

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

V rámci decentralizovaného postupu byla dne 31. srpna 2020 předložena žádost pro přípravky Daruph a Anafezyn a související názvy, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, potahované tablety.

Právním základem, na jehož základě byla žádost podána, je: čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

Žádost byla předložena referenčnímu členskému státu: Švédsku a dotčeným členskými státy: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01–06/DC) a pro duplicitní žádost DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01–06/DC).

Referenčním léčivým přípravkem je přípravek Sprycel (monohydrát dasatinibu), který je v Evropě registrován od roku 2006.

Decentralizovaný postup (SE/H/2098/01–06/DC) a (SE/H/2099/01–06/DC) byl zahájen dne 29. října 2020.

Závažné otázky týkající se bezpečnosti, bioekvivalence / biologické dostupnosti, na které poukázaly IT a DE, byly 210. den stále nevyřešeny, Švédsko tudíž dne 21. října 2021 předložilo danou záležitost podle čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh). Dne 24. října 2021 byl zahájen 60denní postup skupiny CMDh.

60. den postupu skupiny CMDh připadl na 22. prosince 2021, a jelikož nebylo dosaženo shody, byla záležitost předložena výboru CHMP.

Referenční členský stát Švédsko proto dne 23. prosince 2021 iniciovalo předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES s následnou revizí dne 14. ledna 2022. IT, DE a SK vznesly námitky týkající se nedostatečné bioekvivalence v souladu s pokyny pro konkrétní přípravek, rozdílů ve upozorněních v porovnání s referenčním přípravkem týkajících se souběžného užívání inhibitorů protonové pumpy (PPI) a antagonistů histaminových H₂ receptorů a možného rizika chyb v medikaci spojeného s těmito přípravky. Tyto vznesené otázky byly považovány za možné závažné riziko pro veřejné zdraví.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

V rámci postupu přezkoumání byly vzneseny tři otázky týkající se: 1) dalšího odůvodnění ekvivalence požadovaného léčivého přípravku, pro který byla podána žádost, s referenčním léčivým přípravkem; 2) možného rizika chyb v medikaci a jejich vliv na poměr přínosů a rizik; 3) rozdílu v upozorněních na souběžné užívání PPI / antagonistů H₂ receptorů v porovnání s upozorněními uvedenými u referenčního léčivého přípravku.

Pokud jde o první bod, výbor CHMP projednal **studie 744/19 a 753/19** předložené žadatelem na podporu hybridní žádosti pro přípravky Daruph/Anafezyn:

- Ve **studii 744/19**, v níž byla porovnávána snížená síla testovaného přípravku s referenčním přípravkem ve stavu nalačno, byla splněna standardní kritéria bioekvivalence. Vzhledem k nižšímu vlivu žaludečního pH na biologickou dostupnost testovaného přípravku měl výběr subjektů s normálním obsahem kyseliny chlorovodíkové v žaludku standardizovat podmínky studie. To je pro výbor CHMP přijatelné, protože dopad hypochlorhydrie byl náležitě charakterizován a protože u testovaného přípravku je v porovnání s referenčním přípravkem méně pravděpodobné, že se sníží jeho absorpce.
- Nižší vliv stravy byl v porovnání s referenčním přípravkem pozorován ve srovnávací **studii 753/19** ve stavu po jídle. Absorpce přípravků Daruph/Anafezyn zůstala po jídle a nalačno

v rozsahu absorpce referenčního přípravku. Vzhledem k tomu, že se jedná o hybridní přípravek, přísná kritéria bioekvivalence pro studii prováděnou po jídle nejsou vyžadována. Postačuje, aby expozice po jídle byla v rozmezí pozorovaném u referenčního přípravku, pokud je podáván s jídlem nebo bez něj.

Byla konzultována pracovní skupina pro farmakokinetiku (PKWP), která dospěla k závěru, že systémová expozice přípravků Daruph/Anafezyn je dostatečně charakterizována a porovnávána s expozicí referenčního přípravku Sprycel (úměrnost dávky, vliv stravy a odpovědnost za interakci s inhibitory protonové pumpy). Závěrem lze říci, že přípravky, jichž se žádost týká, vykazují konzistentnější systémovou expozici při absenci a přítomnosti inhibitorů protonové pumpy.

Celkově výbor CHMP dospěl k závěru, že ekvivalence přípravků Daruph/Anafezyn s referenčním přípravkem byla prokázána.

Pokud jde o druhý bod, výbor CHMP uznal možné riziko chyb v medikaci, neboť přípravky Daruph/Anafezyn mají v porovnání s jinými schválenými přípravky obsahujícími dasatinib odlišné dávkování. V případě převedení (ačkoli se nedoporučuje) si musí být zdravotníci pracovníci vědomi toho, jak dávky přípravků Daruph/Anafezyn odpovídají dávkám jiných schválených přípravků obsahujících dasatinib. Za účelem vyřešení tohoto problému a možných klinických důsledků navrhl žadatel běžná opatření k minimalizaci rizik (jedinečný název přípravku, upozornění v bodech 4.2 a 4.4 souhrnu údajů o přípravku, upozornění na vnějším obalu) a další opatření k minimalizaci rizik (vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky). Opatření k minimalizaci rizik se zaměřují na řešení možného rizika chyby v medikaci na všech úrovních: předepisování (jedinečný název přípravku, souhrn údajů o přípravku, příručka pro předepisující lékaře), výdej (jedinečný název přípravku, vnější obal, souhrn údajů o přípravku, příručka pro farmaceuty) a podávání (jedinečný název přípravku, vnější obal, příbalová informace). Navrhovaná opatření k minimalizaci rizik a sledování účinnosti těchto opatření po uvedení přípravku na trh prostřednictvím pravidelných zpráv PSUR považuje výbor CHMP za přijatelná.

V posledním bodě se souběžné užívání antagonistů PPI/H2 s referenčním přípravkem vzhledem k riziku snížené expozice dasatinibu nedoporučuje. Nicméně **studie interakce 754/19** přípravků Daruph/Anafezyn s omeprazolem naznačuje snížení průměrné změny expozice dasatinibu maximálně o 20 %. Rozsah tohoto poklesu je ve stejném rozmezí jako interakce s dexamethasonem, což bylo u referenčního přípravku považováno za „pravděpodobně klinicky nevýznamné“. Výbor CHMP proto souhlasil s žadatelem, že výsledky **studie 754/19** spolu s odůvodněním založeným na extrapolaci podporují změnu upozornění v porovnání s referenčním přípravkem pro souběžné použití s PPI / antagonisty H2 v souvislosti s rizikem snížené expozice dasatinibu prostřednictvím zařazení výsledků **studie 754/19** do bodu 4.5 souhrnu údajů o přípravku a možnosti souběžného podávání do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku.

Závěrem výbor CHMP uznal možné riziko chyb v medikaci přípravků Daruph/Anafezyn i běžná a další navrhovaná opatření k minimalizaci rizik. Výbor CHMP dále vzal v úvahu potenciální výhodné farmakokinetické vlastnosti přípravků Daruph/Anafezyn v klinickém kontextu CML/AML u pacientů vyžadujících souběžnou léčbu PPI / blokátory H2. Výbor CHMP celkově usoudil, že poměr přínosů a rizik je příznivý.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,

- výbor zvážil veškeré údaje předložené a prezentované žadatelem formou ústního vysvětlení v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálních závažných rizik pro veřejné zdraví,
- výbor usoudil, že výsledky srovnávacích studií biologické dostupnosti ve stavu nalačno a po jídle jsou dostatečné ke stanovení ekvivalence s referenčním léčivým přípravkem,
- výbor byl toho názoru, že možné riziko chyby v medikaci je dostatečně řešeno prostřednictvím opatření k minimalizaci rizik spočívajících v jedinečném názvu přípravku, v upozorněních na vnějším obalu, v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci a dále v pokynech pro zdravotnické pracovníky.
- výbor usoudil, že výsledky studie lékových interakcí s omeprazolem a jejich extrapolace na další PPI a antagonisty H₂ jsou, pokud jde o souběžné užívání PPI a antagonistů H₂, dostatečným důkazem na podporu rozdílů ve upozorněních v porovnání s referenčním přípravkem.

Výbor se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravků Daruph a Anafezyn a souvisejících názvů je příznivý, a doporučuje proto udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.