

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 31 Αυγούστου 2020 υποβλήθηκε αίτηση στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Daruph και Anafezyh και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Η νομική βάση βάσει της οποίας υποβλήθηκε η αίτηση είναι: Άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK.

Η αίτηση υποβλήθηκε στο κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ): τη Σουηδία και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (ΕΚΜ): τη Γερμανία, την Ουγγαρία, την Ιταλία, την Πολωνία, τη Ρουμανία, τη Σλοβακία (SE/H/2098/01-06/DC) και για την αίτηση αντιγράφου τη Γερμανία, τη Γαλλία, την Ιρλανδία, την Πορτογαλία (SE/H/2099/01-06/DC).

Το φάρμακο αναφοράς (RefMP) είναι το Sprycel (μονοϋδρική δασατινίμμη), το οποίο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη από το 2006.

Η αποκεντρωμένη διαδικασία (SE/H/2098/01-06/DC) και (SE/H/2099/01-06/DC) ξεκίνησε στις 29 Οκτωβρίου 2020.

Την ημέρα 210 της διαδικασίας, τα μείζονα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια, τη βιοϊσοδυναμία/βιοδιαθεσιμότητα που είχαν εγείρει η Ιταλία και η Γερμανία παρέμειναν ανεπίλυτα. Ως εκ τούτου, στις 21 Οκτωβρίου 2021, η Σουηδία παρέπεμψε τη διαδικασία στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK. Στις 24 Οκτωβρίου 2021 κινήθηκε η διαδικασία 60 ημερών της CMDh.

Στις 22 Δεκεμβρίου 2021, την ημέρα 60 της διαδικασίας της CMDh, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) καθώς δεν κατέστη δυνατή η επίτευξη συμφωνίας.

Ως εκ τούτου, στις 23 Δεκεμβρίου 2021 το κράτος μέλος αναφοράς, η Σουηδία κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK με επακόλουθη επανεξέταση στις 14 Ιανουαρίου 2022. Η Ιταλία, η Γερμανία και η Σλοβακία διατύπωσαν ενστάσεις σε σχέση με την έλλειψη βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που ισχύουν για το συγκεκριμένο προϊόν, τις διαφορές στις προειδοποιήσεις σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς όσον αφορά την ταυτόχρονη χρήση αποκλειστών αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) και ανταγωνιστών ισταμίνης-2 (H2), καθώς και τον δυνητικό κίνδυνο εσφαλμένης αγωγής που συνδέεται με τα προϊόντα. Τα ζητήματα που τέθηκαν θεωρήθηκαν ότι αποτελούν σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Τα ζητήματα που τέθηκαν κατά τη διαδικασία παραπομπής ήταν τρία και αφορούσαν: 1) την περαιτέρω αιτιολόγηση της σύνδεσης του φαρμάκου για το οποίο υποβλήθηκε αίτηση με το απαιτούμενο φάρμακο αναφοράς· 2) τον δυνητικό κίνδυνο λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής και την επίδρασή του στη σχέση οφέλους-κινδύνου· 3) τη διαφορά στις προειδοποιήσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ΑΑΠ/ανταγωνιστών H2 σε σύγκριση με τις προειδοποιήσεις που αναφέρονται για το φάρμακο αναφοράς.

Όσον αφορά το πρώτο σημείο, η CHMP συζήτησε τις **μελέτες 744/19** και **753/19** που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα προς υποστήριξη της υβριδικής αίτησης για το Daruph/Anafezyh:

- Στη **μελέτη 744/19**, στην οποία η μειωμένη περιεκτικότητα του υπό δοκιμή προϊόντος συγκρίθηκε με το προϊόν αναφοράς σε κατάσταση νηστείας, πληρούνταν τα συνήθη κριτήρια βιοϊσοδυναμίας. Η επιλογή ατόμων με φυσιολογικές τιμές γαστρικού υδροχλωρικού οξέος είχε ως στόχο την τυποποίηση των συνθηκών της μελέτης, δεδομένης της μικρότερης επίδρασης του γαστρικού pH στη βιοδιαθεσιμότητα του υπό δοκιμή προϊόντος. Αυτό είναι αποδεκτό από την

CHMP, καθώς η επίδραση της υποχλωρυδρίας είναι κατάλληλα χαρακτηρισμένη και το υπό δοκιμή προϊόν είναι λιγότερο πιθανό να έχει μειώσει την απορρόφηση σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς.

- Στη συγκριτική **μελέτη 753/19** παρατηρήθηκε, υπό συνθήκες σίτισης, μικρότερη επίδραση της τροφής σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς. Η απορρόφηση του Daruph/Anafezyn παρέμεινε σε επίπεδα μεταξύ του βαθμού απορρόφησης του προϊόντος αναφοράς υπό συνθήκες σίτισης και του βαθμού απορρόφησης σε κατάσταση νηστείας. Δεδομένου ότι πρόκειται για υβριδικό προϊόν, δεν απαιτούνται αυστηρά κριτήρια βιοϊσοδυναμίας για τη μελέτη υπό συνθήκες σίτισης. Αρκεί η έκθεση υπό συνθήκες σίτισης να κυμαίνεται εντός του εύρους τιμών που παρατηρείται με το προϊόν αναφοράς, όταν αυτό χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Ζητήθηκε η γνώμη της ομάδας εργασίας φαρμακοκινητικής (PKWP), η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συστηματική έκθεση του Daruph/Anafezyn έχει χαρακτηριστεί επαρκώς και έχει συγκριθεί επαρκώς με τη συστηματική έκθεση του προϊόντος αναφοράς Sprycel (αναλογικότητα δόσης, επίδραση τροφής και ευθύνη αλληλεπίδρασης με ΑΑΠ) ώστε να συναχθεί το συμπέρασμα ότι τα προϊόντα για τα οποία υποβλήθηκε αίτηση παρουσιάζουν πιο συνεπή συστηματική έκθεση κατά την απουσία και την παρουσία ΑΑΠ.

Συνολικά, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σύνδεση του Daruph/Anafezyn με το προϊόν αναφοράς είναι τεκμηριωμένη.

Όσον αφορά το δεύτερο σημείο, δεδομένου ότι το Daruph/Anafezyn χρησιμοποιεί διαφορετικές δόσεις σε σύγκριση με τα άλλα εγκεκριμένα προϊόντα δασατινίμης, η CHMP αναγνώρισε την ύπαρξη δυνητικού κινδύνου λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής. Πράγματι, σε περίπτωση αλλαγής αγωγής (αν και δεν συνιστάται), οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να γνωρίζουν την αντιστοιχία των δόσεων μεταξύ του Daruph/Anafezyn και άλλων εγκεκριμένων προϊόντων δασατινίμης. Για να αντιμετωπίσει αυτήν την ανησυχία και τις πιθανές κλινικές συνέπειες, ο αιτών πρότεινε συνήθη μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου [ενιαία ονομασία προϊόντος, προειδοποιήσεις στις παραγράφους 4.2 και 4.4 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), προειδοποίηση στην εξωτερική συσκευασία] και πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου (εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας). Τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου αποσκοπούν στην αντιμετώπιση του δυνητικού κινδύνου λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής σε όλα τα επίπεδα: συνταγογράφηση (ενιαία ονομασία προϊόντος, ΠΧΠ, οδηγός για επαγγελματίες του τομέα της υγείας που απευθύνεται στους συνταγογραφούντες γιατρούς), διάθεση (ενιαία ονομασία προϊόντος, εξωτερική συσκευασία, ΠΧΠ, οδηγός για επαγγελματίες του τομέα της υγείας που απευθύνεται σε φαρμακοποιούς) και χορήγηση (ενιαία ονομασία προϊόντος, εξωτερική συσκευασία, φύλλο οδηγιών χρήσης). Τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου και η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των εν λόγω μέτρων μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, μέσω περιοδικής αναφοράς στις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ), θεωρούνται αποδεκτά από τη CHMP.

Όσον αφορά το τελευταίο σημείο, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ΑΑΠ/ανταγωνιστών H2 με το προϊόν αναφοράς λόγω του κινδύνου μειωμένης έκθεσης στη δασατινίμη. Ωστόσο, από τη **μελέτη αλληλεπίδρασης 754/19** του Daruph/Anafezyn με την ομεπραζόλη προκύπτει μειωμένη μέση μεταβολή της έκθεσης στη δασατινίμη της τάξης του 20 % κατά ανώτατο όριο. Το μέγεθος της μείωσης κυμαίνεται στο ίδιο εύρος με την αλληλεπίδραση με τη δεξαμεθαζόνη, η οποία θεωρήθηκε «πιθανώς μη κλινικά σημαντική» για το προϊόν αναφοράς. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε με τον αιτούντα ότι τα αποτελέσματα της **μελέτης 754/19** σε συνδυασμό με την αιτιολόγηση βάσει παρέκτασης υποστηρίζουν την αλλαγή των προειδοποιήσεων σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς όσον αφορά την ταυτόχρονη χρήση με ΑΑΠ/ανταγωνιστές H2 η οποία σχετίζεται με τον κίνδυνο μειωμένης έκθεσης στη δασατινίμη, μέσω της συμπερίληψης των αποτελεσμάτων της **μελέτης 754/19** στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ και της πιθανότητας ταυτόχρονης χορήγησης στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ.

Εν κατακλείδι, η CHMP αναγνώρισε τον δυνητικό κίνδυνο λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής με το Darunavir/Anafazone, καθώς και τα συνήθη και πρόσθετα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Επιπλέον, η CHMP έλαβε υπόψη τα δυνητικά επωφελή φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του Darunavir/Anafazone στο κλινικό πλαίσιο της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) / οξείας μυελογενούς λευχαιμίας(ΟΜΛ), για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη θεραπεία με ΑΑΠ/αποκλειστές Η2. Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν και παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο προφορικής επεξήγησης από τον αιτούντα σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν ως προς τους σοβαρούς δυνητικούς κινδύνους για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα αποτελέσματα των συγκριτικών μελετών βιοδιαθεσιμότητας σε κατάσταση νηστείας και υπό συνθήκες σίτισης είναι επαρκή για την τεκμηρίωση της σύνδεσης με το φάρμακο αναφοράς.
- Η επιτροπή διατύπωσε την άποψη ότι ο δυνητικός κίνδυνος λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής αντιμετωπίζεται επαρκώς μέσω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, τα οποία συνίστανται στην ενιαία ονομασία προϊόντος, στις προειδοποιήσεις στην εξωτερική συσκευασία, στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, καθώς και στον επαγγελματικό οδηγό για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης αλληλεπίδρασης φαρμάκων με ομεπραζόλη και η παρέκτασή τους σε άλλους ΑΑΠ και ανταγωνιστές Η2 αποτελούν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για την τεκμηρίωση των διαφορών στις προειδοποιήσεις σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς όσον αφορά την ταυτόχρονη χρήση ΑΑΠ και ανταγωνιστών Η2.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Darunavir και Anafazone και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας(-ών) κυκλοφορίας για τα φάρμακα που αναφέρονται στο παράρτημα Ι της γνώμης της CHMP. Οι πληροφορίες προϊόντος παραμένουν σύμφωνα με την τελική έκδοση που διαμορφώθηκε κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρεται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης της CHMP.