

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

31. augustil 2020 esitati detsentraliseeritud menetluse raames taotlus Daruphi ja Anafezyny ning sarnaste nimetuste (16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, õhukese polümeerikattega tabletid) kohta.

Taotluse esitamise õiguslik alus on järgmine: direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõige 3.

Taotlus esitati viiteliikmesriigile Rootsi ja järgmistele asjaomastele liikmesriikidele: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01–06/DC) ja topelttaotluseks DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01–06/DC).

Võrdlusravim on Sprycel (dasatiniib monohüdraadina), millel on Euroopas müügiluba alates 2006. aastast.

Detsentraliseeritud menetlus (SE/H/2098/01–06/DC) ja (SE/H/2099/01–06/DC) algas 29. oktoobril 2020.

Menetluse 210. päevaks olid Itaalia ja Saksamaa poolt tõstatatud olulised ohutuse ning bioekvivalentsuse ja biosaadavusega seotud probleemid lahendamata, mistõttu tegi Rootsi 21. oktoobril 2021 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 1 kohase esildise inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale. Koordineerimisrühma 60-päevane menetlus algas 24. oktoobril 2021.

Et menetluse 60. päevaks (22. detsember 2021) ei suudetud kokkulepet saavutada, suunati menetlus edasi inimravimite komiteele.

Seetõttu algatas viiteliikmesriik Rootsi 23. detsembril 2021 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohase esildismenetluse, mis vaadati seejärel läbi 14. jaanuaril 2022. Itaalia, Saksamaa ja Slovakkia esitasid vastuväiteid bioekvivalentsuse puudumise kohta vastavalt ravimi bioekvivalentsuse juhisele, prootonpumba inhibiitorite ja histamiin-2 (H2) antagonistide samaaegse kasutamisega seotud hoiatuste kohta, mis erinevad võrdlusravimi hoiatustest, ning ravimitega seotud võimalike ravimivigade riski kohta. Tõstatud teemasid peeti võimalikuks suureks riskiks rahvatervisele.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Esildismenetluses tõstatati kolm teemat: 1) täiendavalt põhjendada taotletava ravimi seostatavust nõutava võrdlusravimiga; 2) ravimivigade võimalik risk ning selle mõju kasulikkuse ja riski suhtele; 3) prootonpumba inhibiitorite ja H2-antagonistide samaaegse kasutamisega seotud hoiatuste erinevus võrdlusravimi puhul loetletud hoiatustest.

Esimese punktiga seoses arutas inimravimite komitee **uuringuid 744/19 ja 753/19**, mille taotleja esitas Daruphi/Anafezyny hübriidtaotluse toetuseks:

- **Uuringus 744/19**, milles uuritava ravimi vähendatud tugevust võrreldi võrdlusravimiga tühja kõhu tingimustes, olid täidetud bioekvivalentsuse standardkriteeriumid. Uuringutingimuste standardimiseks valiti normokloorhüüdrilised osalejad, kuna mao pH avaldab väiksemat mõju uuritava ravimi biosaadavusele. Inimravimite komiteele on see vastuvõetav, sest hüpokloorhüüdria mõju on asjakohaselt iseloomustatud ja uuritava ravimi madalam süsteemne imendumine võrreldes võrdlusravimiga on vähem tõenäoline.
- **Võrdlusuuringus 753/19** täheldati täis kõhu tingimustes võrdlusravimiga võrreldes toidu väiksemat mõju. Daruphi/Anafezyny süsteemne imendumine jäi võrdlusravimi täis ja tühja kõhu tingimustes imendumise ulatuse sisse. Et tegemist on hübriidravimiga, ei ole täis kõhu tingimustes toimuva uuringu jaoks vaja rangeid bioekvivalentsuse kriteeriume; piisab sellest,

kui ekspositsioon jääb täis kõhu tingimustes võrdlusravimi puhul täheldatud vahemikku koos toiduga või ilma toiduta manustamisel.

Konsulteriti farmakokineetika töörühmaga, kes leidis, et Daruphi/Anafezini süsteemset kokkupuudet on piisavalt iseloomustatud ja võrreldud võrdlusravimi Spryceli süsteemse kokkupuutega (annuse proportsionaalsus, toidu mõju ja prootonpumba inhibiitorite koostoime risk), ning jõuti järeldusele, et taotletavad ravimid eksponeerivad prootonpumba inhibiitorite puudumisel ja olemasolul järjepidevamat süsteemset kokkupuudet.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et Daruphi/Anafezini seostatavus võrdlusravimiga on tõestatud.

Teise punktiga seoses, kuna Daruphi/Anafezini kasutab muude heakskiidetud dasatiniibi sisaldavate ravimitega võrreldes teistsuguseid annuseid, tunnistas inimravimite komitee võimalikku ravimivigade tekkimise riski. Teisele ravimile ülemineku korral (kuigi seda ei soovitata) peavad tervishoiutöötajad aru saama Daruphi/Anafezini ja muude heakskiidetud dasatiniibi sisaldavate ravimite annuste vastavusest. Antud probleemi ja võimalike kliiniliste tagajärgede lahendamiseks pakkus taotleja välja rutiinsed riskivähendusmeetmed (ravimi kordumatu nimetus, ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud hoiatused, välispakendi hoiatus) ning täiendavad riskivähendusmeetmed (tervishoiutöötajatele suunatud teabematerjal). Meetmete eesmärk on vähendada ravimivigade võimalikku riski kõigil tasemetel: ravimi määramine (ravimi ainulaadne nimetus, ravimi omaduste kokkuvõtte, tervishoiutöötajate juhend arstidele), väljastamine (ravimi ainulaadne nimetus, välispakend, ravimi omaduste kokkuvõtte, tervishoiutöötajate juhend farmatseutidele) ja manustamine (ravimi kordumatu nimetus, välispakend, pakendi infoleht). Inimravimite komitee peab kavandatud riskivähendusmeetmeid ja nende meetmete efektiivsuse turustamisjärgset jälgimist perioodilistes ohutusaruannete kaudu vastuvõetavaks.

Viimase punktiga seoses, samaaegselt võrdlusravimiga ei ole soovitatav kasutada prootonpumba inhibiitoreid ega H₂-antagoniste, kuna esineb risk, et see võib vähendada dasatiniibi ekspositsiooni. Samas näitab Daruphi/Anafezini koostoime **uuringu 754/19** omeprasooliga, et dasatiniibi vähenenud keskmise ekspositsiooni muutus on maksimaalselt 20%. Vähenemise ulatus on samas vahemikus kui koostoime deksametasooniga, mida peeti võrdlusravimi puhul tõenäoliselt kliiniliselt ebaoluliseks. Seetõttu nõustus inimravimite komitee taotlejaga, et **uuringu 754/19** tulemused koos ekstrapoleerimisel põhineva põhjendusega toetavad prootonpumba inhibiitorite või H₂ samaaegse kasutamisega seotud hoiatuste muutmist võrreldes võrdlusravimiga seoses dasatiniibi vähenenud ekspositsiooni riskiga, lisades **uuringu 754/19** tulemused ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 ja samaaegse manustamise võimaluse kokkuvõtte lõiku 4.4.

Kokkuvõttes kinnitab inimravimite komitee Daruphi/Anafezini ravimivigade võimalikku riski ning tavapäraseid ja täiendavaid kavandatud riskivähendusmeetmeid. Lisaks võttis inimravimite komitee arvesse Daruphi/Anafezini võimalikke soodsaid farmakokineetilisi omadusi patsientidele, kes kroonilise või ägeda müeloidse leukeemia kliinilises kontekstis vajavad samaaegset ravi prootonpumba inhibiitorite või H₂-blokaatoritega. Inimravimite komitee leidis, et kokkuvõttes on kasulikkuse ja riski suhe positiivne.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee võttis arvesse kõiki taotleja kirjalikult ja suulises selgituses esitatud andmeid seoses vastuväidetega, et võib tekkida suur risk rahvatervisele;

- komitee leidis, et tühja ja täis kõhu tingimustes läbi viidud biosaadavuse võrdlusuuringute tulemused on piisavad seostatavuse loomiseks võrdlusravimiga;
- komitee oli arvamisel, et ravimivea tekkimise võimalikku riski on piisavalt vähendatud riskivähendusmeetmetega, mille hulka kuuluvad ravimi unikaalne nimetus, välispakendil olevad hoiatused, ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht ning lisaks tervishoiutöötajatele suunatud juhend;
- komitee leidis, et omeprasooliga läbi viidud koostoimete uuringu tulemused ja nende ekstrapoleerimine teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H2-antagonistidele on piisavad tõendid, et toetada prootonpumba inhibiitorite ja H2-antagonistide samaaegse kasutamisega seotud hoiatuste erinevust võrdlusravimi hoiatustest.

Seetõttu on komitee arvamisel, et Daruphi ja Anafezini ning sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda müügiload inimravimite komitee arvamuse I lisas loetletud ravimitele. Ravimiteave jääb samaks kui koordineerimisrühma menetluse ajal kokku lepitud lõppversioonis, nagu märgitakse inimravimite komitee arvamuse III lisas.