

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Hakemus, jonka kohteena ovat Daruph ja Anafezyn ja muut kauppanimet 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg kalvopäällysteinen tabletti, toimitettiin hajautettua menettelyä varten 31. elokuuta 2020.

Hakemuksen toimittamisen oikeusperusta on direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohta.

Hakemus toimitettiin viitejäsenvaltiolle (RMS), joka on Ruotsi, ja asianomaisille jäsenvaltioille (CMS), jotka ovat Saksa, Unkari, Italia, Puola, Romania ja Slovakia (SE/H/2098/01–06/DC) ja rinnakaishakemuksessa Saksa, Ranska, Irlanti ja Portugali (SE/H/2099/01–06/DC).

Viitevalmiste (RefMP) on Sprycel (dasatinibimonohydraatti), jolla on ollut myyntilupa Euroopassa vuodesta 2006.

Hajautettu menettely (SE/H/2098/01–06/DC ja SE/H/2099/01–06/DC) aloitettiin 29. lokakuuta 2020.

Koska Italian ja Saksan esille ottamat turvallisuutta, biologista samanarvoisuutta ja biologista hyötyosuutta koskevat keskeiset kysymykset olivat yhä ratkaisematta 210. päivänä, Ruotsi siirsi 21. lokakuuta 2021 asian käsittelyn ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden tunnustamismenettelyn ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh) direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 1 kohdan mukaisesti. CMDh:n 60 vuorokauden mittainen menettely aloitettiin 24. lokakuuta 2021.

CMDh:n menettelyn 60. päivä oli 22. joulukuuta 2021. Koska yksimielisyyteen ei ollut päästy, asian käsittely siirrettiin lääkevalmistekomitealle (CHMP).

Tämän vuoksi viitejäsenvaltio Ruotsi esitti direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntopyynnön 23. joulukuuta 2021. Pyyntöä tarkistettiin 14. tammikuuta 2022. Italia, Saksa ja Slovakia esittivät vastalauseita, jotka liittyivät seuraaviin seikkoihin: valmistekohtaisen ohjeen mukaisen biologisen samanarvoisuuden puuttuminen, samanaikaista protonipumpun estäjien (PPI-valmisteiden) ja histamiini-2 (H2) -salpaajien käyttöä koskevien varoitusten erot suhteessa viitevalmisteen varoituksiin ja valmisteisiin liittyvä mahdollinen lääkityspoikkeamien riski. Näiden esille otettujen seikkojen katsottiin muodostavan mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Lausuntopyyntömenettelyssä otettiin esille kolme seikkaa, jotka koskivat seuraavia aiheita: 1) hakemuksen kohteena olevan lääkevalmisteen ja viitevalmisteen rinnastuksen perusteleminen tarkemmin, 2) mahdollinen lääkityspoikkeamien riski ja sen vaikutus hyöty-riskisuhteeseen ja 3) samanaikaista protonipumpun estäjien tai H2-salpaajien käyttöä koskevien varoitusten erilaisuus suhteessa viitevalmisteen varoituksiin.

Ensimmäistä kohtaa käsitellessään lääkevalmistekomitea tarkasteli **tutkimuksia 744/19 ja 753/19**, jotka hakija oli toimittanut Daruph/Anafezyn-hybridihakemuksen tueksi:

- **Tutkimuksessa 744/19**, jossa tutkimusvalmisteen pienempää vahvuutta verrattiin viitevalmisteeseen ja valmisteet otettiin tyhjään mahaan, biologisen samanarvoisuuden vakiokriteerit täyttyivät. Tutkimusolosuhteiden yhtenäistämiseksi oli valittu tutkimushenkilöitä, joiden mahalaukun happamuus oli normaali, koska mahalaukun pH-arvon oletettiin vaikuttavan tällöin vähemmän tutkimusvalmisteen biologiseen hyötyosuuteen. Lääkevalmistekomitean mielestä tämä on hyväksyttävää, koska mahalaukun vähähappoisuuden vaikutusta on luonnehdittu asianmukaisesti eikä testivalmiste todennäköisesti imeydy viitevalmistetta huonommin.

- Vertailevassa **tutkimuksessa 753/19** havaittiin ruoan vaikuttavan vähemmän kuin viitevalmisteeseen, kun valmisteet annettiin ruoan yhteydessä. Daruph/Anafezyn-valmisteen imeytymistulos pysytteli ruoan yhteydessä otetun viitevalmisteen ja tyhjään mahaan otetun viitevalmisteen imeytymistulosten välissä. Koska kyseessä on hybridivalmiste, tiukkoja biologisen samanarvoisuuden kriteerejä ei vaadita tutkimukselta, jossa valmisteet otetaan ruoan yhteydessä. Riittää, että ruoan yhteydessä otetun valmisteen altistustulos on ruoan yhteydessä otetun viitevalmisteen ja tyhjään mahaan otetun viitevalmisteen altistustulosten välissä.

Neuvoa kysyttiin farmakokinetiikan työryhmältä (PKWP). Työryhmä katsoi, että systeemistä altistumista Daruph/Anafezyn-valmisteelle on luonnehdittu ja vertailtu Sprycel-viitevalmisteen vastaaviin tietoihin (annossuhteet, ruoan vaikutus ja todennäköisyys yhteisvaikutukselle protonipumpun estäjien kanssa) riittävästi, jotta voidaan tehdä seuraava johtopäätös: hakemuksen kohteena olevia valmisteita käytettäessä systeeminen altistuminen on yhdenmukaisempaa protonipumpun estäjien poissa ollessa ja läsnä ollessa.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, että Daruph/Anafezyn-valmisteen ja viitevalmisteen välinen yhteys on osoitettu.

Toista kohtaa käsitellessään lääkevalmistekomitea totesi, että koska Daruph/Anafezyn-valmisteen annostus poikkeaa muiden hyväksyttyjen dasatinibivalmisteiden annostuksesta, mahdollinen lääkityspoikkeamisen riski on olemassa. Jos lääkettä vaihdetaan (mikä ei tosin ole suositeltavaa), terveydenhuollon ammattilaisten on ymmärrettävä, miten Daruph/Anafezyn-valmisteen ja muiden hyväksyttyjen dasatinibivalmisteiden annostukset vastaavat toisiaan. Tämän huolenaiheen ja mahdollisten kliinisten seurausten vuoksi hakija ehdotti tavanomaisia riskienminimointitoimia (yksilöllinen valmistenimi ja varoitukset valmisteyhteenvedon kohdissa 4.2 ja 4.4 sekä ulkopakkauksessa) ja täydentäviä riskienminimointitoimia (terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut koulutusmateriaalit). Näillä minimointitoimilla pyritään huomioimaan mahdollinen lääkityspoikkeaman riski kaikilla tasoilla: lääkettä määrättäessä (yksilöllinen valmistenimi, valmisteyhteenvedo ja lääkettä määrääville lääkäreille tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisten opas), lääkettä annosteltaessa (yksilöllinen valmistenimi, ulkopakkaus, valmisteyhteenvedo ja farmaseuteille tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisten opas) sekä lääkettä annettaessa (yksilöllinen valmistenimi, ulkopakkaus ja pakkausseloste). Lääkevalmistekomitea hyväksyy ehdotetut riskienminimointitoimet ja niiden tehokkuuden seuraamisen määräaikaissa turvallisuuskatsauksissa (PSUR) esitettävien raporttien avulla valmisteen markkinoille saattamisen jälkeen.

Viimeinen kohta koski sitä, että protonipumpun estäjiä ja H₂-salpaajia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti viitevalmisteen kanssa, koska niihin liittyy dasatinibialtistuksen pienenemisen riski. Daruph/Anafezyn-valmisteen ja omepratsolin yhteisvaikutusta koskevan tutkimuksen **754/19** tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että dasatinibialtistuksen pienenemisen keskiarvo on enintään 20 %. Samaa suuruusluokkaa olevan pienenemisen aiheuttaa viitevalmisteen yhteisvaikutus deksametasonin kanssa, ja sen arvioitiin olevan ”todennäköisesti ei kliinisesti merkitsevä”. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea oli yhtä mieltä hakijan kanssa seuraavasta: **Tutkimuksen 754/19** tulokset yhdessä ekstrapolointiin pohjautuvien perustelujen kanssa tukevat varoitusten muuttamista siten, että ne poikkeavat viitevalmisteen varoituksista. Muutos koskee samanaikaista protonipumpun estäjien tai H₂-salpaajien käyttöä, johon liittyy dasatinibialtistuksen pienenemisen riski. Muutos toteutetaan lisäämällä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 **tutkimuksen 754/19** tulokset ja valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 maininta siitä, että samanaikainen käyttö on mahdollista.

Johtopäätöksenä lääkevalmistekomitea hyväksyi Daruph/Anafezyn-valmisteeseen liittyvän mahdollisen lääkityspoikkeamisen riskin sekä ehdotetut tavanomaiset ja täydentävät riskienminimointitoimet. Lisäksi lääkevalmistekomitea otti huomioon Daruph/Anafezyn-valmisteen mahdolliset suotuisat

farmakokineettiset ominaisuudet kliinisessä ympäristössä, kun hoidetaan kroonista myelooista leukemiaa (KML) tai akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavia potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaista hoitoa protonipumpun estäjillä tai H2-salpaajilla. Lääkevalmistekomitea katsoi, että hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan suotuista.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- komitea tarkasteli direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaista lausuntopyyntöä
- komitea tarkasteli kaikkia hakijan toimittamia ja suullisessa selvityksessä antamia tietoja, jotka liittyivät esitettyihin, mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeviin vastalauseisiin
- komitea katsoi, että tyhjään mahaan tai ruoan yhteydessä otettavien valmisteiden biologista hyötyosuutta koskevien vertailututkimusten tulokset riittävät osoittamaan yhteyden viitevalmisteeseen
- komitean näkemys oli, että mahdollinen lääkityspoikkeaman riski voidaan huomioida riittävästi riskienminimointitoimien avulla, joita ovat yksilöllinen valmistenimi, ulkopakkauksessa, valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa olevat varoitukset sekä terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas
- komitea katsoi, että omepratsolin kanssa ilmenevää yhteisvaikutusta koskevan tutkimuksen tulokset ja kyseisten tulosten ekstrapolointi koskemaan muita protonipumpun estäjiä ja H2-salpaajia muodostavat riittävän näytön sen tueksi, että samanaikaista protonipumpun estäjien ja H2-salpaajien käyttöä koskevat varoitukset voivat poiketa viitevalmisteen vastaavista varoituksista,

komitea katsoo näin ollen, että Daruph- ja Anafezyn-valmisteiden sekä niiden muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on suotuista, ja suosittelee siksi myyntiluvan myöntämistä lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille. Valmistetiedot säilytetään koordinoitiryhmän menettelyn aikana muodostetun lopullisen version mukaisina, kuten on mainittu lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III.