

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Une demande a été soumise dans le cadre de la procédure décentralisée concernant Daruph et Anafezyn et noms associés, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, comprimé pelliculé, le 31 août 2020.

La base juridique en vertu de laquelle la demande a été soumise est la suivante: article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

La demande a été soumise à l'État membre de référence (EMR): la Suède et les États membres concernés (EMC): l'Allemagne, la Hongrie, l'Italie, la Pologne, la Roumanie, la Slovaquie (SE/H/2098/01-06/DC) et pour la demande en double exemplaire l'Allemagne, la France, l'Irlande, le Portugal (SE/H/2099/01-06/DC).

Le médicament de référence (RefMP) est Sprycel (dasatinib monohydraté) autorisé en Europe depuis 2006.

La procédure décentralisée (SE/H/2098/01-06/DC) et (SE/H/2099/01-06/DC) a débuté le 29 octobre 2020.

Au jour 210, des problèmes majeurs de sécurité, de bioéquivalence/biodisponibilité, soulevés par l'Italie et l'Allemagne, n'étaient pas résolus; par conséquent, la procédure a été renvoyée par la Suède le 21 octobre 2021 au groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées - médicaments à usage humain (CMDh) au titre de l'article 29, paragraphe 1, de la directive 2001/83/EC. La procédure de 60 jours des CMDh a été initiée le 24 octobre 2021.

Le 60<sup>e</sup> jour de la procédure des CMDh était le 22 décembre 2021 et, étant donné qu'aucun accord ne pouvait être trouvé, la procédure a été renvoyée au CHMP.

Le 23 décembre 2021, la Suède, en tant qu'EMR, a donc lancé une procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/EC, suivie d'une révision le 14 janvier 2022. L'Italie, l'Allemagne et la Slovaquie ont soulevé des objections concernant le manque de bioéquivalence conformément à la ligne directrice spécifique au produit, les différences dans les mises en garde par rapport au produit de référence concernant l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'antihistaminiques 2 (H2) et le risque potentiel d'erreurs de médication associées aux produits. Ces questions soulevées ont été considérées comme constituant un risque potentiel grave pour la santé publique.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Trois questions ont été soulevées dans le cadre de la procédure de saisine, à savoir: 1) justifier davantage le lien entre le médicament faisant l'objet de la demande et le médicament de référence requis; 2) le risque potentiel d'erreurs de médication et son incidence sur le rapport bénéfice/risque; 3) la différence entre les mises en garde relatives à l'utilisation concomitante d'IPP et d'antihistaminiques H2 et les mises en garde mentionnées pour le médicament de référence.

Concernant le premier point, le CHMP a examiné les **études 744/19** et **753/19** fournies par le demandeur à l'appui de la demande hybride pour Daruph/Anafezyn:

- Dans l'**étude 744/19**, dans laquelle la concentration réduite du produit à tester a été comparée au produit de référence à jeun, les critères de bioéquivalence standard ont été remplis. La sélection de sujets normochlorhydriques visait à normaliser les conditions de l'étude, compte tenu d'une incidence plus faible du pH gastrique sur la biodisponibilité du produit d'essai. Cela est acceptable pour le CHMP étant donné que l'impact de l'hyperchlorhydrie a été

correctement caractérisé et que le produit d'essai est moins susceptible d'avoir une absorption réduite par rapport au produit de référence.

- Un effet alimentaire plus faible que celui du produit de référence a été observé dans l'**étude comparative 753/19** dans des conditions d'alimentation. L'absorption de Daruph/Anafezyn est demeurée entre l'étendue de l'absorption à partir du produit de référence dans des conditions d'alimentation et à jeun. Étant donné qu'il s'agit d'un produit hybride, des critères de bioéquivalence stricts pour l'étude menée avec les aliments ne sont pas requis; il suffit que l'exposition dans des conditions d'alimentation se situe dans les limites observées avec le produit de référence lorsqu'il est administré avec ou sans aliments.

Le PKWP a été consulté et a conclu que l'exposition systémique de Daruph/Anafezyn a été suffisamment caractérisée et comparée à celle du produit de référence Sprycel (proportionnalité de la dose, effet alimentaire et responsabilité liée à l'interaction avec les IPP), pour conclure que les produits demandés présentent une exposition systémique plus cohérente en l'absence et en présence d'IPP.

Dans l'ensemble, le CHMP a conclu que le lien entre Daruph/Anafezyn et le produit de référence est établi.

Concernant le deuxième point, étant donné que Daruph/Anafezyn utilise des doses différentes par rapport aux autres produits dasatinib approuvés, un risque potentiel d'erreurs de médication a été reconnu par le CHMP. En effet, en cas de changement de traitement (bien que non recommandé), la correspondance des doses entre Daruph/Anafezyn et d'autres produits dasatinib approuvés doit être comprise par les professionnels de santé (HCP). Pour répondre à cette préoccupation et aux conséquences cliniques potentielles, le demandeur a proposé des mesures de minimisation des risques de routine (nom unique du produit, mises en garde dans les rubriques 4.2 et 4.4 du résumé des caractéristiques du produit, mises en garde sur l'emballage extérieur) et des mesures de minimisation des risques supplémentaires (matériel éducatif pour les professionnels de santé). Les mesures de minimisation visent à traiter le risque potentiel d'erreur de médication à tous les niveaux: la prescription (nom unique du produit, résumé des caractéristiques du produit, guide destiné aux professionnels de santé pour les médecins prescripteurs), la délivrance (nom unique du produit, emballage extérieur, résumé des caractéristiques du produit, guide destiné aux professionnels de santé pour les pharmaciens) et l'administration (nom unique du produit, emballage extérieur, notice). Les mesures de minimisation des risques proposées et le suivi de l'efficacité de ces mesures après la mise sur le marché au moyen de rapports périodiques dans les PSUR sont considérés comme acceptables par le CHMP.

Concernant le dernier point, l'utilisation concomitante d'IPP et d'antihistaminiques H2 n'est pas recommandée avec le produit de référence en raison d'un risque de diminution de l'exposition au dasatinib. Toutefois, l'**étude 754/19** d'interaction de Daruph/Anafezyn et de l'oméprazole indique une diminution de la variation moyenne de l'exposition à 20 % au maximum de dasatinib. L'ampleur de cette diminution est du même ordre de grandeur que l'interaction avec la dexaméthasone, qui a été jugée «probablement non cliniquement pertinente» pour le produit de référence. Par conséquent, le CHMP a convenu avec le demandeur que les résultats de l'**étude 754/19** ainsi que la justification basée sur l'extrapolation étayant un changement des mises en garde par rapport au produit de référence sur l'utilisation concomitante avec les IPP/H2 liée au risque de réduction de l'exposition au dasatinib par l'inclusion des résultats de la rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit de l'**étude 754/19** et la possibilité d'une administration concomitante dans la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit.

En conclusion, le CHMP a reconnu le risque potentiel d'erreurs de médication de Daruph/Anafezyn, ainsi que les mesures de minimisation des risques de routine et supplémentaires proposées. En outre, le CHMP a pris en considération les caractéristiques pharmacocinétiques potentiellement avantageuses

de Daruph/Anafezyn dans le contexte clinique de la LMC/LAM, pour les patients nécessitant un traitement concomitant par des IPP/antihistaminiques H2. Dans l'ensemble, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque est positif.

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné la totalité des données soumises et présentées par le demandeur lors d'une explication orale en rapport avec les objections soulevées quant à des risques potentiels graves pour la santé publique.
- Le comité a estimé que les résultats des études comparatives de biodisponibilité à jeun et dans des conditions d'alimentation sont suffisants pour établir le lien avec le médicament de référence.
- Le comité était d'avis que le risque potentiel d'erreur de médication est suffisamment pris en compte par les mesures de minimisation des risques, consistant en un nom de produit unique, des mises en garde sur l'emballage extérieur, le résumé des caractéristiques du produit et la notice, en plus du guide destiné aux professionnels de santé.
- Le comité a estimé que les résultats de l'étude d'interaction médicamenteuse avec l'oméprazole et leur extrapolation à d'autres IPP et antagonistes H2 sont des preuves suffisantes pour étayer des différences dans les mises en garde par rapport au produit de référence concernant l'utilisation concomitante d'IPP et d'antagonistes H2.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice-risque de Daruph et Anafezyn et noms associés est favorable et recommande donc l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.