

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Zahtjev je podnesen u okviru decentraliziranog postupka za lijekove Daruph i Anafezyn i pridružena imena, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, filmom obložena tableta dana 31. kolovoza 2020.

Pravna osnova na temelju koje je zahtjev podnesen jest: članak 10. stavak 3. Direktive 2001/83/EZ.

Zahtjev je dostavljen referentnoj državi članici: Švedskoj i predmetnim državama članicama: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01–06/DC) i za ponovljeni zahtjev DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01–06/DC).

Referentni lijek (RefMP) je Sprycel (dasatinib monohidrat) odobren u Europi od 2006.

Decentralizirani postupak (SE/H/2098/01–06/DC) i (SE/H/2099/01–06/DC) započeo je 29. listopada 2020.

Glavna pitanja u pogledu sigurnosti, bioekvivalencije/bioraspoloživosti koja su postavili IT i DE ostala su neriješena 210. dana. Stoga je Švedska 21. listopada 2021. uputila postupak Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) na temelju članka 29. stavka 1. Direktive 2001/83/EC. Postupak CMDh-a u trajanju od 60 dana započeo je 24. listopada 2021.

60. dan CMDh-ova postupka bio je 22. prosinca 2021., a budući da nije postignut dogovor, postupak je upućen Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP).

Referentna država članica Švedska stoga je 23. prosinca 2021. pokrenula postupak upućivanja na temelju članka 29. stavka 4. Direktive 2001/83/EZ, a 14. siječnja 2022. pokrenula je postupak naknadne revizije. IT, DE i SK uložili su prigovore u pogledu nedostatka bioekvivalencije u skladu sa smjernicama specifičnim za lijek, razlika u upozorenjima u usporedbi s referentnim lijekom u pogledu istodobne primjene antagonista inhibitora protonske pumpe (PPI) i histamina 2 (H2) te potencijalnog rizika od medikacijskih pogrešaka povezanih s lijekovima. Zaključeno je da pitanja koja su se pojavila predstavljaju potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

U postupku upućivanja javila su se tri pitanja koja su se odnosila na: 1) dodatno obrazloženje povezivanja lijeka za koji je podnesen zahtjev s traženim referentnim lijekom; 2) potencijalni rizik od medikacijskih pogrešaka i njihov učinak na omjer koristi i rizika; 3) razliku u upozorenjima o istodobnoj primjeni antagonista PPI-ja/H2 u usporedbi s upozorenjima navedenima za referentni lijek.

U pogledu prve točke, CHMP je raspravljao o **ispitivanjima 744/19 i 753/19** koja je podnositelj zahtjeva dostavio kao potporu hibridnom zahtjevu za Daruph/Anafezyn:

- U **ispitivanju 744/19**, u kojem je smanjena jačina ispitivanog lijeka uspoređena s referentnim lijekom primijenjenim natašte, ispunjeni su standardni kriteriji bioekvivalencije. Svrha odabira ispitanika s normalnom razinom klorovodične kiseline bila je standardizacija uvjeta ispitivanja, s obzirom na manji utjecaj želučanog pH-a na bioraspoloživost ispitivanog lijeka. To je prihvatljivo CHMP-u budući da je učinak hipoklorhidrije primjereno utvrđen i budući da je manje vjerojatno da će ispitivani lijek imati smanjenu apsorpciju u usporedbi s referentnim lijekom.
- Manji učinak hrane u usporedbi s referentnim lijekom uočen je u komparativnom **ispitivanju 753/19** u uvjetima sitosti. Apsorpcija lijekova Daruph/Anafezyn ostala je u opsegu apsorpcije iz referentnog lijeka u uvjetima sitosti i natašte. Budući da je riječ o hibridnom lijeku, nisu potrebni strogi kriteriji bioekvivalencije za ispitivanje na bolesnicima koji su uzimali lijek u

uvjetima sitosti; dovoljno je da je izloženost u uvjetima sitosti unutar raspona opaženih s referentnim lijekom kada se primjenjuje s hranom ili bez nje.

Provedeno je savjetovanje s Radnom skupinom za farmakokinetiku (PKWP) te je zaključeno da je sistemska izloženost lijekova Daruph/Anafezyn dovoljno okarakterizirana i uspoređena s izloženošću referentnog lijeka Sprycel (proporcionalnost doze, učinak hrane i odgovornost za interakciju s PPI-jem) kako bi se zaključilo da primijenjeni lijekovi pokazuju dosljedniju sistemska izloženost u odsutnosti i prisutnosti PPI-ja.

Ukupno gledajući, CHMP je zaključio da je utvrđena poveznica između lijekova Daruph/Anafezyn i referentnog lijeka.

U pogledu druge točke, budući da se za lijekove Daruph/Anafezyn primjenjuje različito doziranje u usporedbi s drugim odobrenim lijekovima koji sadrže dasatinib, CHMP je potvrdio mogući rizik od medikacijskih pogrešaka. Doista, u slučaju zamjene (iako se ne preporučuje), zdravstveni radnici trebaju razumjeti podudarnost doza između lijekova Daruph/Anafezyn i drugih odobrenih lijekova koji sadrže dasatinib. Kako bi se riješilo to pitanje i moguće kliničke posljedice, podnositelj zahtjeva predložio je rutinske mjere minimizacije rizika (jedinствeni naziv lijeka, upozorenja u dijelovima 4.2. i 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka, upozorenje na vanjskom pakiranju) i dodatne mjere minimizacije rizika (edukativni materijali za zdravstvene radnike). Mjerama minimizacije rizika nastoji se otkloniti mogući rizik od medikacijske pogreške pri propisivanju lijekova na svim razinama: propisivanje (jedinствeni naziv lijeka, sažetak opisa svojstava lijeka, vodič za zdravstvene radnike namijenjen liječnicima koji propisuju lijekove), izdavanje (jedinствeni naziv lijeka, vanjsko pakiranje, sažetak opisa svojstava lijeka, vodič za zdravstvene radnike namijenjen ljekarnicima) i primjena (jedinствeni naziv lijeka, vanjsko pakiranje, uputa o lijeku). CHMP smatra da su predložene mjere minimizacije rizika i praćenje učinkovitosti tih mjera nakon stavljanja lijeka u promet periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka (PSUR-evima) prihvatljivi.

U pogledu posljednje točke ne preporučuje se istodobna primjena antagonista PPI-ja/H2 s referentnim lijekom zbog rizika od smanjene izloženosti dasatiniba. Međutim, **ispitivanje 754/19** interakcije lijekova Daruph/Anafezyn i omeprazola upućuje na smanjenu promjenu srednje vrijednosti izloženosti od najviše 20 % za dasatinib. Veličina smanjenja u istom je rasponu kao i za interakciju s deksametazonom, koja se smatrala „vjerojatno klinički nerelevantnom“ za referentni lijek. Stoga se CHMP složio s podnositeljem zahtjeva da rezultati **ispitivanja 754/19**, zajedno s obrazloženjem temeljenim na ekstrapolaciji, podržavaju promjenu upozorenja u odnosu na referentni lijek pri istodobnoj primjeni s PPI-jem/H2 u vezi s rizikom od smanjene izloženosti dasatinibu uključivanjem rezultata **ispitivanja 754/19** u dio 4.5. sažetka opisa svojstava lijeka i mogućnosti istodobne primjene u dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka.

Zaključno, CHMP je potvrdio mogući rizik od medikacijskih pogrešaka za lijekove Daruph/Anafezyn, kao i rutinske i dodatne predložene mjere minimizacije rizika. Osim toga, CHMP je uzeo u obzir moguće povoljne farmakokinetičke karakteristike lijekova Daruph/Anafezyn u kliničkom kontekstu KML-a/AML-a u bolesnika kojima je potrebno istodobno liječenje blokatorima PPI-ja/H2. CHMP je općenito smatrao da je omjer koristi i rizika pozitivan.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da,

- Odbor je razmotrio predmet upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.

- Odbor je razmotrio sve dostavljene podatke i podatke iznesene u usmenom obrazloženju podnosioca zahtjeva u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnim ozbiljnim rizicima za javno zdravlje.
- Odbor je smatrao da su rezultati usporednih ispitivanja bioraspoloživosti u uvjetima sitosti i natašte dovoljni za utvrđivanje poveznice s referentnim lijekom.
- Odbor smatra da je potencijalni rizik od medikacijske pogreške u dovoljnoj mjeri riješen mjerama minimizacije rizika koje se sastoje od jedinstvenog naziva lijeka, upozorenja na vanjskom pakiranju, sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku, kao i vodiča za zdravstvene radnike.
- Odbor je smatrao da su rezultati ispitivanja interakcije lijeka s omeprazolom i njihova ekstrapolacija na druge antagoniste PPI-ja i H2 dostatni dokazi koji podupiru razlike u upozorenjima u usporedbi s referentnim lijekom kad je riječ o istodobnoj primjeni antagonista PPI-ja i H2.

Odbor, posljedično, smatra da je omjer koristi i rizika lijekova Daruph i Anafezyn i pridruženih imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova navedenih u Prilogu I. mišljenju CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju neizmijenjene u odnosu na konačnu verziju donesenu tijekom postupka Koordinacijske grupe, kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.