

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2020. augusztus 31-én decentralizált eljárás keretében kérelmet nyújtottak be a Daruph és az Anafezyn, valamint kapcsolódó nevek 16 mg-os, 40 mg-os, 55 mg-os, 63 mg-os, 79 mg-os, 111 mg-os filmtablettái vonatkozásában.

A kérelem benyújtásának jogalapja: a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése.

A kérelmet a referencia-tagállamnak (RMS), Svédországnak nyújtották be, az érintett tagállamok (CMS) pedig a következők voltak: Németország, Magyarország, Olaszország, Lengyelország, Románia, Szlovákia (SE/H/2098/01-06/DC) és az azonos kérelem esetén Németország, Franciaország, Írország, Portugália (SE/H/2099/01-06/DC).

A referencia-gyógyszer (RefMP) a Sprycel (dazatinib-monohidrát), amely 2006 óta engedélyezett Európában.

Az (SE/H/2098/01-06/DC) és (SE/H/2099/01-06/DC) számú decentralizált eljárások 2020. október 29-én kezdődtek.

A 210. napon a biztonságosság, a biológiai egyenértékűség/biohasznosulás vonatkozásában az Olaszország és Németország által felvetett jelentős problémák megoldatlanok maradtak, ezért az eljárást Svédország 2021. október 21-én a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (1) bekezdése alapján a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) – elé terjesztette. A CMDh 60 napos eljárása 2021. október 24-én kezdődött.

Mivel 2021. december 22-ig, a CMDh eljárásának 60. napjáig nem sikerült megállapodásra jutni, az ügyet a CHMP elé terjesztették.

Ezért a referencia-tagállam, Svédország 2021. december 23-án a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést kezdeményezett, majd 2022. január 14-én felülvizsgálatot végeztek. Olaszország, Németország és Szlovákia kifogást emelt a termékspecifikus iránymutatásnak megfelelő biológiai egyenértékűség hiányával, a protonpumpagátlók (PPI) és a hisztamin-2 (H2) blokkolók egyidejű alkalmazását érintő figyelmeztetéseknek a referencia-gyógyszerhez viszonyított eltéréseivel, valamint a készítményekkel kapcsolatos gyógyszerelési hibák potenciális kockázatával kapcsolatban. Úgy ítélték meg, hogy ezek a problémák potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelenthetnek.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A betérjesztési eljárásban három problémát vetettek fel, amelyek a következőkre vonatkoztak: 1.) a szükséges referencia-gyógyszer és a benyújtott kérelemben foglalt gyógyszer közötti áthidalás további alátámasztása; 2.) a gyógyszerelési hibák potenciális kockázata és annak hatása az előny-kockázat profilra; 3.) a PPI/H2 blokkolók egyidejű alkalmazására vonatkozó figyelmeztetések és a referencia-gyógyszerre vonatkozó figyelmeztetések közötti eltérések.

Az első pontot illetően a CHMP megvitatta a kérelmező által a Daruph-ra/Anafezyn-re vonatkozó hibrid kérelem alátámasztására benyújtott **744/19. sz.** és **753/19. sz.** vizsgálatokat:

- **A 744/19. sz. vizsgálatban**, ahol a tesztkészítményt csökkentett hatáserősségű formában hasonlították össze a referencia-gyógyszerrel éhomi állapotban, teljesültek a standard biológiai egyenértékűségi kritériumok. A vizsgálati körülmények szabványosítása érdekében kiválogatták a normál chlorhydriát mutató résztvevőket, mivel így a gyomor pH-ja kisebb hatást gyakorolt a tesztkészítmény biohasznosulására. Ez elfogadható a CHMP számára, mivel a hypochlorhydria hatását megfelelően jellemezték, és mivel a tesztkészítmény esetén a referencia-gyógyszerhez képest kisebb a csökkent abszorpció esélye.

- A referencia-gyógyszerhez képest az étel kisebb mértékű hatását figyelték meg a **753/19. sz. összehasonlító vizsgálatban** étkezés utáni állapotban. A Daruph/Anafezyn felszívódása a referencia-gyógyszer étkezés utáni és éhomi állapotban való felszívódásának mértéke között maradt. Mivel ez egy hibrid készítmény, az étkezést követő vizsgálatokra nem szükséges szigorú biológiai egyenértékűségi kritériumokat alkalmazni; elegendő, ha az étkezést követő állapotban az expozíció a referencia-gyógyszer esetében tapasztalt tartományon belül van, amikor azt étkezés közben vagy étkezésen kívül alkalmazzák.

Konzultáltak a farmakokinetikai munkacsoporttal (PKWP), és arra a következtetésre jutottak, hogy a Daruph/Anafezyn szisztémás expozícióját megfelelően jellemezték és összehasonlították a Sprycel referencia-gyógyszer szisztémás expozíciójával (dózisarányosság, étkezés hatása és PPI kölcsönhatásra való hajlam), és így vonták le a következtetést, hogy a kérelmezett készítmények PPI hiányában és jelenlétében is konzisztensebb szisztémás expozíciót mutatnak.

Összességében a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Daruph/Anafezyn és a referencia-gyógyszer közötti áthidalás megalapozott.

A második pontot illetően, mivel a Daruph/Anafezyn esetén más adagokat alkalmaznak, mint a többi engedélyezett dazatinib termék esetén, a CHMP elismerte a gyógyszerelési hibák potenciális kockázatát. Más gyógyszerről való váltás esetén (bár ez nem javasolt) az egészségügyi szakembereknek tisztában kell lenniük a Daruph/Anafezyn és az egyéb engedélyezett dazatinib készítmények adagjainak megfeleltethetőségével. Ezen aggály és a lehetséges klinikai következmények kezelése érdekében a kérelmező rutin kockázatminimalizáló intézkedéseket (egyedi terméknév, figyelmeztetések az alkalmazási előírás 4.2 és 4.4 pontjában, figyelmeztetések a külső csomagoláson) és további kockázatminimalizáló intézkedéseket (egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagok) javasolt. A minimalizáló intézkedések célja a gyógyszerelési hibák potenciális kockázatának kezelése minden szinten: a gyógyszerek felírása (egyedi terméknév, alkalmazási előírás, egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a felíró orvosok számára), kiadása (egyedi terméknév, külső csomagolás, alkalmazási előírás, egészségügyi szakembereknek szóló útmutató gyógyszerészek számára) és alkalmazása (egyedi terméknév, külső csomagolás, betegtájékoztató) szintjén. A CHMP elfogadhatónak tartja a javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket és ezen intézkedések hatásosságának a forgalomba hozatal utáni utánkövetését az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben történő időszakos jelentés révén.

Ami az utolsó pontot illeti, a PPI/H2 blokkolók egyidejű alkalmazása nem javasolt a referencia-gyógyszer esetén a dazatinib csökkent expozíciójának kockázata miatt. A Daruph/Anafezyn és az omeprazol közötti kölcsönhatást értékelő **754/19. sz. vizsgálat** azonban a dazatinib átlagos expozíciójának legfeljebb 20%-os csökkenését jelzi. A csökkenés nagysága ugyanabban a tartományban van, mint a dexametazonnal való interakció során, amelyet a referencia-gyógyszer esetében „valószínűleg klinikailag nem relevánsnak” tekintettek. Ezért a CHMP egyetértett a kérelmezővel abban, hogy a **754/19. sz. vizsgálat** eredményei az extrapoláción alapuló indokolás mellett alátámasztják a PPI/H2 egyidejű alkalmazására vonatkozó figyelmeztetések módosítását a referencia-gyógyszerhez képest a dazatinib csökkent expozíciójának kockázatával kapcsolatosan, a **754/19. sz. vizsgálat** eredményeinek az alkalmazási előírás 4.5 pontjába, valamint az egyidejű alkalmazás lehetőségének az alkalmazási előírás 4.4 pontjába történő belefoglalásával.

Összefoglalva, a CHMP tudomásul vette a Daruph-fal/Anafezyn-nel kapcsolatos gyógyszerelési hibák lehetséges kockázatát, valamint a rutin és a javasolt kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedéseket. A CHMP továbbá figyelembe vette a Daruph/Anafezyn lehetséges előnyös farmakokinetikai jellemzőit a CML/AML klinikai kontextusában azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg PPI/H2 blokkolókkal történő kezelést igényelnek. A CHMP összességében úgy vélte, hogy az előny-kockázat profil pozitív.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatokra vonatkozó kifogásokkal kapcsolatban a kérelmező által benyújtott és szóban is ismertetett adatok összességét.
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy az éhomi és étkezés utáni állapotban végzett összehasonlító biohasznosulási vizsgálatok eredményei elégségesek a referencia-gyógyszerrel való kapcsolat megállapításához.
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a gyógyszerelési hibák lehetséges kockázatát megfelelően kezelik a kockázatminimalizáló intézkedések révén, amelyek az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatón felül az egyedi terméknevet, a külső csomagoláson, az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban található figyelmeztetéseket foglalják magukban.
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy az omeprazollal végzett gyógyszerköölcsönhatási vizsgálat eredményei és ezek egyéb PPI és H2 blokkolókra történő extrapolációja elegendő bizonyítékot szolgáltatnak a PPI és H2 blokkolók egyidejű alkalmazására vonatkozó figyelmeztetések közötti különbségek alátámasztásához a referencia-gyógyszerhez képest.

Ennek következtében a bizottság a Daruph és az Anafezyn és a kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ennél fogva javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerek forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását. A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.