Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 31 agosto 2020 è stata presentata una domanda nell'ambito della procedura decentrata relativa a Daruph e Anafezyn e denominazioni associate, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, compressa rivestita con film.

La base giuridica per la presentazione della domanda è: articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

La domanda è stata indirizzata allo Stato membro di riferimento, Svezia e agli Stati membri interessati: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) e per la doppia domanda DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

Il medicinale di riferimento (RefMP) è Sprycel (dasatinib monoidrato) autorizzato in Europa dal 2006.

La procedura decentrata (SE/H/2098/01-06/DC e SE/H/2099/01-06/DC) è iniziata il 29 ottobre 2020.

Il giorno 210, questioni importanti in materia di sicurezza, bioequivalenza/biodisponibilità, sollevate da IT e DE, sono rimaste irrisolte; pertanto, il 21 ottobre 2021 la procedura è stata deferita dalla Svezia al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE. La procedura di 60 giorni del CMDh è stata avviata il 24 ottobre 2021.

Tale procedura si è conclusa il 22 dicembre 2021 senza il raggiungimento di un accordo, per cui è stata rinviata al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).

Il 23 dicembre 2021 lo Stato membro di riferimento, la Svezia, ha pertanto avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, con successiva revisione il 14 gennaio 2022. IT, DE e SK hanno sollevato obiezioni in merito alla mancanza di bioequivalenza in conformità alle linee guida specifiche per il prodotto, alle differenze nelle avvertenze rispetto al prodotto di riferimento per quanto riguarda l'uso concomitante degli inibitori di pompa protonica (PPI) e degli antagonisti dell'istamina 2 (H2) e il potenziale rischio di errori terapeutici associati ai prodotti. Si è ritenuto che tali questioni costituissero un potenziale rischio grave per la salute pubblica.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Nella procedura di deferimento sono state sollevate tre questioni che riguardavano: 1) l'ulteriore giustificazione del collegamento richiesto tra il medicinale per il quale è stata presentata la domanda e il medicinale di riferimento; 2) il potenziale rischio di errori terapeutici e il suo impatto sul rapporto rischi/benefici; 3) la differenza nelle avvertenze sull'uso concomitante di PPI/H2 antagonisti rispetto alle avvertenze elencate per il medicinale di riferimento.

Per quanto riguarda il primo punto, il CHMP ha discusso gli **studi 744/19** e **753/19** forniti dal richiedente a sostegno della domanda ibrida di Daruph/Anafezyn:

- Nello **studio 744/19**, in cui il dosaggio ridotto del prodotto in esame è stato confrontato con il prodotto di riferimento a digiuno, sono stati soddisfatti i criteri standard di bioequivalenza. La selezione di soggetti normocloridrici aveva lo scopo di standardizzare le condizioni dello studio, dato l'impatto inferiore del pH gastrico sulla biodisponibilità del prodotto in esame. Ciò è accettabile per il CHMP poiché l'impatto dell'ipocloridria è stato adeguatamente caratterizzato e poiché è meno probabile che il prodotto in esame abbia un assorbimento ridotto rispetto al prodotto di riferimento.
- Nello **studio comparativo 753/19** condotto a stomaco pieno è stato osservato un effetto del cibo inferiore rispetto al prodotto di riferimento. L'assorbimento di Daruph/Anafezyn è rimasto

tra l'entità dell'assorbimento dal prodotto di riferimento in condizioni di stomaco pieno e di digiuno. Trattandosi di un prodotto ibrido, non sono necessari rigorosi criteri di bioequivalenza per lo studio a stomaco pieno; è sufficiente che l'esposizione a stomaco pieno rientri negli intervalli osservati con il prodotto di riferimento quando somministrato con o senza cibo.

Il PKWP è stato consultato e ha concluso che l'esposizione sistemica a Daruph/Anafezyn è stata sufficientemente caratterizzata e confrontata con quella del prodotto di riferimento Sprycel (proporzionalità della dose, effetto del cibo e probabilità dell'interazione con PPI) per concludere che i prodotti per cui è richiesta l'autorizzazione presentano un'esposizione sistemica più coerente in assenza e presenza di PPI.

Nel complesso, il CHMP ha concluso che è stato stabilito il collegamento tra Daruph/Anafezyn e il prodotto di riferimento.

Per quanto riguarda il secondo punto, poiché Daruph/Anafezyn utilizza dosaggi diversi rispetto agli altri prodotti a base di dasatinib approvati, il CHMP ha riconosciuto un potenziale rischio di errori terapeutici. In effetti, in caso di passaggio (sebbene non raccomandato) da un farmaco a un altro, la corrispondenza dei dosaggi tra Daruph/Anafezyn e altri prodotti approvati a base di dasatinib deve essere compresa dagli operatori sanitari. Per far fronte a questo timore e alle potenziali conseguenze cliniche, il richiedente ha proposto misure di routine per la minimizzazione dei rischi (denominazione unica del prodotto, avvertenze nei paragrafi 4.2 e 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, avvertenze sulla confezione esterna) e misure aggiuntive per la minimizzazione dei rischi (materiale informativo per gli operatori sanitari). Le attività di minimizzazione mirano ad affrontare il potenziale rischio di errore terapeutico a tutti i livelli: prescrizione (denominazione unica del prodotto, riassunto delle caratteristiche del prodotto, guida destinata agli operatori sanitari per i medici prescrittori), dispensazione (denominazione unica del prodotto, confezione esterna, riassunto delle caratteristiche del prodotto, guida destinata agli operatori sanitari per i farmacisti) e somministrazione (denominazione unica del prodotto, confezione esterna, foglio illustrativo). Le attività di minimizzazione del rischio proposte e il follow-up post-immissione in commercio dell'efficacia di queste misure attraverso la segnalazione periodica nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) sono considerati accettabili dal CHMP.

Per quanto riguarda l'ultimo punto, l'uso concomitante dei PPI/H2 antagonisti con il prodotto di riferimento non è raccomandato a causa del rischio di una diminuzione dell'esposizione a dasatinib. Tuttavia, lo **studio** di interazione **754/19** su Daruph/Anafezyn con omeprazolo indica una diminuzione della variazione media dell'esposizione a dasatinib pari al massimo al 20 %. L'entità della diminuzione rientra nello stesso intervallo dell'interazione con desametazone, che è stata considerata "probabilmente non rilevante dal punto di vista clinico" per il prodotto di riferimento. Pertanto, il CHMP ha concordato con il richiedente che i risultati dello **studio 754/19** insieme alla giustificazione basata sull'estrapolazione supportano una modifica delle avvertenze rispetto al prodotto di riferimento sull'uso concomitante di PPI/H2 in relazione al rischio di esposizione ridotta a dasatinib attraverso l'inclusione dei risultati dello **studio 754/19** nel paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e la possibilità di somministrazione concomitante nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

In conclusione, il CHMP ha riconosciuto il potenziale rischio di errori terapeutici di Daruph/Anafezyn, nonché le misure di minimizzazione del rischio di routine e aggiuntive proposte. Inoltre, il CHMP ha preso in considerazione le potenziali caratteristiche farmacocinetiche vantaggiose di Daruph/Anafezyn nel contesto clinico di LMC/LMA, per pazienti che necessitano di trattamento concomitante con PPI/H2 antagonisti. Nel complesso, il CHMP ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in esame la totalità dei dati trasmessi e presentati in una spiegazione orale dal richiedente in relazione alle obiezioni sollevate come potenziali rischi gravi per la salute pubblica;
- il comitato ha ritenuto che i risultati degli studi comparativi di biodisponibilità in condizioni di digiuno e di stomaco pieno fossero sufficienti a stabilire il collegamento con il medicinale di riferimento;
- il comitato ha ritenuto che il potenziale rischio di errore terapeutico sia adeguatamente affrontato mediante attività di minimizzazione del rischio, consistenti nella denominazione unica del prodotto, nelle avvertenze sulla confezione esterna, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo in aggiunta alla guida destinata agli operatori sanitari;
- il comitato ha ritenuto che i risultati dello studio di interazione farmacologica con omeprazolo e la loro estrapolazione ad altri PPI e H2 antagonisti siano prove sufficienti a sostegno delle differenze nelle avvertenze rispetto al prodotto di riferimento per quanto riguarda l'uso concomitante di PPI e H2 antagonisti.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Daruph e Anafezyn e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione finale ottenuta durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.