

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pieteikums tika iesniegts 2020. gada 31. augustā saskaņā ar decentralizēto procedūru zālēm *Daruph* un *Anafezyn*, kā arī sinonīmisko nosaukumu zālēm 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg apvalkotās tabletes.

Pieteikuma iesniegšanas juridiskais pamats ir: Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punkts.

Pieteikums tika iesniegts par atsaucē dalībvalsti (*RMS*), norādot: Zviedrija un iesaistītajām dalībvalstīm (*CMS*): DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) un divkāršam pieteikumam DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

Atsaucē zāles (RefMP) ir *Sprycel* (dasatinība monohidrāts), kas reģistrētas Eiropā kopš 2006. gada.

Decentralizētā procedūra (SE/H/2098/01-06/DC) un (SE/H/2099/01-06/DC) sākās 2020. gada 29. oktobrī.

Procedūras 210. dienā joprojām nebija atrisināti būtiski jautājumi par drošumu, par bioekvivalenci/biopieejamību, uz kuriem norādīja IT un DE, tāpēc Zviedrija 2021. gada 21. oktobrī nosūtīja procedūru Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*) atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 1. punktam. *CMDh* 2021. gada 24. oktobrī uzsāka 60 dienu procedūru.

CMDh procedūras 60. diena bija 2021. gada 22. decembris, un, tā kā nebija izdevies panākt vienošanos, procedūra tika nosūtīta *CHMP*.

Tāpēc 2021. gada 23. decembrī atsaucē dalībvalsts Zviedrija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu uzsāka pārvērtēšanu, kas pēc tam tika pārskatīta 2022. gada 14. janvārī. IT, DE un SK izteica iebildumus par bioekvivalences neesamību atbilstoši zāļu vadlīnijām, brīdinājumu atšķirībām salīdzinājumā ar atsaucē zālēm attiecībā uz protonu sūkņa inhibitoru (PSI) un histamīna 2 (H2) antagonistu vienlaicīgu lietošanu un iespējamo zāļu lietošanas kļūdu risku saistībā ar šīm zālēm. Šie izvirzītie jautājumi tika uzskatīti par potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pārvērtēšanas procedūrā tika izvirzīti trīs jautājumi, kas attiecās uz: 1) papildu pamatojumu pieteikto zāļu saistībai ar nepieciešamajām atsaucē zālēm; 2) iespējamo zāļu lietošanas kļūdu risku un to ietekmi uz ieguvuma un riska attiecību; 3) atšķirībām brīdinājumos par vienlaicīgu PSI/H2 antagonistu lietošanu salīdzinājumā ar brīdinājumiem, kas minēti atsaucē zālēm.

Attiecībā uz pirmo punktu *CHMP* apsprieda **pētījumus 744/19** un **753/19**, ko pieteikuma iesniedzējs bija iesniedzis, lai pamatotu hibrīdpieteikumu zālēm *Daruph/Anafezyn*:

- **pētījumā 744/19**, kurā testējamo zāļu samazināto stiprumu salīdzināja ar atsaucē zālēm tukšā dūšā, bija izpildīti standarta bioekvivalences kritēriji. Pacientus ar normālu sālsskābes sekrēciju atlasīja, lai standartizētu pētījuma apstākļus, ņemot vērā zemāku kuņģa pH līmeņa ietekmi uz testējamo zāļu biopieejamību. *CHMP* uzskata, ka tas ir pieņemami, jo hipohlorhidrija (pazemināta sālsskābes sekrēcija) ir attiecīgi raksturota un testējamo zāļu absorbcijas iespējamība ir mazāka nekā atsaucē zālēm.
- Salīdzinošajā **pētījumā 753/19**, lietojot zāles kopā ar uzturu, novēroja mazāku uztura iedarbību nekā atsaucē zālēm. *Daruph/Anafezyn* absorbcija saglabājās atsaucē zāļu absorbcijas robežās, lietojot zāles pēc ēšanas un tukšā dūšā. Tā kā šīs ir hibrīdzāles, nav nepieciešami stingri bioekvivalences kritēriji pētījumā ar pārtiku. Pietiek ar to, ka iedarbība sāta stāvoklī atbilst atsaucē zāļu diapazoniem, lietojot tās kopā ar ēdienu vai bez tā.

Pēc apspriešanās ar Farmakokinētikas darba grupu (PKWP) secināja, ka *Daruph/Anafezyn* sistēmiskā iedarbība ir pietiekami raksturota un salīdzināta ar atsauces zāļu *Sprycel* iedarbību (attiecībā uz devas proporcionalitāti, pārtikas ietekmi un saistību ar PSI mijiedarbību), lai secinātu, ka lietotajām zālēm novērojama konsekvēntāka sistēmiska iedarbība bez vai ar PSI.

Kopumā *CHMP* secināja, ka ir noteikta *Daruph/Anafezyn* saistība ar atsauces zālēm.

Attiecībā uz otro punktu, tā kā *Daruph/Anafezyn* sastāvā lieto atšķirīgas devas salīdzinājumā ar citām reģistrētajām dasatinibā zālēm, *CHMP* apstiprināja iespējamu zāļu lietošanas kļūdu risku. Patiešām, nomainot ārstēšanas režīmu (lai gan tas nav ieteicams), veselības aprūpes speciālistiem (VAS) ir jāsaprot devu atbilstība starp *Daruph/Anafezyn* un citām reģistrētām dasatinibā zālēm. Lai novērstu šīs bažas un iespējamās klīniskās sekas, pieteikuma iesniedzējs ierosināja standarta riska mazināšanas pasākumus (unikālu zāļu nosaukumu, brīdinājumus zāļu apraksta 4.2. un 4.4. apakšpunktā, brīdinājumu uz ārējā iepakojuma) un papildu riska mazināšanas pasākumus (izglītojošus materiālus veselības aprūpes speciālistiem). Riska mazināšanas pasākumu mērķis ir novērst iespējamo zāļu lietošanas kļūdu risku visos līmeņos, kas ir: zāļu izrakstīšana (unikāls zāļu nosaukums, zāļu apraksts, veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata ārstiem), izsniegšana (unikāls zāļu nosaukums, ārējais iepakojums, zāļu apraksts, veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata farmaceitiem) un lietošana (unikāls zāļu nosaukums, ārējais iepakojums, lietošanas instrukcija). *CHMP* uzskata, ka ieteiktie riska mazināšanas pasākumi un šo pasākumu efektivitātes uzraudzība pēc laišanas tirgū, periodiski sniedzot PADZ ziņojumus, ir pieņemami.

Attiecībā uz pēdējo punktu PSI/H2 antagonistu vienlaicīga lietošana ar atsauces zālēm nav ieteicama dasatinibā iedarbības samazināšanās riska dēļ. Tomēr **pētījumā 754/19** *Daruph/Anafezyn* mijiedarbība ar omeprazolu liecina, ka dasatinibā vidējās iedarbības izmaiņas ir samazinājušās par maksimāli 20 %. Samazinājuma apmērs ir tādā pašā diapazonā kā mijiedarbība ar deksametazonu, ko atsauces zālēm uzskatīja par "iespējams, klīniski nenozīmīgu". Tāpēc *CHMP* piekrita pieteikuma iesniedzējam, ka **pētījuma 754/19** rezultāti kopā ar pamatojumu, izmantojot ekstrapolāciju, apstiprina brīdinājumu maiņu salīdzinājumā ar atsauces zālēm, lietojot vienlaicīgi ar PSI/H2, saistībā ar dasatinibā samazinātas iedarbības risku, iekļaujot **pētījuma 754/19** zāļu apraksta 4.5. apakšpunkta rezultātus un vienlaicīgas lietošanas iespēju zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

Rezumējot *CHMP* atzina *Daruph/Anafezyn* iespējamo zāļu lietošanas kļūdu risku, kā arī apstiprināja standarta un papildu ierosinātos riska mazināšanas pasākumus. Turklāt *CHMP* ņēma vērā *Daruph/Anafezyn* potenciāli labvēlīgos farmakokinētikas raksturlielumus HML/AML klīniskajā kontekstā pacientiem, kuriem nepieciešama vienlaicīga ārstēšana ar PSI/H2 blokatoriem. *CHMP* kopumā uzskatīja, ka ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu;
- Komiteja izskatīja visus datus, ko pieteikuma iesniedzējs iesniedzis un mutiski paskaidrojis saistībā ar iebildumiem, kuri izteikti par iespējamiem nopietniem riskiem sabiedrības veselībai;
- Komiteja uzskatīja, ka salīdzinošo biopieejamības pētījumu, lietojot zāles tukšā dūšā un pēc ēšanas, rezultāti ir pietiekami, lai noteiktu saistību ar atsauces zālēm;
- Komiteja uzskatīja, ka zāļu lietošanas kļūdu potenciālais risks tiek pietiekami novērsts ar riska mazināšanas pasākumiem, kas papildus veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatai ietver unikālo zāļu nosaukumu, brīdinājumus uz ārējā iepakojuma, zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju;

- Komiteja uzskatīja, ka zāļu mijiedarbības pētījuma ar omeprazolu rezultāti un to ekstrapolācija uz citiem PSI un H2 antagonistiem ir pietiekami pierādījumi, lai pamatotu atšķirības brīdinājumos salīdzinājumā ar atsaucēs zālēm attiecībā uz vienlaicīgu PSI un H2 antagonistu lietošanu.

Tāpēc Komiteja uzskata, ka *Daruph* un *Anafezyn* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, un tāpēc iesaka izsniegt *CHMP* atzinuma I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas apliecību(-as). Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts *CHMP* atzinuma III pielikumā.