

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Ġiet sottomessa applikazzjoni skont il-proċedura deċentralizzata Daruph u Anafezyn u ismijiet assoċjati, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, pillola miksija b'rita fil-31 ta' Awwissu 2020.

Il-baži ġuridika li taħtha ġiet sottomessa l-applikazzjoni hija: L-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE.

L-applikazzjoni ġiet sottomessa lill-Istat Membru ta' referenza (RMS): l-Iżvezja u l-Istati Membri kkonċernati (CMS): DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) u għall-applikazzjoni duplikata DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

Il-prodott mediċinali ta' referenza (RefMP) huwa Sprycel (dasatinib monoidrat) awtorizzat fl-Ewropa sa mill-2006.

Il-proċedura deċentralizzata (SE/H/2098/01-06/DC) u (SE/H/2099/01-06/DC) bdiet fid-29 ta' Ottubru 2020.

Fil-jum 210, kwistjonijiet ewlenin dwar is-sigurtà, il-bijokwivalenza/il-bijodisponibbiltà, imqajma mill-Italja u mill-Ġermanja, baqgħu mhux solvuti; għalhekk il-proċedura ġiet riferuta lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonoxximent Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh), skont l-Artikolu 29, paragrafu 1 tad-Direttiva 2001/83/KEE, mill-Iżvezja fil-21 ta' Ottubru 2021. Il-proċedura ta' 60 jum tas-CMDh inbdiet fl-24 ta' Ottubru 2021.

Is-60 jum tal-proċedura CMDH kien fit-22 ta' Diċembru 2021 u peress li ma seta' jintlaħaq l-ebda ftehim, il-proċedura ġiet riferuta lis-CHMP.

Għalhekk, fit-23 ta' Diċembru 2021, l-RMS tal-Iżvezja ta bidu għal riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE b'reviżjoni sussegwenti fl-14 ta' Jannar 2022. L-Italja, il-Ġermanja u s-Slovakkja qajmu oġġezzjonijiet fir-rigward tan-nuqqas ta' bijokwivalenza f'konformità mal-linja gwida speċifika għall-prodott, id-differenzi fit-twissijiet meta mqabbla mal-prodott ta' referenza fir-rigward tal-użu konkomitanti ta' inibituri tal-pompa tal-proton (PPI) u antagonisti tal-istamina 2 (H2) u r-riskju potenzjali ta' żbalji fil-medikazzjoni assoċjati mal-prodotti. Dawn il-kwistjonijiet imqajma tqiesu li jikkostitwixxu riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Fil-proċedura ta' referenza tqajmu tliet kwistjonijiet li kienu jikkonċernaw: 1) ġustifikazzjoni ulterjuri tar-rabta tal-prodott mediċinali li saret applikazzjoni għalih mal-prodott mediċinali ta' referenza meħtieġ; 2) ir-riskju potenzjali ta' żbalji fil-medikazzjoni u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju; 3) id-differenza fit-twissijiet dwar l-użu konkomitanti ta' PPI/antagonisti tal-H2 meta mqabbla mat-twissijiet elenkati għall-prodott mediċinali ta' referenza.

Fir-rigward tal-ewwel punt, is-CHMP iddiskuta **l-istudju 744/16** u **l-istudju 753/19** ipprovduti mill-applikant biex tiġi appoġġata l-applikazzjoni ibrida għal Daruph/Anafezyn:

- **Fl-istudju 744/19**, li fih il-qawwa mnaqqsa tal-prodott tat-test tqabblat mal-prodott ta' referenza fl-istat sajjem, il-kriterji ta' bijokwivalenza standard ġew issodisfati. L-għażla ta' individwi b'livell normali ta' acidu kloridriku kienet li jiġu standardizzati l-kundizzjonijiet tal-istudju, minhabba impatt aktar baxx tal-pH gastriku fuq il-bijodisponibbiltà tal-prodott tat-test. Dan huwa aċċettabbli għas-CHMP peress li l-impatt tal-ipokloridrija ġie kkaratterizzat b'mod xieraq u peress li l-prodott tat-test huwa inqas probabbli li jkollu assorbiment baxx meta mqabbel mal-prodott ta' referenza.

- **Fl-istudju 753/19** komparattiv, ġie osservat effett tal-ikel aktar baxx meta mqabbel mal-prodott ta' referenza f'kundizzjonijiet mitmugħa. L-assorbiment ta' Daruph/Anafezyn baqa' bejn il-medda ta' assorbiment mill-prodott ta' referenza f'kundizzjonijiet mitmugħa u ta' sawm. Peress li dan huwa prodott ibridu, mhumiex meħtieġa kriterji stretti ta' bijoekwivalenza għall-istudju mitmugħ; huwa biżżejjed li l-esponiment fl-istat mitmugħ ikun fil-meded li jidhru bil-prodott ta' referenza meta jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-PKWP ġie kkonsultat u kkonkluda li l-esponiment sistemiku ta' Daruph/Anafezyn ġie kkaratterizzat biżżejjed u mqabbel ma' dak tal-prodott ta' referenza Sprycel (il-proporzjonalità tad-doża, l-effett tal-ikel u r-responsabbiltà ta' interazzjoni PPI), biex jiġi konkluż li l-prodotti applikati juru esponiment sistemiku aktar konsistenti fin-nuqqas u fil-preżenza ta' PPI.

B'mod ġenerali, is-CHMP ikkonkluda li r-rabta ta' Daruph/Anafezyn mal-prodott ta' referenza hija stabbilita.

Rigward it-tieni punt, peress li Daruph/Anafezyn juża dożaġġi differenti meta mqabbel mal-prodotti approvati l-oħra ta' dasatinib, ġie rikonoxxut riskju potenzjali għal żbalji fil-medikazzjoni mis-CHMP. Fil-fatt, f'każ ta' bidla (għalkemm mhux rakkomandata), il-korrispondenza tad-dożaġġi bejn Daruph/Anafezyn u prodotti approvati oħra ta' dasatinib jeħtieġ li tinftiehem mill-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCPs). Biex jiġu indirizzati dan it-tħassib u l-konsegwenzi kliniċi potenzjali, l-applikant ippropona attivitajiet ta' rutina tal-imminimizzar tar-riskju (l-isem uniku tal-prodott, it-twissijiet fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4 tal-SmPC, it-twissija fuq l-imballaġġ ta' barra) u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju (materjal edukattiv għall-HCPs). L-attivitajiet tal-imminimizzar għandhom li jindirizzaw ir-riskju potenzjali ta' żball fil-medikazzjoni fil-livelli kollha: il-preskrizzjoni (l-isem uniku tal-prodott, SmPC, il-gwida tal-HCP għat-tobba li jippreskrivu), l-iddispensar (l-isem uniku tal-prodott, l-imballaġġ ta' barra, is-SMPC, il-Gwida tal-HCP għall-ispiżjara) u l-ġoti (l-isem uniku tal-prodott, l-imballaġġ ta' barra, il-fuljett ta' tagħrif). L-attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju proposti u s-segwitu ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-effettività ta' dawn il-miżuri permezz ta' rappurtar perijodiku fil-PSURs huma kkunsidrati aċċettabli mis-CHMP.

Rigward l-aħħar punt, l-użu konkomitanti ta' PPI/ antagonisti tal-H2 mhuwiex rakkomandat mal-prodott ta' referenza minhabba riskju ta' esponiment imnaqqas għal dasatinib. Madankollu, **l-istudju 754/19** tal-interazzjoni ta' Daruph/Anafezyn ma' omeprazole jindika bidla fl-esponiment medju mnaqqas ta' massimu ta' 20 % ta' dasatinib. Il-kobor tat-tnaqqis huwa fl-istess medda bħall-interazzjoni ma' dexamethasone, li tqieset "probabbli mhux klinikament rilevanti" għall-prodott ta' referenza. Għalhekk, is-CHMP qabel mal-applikant li r-riżultati **tal-istudju 754/19** flimkien mal-ġustifikazzjoni bbażata fuq estrapolazzjoni jappoġġaw bidla fit-twissijiet meta mqabbla mal-prodott ta' referenza dwar użu konkomitanti b'PPI/H2 relatat mar-riskju ta' esponiment imnaqqas ta' dasatinib permezz tal-inklużjoni tar-riżultati **tal-istudju 754/19** tal-SmPC sezzjoni 4.5 u l-possibbiltà ta' ġoti konkomitanti fis-sezzjoni 4.4 tal-SmPC.

Bħala konklużjoni, is-CHMP irrikonoxxa r-riskju potenzjali ta' żbalji fil-medikazzjoni ta' Daruph/Anafezyn, kif ukoll il-miżuri ta' rutina u l-attivitajiet addizzjonali proposti tal-imminimizzar tar-riskju. Barra minn hekk, is-CHMP ikkunsidra l-karatteristiċi farmakokinetiċi vantaġġjużi potenzjali ta' Daruph/ Anafezyn fil-kuntest kliniku ta' CML/AML, għal pazjenti li jirrikjedu trattament konkomitanti b'PPI/imblokkaturi tal-H2. B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa pożittiv.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.

- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* sottomessa u pprezentata fi spjegazzjoni orali mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskji serji potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat ikkunsidra li r-riżultati tal-istudji komparattivi tal-bijodisponibilità f'kundizzjonijiet ta' sawm u mitmugħa huma biżżejjed biex tiġi stabbilita ir-rabta mal-prodott mediċinali ta' referenza.
- Il-Kumitat kien tal-fehma li r-riskju potenzjali ta' żball fil-medikazzjoni huwa indirizzat biżżejjed permezz ta' attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju, li jikkonsistu fl-isem uniku tal-prodott, twissijiet fuq l-imballaġġ ta' barra, l-SmPC u l-fuljett ta' tagħrif flimkien mal-gwida għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa.
- Il-Kumitat ikkunsidra li r-riżultati tal-istudju dwar l-interazzjoni mediċinali ma' omeprazole u l-estrapolazzjoni tagħhom għal PPI u antagonisti tal-H2 oħrajn huma biżżejjed evidenza biex jiġu appoġġati differenzi fit-twissijiet meta mqabbla mal-prodott ta' referenza fir-rigward tal-użu konkomitanti ta' PPI u ta' antagonisti H2.

B'konsegwenza, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Daruph u Anafezyn u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif inhi fil-verżjoni finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għall-opinjoni tas-CHMP.