

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

In het kader van de gedecentraliseerde procedure werd op 31 augustus 2020 een aanvraag ingediend voor Daruph en Anafezyn en verwante namen, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, filmomhulde tablet.

De rechtsgrondslag op basis waarvan de aanvraag werd ingediend, is: Artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.

De aanvraag werd ingediend bij de rapporterende lidstaat (RMS) Zweden en de betrokken lidstaten (CMS) DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC), en voor de duplicaataanvraag DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

Het referentiegeneesmiddel (RefMP) is Sprycel (dasatinibmonohydraat), dat sinds 2006 in Europa is toegelaten.

De gedecentraliseerde procedure (SE/H/2098/01-06/DC) en (SE/H/2099/01-06/DC) werd op 29 oktober 2020 in gang gezet.

Op dag 210 waren de door IT en DE aan de orde gestelde belangrijke kwesties inzake veiligheid, bio-equivalentie/biologische beschikbaarheid niet opgelost; daarom werd de procedure op 21 oktober 2021 krachtens artikel 29, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG door Zweden verwezen naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)). De 60 dagen durende procedure van de CMD(h) werd op 24 oktober 2021 in gang gezet.

Dag 60 van de CMD(h)-procedure viel op 22 december 2021 en aangezien er geen overeenstemming kon worden bereikt, werd de procedure verwezen naar het CHMP.

Daarom zette Zweden op 23 december 2021 een verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in gang, met een daaropvolgende herziening op 14 januari 2022. IT, DE en SK tekenden bezwaar aan in verband met het ontbreken van bio-equivalentie overeenkomstig het productspecifieke richtsnoer, verschillen in waarschuwingen voor gelijktijdig gebruik van protonpompremmer (PPI's) en histamine-2-antagonisten (H2-antagonisten) ten opzichte van het referentiemiddel en het potentiële risico op medicatiefouten in verband met de producten. Deze kwesties werden beschouwd als een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

In de verwijzingsprocedure werden drie kwesties aan de orde gesteld, die betrekking hadden op: 1) een verdere onderbouwing van de vereiste overbrugging tussen het geneesmiddel waarvoor de aanvraag werd ingediend en het referentiegeneesmiddel; 2) het potentiële risico op medicatiefouten en de invloed daarvan op de baten-risicoverhouding; 3) het verschil in waarschuwingen voor gelijktijdig gebruik van PPI's/H2-antagonisten ten opzichte van de waarschuwingen die voor het referentiegeneesmiddel zijn opgenomen.

Met betrekking tot het eerste punt besprak het CHMP **onderzoek 744/19** en **753/19** die de aanvrager had overgelegd ter ondersteuning van de hybride aanvraag voor Daruph/Anafezyn:

- In **onderzoek 744/19**, waarbij de verminderde sterkte van het onderzoeksmiddel in nuchtere toestand werd vergeleken met het referentiemiddel, werd voldaan aan standaard bio-equivalentiecriteria. De selectie van proefpersonen met normochloorhydrie was bedoeld om de onderzoeksomstandigheden te standaardiseren, gezien het kleinere effect van de maag-pH op de biologische beschikbaarheid van het onderzoeksmiddel. Dit is aanvaardbaar voor het CHMP, aangezien de invloed van hypochloorhydrie voldoende gekarakteriseerd is en het minder

waarschijnlijk is dat het onderzoeksmiddel de absorptie heeft verminderd ten opzichte van het referentiemiddel.

- In vergelijkend **onderzoek 753/19** werd in gevoede toestand een lager voedingseffect waargenomen dan bij het referentiemiddel. De absorptie van Daruph/Anafezyn lag tussen de mate van absorptie in gevoede toestand en die in nuchtere toestand voor het referentiemiddel. Aangezien dit een hybride product is, zijn strikte bio-equivalentiecriteria voor het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek niet vereist; het volstaat dat de blootstelling in gevoede toestand binnen de waarden ligt die bij het referentiemiddel worden waargenomen bij toediening met of zonder voedsel.

De PKWP werd geraadpleegd en concludeerde dat de systemische blootstelling van Daruph/Anafezyn voldoende gekarakteriseerd is en vergeleken is met die van het referentiemiddel Sprycel (dosisproportionaliteit, voedingseffect en risico op interactie met PPI's) om te kunnen concluderen dat de geneesmiddelen waarvoor de aanvraag werd ingediend in afwezigheid en aanwezigheid van PPI's een consistentere systemische blootstelling vertonen.

Over het geheel genomen concludeerde het CHMP dat de overbrugging tussen Daruph/Anafezyn en het referentiemiddel tot stand is gebracht.

Ten aanzien van het tweede punt werd door het CHMP erkend dat er een potentieel risico op medicatiefouten bestaat omdat voor Daruph/Anafezyn andere doseringen worden gehanteerd dan voor de andere goedgekeurde dasatinib-producten. In geval van overschakeling (hoewel niet aanbevolen) moeten professionele zorgverleners inderdaad inzicht hebben in de dosering van Daruph/Anafezyn ten opzichte van die van andere goedgekeurde dasatinib-producten. Om deze bezorgdheid en de mogelijke klinische gevolgen weg te nemen, stelde de aanvrager standaard risicobeperkende maatregelen (unieke productnaam, waarschuwingen in rubriek 4.2 en 4.4 van de SPC, waarschuwing op de buitenverpakking) en aanvullende risicobeperkende maatregelen (voorlichtingsmateriaal voor professionele zorgverleners) voor. De risicobeperkende maatregelen zijn gericht op het wegnemen van het potentiële risico op medicatiefouten op alle niveaus: voorschrijven (unieke productnaam, samenvatting van de productkenmerken, richtsnoer voor voorschrijvende artsen), verstrekken (unieke productnaam, buitenverpakking, samenvatting van de productkenmerken, richtsnoer voor apothekers) en toedienen (unieke productnaam, buitenverpakking, bijsluiters). De voorgestelde risicobeperkende maatregelen en de follow-up van de effectiviteit van deze maatregelen na het in de handel brengen door middel van periodieke rapportage in PSUR's worden door het CHMP aanvaardbaar geacht.

Wat het laatste punt betreft: gelijktijdig gebruik van PPI's/H2-antagonisten wordt niet aanbevolen voor het referentieproduct vanwege een risico op verminderde blootstelling van dasatinib.

Interactieonderzoek **754/19** van Daruph/Anafezyn met omeprazol wijst echter op een verminderde gemiddelde verandering van de blootstelling van maximaal 20 % voor dasatinib. De omvang van de afname ligt in hetzelfde bereik als de interactie met dexamethason, die 'waarschijnlijk niet klinisch relevant' werd geacht voor het referentiemiddel. Het CHMP was het daarom met de aanvrager eens dat de resultaten van **onderzoek 754/19** samen met de op extrapolatie gebaseerde onderbouwing ondersteuning bieden voor wijziging van de waarschuwingen voor gelijktijdig gebruik met PPI/H2 in verband met het risico op verminderde blootstelling van dasatinib ten opzichte van het referentieproduct door de resultaten van **onderzoek 754/19** in rubriek 4.5 van de SPC op te nemen en de mogelijkheid van gelijktijdige toediening in rubriek 4.4 van de SPC te vermelden.

Tot slot erkende het CHMP het potentiële risico op medicatiefouten van Daruph/Anafezyn en de voorgestelde standaard en aanvullende risicobeperkende maatregelen. Daarnaast hield het CHMP rekening met de potentiële gunstige farmacokinetische eigenschappen van Daruph/Anafezyn in de klinische context van CML/AML voor patiënten bij wie gelijktijdige behandeling met PPI's/H2-blokkers

noodzakelijk is. Het CHMP was over het geheel genomen van mening dat de baten-risicoverhouding positief is.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld;
- het CHMP heeft het geheel aan door de aanvrager ingediende en in een mondelinge toelichting gepresenteerde gegevens beoordeeld in het kader van de aangevoerde bezwaren die erop wijzen dat het middel een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid is;
- het Comité was van oordeel dat de resultaten van de vergelijkende onderzoeken naar de biologische beschikbaarheid in nuchtere en gevoede toestand voldoende zijn om een overbrugging te vormen naar het referentiegeneesmiddel;
- het Comité van mening was dat het potentiële risico op medicatiefouten voldoende wordt weggenomen door middel van risicobeperkende maatregelen, naast het richtsnoer voor professionele zorgverleners bestaande uit de unieke productnaam, waarschuwingen op de buitenverpakking, de SPC en de bijsluiter;
- het CHMP was van oordeel dat de resultaten van het geneesmiddeleninteractieonderzoek met omeprazol en de extrapolatie ervan naar andere PPI's en H2-antagonisten voldoende bewijs vormen ter ondersteuning van verschillen in waarschuwingen ten opzichte van het referentiemiddel met betrekking tot het gelijktijdig gebruik van PPI's en H2-antagonisten;

is het CHMP derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Daruph en Anafezyn en verwante namen gunstig is en adviseert het daarom de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de in bijlage I bij het CHMP-advies genoemde geneesmiddelen te verlenen. De productinformatie blijft ongewijzigd ten opzichte van de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep, zoals vermeld in bijlage III bij het CHMP-advies.