

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 31 sierpnia 2020 r. złożono wniosek w ramach procedury zdecentralizowanej dotyczący produktów Daruph i Anafezyn i nazw produktów związanych w dawkach 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, tabletki powlekane.

Podstawę prawną, zgodnie z którą złożono wniosek, stanowi: art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.

Wniosek złożono w referencyjnym państwie członkowskim: Szwecja i w zainteresowanych państwach członkowskich: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01–06/DC) oraz DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01–06/DC) dla duplikatu wniosku.

Referencyjny produkt leczniczy to Sprycel (dazatynib jednowodny), dopuszczony do obrotu w Europie od 2006 r.

Procedurę zdecentralizowaną (SE/H/2098/01–06/DC) i (SE/H/2099/01–06/DC) rozpoczęto w dniu 29 października 2020 r.

W dniu 210. główne kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania i biorównoważności/biodostępności, zgłoszone przez IT i DE, pozostały nierozwiązane — dlatego też w dniu 21 października 2021 r.

Szwecja skierowała procedurę do Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh) na mocy art. 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE. Sześćdziesięciodniowa procedura CMDh została wszczęta w dniu 24 października 2021 r.

22 grudnia 2021 r. był 60. dniem procedury CMDh i ze względu na brak porozumienia procedurę przekazano do CHMP.

W dniu 23 grudnia 2021 r. referencyjne państwo członkowskie Szwecja wszczęło zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, a następnie w dniu 14 stycznia 2022 r. dokonało jej aktualizacji. IT, DE i SK zgłosiły zastrzeżenia dotyczące braku biorównoważności zgodnie z wytycznymi dotyczącymi konkretnych produktów, różnic w ostrzeżeniach w porównaniu z produktem referencyjnym w odniesieniu do jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPI) i antagonistów receptora histaminy 2 (H2) oraz potencjalnego ryzyka błędów w leczeniu związanych z tymi produktami. Te podniesione kwestie uznano za stanowiące potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

W ramach procedury arbitrażowej podniesione zostały trzy kwestie dotyczące: 1) dodatkowego uzasadnienia powiązań między produktem leczniczym, którego dotyczy wniosek, a wymaganym referencyjnym produktem leczniczym; 2) potencjalnego ryzyka błędów w leczeniu i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka; 3) różnic w ostrzeżeniach dotyczących jednoczesnego stosowania antagonistów PPI/H2 w porównaniu z ostrzeżeniami wymienionymi dla referencyjnego produktu leczniczego.

W odniesieniu do pierwszego punktu CHMP omówił **badania 744/19 i 753/19** przedstawione przez wnioskodawcę na poparcie wniosku hybrydowego dla produktów Daruph/Anafezyn:

- w **badaniu 744/19**, w którym zmniejszona moc produktu badanego została porównana z produktem referencyjnym podawanym na czczo, spełnione zostały standardowe kryteria biorównoważności. Dobór osób z prawidłowym wytwarzaniem soku żołądkowego miał na celu ustandaryzowanie warunków badania, biorąc pod uwagę mniejszy wpływ pH soku żołądkowego na biodostępność badanego produktu. Jest to możliwe do zaakceptowania przez CHMP, ponieważ wpływ niedoboru soku żołądkowego został odpowiednio scharakteryzowany i

ponieważ w przypadku badanego produktu prawdopodobieństwo zmniejszenia wchłaniania jest mniejsze niż w przypadku produktu referencyjnego.

- Mniejszy wpływ pokarmu w porównaniu z produktem referencyjnym zaobserwowano w **badaniu porównawczym 753/19** w warunkach po posiłku. Wchłanianie produktów Daruph/Anafezyn pozostawało w zakresie pomiędzy stopniem wchłaniania z produktu referencyjnego po posiłku i na czczo. Z uwagi na to, że jest to produkt hybrydowy, nie są wymagane ściśle kryteria biorównoważności w przypadku badania po posiłku. Wystarczy, że ekspozycja w przypadku podawania z posiłkiem mieści się w zakresie obserwowanym dla produktu referencyjnego podawanego z posiłkiem lub bez posiłku.

Przeprowadzono konsultacje z PKWP i stwierdzono, że ekspozycja ogólnoustrojowa na produkty Daruph/Anafezyn została wystarczająco scharakteryzowana i porównana z produktem referencyjnym Sprycel (proporcjonalność dawki, wpływ pokarmu i odpowiedzialność za interakcje z PPI), co pozwoliło stwierdzić, że zastosowane produkty wykazują bardziej spójną ekspozycję ogólnoustrojową przy braku PPI i jego obecności.

Ogólnie rzecz biorąc CHMP uznał, że ustalony jest związek pomiędzy produktami Daruph/Anafezyn a produktem referencyjnym.

W odniesieniu do drugiego punktu, z uwagi na to, że produkty Daruph/Anafezyn występują w dawkach innych niż porównywalne zatwierdzone produkty z dazatynibem, CHMP potwierdził potencjalne ryzyko błędów w leczeniu. W przypadku zmiany leczenia (choć nie jest to zalecane) zależność między dawkami produktów Daruph/Anafezyn a dawkami innych zatwierdzonych produktów z dazatynibem musi być zrozumiała dla personelu medycznego. W odpowiedzi na tę obawę i potencjalne konsekwencje kliniczne wnioskodawca zaproponował rutynowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka (niepowtarzalna nazwa produktu, ostrzeżenia w punktach 4.2 i 4.4 ChPL, ostrzeżenia na opakowaniu zewnętrznym) oraz dodatkowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka (materiały edukacyjne dla pracowników opieki zdrowotnej). Działania mają na celu zminimalizowanie ryzyka błędów w leczeniu na wszystkich poziomach: przepisywanie (niepowtarzalna nazwa produktu, ChPL, poradnik dla lekarzy przepisujących leki), wydawanie (niepowtarzalna nazwa produktu, opakowanie zewnętrzne, ChPL, poradnik dla farmaceutów) oraz podawanie (niepowtarzalna nazwa produktu, opakowanie zewnętrzne, ulotka dla pacjenta). CHMP uznał za akceptowalne proponowane działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka i dalszą kontrolę skuteczności tych działań po ich wprowadzeniu do obrotu za pomocą okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR).

W odniesieniu do ostatniego punktu nie zaleca się jednoczesnego stosowania antagonistów PPI/H2 z produktem referencyjnym ze względu na ryzyko zmniejszonej ekspozycji na dazatynib. Jednak **badanie 754/19** interakcji produktów Daruph/Anafezyn z omeprazolem wskazuje na zmniejszoną średnią zmianę ekspozycji na dazatynib o maksymalnie 20%. Skala tego spadku mieści się w tym samym zakresie co interakcja z deksametazonem, którą uznano za „prawdopodobnie nieistotną klinicznie” w przypadku produktu referencyjnego. Dlatego też CHMP zgodził się z wnioskodawcą, że wyniki **badania 754/19** wraz z uzasadnieniem opartym na ekstrapolacji uzasadniają zmianę ostrzeżeń w porównaniu z produktem referencyjnym w przypadku jednoczesnego stosowania z PPI/H2 w związku z ryzykiem zmniejszenia ekspozycji na dazatynib przez uwzględnienie wyników **badania 754/19** w punkcie 4.5 ChPL i możliwości jednoczesnego podawania w punkcie 4.4 ChPL.

Podsumowując, CHMP uznał potencjalne ryzyko błędów w leczeniu w przypadku produktów Daruph/Anafezyn, jak również rutynowe i dodatkowe proponowane działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka. Ponadto CHMP wziął pod uwagę potencjalne korzystne właściwości farmakokinetyczne produktów Daruph/Anafezyn w kontekście klinicznym CML/AML u pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia z blokerami PPI/H2. CHMP uznał ogólnie, że stosunek korzyści do ryzyka jest dodatni.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozważył całość danych zgłoszonych przez wnioskodawcę i przedstawionych w wyjaśnieniach ustnych w związku z zastrzeżeniami zgłoszonymi jako potencjalne poważne zagrożenia dla zdrowia publicznego.
- Komitet uznał, że wyniki porównawczych badań biodostępności po podaniu na czczo i po posiłku są wystarczające do ustalenia powiązania z referencyjnym produktem leczniczym.
- Komitet był zdania, że potencjalne ryzyko błędu w leczeniu jest w wystarczającym stopniu uwzględnione poprzez działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka, na które składają się niepowtarzalna nazwa produktu, ostrzeżenia na opakowaniu zewnętrznym, ChPL i ulotka dla pacjenta oraz przewodnik dla personelu medycznego.
- Komitet uznał, że wyniki badania interakcji z omeprazolem i ich ekstrapolacji na innych antagonistów PPI i H2 są wystarczającymi dowodami na różnice w ostrzeżeniach w porównaniu z produktem referencyjnym odnośnie do jednoczesnego stosowania antagonistów PPI i H2.

Komitet uznaje więc, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów Daruph i Anafezyn oraz nazw produktów związanych jest pozytywny, i dlatego zaleca udzielenie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w aneksie I do opinii CHMP. Druk informacyjny pozostaje zgodny z wersją końcową ustaloną w trakcie procedury prowadzonej przez grupę koordynacyjną, opisaną w aneksie III do opinii CHMP.