

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În cadrul procedurii descentralizate, s-a depus o cerere pentru Daruph și Anafezyn și denumirile asociate, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, comprimate filmate, la 31 august 2020.

Temeiul juridic în baza căruia a fost depusă cererea este: articolul 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.

Cererea a fost prezentată statului membru de referință (SMR): Suedia, precum și statelor membre interesate (SMI): DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) și, pentru cererea de duplicat, DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

Medicamentul de referință este Sprycel (dasatinib monohidrat) autorizat în Europa din 2006.

Procedurile descentralizate (SE/H/2098/01-06/DC) și (SE/H/2099/01-06/DC) au fost inițiate la 29 octombrie 2020.

În ziua 210, problemele majore privind siguranța, bioechivalența/biodisponibilitatea, semnalate de IT și DE, erau în continuare nerezolvate și, prin urmare, la 21 octombrie 2021, Suedia a inițiat procedura de sesizare înaintea Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman [CMD(h)], în temeiul articolului 29 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE. Procedura CMD(h), cu durata de 60 de zile, a fost declanșată la data de 24 octombrie 2021.

Ziua 60 a procedurii CMD(h) a fost pe 22 decembrie 2021 și, întrucât nu s-a putut ajunge la un acord, procedura a fost înaintată către Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Prin urmare, la 23 decembrie 2021 SMR Suedia a inițiat o sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, care a fost reexaminată ulterior la 14 ianuarie 2022. IT, DE și SK au ridicat obiecții cu privire la lipsa bioechivalenței în conformitate cu orientările specifice produselor, la diferențele în materie de atenționări față de produsul de referință în ceea ce privește utilizarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) și antagoniști de histamină 2 (H2), precum și la riscul potențial de erori de medicație asociate produselor. Problemele semnalate au fost considerate ca reprezentând un potențial risc grav pentru sănătatea publică.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

În cadrul procedurii de sesizare au fost ridicate trei probleme care se refereau la: 1) justificarea suplimentară a legăturii dintre medicamentul pentru care s-a depus cererea și medicamentul de referință necesar; 2) riscul potențial de erori de medicație și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc; 3) diferențele în materie de atenționări privind utilizarea concomitentă cu IPP/antagoniști H2 față de atenționările enumerate pentru medicamentul de referință.

În ceea ce privește primul punct, CHMP a discutat **studiile 744/19 și 753/19** prezentate de solicitant în sprijinul cererii hibride pentru Daruph/Anafezyn:

- În **studiul 744/19**, în care concentrația redusă a produsului testat a fost comparată cu produsul de referință în condiții de repaus alimentar, au fost îndeplinite criteriile standard de bioechivalență. Selectarea subiecților cu normoclorhidrie a avut ca scop standardizarea condițiilor studiului, dat fiind impactul mai scăzut al pH-ului gastric asupra biodisponibilității produsului testat. Acest lucru este acceptabil pentru CHMP deoarece impactul hipoclorhidriei a fost caracterizat în mod corespunzător, fiind mai puțin probabil ca produsul testat să aibă o absorbție redusă față de produsul de referință.

- Un efect mai scăzut al alimentelor în comparație cu produsul de referință s-a observat în **studiul comparativ 753/19** în condiții postprandiale. Absorbția Daruph/Anafezyn s-a menținut între gradul de absorbție a produsului de referință în condiții postprandiale și gradul de absorbție în condiții de repaus alimentar. Deoarece este un produs hibrid, nu sunt necesare criterii stricte de bioechivalență pentru studiul în condiții postprandiale; este suficient ca expunerea în stare postprandială să se situeze în intervalele observate pentru produsul de referință atunci când este administrat cu sau fără alimente.

A fost consultat grupul de lucru pentru farmacocinetică, care a concluzionat că expunerea sistemică la Daruph/Anafezyn a fost caracterizată și comparată suficient cu cea a produsului de referință Sprycel (proportionalitatea dozei, efectul alimentelor și răspunderea pentru interacțiunea cu IPP), pentru a putea considera că produsele aplicate prezintă o expunere sistemică mai uniformă în absența și în prezența IPP.

În general, CHMP a concluzionat că s-a stabilit legătura dintre Daruph/Anafezyn și produsul de referință.

În ceea ce privește al doilea punct, întrucât Daruph/Anafezyn utilizează doze diferite comparativ cu celelalte produse aprobate care conțin dasatinib, CHMP a recunoscut un risc potențial de erori de medicație. Într-adevăr, în cazul schimbării tratamentului (deși nu se recomandă), corespondența dintre dozele de Daruph/Anafezyn și alte produse aprobate care conțin dasatinib trebuie să fie înțeleasă de profesioniștii din domeniul sănătății. Pentru a aborda această preocupare și potențialele consecințe clinice, solicitantul a propus măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor (denumire unică a produsului, atenționări la punctele 4.2 și 4.4 din RCP, atenționări pe ambalajul exterior) și măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor (materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății). Măsurile de reducere la minimum a riscurilor au ca scop abordarea riscului potențial de erori de medicație la toate nivelurile: prescrierea (denumire unică a produsului, RCP, ghid pentru medicii care prescriu medicamentul), eliberarea (denumire unică a produsului, ambalaj exterior, RCP, ghid pentru farmaciști) și administrarea (denumire unică a produsului, ambalaj exterior, prospect). CHMP consideră ca fiind acceptabile măsurile propuse de reducere la minimum a riscurilor și monitorizarea eficacității acestor măsuri după punerea pe piață prin raportarea periodică în rapoartele periodice actualizate privind siguranța (PSUR).

În ceea ce privește ultimul punct, utilizarea IPP sau a antagoniștilor H2 concomitent cu produsul de referință nu este recomandată ca urmare a riscului de expunere scăzută la dasatinib. Cu toate acestea, **studiul 754/19** referitor la interacțiunea dintre Daruph/Anafezyn cu omeprazol indică o scădere de maximum 20 % în ceea ce privește modificarea expunerii medii la dasatinib. Amploarea scăderii se situează în același interval ca interacțiunea cu dexametazona, ceea ce s-a considerat a fi „probabil nerelevant din punct de vedere clinic” pentru produsul de referință. Prin urmare, CHMP a fost de acord cu solicitantul că rezultatele **studiului 754/19**, împreună cu justificarea bazată pe extrapolare, susțin modificarea atenționărilor comparativ cu produsul de referință cu privire la utilizarea concomitentă cu IPP/H2 în legătură cu riscul de reducere a expunerii la dasatinib prin includerea rezultatelor **studiului 754/19** la punctul 4.5 din RCP și posibilitatea administrării concomitente la punctul 4.4 din RCP.

În concluzie, CHMP a recunoscut riscul potențial de erori de medicație asociate cu Daruph/Anafezyn, precum și măsurile de rutină și măsurile suplimentare propuse pentru reducerea la minimum a riscurilor. Mai mult, CHMP a luat în considerare caracteristicile farmacocinetice potențial avantajoase ale Daruph/Anafezyn în contextul clinic al LMC/LMA, la pacienții care au nevoie de tratament concomitent cu blocante ale receptorilor IPP/H2. CHMP a considerat că, în general, raportul beneficiu-risc este pozitiv.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a analizat toate datele transmise și prezentate într-o explicație verbală de către solicitant cu privire la obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică.
- Comitetul a considerat că rezultatele studiilor comparative de biodisponibilitate în condiții de repaus alimentar și în condiții postprandiale sunt suficiente pentru a stabili legătura cu medicamentul de referință.
- Comitetul a considerat că riscul potențial de eroare de medicație este abordat suficient prin măsuri de reducere la minimum a riscurilor, constând în denumirea unică a medicamentului, atenționări pe ambalajul exterior, RCP și prospect, pe lângă ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății.
- Comitetul a considerat că rezultatele studiului de interacțiune medicamentoasă cu omeprazolul și extrapolarea acestora la alți IPP și antagoniști H2 sunt dovezi suficiente pentru a susține diferențele față de produsul de referință în ceea ce privește atenționările referitoare la utilizarea concomitentă cu IPP și antagoniști H2.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Daruph și Anafezyn și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală stabilită în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.