

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Dňa 31. augusta 2020 bola predložená žiadosť v rámci decentralizovaného postupu pre lieky Daruph a Anafezyn a súvisiace názvy, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, filmom obalená tableta.

Právny základ, podľa ktorého bola žiadosť podaná: článok 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES.

Žiadosť bola predložená referenčnému členskému štátu: Švédsku a dotknutým členským štátom: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01–06/DC) a pre duplikát žiadosti DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01–06/DC).

Referenčným liekom (RefMP) je liek Sprycel (monohydrát dasatinibu) povolený v Európe od roku 2006.

Decentralizovaný postup (SE/H/2098/01–06/DC) a (SE/H/2099/01–06/DC) sa začal 29. októbra 2020.

Na 210. deň zostali nevyriešené závažné otázky týkajúce sa bezpečnosti, biologickej rovnocennosti/biologickej dostupnosti, ktoré vzniesli Taliansko a Nemecko. Švédsko preto 21. októbra 2021 predložilo tento postup Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) podľa článku 29 ods. 1 smernice 2001/83/ES. Šesťdesiatdňový postup koordinačnej skupiny CMDh sa začal 24. októbra 2021.

Šesťdesiaty deň postupu CMDh bol 22. december 2021 a keďže sa nepodarilo dosiahnuť dohodu, postup bol predložený výboru CHMP.

Referenčný členský štát, Švédsko, preto 23. decembra 2021 inicioval postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES s následnou revíziou 14. januára 2022. Taliansko, Nemecko a Slovensko vzniesli námietky v súvislosti s nedostatkom biologickej rovnocennosti v súlade s usmerneniami pre konkrétny liek, rozdielmi v upozorneniach v porovnaní s referenčným liekom, pokiaľ ide o súbežné použitie inhibítorov protónovej pumpy (PPI) a antagonistov histamínu 2 (H2), a potenciálnym rizikom chýb v medikácii spojeným s liekmi. Tieto vznesené otázky sa považovali za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

V konaní o postúpenej veci boli vznesené tri otázky týkajúce sa: 1) ďalšieho odôvodnenia prepojenia lieku, pre ktorý bola podaná žiadosť, s požadovaným referenčným liekom; 2) potenciálneho rizika chýb v medikácii a jeho vplyvu na pomer prínosu a rizika; 3) rozdielu v upozorneniach na súbežné používanie PPI/antagonistov H2 v porovnaní s upozorneniami uvedenými pre referenčný liek.

Pokiaľ ide o prvý bod, výbor CHMP diskutoval o **štúdiách 744/19 a 753/19**, ktoré žiadateľ predložil na podporu hybridnej žiadosti pre liek Daruph/Anafezyn:

- V **štúdii 744/19**, v ktorej sa porovnávala znížená sila testovaného lieku s referenčným liekom v podmienkach užívania lieku nalačno, boli splnené štandardné kritériá biologickej rovnocennosti. Výberom účastníkov s normálnou hladinou kyseliny chlorovodíkovej sa štandardizovali podmienky štúdie vzhľadom na nižší vplyv pH žalúdka na biologickú dostupnosť testovaného lieku. To je pre výbor CHMP prijateľné, keďže vplyv hypochlórhydrie bol náležite charakterizovaný a keďže je menej pravdepodobné, že testovaný liek zníži absorpciu v porovnaní s referenčným liekom.
- V komparatívnej **štúdii 753/19** bol v podmienkach užívania lieku s jedlom pozorovaný nižší účinok jedla v porovnaní s referenčným liekom. Absorpcia lieku Daruph/Anafezyn zostala v rozsahu absorpcie referenčného lieku v podmienkach užívania lieku s jedlom a nalačno. Keďže ide o hybridný liek, prísne kritériá biologickej rovnocennosti pre štúdiu skúmajúcu užívanie

lieku s jedlom nie sú potrebné, stačí, že expozícia v podmienkach užívania lieku s jedlom je v rozsahu pozorovanom s referenčným liekom, keď sa podáva s jedlom alebo bez jedla.

Uskutočnili sa konzultácie s pracovnou skupinou PKWP a dospelo sa k záveru, že systémová expozícia lieku Daruph/Anafezyn je dostatočne charakterizovaná a porovnaná s expozíciou referenčnému lieku Sprycel (proporcionálna dávka, vplyv jedla a zodpovednosť za interakcie PPI), aby sa dospelo k záveru, že aplikované lieky vykazujú konzistentnejšiu systémovú expozíciu v neprítomnosti a prítomnosti PPI.

Výbor CHMP dospel k celkovému záveru, že prepojenie lieku Daruph/Anafezyn s referenčným liekom bolo stanovené.

Pokiaľ ide o druhý bod, keďže sa používajú iné dávky lieku Daruph/Anafezyn oproti ostatným schváleným liekom obsahujúcim dasatinib, výbor CHMP uznal potenciálne riziko chýb v medikácii. V prípade prechodu na inú liečbu (aj keď sa neodporúča) musia zdravotnícki pracovníci (HCP) rozumieť vzťahu dávok lieku Daruph/Anafezyn k iným schváleným liekom obsahujúcim dasatinib. Na vyriešenie tejto výhrady a potenciálnych klinických dôsledkov žiadateľ navrhol bežné opatrenia na minimalizáciu rizík (jedinečný názov lieku, upozornenia v častiach 4.2 a 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku, upozornenie na vonkajšom obale) a dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík (vzdelávacie materiály pre HCP). Opatrenia na minimalizáciu rizík sú zamerané na riešenie potenciálneho rizika chyby v medikácii na všetkých úrovniach: predpisovanie (jedinečný názov lieku, súhrn charakteristických vlastností lieku, príručka pre HCP predpisujúcich liek), vydávanie (jedinečný názov lieku, vonkajší obal, súhrn charakteristických vlastností lieku, príručka pre lekárnikov) a podávanie (jedinečný názov lieku, vonkajší obal, písomná informácia pre používateľa). Výbor CHMP považuje navrhnuté opatrenia na minimalizáciu rizík a sledovanie účinnosti týchto opatrení po uvedení lieku na trh prostredníctvom pravidelného podávania správ PSUR za prijateľné.

Pokiaľ ide o posledný bod, súbežné použitie PPI / antagonistov H2 sa v prípade referenčného lieku neodporúča z dôvodu rizika zníženej expozície dasatinibu. **Štúdia 754/19** interakcie lieku Daruph/Anafezyn s omeprazolom však naznačuje zníženú priemernú zmenu expozície maximálne 20 % dasatinibu. Rozsah tohto poklesu je v rovnakom rozsahu ako interakcia s dexametazónom, ktorá sa pre referenčný liek považovala za „pravdepodobne klinicky nevýznamnú“. Výbor CHMP preto súhlasil so žiadateľom, že výsledky **štúdie 754/19** spolu s odôvodnením založeným na extrapolácii podporujú zmenu upozornení oproti referenčnému lieku, pokiaľ ide o súbežné použitie s PPI/H2 v súvislosti s rizikom zníženej expozície dasatinibu, a to zahrnutím výsledkov **štúdie 754/19** do časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku a možnosti súbežného podávania do časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Záverom možno konštatovať, že CHMP uznal potenciálne riziko chýb v medikácii v prípade lieku Daruph/Anafezyn, ako aj navrhnuté bežné a dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík. Výbor CHMP ďalej vzal do úvahy potenciálne výhodné farmakokinetické charakteristiky lieku Daruph/Anafezyn v klinickom kontexte CML/AML u pacientov, ktorí vyžadujú súbežnú liečbu PPI / blokátormi H2. Výbor CHMP celkovo usúdil, že pomer prínosu a rizika je pozitívny.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže:

- Výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.
- Výbor posúdil celkové údaje, ktoré žiadateľ predložil a predniesol pri ústnom vysvetlení v súvislosti s námietkami vznesenými ako potenciálne závažné riziká pre verejné zdravie.
- Výbor usúdil, že výsledky komparatívnych štúdií biologickej dostupnosti v podmienkach užívania lieku nalačno a s jedlom sú dostatočné na stanovenie prepojenia s referenčným liekom.

- Výbor dospel k názoru, že potenciálne riziko chyby v medikácii je dostatočne vyriešené prostredníctvom opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré okrem príručky pre zdravotníckych pracovníkov zahŕňajú aj jedinečný názov lieku, upozornenia na vonkajšom obale, v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľa.
- Výbor usúdil, že výsledky štúdie liekovej interakcie s omeprazolom a ich extrapolácia na iné PPI a antagonisty H2 sú dostatočným dôkazom na podporu rozdielov v upozorneniach v porovnaní s referenčným liekom, pokiaľ ide o súbežné používanie PPI a antagonistov H2,

výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Daruph a Anafezyn a súvisiacich názvov je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.