

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Dne 31. avgusta 2020 je bila po decentraliziranem postopku vložena vloga za zdravili Daruph in Anafezyn ter povezana imena 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, filmsko obložene tablete.

Pravna podlaga, na podlagi katere je bila predložena vloga, je: člen 10(3) Direktive 2001/83/ES.

Vloga je bila predložena referenčni državi članici: Švedska in zadevne države članice: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) in za podvojeno vlogo DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

Referenčno zdravilo je zdravilo Sprycel (dasatinib monohidrat), ki je v Evropi odobreno od leta 2006.

Decentralizirani postopek (SE/H/2098/01-06/DC) in (SE/H/2099/01-06/DC) se je začel 29. oktobra 2020.

Na 210. dan postopka so glavna vprašanja o varnosti, bioekvivalenci/biološki uporabnosti, ki sta jih izpostavila IT in DE, ostala nerazrešena, zato je Švedska 21. oktobra 2021 v skladu s členom 29(1) Direktive 2001/83/EC postopek napotila na Skupino za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh). 60-dnevni rok za izvedbo postopka skupine CMDh je začel teči 24. oktobra 2021.

60. dan postopka je nastopil 22. decembra 2021 in ker ni bilo doseženo soglasje, je bila zadeva napotena na odbor CHMP.

Zato je referenčna država članica Švedska 23. decembra 2021 sprožila napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/EC z naknadno revizijo 14. januarja 2022. Države članice IT, DE in SK so vložile ugovor zaradi pomanjkanja bioekvivalence v skladu s posebnimi smernicami za zdravilo, razlik v opozorilih glede sočasne uporabe zaviralcev protonske črpalke in antagonistov histamina 2 v primerjavi z referenčnim zdravilom ter morebitnega tveganja za napake pri zdravljenju, povezane z omenjenimi zdravili. Ocenjeno je bilo, da lahko ta sporna vprašanja pomenijo potencialno resno tveganje za javno zdravje.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

V napotitvenem postopku so bila izpostavljena tri vprašanja, ki so se nanašala na: 1) dodatno utemeljitev povezave zdravila, za katerega je bil vložena vloga, z zahtevanim referenčnim zdravilom; 2) potencialno tveganje za napake pri uporabi zdravila in njegov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi; 3) razliko v opozorilih o sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke/antagonistov histamina 2 v primerjavi z opozorili, navedenimi za referenčno zdravilo.

V zvezi s prvo točko je odbor CHMP razpravljal o **študijah 744/19** in **753/19**, ki ju je predlagatelj predložil v podporo hibridni vlogi za zdravili Daruph/Anafezyn:

- V **študiji 744/19**, v kateri so primerjali zmanjšano jakost testnega zdravila z referenčnim zdravilom na tešče, so bila izpolnjena standardna merila bioekvivalence. Osebe, ki so prejemale normoklorhidrid, so bile izbrane zaradi standardizacije študijskih pogojev glede na manjši vpliv vrednosti pH želodca na biološko uporabnost testnega zdravila. To je za odbor CHMP sprejemljivo, saj je bil vpliv hipoklorhidridov ustrezno opredeljen in ker je pri testnem zdravilu v primerjavi z referenčnim zdravilom manj verjetno, da bo prišlo do zmanjšanja absorpcije.
- V primerjalni **študiji 753/19** pri netešjih osebah so opazili manjši vpliv hrane v primerjavi z referenčnim zdravilom. Absorpcija zdravil Daruph/Anafezyn je ostala znotraj obsega absorpcije referenčnega zdravila v pogojih na netešče in tešče. Ker gre za hibridno zdravilo, stroga merila bioekvivalence za študijo pri bolnikih, ki so zdravilo jemali na netešče, niso potrebna;

zadostuje, da je izpostavljenost na netešče znotraj razpona, ugotovljenega z referenčnim zdravilom, kadar se daje skupaj s hrano ali brez nje.

Odbor se je posvetoval s skupino za farmakokinetiko (PKWP) in zaključil, da je bila sistemska izpostavljenost zdraviloma Daruph/Anafezyn dovolj opredeljena in primerjana z izpostavljenostjo referenčnemu zdravilu Sprycel (sorazmernost odmerkov, učinek hrane in možnost interakcije z zaviralci protonske črpalke), da bi lahko zaključili, da imata uporabljeni zdravili v odsotnosti in prisotnosti zaviralcev protonske črpalke doslednejšo sistemsko izpostavljenost.

Na splošno je odbor CHMP zaključil, da je povezava med zdraviloma Daruph/Anafezyn in referenčnim zdravilom vzpostavljena.

Kar zadeva drugo točko, je odbor CHMP upošteval morebitno tveganje za napake pri uporabi zdravila, saj sta za zdravili Daruph/Anafezyn uporabljena različna odmerka v primerjavi z drugimi odobrenimi zdravili z dasatinibom. V primeru prehoda z enega na drugo zdravilo (čeprav ni priporočljiv) morajo zdravstveni delavci poznati ekvivalentna razmerja med odmerki zdravil Daruph/Anafezyn in odmerki drugih odobrenih zdravil z dasatinibom. Za obravnavo tega pomisleka in morebitnih kliničnih posledic je predlagatelj predlagal rutinske ukrepe za zmanjšanje tveganja (edinstveno ime zdravila, opozorila v poglavjih 4.2 in 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila, opozorila na zunanji ovojnini) in dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja (izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce). Ukrepi za zmanjševanje tveganja so namenjeni obravnavanju morebitnih tveganj za napake pri uporabi zdravila v vseh fazah: predpisovanja (edinstveno ime zdravila, povzetek glavnih značilnosti zdravila, vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo), izdaje (edinstveno ime zdravila, zunanja ovojnina, povzetek glavnih značilnosti zdravila, vodnik za farmacevte) in uporabe (edinstveno ime zdravila, zunanja ovojnina, navodilo za uporabo). Predlagane ukrepe za zmanjšanje tveganja in spremljanje učinkovitosti teh ukrepov v obdobju trženja z rednim poročanjem v redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (PSUR) odbor CHMP šteje za sprejemljive.

Kar zadeva zadnjo točko, sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke/antagonistov histamina 2 z referenčnim zdravilom zaradi tveganja za zmanjšanje izpostavljenosti dasatinibu ni priporočljiva. Vendar pa **študija medsebojnega delovanja 754/19** zdravil Daruph/Anafezyn z omeprazolom kaže, da se je povprečna sprememba izpostavljenosti zmanjšala za največ 20 %. Obseg zmanjšanja je v enakem razponu kot pri medsebojnem delovanju z deksametazonom, ki pa je bilo za referenčno zdravilo ocenjeno kot „verjetno klinično nepomembno“. Zato se je odbor CHMP strinjal s predlagateljem, da rezultati **študije 754/19** skupaj z utemeljitvijo, ki temelji na ekstrapolaciji, podpirajo spremembo opozoril o sočasni uporabi z zaviralci protonske črpalke/antagonisti histamina 2 v primerjavi z referenčnim zdravilom, ki se nanašajo na tveganje za zmanjšano izpostavljenost dasatinibu, z vključitvijo rezultatov **študije 754/19** v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila in možnostjo sočasne uporabe v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Na koncu je odbor CHMP priznal obstoj potencialnega tveganja za napake pri uporabi zdravil Daruph/Anafezyn ter potrdil rutinske in dodatne predlagane ukrepe za zmanjšanje tveganja. Poleg tega je odbor CHMP pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke/antagonisti histamina 2, upošteval morebitne ugodne farmakokinetične lastnosti zdravil Daruph/Anafezyn v kliničnem okviru zdravljenja kronične mieloidne levkemije/akutne mieloidne levkemije. Odbor CHMP je menil, da je razmerje med tveganji in koristmi pozitivno.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;

- odbor je proučil vse podatke, ki jih je predlagatelj predložil in predstavil v ustni obrazložitvi v zvezi z ugovori glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje;
- odbor je menil, da rezultati primerjalnih študij biološke uporabnosti na tešče in netešče zadostujejo za dokaz povezave z referenčnim zdravilom;
- odbor je menil, da se morebitno tveganje za napake pri zdravljenju zadostno obravnava z ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki zajemajo edinstveno ime zdravila, opozorila na zunanji ovojnini, povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo kot dodatek k vodniku za zdravstvene delavce;
- odbor je menil, da so rezultati študije medsebojnega delovanja z omeprazolom in njihova ekstrapolacija na druge zaviralce protonske črpalke/antagoniste histamina 2 zadosten dokaz, ki podpirajo razlike v opozorilih v primerjavi z referenčnim zdravilom glede sočasne uporabe zaviralcev protonske črpalke/antagonistov histamina 2.

Odbor zato ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Daruph in Anafezyn ter povezanih imen ugodno, in priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, pripravljeni v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.