

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

En ansökan lämnades in enligt det decentraliserade förfarandet för Daruph och Anafezyn och associerade namn, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, filmdragerad tablett den 31 augusti 2020.

Den rättsliga grunden för ansökan är: Artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG.

Ansökan lämnades in till referensmedlemsstaten: Sverige, och de berörda medlemsstaterna: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01–06/DC) och för dubbelansökan DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01–06/DC).

Referensläkemedlet är Sprycel (dasatinib-monohydrat) som är godkänt i Europa sedan 2006.

Det decentraliserade förfarandet (SE/H/2098/01–06/DC) och (SE/H/2099/01–06/DC) inleddes den 29 oktober 2020.

På dag 210 var viktiga frågor om säkerhet, bioekvivalens/biotillgänglighet, som tagits upp av IT och DE, fortfarande olösta. Därför hänsköt Sverige förfarandet till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), enligt artikel 29.1 i direktiv 2001/83/EG, den 21 oktober 2021. CMD(h):s 60 dagar långa förfarande inleddes den 24 oktober 2021.

Dag 60 i CMD(h):s förfarande var den 22 december 2021 och eftersom ingen överenskommelse kunde nås hänsköts förfarandet till CHMP.

Den 23 december 2021 inledde därför referensmedlemsstaten Sverige ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG, med en senare revidering den 14 januari 2022. IT, DE och SK gjorde invändningar mot bristen på bioekvivalens i enlighet med den produktspecifika riktlinjen, skillnader i varningar jämfört med referensläkemedlet vad gäller samtidig användning av protonpumpshämmare och histamin 2-antagonister (H2) och den potentiella risken för medicineringsfel i samband med läkemedlen. Dessa frågor ansågs utgöra en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Tre frågor togs upp i hänskjutningsförfarandet, som gällde 1) att ytterligare motivera överbryggningen av det läkemedel som ansökan gäller till referensläkemedlet, 2) den potentiella risken för medicineringsfel och dess inverkan på nytta-riskförhållandet, 3) skillnaden i varningar om samtidig användning av PPI/H2-antagonister jämfört med de varningar som förtecknats för referensläkemedlet.

Vad gäller den första punkten diskuterade CHMP **studierna 744/19** och **753/19** som sökanden lämnat in till stöd för hybridansökan för Daruph/Anafezyn:

- I **studie 744/19**, där testläkemedlets minskade styrka jämfördes med referensläkemedlet i fastande tillstånd, uppfylldes standardkriterierna för bioekvivalens. Valet av normoklorhydriska försökspersoner syftade till att standardisera studieförhållandena, eftersom magens pH har mindre inverkan på testläkemedlets biotillgänglighet. CHMP kan godta detta eftersom effekten av hypoklorhydri är tydligt beskriven och då det är mindre sannolikt att testläkemedlet har sänkt absorption jämfört med referensläkemedlet.
- En lägre födoeffekt jämfört med referensläkemedlet sågs i den jämförande **studien 753/19** efter intag av föda. Absorptionen av Daruph/Anafezyn låg fortfarande mellan graden av absorption från referensläkemedlet efter intag av föda och i fastande tillstånd. Eftersom detta är ett hybridläkemedel krävs det inga strikta bioekvivalenskriterier för studien efter intag av föda. Det räcker med att exponeringen efter intag av föda ligger inom de intervall som ses med referensläkemedlet när det administreras med eller utan föda.

PKWP rådfrågades och fann att den systemiska exponeringen av Daruph/Anafezyn har beskrivits tillräckligt och jämförts med exponeringen av referensläkemedlet Sprycel (dosproportionalitet, födoeffekt och PPI-interaktionsansvar), och fann att de tillämpade läkemedlen uppvisar en mer konsekvent systemisk exponering i frånvaro och närvaro av PPI.

Totalt sett fann CHMP att Daruph/Anafezyn överbryggat referensläkemedlet.

När det gäller den andra punkten medgav CHMP att det finns en potentiell risk för medicineringsfel eftersom olika doser används för Daruph/Anafezyn jämfört med de andra godkända dasatinib-läkemedlen. Om ett byte skulle ske (vilket dock inte rekommenderas) måste hälso- och sjukvårdspersonalen i synnerhet förstå dossambandet mellan Daruph/Anafezyn och andra godkända dasatinib-läkemedel. För att ta itu med detta problem och potentiella kliniska konsekvenser föreslog sökanden rutinemässiga åtgärder för riskminimering (unik produktamn, varningar i avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén, varning på yttre förpackningen) och ytterligare åtgärder för riskminimering (utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal). Åtgärderna för riskminimering syftar till att ta itu med den potentiella risken för medicineringsfel på alla nivåer: förskrivning (unik produktamn, produktresumé, hälso- och sjukvårdsvägledning för förskrivande läkare), utlämning (unik produktamn, yttre förpackning, produktresumé, vägledning för apotekspersonal) och administrering (unik produktamn, yttre förpackning, bipacksedel). CHMP godtar de föreslagna åtgärderna för riskminimering och uppföljningen av dessa åtgärders effektivitet efter godkännande för försäljning genom regelbunden rapportering i periodiska säkerhetsrapporter.

På den sista punkten rekommenderas inte samtidig användning av PPI/H2-antagonister tillsammans med referensläkemedlet på grund av en risk för minskad exponering av dasatinib. Interaktionsstudien **754/19** av Daruph/Anafezyn med omeprazol tyder dock på en minskad genomsnittlig exponeringsförändring på högst 20 procent av dasatinib. Minskningens storlek ligger inom samma intervall som interaktionen med dexametason, vilket ansågs vara "troligen inte kliniskt relevant" för referensläkemedlet. CHMP enades därför med sökanden om att resultaten av **studie 754/19**, tillsammans med motiveringen baserad på extrapolering, stöder en ändring av varningar jämfört med referensläkemedlet vid samtidig användning med PPI/H2 på grund av risken för minskad exponering av dasatinib. Detta innebär att resultaten av **studie 754/19** ska ingå i avsnitt 4.5 i produktresumén och möjligheten till samtidig administrering i avsnitt 4.4 i produktresumén.

Sammanfattningsvis erkände CHMP den potentiella risken för medicineringsfel med Daruph/Anafezyn, liksom de rutinemässiga och ytterligare föreslagna åtgärderna för riskminimering. Dessutom beaktade CHMP de potentiellt fördelaktiga farmakokinetiska egenskaperna hos Daruph/Anafezyn i det kliniska sammanhanget av KML/AML, för patienter som behöver samtidig behandling med PPI/H2-blockerare. CHMP ansåg generellt att nytta-riskförhållandet är positivt.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsförfarandet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de sammantagna data som sökanden lämnat in och presenterat i en muntlig förklaring när det gällde de invändningar som gjorts på grund av potentiella allvarliga risker för folkhälsan.
- Kommittén fann att resultaten från de jämförande biotillgänglighetsstudierna i fastande tillstånd och efter intag av föda är tillräckliga för att fastställa överbryggningen till referensläkemedlet.
- Kommittén ansåg att den potentiella risken för medicineringsfel hanteras tillräckligt genom åtgärder för riskminimering bestående av det unika produktnamnet, varningar på

ytterförpackningen, produktresumén och bipacksedeln utöver vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal.

- Kommittén ansåg att resultaten av läkemedelsinteraktionsstudien med omeprazol och resultatens extrapolering till andra PPI- och H2-antagonister ger tillräckliga belägg till stöd för skillnader i varningar jämfört med referensläkemedlet vad gäller samtidig användning av PPI- och H2-antagonister.

Kommittén anser därmed att nytta-riskförhållandet för Daruph och Anafezyn och associerade namn är gynnsamt och förordar därför beviljande av godkännandet/godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i enlighet med den slutgiltiga version som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, såsom anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.