

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 31. august 2020 blev der indgivet en ansøgning under den decentrale procedure for Daruph og Anafezyn og relaterede navne, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg og 111 mg, filmovertrukne tabletter.

Retsgrundlaget for ansøgningen er: artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

Ansøgningen blev indgivet til referencemedlemsstaten: Sverige, og de berørte medlemsstater: DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC), og for duplikatansøgningen: DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

Referencelægemidlet er Sprycel (dasatinib som monohydrat), der har været godkendt i Europa siden 2006.

Den decentrale procedure (SE/H/2098/01-06/DC) og (SE/H/2099/01-06/DC) blev indledt den 29. oktober 2020.

På dag 210 var vigtige spørgsmål vedrørende sikkerhed, bioækvivalens/biotilgængelighed, som var rejst af IT og DE, fortsat uafklarede. Den 21. oktober 2021 indbragte Sverige derfor proceduren for koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh) i henhold til artikel 29, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF. CMDh's 60-dages procedure blev indledt den 24. oktober 2021.

Dag 60 i CMDh-proceduren var den 22. december 2021, og da der ikke kunne opnås enighed, blev proceduren indbragt for CHMP.

Den 23. december 2021 indledte referencemedlemsstaten Sverige derfor en indbringelse i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF med en efterfølgende revision den 14. januar 2022. IT, DE og SK rejste indsigelser vedrørende manglende bioækvivalens i overensstemmelse med de produktspecifikke retningslinjer, forskelle i advarsler i forhold til referencelægemidlet om samtidig brug af protonpumpehæmmere (PPI) og histamin 2 (H2)-antagonister og den potentielle risiko for medicineringsfejl forbundet med produkterne. Disse spørgsmål blev anset for at være en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Der blev rejst tre spørgsmål i forbindelse med indbringelsesproceduren vedrørende: 1) yderligere begrundelse for sammenhængen mellem det lægemiddel, der er ansøgt om, og referencelægemidlet, 2) den potentielle risiko for medicineringsfejl og betydningen heraf for benefit/risk-forholdet, 3) forskellen i advarslerne om samtidig anvendelse af PPI/H2-antagonister i forhold til de advarsler, der er opført for referencelægemidlet.

Vedrørende det første punkt drøftede CHMP ansøgerens **studie 744/19** og **753/19** til støtte for hybridansøgningen for Daruph/Anafezyn:

- I **studie 744/19**, hvor testproduktets reducerede styrke blev sammenlignet med referenceproduktet i fastende tilstand, var standardkriterierne for bioækvivalens opfyldt. Udvælgelsen af normochlorhydric-forsøgspersoner havde til formål at standardisere studiebetingelserne, da gastrisk pH havde en lavere indvirkning på testproduktets biotilgængelighed. CHMP kan godtage dette, da virkningen af hypochlorhydri er tilstrækkeligt beskrevet, og da der er mindre sandsynlighed for, at testproduktet har lavere absorption end referenceproduktet.

- Der blev observeret en lavere fødevareeffekt end med referenceproduktet i det sammenlignende **studie 753/19** under postprandiale betingelser. Absorptionen af Daruph/Anafezyn forblev mellem graden af absorption fra referenceproduktet under postprandiale og fastende betingelser. Da dette er et hybridprodukt, er der ikke krav om strenge kriterier for bioækvivalens for det postprandiale studie. Det er tilstrækkeligt, at eksponeringen i postprandial tilstand er inden for de intervaller, der ses med referenceproduktet ved administration sammen med et måltid eller mellem måltiderne.

PKWP blev konsulteret og konkluderede, at den systemiske eksponering for Daruph/Anafezyn er tilstrækkeligt karakteriseret og sammenlignet med den systemiske eksponering for referenceproduktets Sprycel (dosisproportionalitet, fødevareeffekt og PPI-interaktionsansvar) til at konkludere, at de anvendte produkter udviser en mere konsistent systemisk eksponering uden og med tilstedeværelse af PPI.

Samlet set konkluderede CHMP, at der foreligger en sammenhæng mellem Daruph/Anafezyn og referencelægemidlet.

Hvad det andet punkt angår, anerkendte CHMP en potentiel risiko for medicineringsfejl, da Daruph/Anafezyn anvender andre doseringer end de andre godkendte dasatinib-produkter. Ved skift (skønt det ikke anbefales) er det vigtigt, at sundhedspersoner er klar over forholdet mellem doseringen af Daruph/Anafezyn og andre godkendte dasatinib-produkter. For at imødegå denne betænkelighed og de potentielle kliniske konsekvenser foreslog ansøgeren rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger (unik produkt navn, advarsler i pkt. 4.2 og 4.4 i produktresuméet, advarsel på den ydre emballage) og yderligere risikominimeringsforanstaltninger (informationsmateriale til sundhedspersoner). Formålet med minimeringsforanstaltningerne er at imødegå den potentielle risiko for medicineringsfejl på alle niveauer: ordinerings (unik produkt navn, produktresumé, vejledning til ordinerende læger), udlevering (unik produkt navn, ydre emballage, produktresumé, vejledning til farmaceuter) og administration (unik produkt navn, ydre emballage, indlægsseddel). CHMP finder de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger og opfølgningen af disse foranstaltningers virkning efter markedsføring gennem periodisk rapportering i PSUR'er acceptable.

Hvad angår det sidste punkt, kan samtidig anvendelse af PPI/H2-antagonister ikke anbefales for referenceproduktet, da der er risiko for nedsat eksponering for dasatinib. Interaktions**studie 754/19** af Daruph/Anafezyn med omeprazol tyder dog på en reduceret gennemsnitlig eksponeringsændring på højst 20 % af dasatinib. Faldet ligger på samme niveau som interaktionen med dexamethason, der blev anset for "sandsynligvis ikke klinisk relevant" for referencelægemidlet. CHMP er derfor enig med ansøgeren i, at resultaterne af **studie 754/19** sammen med begrundelsen for ekstrapoleringen understøtter en ændring af advarslerne i forhold til referencelægemidlet om samtidig anvendelse af PPI/H2 vedrørende risikoen for nedsat eksponering for dasatinib ved at medtage resultaterne af **studie 754/19** i produktresuméets punkt 4.5 og muligheden for samtidig administration i produktresuméets punkt 4.4.

Afslutningsvis anerkendte CHMP den potentielle risiko for medicineringsfejl med Daruph/Anafezyn samt de rutinemæssige og yderligere foreslåede risikominimeringsforanstaltninger. Desuden tog CHMP hensyn til de potentielt fordelagtige farmakokinetiske egenskaber ved Daruph/Anafezyn i den kliniske sammenhæng med CML/AML hos patienter, der kræver samtidig behandling med PPI/H2-blokkere. CHMP vurderer generelt, at benefit/risk-forholdet er positivt.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.

- Udvalget vurderede alle de data, som ansøgeren havde indsendt og fremlagt ved en mundtlig redegørelse, i forhold til de indsigelser, der var rejst som en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.
- Udvalget vurderede, at resultaterne af de sammenlignende studier af biotilgængelighed under fastende og postprandiale betingelser er tilstrækkelige til at fastslå sammenhængen til referencelægemidlet.
- Udvalget var af den opfattelse, at den potentielle risiko for medicineringsfejl håndteres i tilstrækkelig grad gennem risikominimeringsforanstaltninger, der består i det unikke produkt navn, advarslerne på den ydre emballage, produktresuméet og indlægssedlen foruden vejledningen til sundhedspersoner.
- Udvalget fandt, at resultaterne af studiet af lægemiddelinteraktionen med omeprazol og ekstrapolering heraf til andre PPI- og H2-antagonister udgør tilstrækkelig evidens til at understøtte forskelle i advarslerne i forhold til referencelægemidlet om samtidig brug af PPI- og H2-antagonister.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Daruph og Anafezyn og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse(r) for de lægemidler, der er anført i bilag 1 til CHMP's udtalelse. Produktinformationen er fortsat den endelige version som fastlagt under behandlingen i koordinationsgruppen, jf. bilag III til CHMP's udtalelse.