

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens wurde am 31. August 2020 ein Antrag für Daruph und Anafezyn und zugehörige Bezeichnungen, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, Filmtablette, eingereicht.

Rechtsgrundlage für den Antrag ist: Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

Der Antrag wurde beim Referenzmitgliedstaat (RMS) Schweden und den betroffenen Mitgliedstaaten (CMS): DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) eingereicht und der Zweit Antrag wurde in DE, FR, IE, PT eingereicht (SE/H/2099/01-06/DC).

Das Referenzarzneimittel (RefMP) ist Sprycel (Dasatinib-Monohydrat), das seit 2006 in Europa zugelassen ist.

Das dezentralisierte Verfahren (SE/H/2098/01-06/DC) und (SE/H/2099/01-06/DC) wurde am 29. Oktober 2020 eingeleitet.

An Tag 210 blieben die von IT und DE aufgeworfenen wichtigen Fragen zur Sicherheit, Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit ungelöst, weshalb das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG von Schweden am 21. Oktober 2021 an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) verwiesen wurde. Das 60-Tage-Verfahren der CMDh wurde am 24. Oktober 2021 eingeleitet.

Tag 60 des CMDh-Verfahrens war der 22. Dezember 2021, und da zu diesem Zeitpunkt keine Einigung erzielt werden konnte, wurde das Verfahren an den CHMP verwiesen.

Am 23. Dezember 2021 leitete der RMS Schweden daher ein Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG ein, mit anschließender Revision am 14. Januar 2022. IT, DE und SK erhoben Einwände in Bezug auf die fehlende Bioäquivalenz gemäß der produktspezifischen Leitlinie, in Bezug auf Unterschiede bei den Warnhinweisen im Vergleich zum Referenzarzneimittel in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern (PPI) und Histamin-2(H2)-Antagonisten sowie in Bezug auf das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit den Produkten. Diese angesprochenen Probleme wurden als potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit erachtet.

## Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Im Rahmen des Befassungsverfahrens wurden drei Fragen aufgeworfen, die sich auf Folgendes bezogen: 1) Die weitere Begründung der Brücke zwischen dem beantragten Arzneimittel und dem erforderlichen Referenzarzneimittel; 2) das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern und deren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis; 3) den Unterschied bei den Warnhinweisen zur gleichzeitigen Anwendung von PPI/H2-Antagonisten im Vergleich zu den für das Referenzarzneimittel aufgeführten Warnhinweisen.

In Bezug auf den ersten Punkt erörterte der CHMP die vom Antragsteller vorgelegten **Studien 744/19** und **753/19** zur Unterstützung des Hybridantrags für Daruph/Anafezyn:

- In der **Studie 744/19**, in der die reduzierte Stärke des Prüfpräparats mit dem Referenzarzneimittel bei Anwendung nach Nahrungskarenz verglichen wurde, waren die Standard-Bioäquivalenzkriterien erfüllt. Die Auswahl normochlorhydrischer Studienteilnehmer diente dazu, die Studienbedingungen zu standardisieren, in Anbetracht eines geringeren Einflusses des pH-Wert des Magens auf die Bioverfügbarkeit des Prüfpräparats. Dies ist für den CHMP akzeptabel, da die Auswirkungen einer Hypochlorhydrie angemessen charakterisiert

wurden und es im Vergleich zum Referenzarzneimittel weniger wahrscheinlich ist, dass das Prüfpräparat die Resorption verringert hat.

- In der vergleichenden **Studie 753/19** wurde bei Anwendung ohne vorherige Nahrungskarenz ein geringerer Einfluss von Nahrung im Vergleich zum Referenzarzneimittel beobachtet. Die Resorption von Daruph/Anafezyn lag zwischen dem Grad der Resorption des Referenzarzneimittels nach Nahrungskarenz und dem ohne vorherige Nahrungskarenz. Da es sich um ein Hybridprodukt handelt, sind keine strengen Bioäquivalenzkriterien für die Studie ohne vorherige Nahrungskarenz erforderlich; es reicht aus, dass die Exposition im Nicht-Nüchtern-Zustand innerhalb der Bereiche liegt, die beim Referenzarzneimittel beobachtet werden, wenn dieses mit oder ohne Nahrung angewendet wird.

Die PKWP wurde konsultiert und gelangte zu dem Schluss, dass die systemische Exposition von Daruph/Anafezyn hinreichend beschrieben und mit der des Referenzarzneimittels Sprycel (Dosisproportionalität, Nahrungsmittelwirkung und Wechselwirkungen mit anderen PPI) verglichen wurde, um zu dem Schluss zu gelangen, dass die angewendeten Arzneimittel eine konsistentere systemische Exposition bei Nichtvorhandensein und Vorhandensein von PPI aufweisen.

Insgesamt gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Brücke von Daruph/Anafezyn zum Referenzarzneimittel hergestellt worden ist.

Was den zweiten Punkt betrifft, wies der CHMP auf ein potenzielles Risiko für Medikationsfehler hin, da Daruph/Anafezyn im Vergleich zu den anderen zugelassenen Dasatinib-Arzneimitteln in anderen Dosierungen angewendet wird. Im Falle einer Umstellung (die jedoch nicht empfohlen wird) muss den Angehörigen der Gesundheitsberufe klar sein, wie sich die Dosierungen von Daruph/Anafezyn zu denen anderer zugelassener Dasatinib-Präparate verhalten. Um diesen Bedenken und potenziellen klinischen Folgen Rechnung zu tragen, schlug der Antragsteller routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung (eindeutige Bezeichnung des Arzneimittels, Warnhinweise in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Warnhinweise auf der Umverpackung) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Informationsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe) vor. Die Minimierungsmaßnahmen zielen darauf ab, dem potenziellen Risiko von Medikationsfehlern auf allen Ebenen Rechnung zu tragen: Bei der Verordnung (eindeutige Produktbezeichnung, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Leitfaden für verordnende Ärzte), bei der Abgabe (eindeutige Produktbezeichnung, Umverpackung, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Leitfaden für Apotheker und Apothekerinnen) und bei der Anwendung (eindeutige Produktbezeichnung, Umverpackung, Packungsbeilage). Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung und die Nachbeobachtung der Wirksamkeit dieser Maßnahmen nach der Markteinführung durch regelmäßige Meldung in den PSURs werden vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Was den letzten Punkt betrifft, wird die gleichzeitige Anwendung von PPI/H<sub>2</sub>-Antagonisten mit dem Referenzarzneimittel aufgrund des Risikos einer verringerten Exposition gegenüber Dasatinib nicht empfohlen. Die Studie **Studie 754/19** zu den Wechselwirkungen zwischen Daruph/Anafezyn und Omeprazol weist jedoch auf eine verringerte mittlere Veränderung der Exposition gegenüber Dasatinib um 20 % hin. Die Größenordnung der Verringerung liegt im gleichen Bereich wie die Wechselwirkung mit Dexamethason, was für das Referenzarzneimittel als „wahrscheinlich nicht klinisch relevant“ erachtet wurde. Daher stimmte der CHMP mit dem Antragsteller überein, dass die Ergebnisse der **Studie 754/19** zusammen mit der auf der Extrapolation basierenden Begründung für eine Änderung der Warnhinweise im Vergleich zum Referenzarzneimittel in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung mit PPI/H<sub>2</sub> im Zusammenhang mit dem Risiko einer reduzierten Exposition gegenüber Dasatinib durch die Aufnahme der Ergebnisse der **Studie 754/19** in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Möglichkeit einer gleichzeitigen Anwendung in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sprechen.

Abschließend stimmte der CHMP dem potenziellen Risiko für Medikationsfehler von Daruph/Anafezyn sowie den routinemäßigen und zusätzlichen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung zu. Darüber hinaus berücksichtigte der CHMP die potenziell vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften von Daruph/Anafezyn im klinischen Kontext einer CML/AML bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit PPI/H2-Blockern benötigen. Der CHMP war insgesamt der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist.

### **Begründung der Stellungnahme des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der eingereichten und in einer mündlichen Erklärung des Antragstellers vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielle schwerwiegende Risiken für die öffentliche Gesundheit.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die Ergebnisse der vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudien nach Nahrungskarenz und ohne vorherige Nahrungskarenz ausreichen, um die Brücke zum Referenzarzneimittel herzustellen.
- Dem Ausschuss zufolge wird dem potenziellen Risiko von Medikationsfehlern durch Maßnahmen zur Risikominimierung hinreichend Rechnung getragen, die neben dem Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe auch den eindeutigen Produktnamen, Warnhinweise auf der Umverpackung, in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in der Packungsbeilage umfassen.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die Ergebnisse der Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Omeprazol und deren Extrapolation auf andere PPI- und H2-Antagonisten Unterschiede bei den Warnhinweisen im Vergleich zum Referenzarzneimittel in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung von PPI- und H2-Antagonisten ausreichend belegen.

Der Ausschuss ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Daruph und Anafezyn und zugehörigen Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher, die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel zu erteilen. Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III des Gutachtens des CHMP aufgeführt ist.