

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

2020 m. rugpjūčio 31 d. pagal decentralizuotą procedūrą pateikta paraiška dėl Daruph ir Anafezyn ir susijusių pavadinimų 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg plėvele dengtų tablečių.

Teisinis pagrindas, kuriuo remiantis pateikta paraiška, – Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalis.

Paraiška pateikta referencinei valstybei narei Švedijai ir susijusioms valstybėms narėms DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01–06/DC), taip pat pateikta paraiška dėl dvigubo registracijos pažymėjimo išdavimo DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01–06/DC).

Referencinis vaistinis preparatas (RefMP) yra Sprycel (dazatinibo monohidratas), kuris įregistruotas Europoje nuo 2006 m.

Decentralizuotos procedūros (SE/H/2098/01–06/DC) ir (SE/H/2099/01–06/DC) pradėtos 2020 m. spalio 29 d.

210-ą dieną pagrindiniai IT ir DE iškelti saugumo, biologinio ekvivalentiškumo ir biologinio įsisavinamumo klausimai nebuvo išspręsti, todėl 2021 m. spalio 21 d. Švedija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 1 dalimi, perdavė šią procedūrą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)). CMD(h) 60-ies dienų procedūra pradėta 2021 m. spalio 24 d.

60-ta CMDh procedūros diena buvo 2021 m. gruodžio 22 d. ir, kadangi nepavyko pasiekti susitarimo, ši procedūra buvo perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Todėl 2021 m. gruodžio 23 d. referencinė valstybė narė Švedija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą, o 2022 m. sausio 14 d. atliko peržiūros procedūrą. IT, DE ir SK išreiškė prieštaravimą dėl biologinio ekvivalentiškumo, kuris nebuvo įrodytas pagal konkrečioms preparatams taikomas gaires, taip pat prieštaravimą dėl įspėjimų dėl minėtų vaistinių preparatų ir referencinio preparato vartojimo kartu su protonų siurblio inhibitoriais (PSI) ir histamino 2 (H2) antagonistais skirtumų ir dėl galimos su šiais preparatais susijusių gydymo klaidų rizikos. Nuspręsta, kad iškelti probleminiai klausimai gali kelti rimtą pavojų visuomenės sveikatai.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Kreipimosi procedūros metu buvo iškelti trys probleminiai klausimai, susiję su: 1) išsamesniu paraiškoje nurodyto vaistinio preparato sąsajos su referenciniu vaistu, kuri turi būti įrodyta, pagrindu; 2) galima gydymo klaidų rizika ir jos poveikiu naudos ir rizikos santykiui; 3) įspėjimų dėl vaistinių preparatų vartojimo kartu su PSI ir (arba) H2 antagonistais skirtumais, palyginti su įspėjimais, pateiktais referencinio vaisto informaciniuose dokumentuose.

Svarstydamas pirmą punktą, CHMP aptarė **tyrimus Nr. 744/19** ir **Nr. 753/19**, kuriuos pareiškėjas pateikė siekdamas pagrįsti paraišką dėl hibridinio vaistinio preparato Daruph (Anafezyn).

- Atliekant **tyrimą Nr. 744/19**, kurio metu mažesnio stiprumo tiriamasis preparatas buvo lyginamas su referenciniu preparatu, kai jie vartojami nevalgius, standartiniai biologinio ekvivalentiškumo kriterijai buvo tenkinami. Tiriamieji, kurių skrandžio rūgštingumas normalus, pasirinkti siekiant standartizuoti tyrimo sąlygas, atsižvelgiant į tai, kad skrandžio rūgštingumas turi mažesnę poveikį tiriamojo preparato biologiniam įsisavinamumui. Tai yra priimtina CHMP, nes hipochlorhidrijos poveikis buvo tinkamai ištirtas ir todėl, kad mažiau tikėtina, kad tiriamojo preparato absorbcija bus mažesnė nei referencinio preparato.
- Atliekant lyginamąjį **tyrimą Nr. 753/19**, kurio metu tiriamasis vaistinis preparatas buvo lyginamas su referenciniu preparatu, kai jie vartojami pavalgius, nustatyta, kad maisto

poveikis tiriamajam vaistiniam preparatui buvo mažesnis nei referenciniam preparatui. Daruph (Anafezyn) absorbcija atitiko referencinio preparato absorbcijos, kai jis vartojamas pavalgius ir nevalgius, intervalo ribas. Kadangi tai yra hibridinis preparatas, nereikalaujama, kad atliekant pavalgius vartojamo vaisto tyrimą šis vaistinis preparatas atitiktų griežtus biologinio ekvivalentiškumo kriterijus; pakanka, kad pavalgius vartojamo vaisto ekspozicija atitiktų referencinio preparato ekspozicijos, kai jis vartojamas pavalgius arba nevalgius, intervalo ribas.

Pasikonsultavus su Farmakokinetikos darbo grupe (PKWP), prieita prie išvados, kad sisteminė Daruph (Anafezyn) ekspozicija buvo tinkamai ištirta ir palyginta su referencinio preparato Sprycel sisteminė ekspozicija (dozės proporcingumas, maisto poveikis ir polinkis į sąveiką su PSI), kad būtų galima padaryti išvadą, jog, nesant PSI ir jo esant, sisteminė paraiškoje nurodytų preparatų ekspozicija yra nuoseklesnė.

Taigi, CHMP priėjo prie išvados, kad Daruph (Anafezyn) sąsaja su referenciniu preparatu yra įrodyta.

Dėl antro punkto, kadangi Daruph (Anafezyn) vartojamas kitokiomis dozėmis nei kiti patvirtinti dazatinibo preparatai, CHMP pripažino galimą gydymo klaidų riziką. Iš tiesų, pereinant nuo gydymo vienais dazatinibo preparatais prie gydymo kitais (nors tai nerekomenduojama), sveikatos priežiūros specialistai turėtų suprasti, kokias kitų patvirtintų dazatinibo preparatų dozes atitinka Daruph (Anafezyn) dozės. Siekdamas išspręsti šį susirūpinimą keliantį klausimą ir pašalinti galimas kliniškes pasekmes, pareiškėjas pasiūlė įprastas rizikos mažinimo priemones (unikalų preparato pavadinimą, įspėjimus preparato charakteristikų santraukos 4.2 ir 4.4 skyriuose, įspėjimą ant išorinės pakuotės) ir papildomas rizikos mažinimo priemones (šviečiamąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams). Rizikos mažinimo priemonėmis siekiama sumažinti galimą gydymo klaidų riziką visais – vaistų išrašymo (unikalus preparato pavadinimas, preparato charakteristikų santrauka, vaistus išrašantiems gydytojams skirtas sveikatos priežiūros specialistų vadovas), vaistų išdavimo (unikalus preparato pavadinimas, išorinė pakuotė, preparato charakteristikų santrauka, vaistininkams skirtas sveikatos priežiūros specialistų vadovas) ir jų vartojimo (unikalus preparato pavadinimas, išorinė pakuotė, pakuotės lapelis) – lygmenimis. CHMP laikosi nuomonės, kad pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės ir šių priemonių veiksmingumo stebėjimas po vaisto pateikimo rinkai, periodiškai pateikiant periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus (PASP), yra priimtini.

Kalbant apie paskutinį punktą, pažymėtina, kad referencinio preparato nerekomenduojama vartoti kartu su PSI ir (arba) H2 antagonistais, nes gali sumažėti dazatinibo ekspozicija. Vis dėlto, atlikus Daruph (Anafezyn) sąveikos su omeprazolu tyrimą Nr. 754/19, nustatyta, kad dazatinibo ekspozicija sumažėjo vidutiniškai ne daugiau kaip 20 proc. Toks ekspozicijos sumažėjimas patenka į tą patį intervalą, kaip ir ekspozicijos sumažėjimas esant sąveikai su deksametazonu, kuris referencinio preparato atveju buvo pripažintas „tikėtina kliniškai nereikšmingu“. Todėl CHMP sutiko su pareiškėju, kad, atsižvelgiant į tyrimo Nr. 754/19 rezultatus ir ekstrapoliacija pagrįstą pagrindimą, su dazatinibo ekspozicijos sumažėjimo rizika susiję įspėjimai dėl vaisto vartojimo kartu su PSI ir (arba) H2 antagonistais turėtų skirtis nuo įspėjimų, pateiktų referencinio preparato informaciniuose dokumentuose, todėl juos reikėtų pakeisti, į preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrių įtraukiant tyrimo Nr. 754/19 rezultatus ir į 4.4 skyrių įtraukiant informaciją apie galimybę tuo pat metu vartoti šiuos vaistinius preparatus.

Apibendrinant, CHMP pripažino galimą gydymo Daruph (Anafezyn) klaidų riziką ir patvirtino pasiūlytas įprastas ir papildomas rizikos mažinimo priemones. Be to, CHMP atsižvelgė į galimas pranašesnes Daruph (Anafezyn) farmakokinetines savybes LML / ŪML klinikinėmis aplinkybėmis gydant pacientus, kuriems būtina tuo pat metu taikyti gydymą PSI ir (arba) H2 blokatoriais. Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvarstė visus pareiškėjo raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis, susijusius su prieštaravimą sukėlusiais klausimais, kurie buvo iškelti kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai;
- komitetas nusprendė, kad lyginamųjų biologinio įsisavinamumo tyrimų, vaistą vartojant nevalgius ir pavalgius, rezultatų pakanka, kad būtų galima įrodyti tiriamojo vaistinio preparato sąsają su referenciniu vaistu;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad galima gydymo klaidų rizika pakankamai sumažinama taikant rizikos mažinimo priemones, t. y. parengiant sveikatos priežiūros specialistams skirtą vadovą, nurodant unikalų preparato pavadinimą ir pateikiant atitinkamus įspėjimus ant išorinės pakuotės, preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad vaistų sąveikos su omeprazolu tyrimo rezultatų ir jų ekstrapoliacijos kitiems PSI ir H2 antagonistams pakanka siekiant pagrįsti įspėjimų dėl minėtų vaistinių preparatų ir referencinio preparato vartojimo kartu su PSI ir H2 antagonistais skirtumus;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Daruph (Anafezyn) ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja suteikti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokia galutine versija, kokia jie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.