

Приложение II

Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Furosemide Vitabalans и свързани с него имена (вж. приложение I)

Furosemide представлява бримков диуретик, който действа по протежението на целия нефрон с изключение на дисталния обменен участък. Разрешен е за употреба в ЕС вече повече от 40 години.

Заявлението за разрешаване за употреба на Furosemide Vitabalans по децентрализирана процедура е подадено съгласно член 10, буква а) от Директива 2001/83/ЕО, което е заявление за продукт с утвърдено приложение. Следователно то се основава на публично достъпни библиографски данни, тъй като резултатите от предклиничните и клиничните изпитвания могат да бъдат заменени с подробни позовавания на публикувана научна литература (общественодостъпна информация), ако може да се демонстрира, че активното вещество на лекарствен продукт е с утвърдено лечебно приложение в Общността за поне десет години с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност.

Фуросемид се употребява широко в клиничната практика, като по време на децентрализираната процедура са подадени редица публикации в подкрепа на ефикасността и безопасността му. Неклиничният обзор цитира 29 публикации, издадени до 2010 г., които описват фармакодинамиката, общата фармакология, фармакокинетичните и токсикологичните проучвания. Клиничната част от досието цитира 77 публикации, издадени до 2009 г., в подкрепа на ефекта от фуросемид при лечението на едем, свързан със застойна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза и бъбречно заболяване, включително нефротичен синдром и лека до умерена хипертония.

Съгласно част II, ал. 1, буква г) от приложение I към Директива 2001/83/ЕО „В неклиничните и/или клиничните прегледи трябва да се обясни значението на всички представени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара“. Трябва да се прецени дали въпреки съществуващите разлики проучваният продукт може да бъде счетен за подобен на този, за който е подадено заявление за разрешаване за употреба.

По време на децентрализираната процедура Полша и Литва са на мнение, че библиографските данни за фармакокинетиката на фуросемид, представени в досието за разрешаване за употреба, не могат да се приложат за Furosemide Vitabalans и не трябва да се считат за достатъчни. Липсата на данни за бионаличността на продукта би могла да доведе до непредвидими промени във фармакодинамичната реакция и терапевтичен неуспех, както и до проявата на токсични ефекти.

Децентрализираната процедура приключва на ден 210, като повечето от заинтересованите държави членки се съгласяват със заключенията от оценъчния доклад на референтната държава членка, с изключение на Полша и Литва, които виждат потенциален сериозен риск за общественото здраве (PSRPH). С това е задействана процедура по сезиране на CMD(h), като от заявителя е поискано да обоснове приложимостта на подадената в подкрепа на заявлението литература към продукта, за който е подадено заявлението, и да демонстрира, че потенциално по-ниската или по-висока експозиция на фуросемид при употребата на Furosemide Vitabalans спрямо тази след прилагане на продукта, използван при основните клинични проучвания, които са описани в представената литература, няма да повлияе на ефикасността или безопасността. Основните опасения, повдигнати от Полша и Литва, не могат да бъдат разсеяни по време на процедурата по сезиране на CMD(h) и затова въпросът е отнесен към CHMP.

С цел да демонстрира значението на библиографските данни, използвани в подкрепа на заявлението за Furosemide Vitabalans, заявителят се позовава на:

- Фармацевтични данни

Доводът на заявителя, че традиционните производствени методи, както и помощните вещества, широко използвани в таблетните форми, не биха предизвикали потенциално по-ниска или по-висока експозиция на фуросемид при употребата на Furosemide Vitabalans (спрямо тази след прилагане на други таблетки фуросемид от 40 mg), не може да се счита за достатъчно доказателство, чрез което да се направи връзка между продукта в заявлението и останалите съдържащи фуросемид продукти, описани в литературата. Освен това заявителят представя набор профили на разтворимост, сравняващи Furosemide Vitabalans с девет други таблетки фуросемид от 40 mg. CHMP счита, че резултатите от това проучване, показващо сходството между профила на разтворимост на Furosemide Vitabalans и този на останалите представени фуросемидни продукти, не са достатъчни, за да се демонстрират ефикасността и безопасността на продукта, за който е подадено заявлението. Фуросемид действително е активно вещество с ниска разтворимост и ниска пропускливост (клас IV по Биофармацевтичната система за класификация (BCS)), което не позволява екстраполиране въз основа на фармацевтичните данни. За да се демонстрират безопасността и ефикасността на Furosemide Vitabalans, ще са необходими допълнителни данни в подкрепа на значението на библиографските такива. Освен това данните *in vitro* не могат да бъдат единственото доказателство, че клиничните данни от представените проучвания са приложими за Furosemide Vitabalans.

- Фармакокинетични данни

В отговор към CHMP заявителят допълнително се позовава на публикуваните фармакокинетични данни, като представя фармакокинетичните параметри на сходни с Furosemide Vitabalans таблетни форми, както и на различни лекарствени форми (напр. таблетки от 20 mg и др.). Резултатите показват, че абсорбцията на фуросемид варира силно (стойностите на AUC варират между 793,8 и 3953 ng*h/ml, тези на C_{max} – между 283,6 и 2636 ng/ml, а тези на ln C_{max} са с почти десетократна разлика).

CHMP счита, че широкият диапазон на фармакокинетичните стойности за различните фуросемидни продукти от 40 mg не доказва, че фармакокинетичните параметри на Furosemide Vitabalans ще попадат в него. Наличните в литературата фармакокинетични параметри не са достатъчни да се твърди, че Furosemide Vitabalans ще има сходна бионаличност. Освен това предвид факта, че фуросемид е силно вариращо съединение, се счита за необходимо да бъдат подадени данни *in vivo* за характеризиране на фармакокинетиката на продукта, както и обосновка, която би позволила да се направи връзка с публикуваните данни.

- Клинични данни

В подкрепа на ефикасността и безопасността на Furosemide Vitabalans заявителят се позовава само на публикувани проучвания. CHMP не счита за подходящо представеното от него проучване, подкрепящо безопасността на фуросемид (Dormans и сътр.¹), тъй като там фуросемид е използван интравенозно, а Furosemide Vitabalans е предназначен за перорално приложение под формата на таблетки от 40 mg. Твърденията на заявителя, че няма връзка между абсорбираното количество фуросемид и диурезата и че лекарствените форми с контролирано освобождаване и тези с незабавно водят до почти същата диуреза, не се считат за достатъчни да се докаже ефикасността на Furosemide Vitabalans. Следователно литературните данни, подадени от него в подкрепа на безопасността и ефикасността на фуросемид, не предоставят достатъчно

¹ Dormans et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease - an update. J Pharmacokinetics Biopharm, 1989 Feb;17(1):1-46

доказателства, че фармакокинетиката на Furosemide Vitabalans позволява безопасната му и ефективна употреба в същата дозировка и при показанията, за които е подадено заявлението.

Общо заключение

Въз основа на подадените библиографски данни, разглеждани съвместно с фармацевтичната документация, заявителят не успява да установи значението им, за да демонстрира безопасността и ефикасността на Furosemide Vitabalans.

Процедура по преразглеждане

След като на заседанието от октомври 2012 г. CHMP приема становище и препоръки, на 12 ноември 2012 г. заявителят Vitabalans Oy подава искане за преразглеждане. Подробните основания са представени на 21 декември 2012 г. По молба на заявителя на 13 февруари 2013 г. е свикана среща на специална експертна група.

- Подробни основания за преразглеждане, подадени от заявителя

Заявителят изразява несъгласието си с някои процедурни аспекти по процедурата за взаимно признаване, процедурата по сезиране на CMDh и процедурата по сезиране по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.

Отбелязва се, че CHMP е научен комитет и тъй като действа в законови рамки, не може да обсъжда по същество процедурните и нормативни аспекти на административните процедури, разписани в законодателството. Вследствие на това процедурните и нормативните съображения попадат извън сферата на действие на CHMP и следователно преразглеждането на процедурата по сезиране по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО се съсредоточава единствено върху научните елементи от основанията за преразглеждане.

Заявителят изразява несъгласието си със становището на CHMP, като съсредоточава научните си основания върху следните точки, за които твърди, че не е представена ясна обосновка и доказателства, които да обяснят:

- как продуктът, съдържащ 40 mg фуросемид, за който е подадено заявление за разрешаване за употреба, би довел до потенциален сериозен риск за общественото здраве.
 - защо безопасността и ефективността му биха се различавали качествено от тези на други продукти, съдържащи 40 mg фуросемид.
 - защо и до каква степен фармакокинетичните му параметри биха се различавали от тези на други продукти с фуросемид, описани в литературата, и как тази разлика би довела до конкретен потенциален сериозен риск за общественото здраве.
- Заключение на CHMP относно основанията за преразглеждане

Както се споменава по-горе Приложение I към Директива 2001/83/ЕО постановява, че в неклиничните и/или клиничните прегледи трябва да се обясни значението на всички представени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара. Трябва да се прецени дали въпреки съществуващите разлики проучваният продукт може да бъде счетен за подобен на тези, за които е подадено заявление за разрешаване за употреба.

За да се направи връзка между Furosemide Vitabalans и подобен продукт, се счита за нужен научно валиден подход, какъвто е демонстрирането на сравнима фармакокинетика.

Отбелязва се също, че съгласно Насоките за определяне на потенциален сериозен риск за общественото здраве съществуването на такъв риск, свързан с определен лекарствен продукт, може да се приеме, ако данните, подадени в подкрепа на терапевтичната ефикасност, не предоставят логична обосновка на твърденията за ефикасност и/или клиничните данни относно безопасността не подкрепят в достатъчна степен заключението, че всички възможни проблеми, свързани с безопасността, са подходящо и съответно разгледани.

CHMP е на мнение, че заявителят не е демонстрирал в достатъчна степен, че подадената публикувана литература относно фуросемид е директно приложима за Furosemide Vitabalans.

Не може да бъде приет доводът на заявителя, че традиционните производствени методи, както и широко използваните помощни вещества, са достатъчни, за да се демонстрира връзка между Furosemide Vitabalans и други продукти с фуросемид. Приема се, че производствените методи са описани в достатъчна степен, но надеждният производствен процес е само основа за по-нататъшно обследване на ефикасността и безопасността на продукта в заявлението и не може да се приеме като доказателство за еквивалентност с разрешен за употреба продукт.

Заявителят твърди също, че разтворимостта заедно с очевидната фармацевтична еквивалентност доказват връзката между Furosemide Vitabalans и други разрешени за употреба продукти, съдържащи 40 mg фуросемид. Както е посочено по-горе, данните *in vitro*, демонстриращи сходство на разтворимостта между Furosemide Vitabalans и други съдържащи фуросемид продукти, не доказват, че бионаличността на тези продукти би била подобна, по-специално с лекарствено вещество от клас IV по BCS (ниска разтворимост, ниска пропускливост).

Въз основа единствено на данните от публикуваната литература не е възможно да се заключи, че фармакокинетичните параметри на Furosemide Vitabalans биха били в същите граници като на останалите посочени таблетки фуросемид от 40 mg. Не може да се изключи, че биоеквивалентността на продукта в заявлението може да бъде по-ниска или по-висока от биоеквивалентността на тези продукти. Следователно е невъзможно да се заключи, че ефективността и безопасността на Furosemide Vitabalans ще бъдат същите като тези на съдържащите фуросемид продукти, включени в представената литература.

Също така за силно вариращи лекарства, какъвто е продуктът в заявлението, се счита за необходимо да се обследва фармакокинетиката, за да се изключат всякакви други възможни промени, свързани с продукта. Всъщност не може да бъде изключено, че лекарствената форма на продукта в заявлението би имала различно действие по отношение на фармакокинетиката в сравнение с включените в представената литература продукти, съдържащи фуросемид.

Подаденото от заявителя досие не включва каквито и да било клинични данни *in vivo*, които биха демонстрирали, че фармакокинетичният профил на Furosemide Vitabalans е сходен с този на включените в представената литература продукти, съдържащи фуросемид. CHMP е на мнение, че сравнимостта на бионаличността между продукта в заявлението и друг продукт от представената литература би следвало да бъде демонстрирана, за да се твърди наличие на едни и същи показания. Затова Комитетът заключава, че ефикасността на Furosemide Vitabalans не е демонстрирана за заявените показания и това представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве.

- Заседание на специална експертна група

По молба на заявителя е свикано заседание на специална експертна група. Тя счита, че публикуваната литература и данните относно разтворимостта, предоставени от заявителя, не са достатъчни, за да докажат безопасността и ефикасността на Furosemide Vitabalans. Експертната група счита, че производствените методи или данните относно разтворимостта не могат

предвидят какво действие ще има продуктът *in vivo*. Счетено е за необходимо да има данни *in vivo*, особено при лекарство, което демонстрира такъв широк спектър от фармакокинетични стойности. Един от факторите, влияещи върху фармакокинетичната променливост на фуросемид, е точно процесът на абсорбция, който зависи от свойствата, присъщи на това вещество – ниска разтворимост, ниска пропускливост, свързани с неизвестните ефекти на лекарствената форма. Твърденията на заявителя, че няма връзка между абсорбираното количество фуросемид и диурезата и че лекарствените форми с контролирано освобождаване и лекарствените форми с незабавно освобождаване водят до почти същата диуреза, не се считат за достатъчни от експертната група, за да се докаже безопасността и ефикасността на Furosemide Vitabalans. Освен това експертната група счита, че съществуват опасения относно безопасността да се пусне в продажба продукт за това показание (сърдечна недостатъчност), когато не е демонстрирана ефикасността. Като се разгледат предвидимите големи разлики при продукта, основният риск при фуросемид би бил липсата на ефикасност.

Въз основа на подадените библиографски данни, разглеждани съвместно с фармацевтичната документация, заявителят не успява да докаже значението им, за да демонстрира безопасността и ефикасността на Furosemide Vitabalans.

Основания за отказ

Въз основа на подадените библиографски данни, разглеждани съвместно с допълнителната фармацевтична документация, заявителят не успява да докаже значението им, за да демонстрира безопасността и ефикасността на Furosemide Vitabalans и свързани с него имена.

Като се има предвид, че:

- Комитетът разглежда известието за сезирането, задействано от Естония по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО на Съвета. Полша и Литва считат, че издаването на разрешение за употреба представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве;
- Заявителят не успява да демонстрира задоволително, че потенциално по-ниската или по-висока експозиция към фуросемид не би повлияла на ефикасността или безопасността;
- Предоставените данни не показват, че Furosemide Vitabalans е сходен с продуктите, описани в подадената литература. С оглед на тази липса на доказателства Комитетът вижда основания за опасенията, повдигнати от държавите членки относно потенциалния сериозен риск за общественото здраве;

CHMP препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба на Furosemide Vitabalans и свързани с него имена (вж. приложение I).