

## **Anexo II**

*Conclusiones científicas y motivos de la denegación presentados por la Agencia Europea de Medicamentos*

## Conclusiones científicas

### ***Resumen general de la evaluación científica de Furosemide Vitabalans y denominaciones asociadas (ver Anexo I)***

La furosemida es un diurético de asa que actúa en toda la nefrona, excepto en la zona de intercambio distal. La furosemida ha estado autorizada en la UE durante más de 40 años.

La solicitud de autorización de comercialización por procedimiento descentralizado para Furosemide Vitabalans presentada de conformidad con el artículo 10, letra a, de la Directiva 2001/83/CE es una solicitud para un uso claramente establecido. Por lo tanto, la solicitud para Furosemide Vitabalans se basa en datos bibliográficos de dominio público, ya que es factible sustituir los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos por referencias detalladas a bibliografía científica publicada (información disponible de dominio público), si puede demostrarse que los principios activos de un medicamento se han empleado en un uso médico claramente establecido en la Comunidad durante al menos diez años, con eficacia reconocida y un nivel de seguridad aceptable.

El uso de la furosemida está extendido en la práctica clínica y se han presentado varios artículos publicados que respaldan su eficacia y seguridad durante el procedimiento descentralizado. El resumen no clínico hace referencia a 29 publicaciones hasta el año 2010 que describen estudios de farmacodinamia, farmacología general, farmacocinética y toxicología. La parte clínica del expediente hacía referencia a 77 publicaciones hasta 2009 que respaldan el efecto de la furosemida en el tratamiento del edema asociado a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática y de otros edemas, y del síndrome nefrótico y de la hipertensión leve a moderada.

La Parte II.1.d) del anexo I de la Directiva 2001/83/CE indica que en «en la visión general de las partes no clínicas y/o clínicas deberá explicarse la relevancia de todos los datos presentados relativos a un producto diferente de aquel que será comercializado. Se deberá valorar si el producto examinado puede considerarse similar al producto cuya autorización de comercialización se ha solicitado a pesar de las diferencias existentes.»

Durante el procedimiento descentralizado, Polonia y Lituania consideraron que los datos bibliográficos sobre la farmacocinética de la furosemida, presentados en el expediente de autorización de comercialización, no son aplicables a Furosemide Vitabalans y que deben considerarse insuficientes. La falta de datos sobre la biodisponibilidad del producto podría producir cambios imprevisibles en la respuesta farmacodinámica e ineficacia terapéutica además de la aparición de efectos tóxicos.

El procedimiento descentralizado concluyó el día 210, estando de acuerdo la mayor parte de los Estados miembros concernidos con las conclusiones del informe de evaluación del Estado miembro de referencia, excepto Polonia y Lituania que identificaron un potencial riesgo grave para la salud pública (PSRPH). Por ello, se inició un procedimiento de arbitraje en el CMD(h) y se pidió al solicitante que justificara que la literatura aportada para respaldar esta solicitud era aplicable al producto y que demostrara que la exposición potencialmente menor o mayor a la furosemida, cuando se usa Furosemide Vitabalans, comparada con la exposición obtenida con la administración del producto usado en los estudios clínicos fundamentales descritos en la literatura presentada, no afectaría a la eficacia ni la seguridad. Durante el procedimiento de arbitraje en el CMD(h) no pudo resolverse la principal reserva expresada por Polonia y Lituania y, en consecuencia, se derivó el tema al CHMP.

Para demostrar la relevancia de los datos bibliográficos empleados para apoyar la solicitud de Furosemide Vitabalans, el solicitante presentó:

- Datos farmacéuticos

El argumento del solicitante, de que los métodos de fabricación tradicionales y de los excipientes más usados en las formulaciones de comprimidos no ocasionaría una posible exposición menor o mayor a la furosemida, cuando se usa Furosemide Vitabalans (comparada con la exposición obtenida con la administración de otros comprimidos de furosemida 40 mg), no puede considerarse una demostración suficiente para relacionar el producto solicitado y la otra furosemida descrita en la literatura. Además, el solicitante presentó una serie de perfiles de disolución que comparaban Furosemide Vitabalans con otros nueve comprimidos de furosemida 40 mg. El CHMP consideró que los resultados de este estudio que demostraban que Furosemide Vitabalans tiene un perfil de disolución similar al de la otra furosemida presentada no eran suficientes para demostrar la eficacia y seguridad del producto solicitado. De hecho, la furosemida es un principio activo de baja solubilidad y baja permeabilidad (clase SCB IV) para el que no puede hacerse una extrapolación basándose en los datos farmacéuticos. Serían necesarios más datos para respaldar la relevancia de los datos bibliográficos que demostrasen la seguridad y la eficacia de Furosemide Vitabalans. Además, los datos *in vitro* no bastan para demostrar que los datos clínicos de los estudios presentados son aplicables a Furosemide Vitabalans.

- Datos farmacocinéticos

En respuesta al CHMP, el solicitante hizo referencia además a los datos publicados sobre la farmacocinética presentando parámetros FC de formulaciones de comprimidos similares a Furosemide Vitabalans así como una formulación diferente (p. ej., comprimido de 20 mg, etc.). Los resultados demostraron que la absorción de la furosemida es muy variable (el valor del ABC varía entre 793,8 y 3953 ng\*h/ml, la  $C_{máx}$  entre 283,6 y 2636 ng/ml y los valores  $\ln(C_{máx})$  suponen una diferencia casi décuplo).

El CHMP consideró que un amplio intervalo de valores farmacocinéticos para diferentes productos de furosemida 40 mg no demuestra que los parámetros farmacocinéticos de Furosemide Vitabalans se hallen dentro del mismo intervalo. Los parámetros farmacocinéticos disponibles en la literatura no son suficientes para reivindicar que Furosemide Vitabalans tendría una biodisponibilidad similar. Además, dado que la furosemida es un compuesto muy variable, se consideró necesaria la presentación de datos *in vivo* con el fin de caracterizar la FC del producto junto con la justificación que permitiera su comparación con los datos publicados.

- Datos clínicos

Para respaldar la eficacia y la seguridad de Furosemide Vitabalans, el solicitante hizo referencia exclusivamente a estudios publicados. El CHMP no consideró relevante el estudio que respalda la seguridad de la furosemida (Dormans *et al.*<sup>1</sup>) presentado por el solicitante, ya que en este estudio se usó la furosemida por vía intravenosa y Furosemide Vitabalans está previsto para la administración oral en comprimidos de 40 mg. Los argumentos del solicitante, que dicen que no existe relación entre la cantidad absorbida de furosemida y la diuresis, y que la magnitud de la diuresis con la formulación de liberación controlada y con la de liberación rápida es casi igual, no se consideraron suficientes para demostrar la eficacia de Furosemide Vitabalans. En consecuencia, los datos bibliográficos presentados por el solicitante para respaldar la seguridad y la eficacia de la furosemida no aportaron pruebas suficientes para demostrar que la farmacocinética de Furosemide Vitabalans garantiza un uso seguro y eficaz con las mismas dosis e indicaciones que se solicitan.

---

<sup>1</sup> 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

### Conclusión general

Basándose en los datos bibliográficos presentados, junto con la documentación farmacéutica, el solicitante no pudo establecer la relevancia de estos datos para demostrar la seguridad y la eficacia de Furosemide Vitabalans.

### Procedimiento de revisión

Tras la adopción del dictamen y las recomendaciones del CHMP durante la reunión del CHMP de octubre de 2012, el 12 de noviembre de 2012 se recibió una petición de revisión por parte del solicitante Vitabalans Oy. Los motivos detallados para la revisión se presentaron el 21 de diciembre de 2012. A petición del solicitante se convocó una reunión de expertos ad-hoc para el 13 de febrero de 2013.

- Motivos detallados para la revisión presentados por el solicitante

El solicitante presentó su desacuerdo con algunos aspectos de procedimiento de los procedimientos de reconocimiento mutuo, del CMD(h) y de arbitraje conforme al Artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE.

No obstante, cabe destacar que el CHMP es un comité científico y que, aunque opera dentro del marco legal, no puede debatir las cualidades específicas de los aspectos de procedimiento y los aspectos legales de los procedimientos administrativos establecidos en la legislación. Por tanto, las consideraciones de procedimiento y legales están fuera de las competencias del CHMP y la revisión del procedimiento de arbitraje conforme al Artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE se centró únicamente en los aspectos científicos expuestos en los motivos para la revisión.

El solicitante expresó su desacuerdo con el dictamen del CHMP, centrando sus motivos científicos en los siguientes puntos, para los que el solicitante argumenta que no se han presentado justificaciones o indicios claros que expliquen:

- cómo el producto cuya solicitud se presentó, furosemida 40 mg, podría suponer un riesgo grave para la salud pública
  - por qué la seguridad y la eficacia del producto cuya solicitud se presentó, furosemida 40 mg, sería diferente, en términos de eficacia, a otros productos de furosemida 40 mg.
  - por qué los parámetros de farmacocinética del producto cuya solicitud se presentó, furosemida 40 mg, serían diferentes a los parámetros de farmacocinética de otros productos de furosemida descritos en la bibliografía y en qué medida cabría esperar que lo fueran, y cómo esta diferencia supondría un riesgo grave concreto para la salud pública.
- Conclusión del CHMP sobre los motivos para la revisión

Como se ha mencionado anteriormente, el Anexo I de la Directiva 2001/83/CE indica que los resúmenes clínicos y/o no clínicos deben explicar la relevancia de los datos presentados relativos a un producto diferente de aquel que será comercializado. Se deberá valorar si el producto examinado puede considerarse similar a los productos cuya autorización de comercialización se ha solicitado, a pesar de las diferencias existentes.

Se consideró necesario presentar un enfoque científicamente válido, como la demostración de una farmacocinética comparable que relacione a Furosemide Vitabalans con un producto similar.

Además, cabe destacar también que, de acuerdo con la directriz sobre la definición de riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente, se puede considerar que existe un

riesgo potencial grave para la salud pública en relación con un medicamento particular si los datos presentados para apoyar la eficacia terapéutica no proporcionan una justificación sólida de su eficacia declarada y/o los datos clínicos sobre la seguridad no respaldan adecuadamente la conclusión de que todas las posibles cuestiones de seguridad para la especie destinataria se han tratado adecuadamente.

El CHMP considera que el solicitante no ha demostrado adecuadamente que la bibliografía publicada presentada sobre furosemida fuera directamente aplicable a Furosemide Vitabalans.

El argumento del solicitante de que los métodos de fabricación tradicionales, además de los excipientes de uso habitual, son suficientes para demostrar la relación entre Furosemide Vitabalans y otros productos de furosemida, no se puede aceptar. Se está de acuerdo en que el procedimiento de fabricación se ha descrito adecuadamente, aunque un método de fabricación sólido es la única base para investigaciones complementarias sobre la eficacia y la seguridad del producto, cuya solicitud se ha presentado, y no se puede aceptar como prueba de equivalencia con un producto ya autorizado.

El solicitante también argumenta que el comportamiento de disolución, junto con una equivalencia farmacéutica evidente, prueba la relación entre Furosemide Vitabalans y otros productos de furosemida 40 mg autorizados. Como se ha debatido anteriormente, los datos *in vitro* que demuestran la similitud de los perfiles de disolución entre Furosemide Vitabalans y otros productos que contienen furosemida no demuestran que la biodisponibilidad de estos productos vaya a ser similar, concretamente con un principio activo de la clase SCB IV (baja solubilidad, baja permeabilidad).

A partir de la bibliografía publicada no es posible concluir que los parámetros farmacocinéticos de Furosemide Vitabalans estuvieran dentro de los mismos límites que otros comprimidos de 40 mg de furosemida, a los que se hace referencia. No se puede excluir que la biodisponibilidad del producto, cuya solicitud se ha presentado, pueda ser menor o mayor que la biodisponibilidad de estos productos. Por tanto, no es posible concluir que la eficacia y la seguridad de Furosemide Vitabalans sean iguales a las de los productos que contienen furosemida incluidos en la literatura presentada.

Además, en los casos de fármacos muy variables, como es el producto cuya solicitud se ha presentado, se considera necesario investigar el comportamiento farmacocinético para excluir otras posibles variaciones relacionadas con el producto. De hecho, no se puede excluir que la formulación, cuya solicitud se ha presentado, se comporte, en términos farmacocinéticos, de forma diferente a los productos que contienen furosemida incluidos en la literatura presentada.

El expediente presentado por el solicitante no incluyó ningún dato clínico *in vivo* que pudiera haber demostrado que el perfil farmacocinético de Furosemide Vitabalans es similar al de los productos que contienen furosemida incluidos en la literatura presentada. El CHMP considera que para reivindicar la misma indicación se debería haber mostrado la comparabilidad de la biodisponibilidad entre el producto cuya solicitud se ha presentado y un producto incluido en la literatura presentada. Por tanto, el CHMP concluyó que no se había demostrado la eficacia de Furosemide Vitabalans en las indicaciones solicitadas, por lo que constituye un posible riesgo grave para la salud pública.

- Reunión de expertos ad-hoc

A petición del solicitante se concertó una reunión de expertos ad-hoc. El grupo de expertos ad-hoc consideró que la literatura publicada y los datos de disolución aportados por el solicitante no eran suficientes para demostrar la seguridad y la eficacia de Furosemide Vitabalans. El grupo consideró que los métodos de fabricación o los datos de disolución no podían predecir cómo se comportaría el producto *in vivo*. Se consideró que era necesario disponer de datos *in vivo*, especialmente con un fármaco que exhibe tal variabilidad de valores farmacocinéticos. Uno de los factores que influyen sobre esta variabilidad farmacocinética de la furosemida es precisamente el proceso de absorción dependiente de las propiedades intrínsecas de esta sustancia, de su baja solubilidad y/o de su baja

permeabilidad asociadas con efectos desconocidos de la formulación. El grupo no consideró suficientes los argumentos del solicitante, que aducen que no existe relación entre la cantidad absorbida de furosemida y la diuresis y que la magnitud de la diuresis con la formulación de liberación controlada y con la de liberación rápida es casi igual, como para demostrar la seguridad y la eficacia de Furosemide Vitabalans. Además, el grupo consideró que hay reservas sobre la seguridad si se comercializa un producto para dicha indicación (insuficiencia cardíaca), sin antes haber demostrado la eficacia. Dada la magnitud previsible de la elevada variabilidad del producto, el principal riesgo con la furosemida sería una falta de eficacia.

Basándose en los datos bibliográficos presentados, junto con la documentación farmacéutica, el solicitante no pudo establecer la relevancia de estos datos para demostrar la seguridad y la eficacia de Furosemide Vitabalans.

### ***Motivos de la denegación***

Basándose en los datos bibliográficos presentados, junto con la documentación farmacéutica complementaria, el solicitante no pudo establecer la relevancia de estos datos para demostrar la seguridad y la eficacia de Furosemide Vitabalans y denominaciones asociadas.

Considerando que:

- El Comité consideró la notificación del procedimiento de arbitraje iniciado por Estonia en virtud del artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE. Polonia y Lituania consideraron que la concesión de la autorización de comercialización supone un potencial riesgo grave para la salud pública.
- El solicitante no ha demostrado suficientemente que una exposición potencialmente menor o mayor a la furosemida no influiría en la eficacia ni la seguridad
- Los datos presentados no demuestran que Furosemide Vitabalans sea similar a los productos descritos en la bibliografía presentada. En vista de esta carencia de datos, el Comité dio validez a las reservas expresadas por los Estados miembros sobre el potencial riesgo grave para la salud pública.

El CHMP ha recomendado denegar la concesión de la autorización de comercialización para Furosemide Vitabalans y denominaciones asociadas (ver Anexo I).