

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Furosemide Vitabalans e denominazioni associate (vedere l'allegato I)

Furosemide è un diuretico dell'ansa che agisce lungo l'intero nefrone, a eccezione della sede di scambio distale. Furosemide è autorizzato nell'UE da oltre 40 anni.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura decentrata per Furosemide Vitabalans riguarda un medicinale d'impiego ben noto, ai sensi dell'articolo 10bis della direttiva 2001/83/CE. La domanda per Furosemide Vitabalans è pertanto fondata su dati bibliografici di dominio pubblico, poiché i risultati delle sperimentazioni precliniche e cliniche possono essere sostituiti con riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica pubblicata (informazioni di dominio pubblico) se può essere dimostrato l'impiego medico ben noto dei principi attivi di un medicinale per almeno dieci anni all'interno della Comunità, con riconosciuta efficacia e un livello di sicurezza accettabile.

L'uso di furosemide è diffuso nella pratica clinica; inoltre, nel corso della procedura decentrata è stata presentata, a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di questo principio attivo, una serie di documenti pubblicati. La rassegna non clinica era riferita a 29 pubblicazioni uscite fino al 2010, che descrivevano studi farmacodinamici, farmacologici generali, farmacocinetici e tossicologici. La parte clinica del fascicolo faceva riferimento a 77 pubblicazioni uscite fino al 2009, che dimostravano l'efficacia di furosemide nel trattamento di edema associato a insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica e patologie renali, tra cui la sindrome nefrosica e l'ipertensione da lieve a moderata.

L'allegato I, parte II, punto 1, lettera d), della direttiva 2001/83/CE stabilisce che “[I]e rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare quale sia la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che si intende mettere in commercio e si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti”.

Nel corso della procedura decentrata, Polonia e Lituania erano del parere che i dati bibliografici sulla farmacocinetica di furosemide, presentati nel fascicolo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, non potessero essere applicati a Furosemide Vitabalans e dovessero essere considerati non adeguati. L'assenza di dati relativi alla biodisponibilità del prodotto potrebbe portare a cambiamenti imprevedibili nella risposta farmacodinamica nonché al fallimento terapeutico, oltre che all'insorgenza di effetti tossici.

La procedura decentrata è terminata il giorno 210, quando la maggior parte degli Stati membri interessati ha approvato le conclusioni contenute nella relazione di valutazione dello Stato membro di riferimento, a eccezione di Polonia e Lituania, che hanno riscontrato un potenziale grave rischio per la salute pubblica (PSRPH). La questione è stata quindi deferita al CMD(h) ed è stato chiesto al richiedente di dimostrare che la letteratura fornita a sostegno della sua domanda è rilevante per il medicinale oggetto della domanda e che, in caso di somministrazione di Furosemide Vitabalans, un'esposizione a furosemide potenzialmente maggiore o minore rispetto all'esposizione ottenuta con la somministrazione del medicinale usato nell'ambito degli studi clinici pilota descritti nella letteratura fornita non comprometterebbe l'efficacia o la sicurezza del medicinale. Nel corso del deferimento al CMD(h) non è stato possibile risolvere la principale preoccupazione di Polonia e Lituania; di conseguenza, la questione è stata deferita al CHMP.

Per dimostrare la rilevanza dei dati bibliografici utilizzati a sostegno della domanda di Furosemide Vitabalans, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento a:

- Dati farmaceutici

L'argomentazione del richiedente secondo cui i metodi di fabbricazione tradizionali e gli eccipienti di uso comune nelle formulazioni in compresse non causano una potenziale esposizione maggiore o minore a furosemide in caso di assunzione di Furosemide Vitabalans (rispetto all'esposizione ottenuta dopo la somministrazione di altre compresse da 40 mg di furosemide) non può essere considerata una prova sufficiente per stabilire un collegamento tra il medicinale oggetto della domanda e altri medicinali a base di furosemide descritti in letteratura. Inoltre, il richiedente ha fornito una serie di profili di dissoluzione che mettevano a confronto Furosemide Vitabalans con altre nove compresse da 40 mg di furosemide. I risultati di questo studio, da cui emergeva che Furosemide Vitabalans aveva un profilo di dissoluzione simile a quello degli altri medicinali a base di furosemide presentati, non sono stati considerati sufficienti dal CHMP per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del medicinale oggetto della domanda. Furosemide è un principio attivo a bassa solubilità e a bassa permeabilità (BCS, classe IV), il che non consente di procedere a un'estrapolazione sulla base dei dati farmaceutici. Per dimostrare la rilevanza dei dati bibliografici a sostegno della sicurezza e dell'efficacia di Furosemide Vitabalans sarebbero necessarie informazioni aggiuntive. Inoltre, i dati *in vitro* non possono essere la sola prova che i dati clinici ottenuti dagli studi presentati si applicano a Furosemide Vitabalans.

- Dati farmacocinetici

In risposta al CHMP, il richiedente ha fatto ulteriore riferimento ai dati farmacocinetici pubblicati, presentando parametri PK di formulazioni in compresse simili a Furosemide Vitabalans oltre che di formulazioni diverse (per esempio, compresse da 20 mg). Dai risultati è emerso che l'assorbimento di furosemide è estremamente variabile (il valore AUC varia da 793,8 a 3.953 ng*h/ml, il valore Cmax da 283,6 a 2.636 ng/ml, mentre nei valori In Cmax si riscontra una differenza di quasi dieci volte).

Il CHMP ha reputato che l'esistenza di un ampio ventaglio di valori farmacocinetici per diversi medicinali a base di furosemide 40 mg di per sé non fosse sufficiente a dimostrare che i parametri farmacocinetici di Furosemide Vitabalans rientrano nel medesimo intervallo. I parametri farmacocinetici disponibili in letteratura non sono sufficienti per dichiarare che Furosemide Vitabalans avrà una biodisponibilità analoga. Inoltre, poiché furosemide è un composto estremamente variabile, la presentazione di dati *in vivo* è considerata indispensabile per caratterizzare la PK del medicinale, unitamente alla giustificazione che consentirebbe di stabilire un collegamento con i dati pubblicati.

- Dati clinici

Per sostenere l'efficacia e la sicurezza di Furosemide Vitabalans, il richiedente si è limitato a fare riferimento agli studi pubblicati. Lo studio che giustificherebbe la sicurezza di furosemide (Dormans et al.¹) presentato dal richiedente non è stato considerato altrettanto rilevante dal CHMP, poiché in questo studio furosemide è stata somministrata per via endovenosa mentre Furosemide Vitabalans è destinata a essere utilizzata per via orale, sotto forma di compresse da 40 mg. Le argomentazioni del richiedente secondo cui non vi è alcuna correlazione tra il quantitativo assorbito di furosemide e la diuresi, e in base alle quali la formulazione a rilascio controllato e quella a rilascio immediato producono una diuresi quasi analoga, non sono state considerate sufficienti a dimostrare l'efficacia di Furosemide Vitabalans. Pertanto, le informazioni della letteratura presentate dal richiedente a sostegno della sicurezza e dell'efficacia di furosemide non forniscono prove sufficienti per dimostrare che la farmacocinetica di Furosemide Vitabalans ne permetta un uso sicuro ed efficace nel dosaggio e per le indicazioni oggetto della domanda.

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

Conclusione generale

In considerazione dei dati bibliografici presentati e delle informazioni farmaceutiche, il richiedente non ha provato la rilevanza di tali dati per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di Furosemide Vitabalans.

Procedura di riesame

A seguito dell'adozione delle raccomandazioni e del parere del CHMP nel corso della riunione del CHMP dell'ottobre 2012, il 12 novembre 2012 il richiedente Vitabalans Oy ha presentato una domanda di riesame. Le motivazioni dettagliate per il riesame sono state presentate il 21 dicembre 2012. Su richiesta del richiedente è stata convocata una riunione di esperti ad hoc per il 13 febbraio 2013.

- Motivazioni dettagliate per il riesame presentate dal richiedente

Il richiedente ha espresso il proprio dissenso su alcuni aspetti procedurali della procedura di mutuo riconoscimento, della procedura CMDh e della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4 della direttiva 2001/83/CE.

Tuttavia è importante evidenziare che il CHMP è un comitato scientifico e che, pur operando nell'ambito legale, non può entrare nel merito specifico degli aspetti procedurali e legali delle procedure amministrative stabilite dalla legislazione. Quindi, dal momento che le considerazioni procedurali e legali non rientrano tra le competenze del CHMP, il riesame della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4 della direttiva 2001/83/CE si focalizzerà soltanto sulle argomentazioni scientifiche alla base delle motivazioni per il riesame.

Il richiedente ha manifestato il proprio dissenso rispetto al parere del CHMP, focalizzando le sue argomentazioni scientifiche sui seguenti temi, per i quali ha segnalato la mancanza di giustificazioni o prove chiare:

- in che modo il prodotto a base di furosemide 40 mg oggetto della domanda causerebbe un potenziale grave rischio per la salute pubblica;
 - per quale motivo la sicurezza e l'efficacia del prodotto a base di furosemide 40 mg oggetto della domanda sarebbero diverse rispetto a quelle degli altri prodotti a base di furosemide 40 mg;
 - per quale motivo i parametri farmacocinetici del prodotto a base di furosemide 40 mg oggetto della domanda sarebbero diversi da quelli di altri prodotti a base di furosemide descritti in letteratura, in quale misura si prevede che siano diversi e in che modo queste differenze causerebbero un rischio potenziale grave e concreto per la salute pubblica.
- Conclusione del CHMP sulle motivazioni per il riesame.

Come indicato in precedenza, l'allegato I della direttiva 2001/83/CE stabilisce che le rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare quale sia la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che si intende mettere in commercio e si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.

Un approccio scientificamente valido come la dimostrazione della comparabilità della farmacocinetica è stato ritenuto necessario per stabilire un collegamento tra Furosemide Vitabalans e un prodotto simile.

Inoltre è importante evidenziare che, sulla base degli orientamenti per la definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica, è possibile considerare l'esistenza di un grave rischio potenziale per la salute pubblica in relazione a un determinato medicinale, se i dati presentati a supporto dell'efficacia terapeutica non forniscono giustificazioni valide per le dichiarazioni di efficacia e/o i dati

sulla sicurezza clinica non supportano a sufficienza la conclusione che tutti i potenziali problemi di sicurezza siano stati affrontati in modo appropriato e adeguato.

Il CHMP è dell'opinione che il richiedente non abbia dimostrato in modo adeguato che la letteratura presentata pubblicata su furosemide sia direttamente applicabile anche a Furosemide Vitabalans.

Non è possibile accettare l'argomentazione del richiedente sul fatto che i metodi di fabbricazione tradizionali e gli eccipienti di uso comune siano sufficienti per dimostrare il collegamento tra Furosemide Vitabalans e altri prodotti a base di furosemide. Si conviene che il metodo di fabbricazione è adeguatamente descritto, tuttavia un efficace processo di fabbricazione è soltanto la base per ulteriori indagini sull'efficacia e la sicurezza del prodotto oggetto della domanda e non può essere accettato come prova di equivalenza rispetto a un prodotto autorizzato.

Il richiedente ha anche sostenuto che il comportamento di dissoluzione e l'evidente equivalenza farmaceutica rappresentino una prova del collegamento tra Furosemide Vitabalans e altri prodotti a base di furosemide 40 mg autorizzati. Come indicato in precedenza, i dati *in vitro* che hanno dimostrato un'analogia tra il profilo di dissoluzione di Furosemide Vitabalans e quello di altri prodotti contenenti furosemide non rappresentano una prova del fatto che la biodisponibilità di questi prodotti sia simile, in particolare, a quella di un principio attivo che rientra nella classe IV del BCS (bassa solubilità, bassa permeabilità).

Sulla base dei dati pubblicati in letteratura, non è possibile concludere che i parametri farmacocinetici di Furosemide Vitabalans rientrino negli stessi intervalli delle altre compresse a base di furosemide 40 mg citate. Non si può escludere che la biodisponibilità del prodotto oggetto della domanda possa essere inferiore o superiore a quella di questi prodotti, pertanto non è possibile concludere che l'efficacia e la sicurezza di Furosemide Vitabalans siano identiche a quelle degli altri prodotti contenenti furosemide inclusi nella letteratura presentata.

Inoltre, per i farmaci molto variabili come il prodotto oggetto della domanda, è ritenuto necessario esaminarne il comportamento farmacocinetico, per escludere potenziali variazioni correlate al prodotto. In effetti, non è possibile escludere che, in termini di farmacocinetica, la formulazione del prodotto oggetto della domanda presenti un comportamento diverso rispetto ai prodotti contenenti furosemide inclusi nella letteratura presentata.

Il fascicolo presentato dal richiedente non comprende dati clinici *in vivo* che dimostrino che il profilo farmacocinetico di Furosemide Vitabalans sia simile a quello dei prodotti contenenti furosemide inclusi nella letteratura presentata. Il CHMP sostiene che, per ottenere la medesima indicazione, sia necessario dimostrare la comparabilità della biodisponibilità tra il prodotto oggetto della domanda e un prodotto incluso nella letteratura presentata. Pertanto, il CHMP ha concluso che l'efficacia di Furosemide Vitabalans non è stata dimostrata nelle indicazioni oggetto della domanda e ciò costituisce un potenziale grave rischio per la salute pubblica.

- Riunione di esperti ad hoc

Su richiesta del richiedente, è stata convocata una riunione di esperti ad hoc. Il gruppo di esperti ad hoc ha ritenuto che la letteratura pubblicata e i dati in merito alla dissoluzione forniti dal richiedente non fossero sufficienti per provare la sicurezza e l'efficacia di Furosemide Vitabalans. Il gruppo ha ritenuto che i dati sulla dissoluzione e i metodi di fabbricazione non siano sufficienti per prevedere il modo in cui il prodotto agirebbe *in vivo*. È stato ritenuto necessario disporre di dati *in vivo*, specialmente con un farmaco che mostra una così ampia gamma di valori farmacocinetici. Uno dei fattori che influiscono sulla variabilità farmacocinetica di furosemide è il processo di assorbimento che dipende dalle proprietà intrinseche di questa sostanza (bassa solubilità, bassa permeabilità) associate a effetti ignoti della formulazione. Le argomentazioni del richiedente secondo cui non vi è alcuna

correlazione tra il quantitativo assorbito di furosemide e la diuresi, e in base alle quali la formulazione a rilascio controllato e quella a rilascio immediato producono una diuresi quasi analoga, non sono state considerate sufficienti dal gruppo per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di Furosemide Vitabalans. Inoltre il gruppo ha ritenuto che, senza una dimostrazione della sua efficacia, l'immissione sul mercato di un prodotto per questa indicazione (insufficienza cardiaca) comporti una preoccupazione relativa alla sicurezza. Considerando l'elevata variabilità prevedibile del prodotto, il rischio principale con furosemide consisterebbe in una mancanza di efficacia.

In considerazione dei dati bibliografici presentati e delle informazioni farmaceutiche, il richiedente non ha provato la rilevanza di tali dati per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di Furosemide Vitabalans.

Motivi del rifiuto

Alla luce dei dati bibliografici presentati e della documentazione farmaceutica aggiuntiva trasmessa, il richiedente non ha dimostrato la rilevanza di tali dati per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di Furosemide Vitabalans e denominazioni associate.

Considerato che:

- il comitato ha tenuto conto della notifica del deferimento trasmessa dall'Estonia ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE del Consiglio. Polonia e Lituania hanno ritenuto che il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio comporti un potenziale grave rischio per la salute pubblica;
- il richiedente non ha dimostrato in maniera adeguata che un'esposizione potenzialmente maggiore o minore a furosemide non comprometterebbe l'efficacia o la sicurezza;
- i dati forniti non dimostrano che Furosemide Vitabalans è simile ai medicinali descritti nella letteratura presentata. Alla luce di questa mancanza di prove il comitato ha ritenuto fondate le preoccupazioni sollevate dagli Stati membri riguardo al potenziale grave rischio per la salute pubblica,

il CHMP ha raccomandato di non rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio per Furosemide Vitabalans e denominazioni associate (vedere l'allegato I).