

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-rifjut ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Furosemide Vitabalans u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Furosemide huwa diuretiku loop li jaġixxi tul in-nephron kollu bl-eċċezzjoni tas-sit għall-iskambju distali. Furosemide ilu awtorizzat fl-UE għal aktar minn 40 sena.

L-applikazzjoni deċentralizzata għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Furosemide Vitabalans kienet saret skont l-Artikolu 10(a) tad-Direttiva 2001/83/KE, li hija applikazzjoni għall-użu stabbilita sew. L-applikazzjoni għal Furosemide Vitabalans hija għalhekk ibbażata fuq dejta biblijografika disponibbli pubblikament peress li huwa possibbli li r-riżultati tal-provi pre-kliniċi u kliniċi jiġu sostitwiti b'referenzi dettaljati għal reċensjoni xjentifika ppubblikata (informazzjoni disponibbli fil-qasam pubbliku) jekk jista' jintwera li s-sustanzi attivi ta' prodott mediċinali ilhom f'użu mediċinali stabbilit sew fil-Komunità għal mill-inqas għaxar snin, b'effikaċja rikonossuta u b'livell aċċettabbli ta' sigurtà.

L-użu ta' furosemide fil-prattika klinika huwa wiesa' u ġew sottomessi għadd ta' dokumenti ppubblikati b'appoġġ għall-effikaċja u s-sigurtà matul il-proċedura deċentralizzata. Ir-rapport ġenerali mhux kliniku rrefera għal 29 pubblikazzjoni sas-sena 2010 li jiddeskrivu l-farmakodinamika, il-farmakoloġija ġenerali, il-farmakokinetika u studji tossikoloġiċi. Il-parti klinika tal-dossier irreferiet għal 77 pubblikazzjoni sal-2009 li jappoġġjaw l-effett ta' furosemide fil-kura ta' edima assoċjata ma' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, ċirrozi tal-fwied u mard tal-kliewi, inkluż is-sindromu nefrotiku u ipertensjoni ħafifa għal moderata.

Il-Parti II.1.d) tal-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE tgħid li "r-reviżjonijiet mhux kliniċi u/jew kliniċi għandhom jispjegaw ir-rilevanza ta' kull data sottomessa dwar prodott differenti mill-prodott maħsub għat-tqegħid fis-suq. Għandu jsir ġudizzju dwar jekk il-prodott studjat jista' jiġi kkunsidrat bħala simili għall-prodott, li għalih applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq saret minkejja d-differenzi eżistenti".

Matul il-proċedura deċentralizzata, il-Polonja u l-Litwanja kienu tal-fehma li d-dejta biblijografika dwar il-farmakokinetika ta' furosemide, ippreżentata fid-dossier għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ma tistax tiġi applikata għal Furosemide Vitabalans u għandha titqies bħala insuffiċjenti. In-nuqqas ta' dejta dwar il-bijodisponibilità tal-prodott tista' twassal għal tibdil imprevedibbli fir-rispons farmakodinamiku u l-falliment terapewtiku, kif ukoll l-okkorrenza ta' effetti tossiċi.

Il-proċedura deċentralizzata ngħalqet fil-jum 210, b'ħafna mill-Istati Membri Kkonċernati jaqblu mal-konklużjonijiet tar-rapport ta' valutazzjoni tal-Istat Membru ta' Referenza hliet il-Polonja u l-Litwanja li qajmu riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH). Għalhekk inbeda riferiment fis-CMD(h) u l-applikant intalab jiġġustifika li r-reċensjoni pprovduta b'appoġġ għal din l-applikazzjoni kienet applikabbli għall-prodott li għalih saret l-applikazzjoni u biex juri li l-espożizzjoni potenzjali aktar baxxa jew oġġla għal furosemide, meta jintuża Furosemide Vitabalans meta mqabbla mal-espożizzjoni li nkisbet wara l-ġenotip tal-prodott użat fl-istudji kliniċi pivotali deskritti fir-reċensjoni sottomessa, ma tinfluwenzax l-effikaċja jew is-sigurtà. It-tfassil ewlieni mqajjem mill-Polonja u l-Litwanja ma setax jiġi solvut matul ir-riferiment tas-CMD(h) u għalhekk il-kwistjoni giet riferuta lis-CHMP.

Sabiex juri r-rilevanza tad-dejta biblijografika użata b'appoġġ għall-applikazzjoni għal Furosemide Vitabalans, l-applikant għamel referenza għal:

- Dejta farmaċewtika

L-argument tal-applikant li l-metodi tradizzjonali ta' manifattura kif ukoll l-eċċipjenti użati b'mod wiesa' fil-formulazzjonijiet tal-pilloli mhumex sejrini jikkawżaw l-espożizzjoni potenzjalment aktar baxxa jew oġġla għal furosemide meta jintuża Furosemide Vitabalans (meta mqabbla mal-espożizzjoni li nkisbet

wara l-ghoti ta' pilloli oħra furosemide ta' 40 mg) ma jistghux jitqiesu bħala evidenza suffiċjenti biex torbot il-prodott applikat u furosemide ieħor deskritt fir-reċensjoni. Barra minn hekk, l-applikant ipprova sett ta' profili ta' dissoluzzjoni li qabblu Furosemide Vitabalans ma' disa' pilloli oħra ta' furosemide ta' 40 mg. Ir-riżultati ta' dan l-istudju li juru li Furosemide Vitabalans kellu profil simili ta' dissoluzzjoni bħal furosemide l-ieħor ipprezentat ma kinux meqjusa suffiċjenti mis-CHMP biex juru l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott li għalih saret l-applikazzjoni. Tabilhaqq, furosemide huwa sustanza attiva b'solubilità baxxa u permeabilità baxxa (klassi IV tal-BCS) li ma tappoġġjax estrapolazzjoni bbażata fuq dejta farmaċewtika. Sejjer ikun hemm il-ħtieġa ta' dejta addizzjonali biex tappoġġa r-rilevanza tad-dejta biblijografika biex turi s-sigurtà u l-effikaċja ta' Furosemide Vitabalans. Barra minn hekk, dejta in vitro ma tistax tkun l-unika prova li d-dejta klinika mill-istudji sottomessi hija applikabbli għal Furosemide Vitabalans.

- Dejta Farmakokinetika

Bi tweġiba għas-CHMP, l-applikant kompli jirreferi għal dejta farmakokinetika ppubblikata li tippreżenta l-parametri farmakokinetiċi ta' formulazzjonijiet simili tal-pilloli għal Furosemide Vitabalans kif ukoll għal formulazzjoni differenti (eż. pillola ta' 20mg). Ir-riżultati wrew li l-assorbiment ta' furosemide huwa varjabbli ħafna (il-valur tal-AUC ivarja minn 798.8 għal 3953 ng*h/ml, is-Cmax minn 283,6 għal 2636 ng/ml u d-differenza fil-valuri in Cmax hija ta' kważi għaxar darbiet).

Is-CHMP ikkunsidra li firxa wiesgħa ta' valuri farmakokinetiċi għal prodotti differenti ta' furosemide 40 mg ma wrewx li l-parametri farmakokinetiċi ta' Furosemide Vitabalans sejin ikunu fl-istess medda. Il-parametri farmakokinetiċi disponibbli fir-reċensjoni mhumix biżżejjed biex jiġi ddikjarat li Furosemide Vitabalans sejjer ikollu bijodisponibilità simili. Barra minn hekk, peress li furosemide huwa kompost varjabbli ħafna, is-sottomissjoni ta' dejta in vivo kienet ikkunsidrata neċessarja biex tikkarakterizza l-farmakokinetika tal-prodott flimkien ma' ġustifikazzjoni li tippermetti rabta mad-dejta ppubblikata.

- Dejta klinika

Biex jappoġġja l-effikaċja u s-sigurtà ta' Furosemide Vitabalans, l-applikant irrefera biss għal studji ppubblikati. L-istudju b'appoġġ għas-sigurtà ta' furosemide (Dormans et al.¹) ipprezentat mill-applikant, ma kienx ikkunsidrat bħala rilevanti mis-CHMP, peress li f'dan l-istudju, furosemide intuża għol-vina u Furosemide Vitabalans huwa maħsub biex jintuża f'għoti orali bħala pillola ta' 40mg. L-argumenti tal-applikant li jgħidu li ma hemm l-ebda korrelazzjoni bejn l-ammont ta' furosemide assorbit u d-dijurezi, u li l-formulazzjoni b'rilaxx ikkontrollat u b'rilaxx immedjat jipproduċu kważi l-istess dijuresi, ma kienx ikkunsidrat suffiċjenti biex tintwera l-effikaċja ta' Furosemide Vitabalans. Għalhekk, id-dejta mir-reċensjoni sottomessa mill-applikant biex tappoġġa s-sigurtà u l-effikaċja ta' furosemide ma pprovdietx biżżejjed evidenza li l-farmakokinetika ta' Furosemide Vitabalans tippermetti l-użu sigur u effettiv tiegħu fl-istess dożaġġ u indikazzjonijiet li għalihom saret l-applikazzjoni.

Konklużjoni ġenerali

Abbażi tad-dejta biblijografika sottomessa, meħuda flimkien mad-dejta farmaċewtika, l-applikant naqas milli jistabbilixxi r-rilevanza ta' din id-dejta biex turi s-sigurtà u l-effikaċja ta' Furosemide Vitabalans.

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP u r-rakkomandazzjonijiet magħmula matul il-laqgħa tas-CHMP ta' Ottubru 2012, ġiet riċevuta talba għal eżaminazzjoni mill-ġdid mill-applikant Vitabalans Oy fit-

¹ Dormans et al. L-Effikaċja dijuretika tal-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' furosemide f'doża għolja fis-sahħa u l-mard – aġġornament. J Pharmacokineti Biopharm, 1989 Feb;17(1):1-46

12 ta' Novembru 2012. Ir-raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid ġew sottomessi fil-21 ta' Diċembru 2012. Fit-13 ta' Frar 2013 fuq talba tal-applikant issejthet laqgħa ta' esperti ad-hoc.

- Raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid sottomessi mill-applikant

L-applikant esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu dwar ċerti aspetti proċedurali tal-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku, il-proċedura tas-CMDh u l-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Madankollu, ġie nnotat li s-CHMP huwa kumitat xjentifiku u li filwaqt li jopera fi ħdan il-qafas legali, ma jistax jiddiskuti l-merti speċifiċi ta' aspetti proċedurali u legali ta' proċeduri amministrattivi stabbiliti fil-leġislazzjoni. B'riżultat ta' dan, kunsiderazzjonijiet proċedurali u legali huma barra mill-kompetenza tas-CHMP, u għalhekk l-eżaminazzjoni mill-ġdid tal-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE iffukat biss fuq il-punti xjentifiċi indirizzati fir-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid.

L-applikant esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu mal-opinjoni tas-CHMP, u ffoka r-raġunijiet xjentifiċi tiegħu fuq il-punti li ġejjin, li dwarhom l-applikant argumenta li ma gietx ippreżentata ġustifikazzjoni ċara jew evidenza biex jispjegaw:

- kif il-prodott furosemide 40 mg applikat sejjer jikkawża riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika
 - għaliex is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott furosemide 40 mg applikat sejrin ikunu effettivament differenti milli fi prodotti oħra ta' furosemide 40 mg
 - għaliex il-parametri farmakokinetiċi tal-prodott furosemide 40 mg applikat sejrin ikunu differenti mill-parametri farmakokinetiċi fi prodotti oħra ta' furosemide deskritti fir-reċensjoni u sa liema punt huma mistennija li jkunu differenti, u kif din id-differenza sejra tikkawża riskju serju potenzjali konkret għas-saħħa pubblika.
- Il-konklużjonijiet tas-CHMP dwar raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid

Kif diġà ssemma', l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE jiddikjara li r-reviżjonijiet mhux kliniċi u/jew kliniċi għandhom jispjegaw ir-rilevanza ta' kwalunkwe dejta sottomessa li tikkonċerna prodott li huwa differenti mill-prodott maħsub għat-tqegħid fis-suq. Għandu jsir ġudizzju dwar jekk il-prodott studjat jistax jiġi kkunsidrat bħala simili għall-prodott, li għalihom tkun saret applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq minkejja d-differenzi eżistenti.

Approċċ xjentifikament validu bħat-turiġa ta' farmakokinetika komparabbli kien ikkunsidrat meħtieġ biex jorbot lil Furosemide Vitabalans ma' prodott simili.

Barra minn hekk, ġie nnotat ukoll li skont il-Linja Gwida dwar id-Definizzjoni ta' Riskju Potenzjali Serju għas-Saħħa Pubblika, riskju potenzjali serju għas-saħħa pubblika fir-rigward ta' prodott mediċinali partikolari jista' jitqies li jeżisti jekk id-dejta sottomessa b'appoġġ għall-effikaċja terapewtika ma tipprovdix ġustifikazzjoni soda għall-pretensjonijiet ta' effikaċja u/jew id-dejta dwar is-sigurtà klinika ma tipprovdix appoġġ adegwat għall-konklużjoni li l-kwistjonijiet potenzjali kollha ta' sigurtà jkunu ġew indirizzati b'mod xieraq u b'mod adegwat.

Is-CHMP huwa tal-fehma li l-applikant ma kienx wera b'mod adegwat li r-reċensjoni ppubblikata sottomessa dwar furosemide kienet direttament applikabbli għal Furosemide Vitabalans.

L-argument tal-applikant li l-metodi tradizzjonali ta' manifattura kif ukoll l-eċċipjenti użati b'mod wiesa' huma suffiċjenti biex juru r-rabta bejn Furosemide Vitabalans u prodotti oħra ta' furosemide ma jistax jiġi aċċettat. Kien hemm qbil li l-metodu ta' manifattura ġie deskritt b'mod adegwat, madankollu

proċess b'saħħtu ta' manifattura huwa biss il-baži għal investigazzjonijiet ulterjuri dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott applikat, u ma jistax jiġi aċċettat bħala prova ta' ekwivalenza ma' prodott awtorizzat.

L-applikant argumenta wkoll li l-imġiba ta' dissoluzzjoni flimkien ma' ekwivalenza farmaċewtika evidenti turi rabta bejn Furosemide Vitabalans u l-prodotti l-oħra awtorizzati ta' furosemide 40mg. Kif ġie diskuss qabel, dejta *in vitro* li turi similarità tal-profil ta' dissoluzzjoni bejn Furosemide Vitabalans u prodotti oħra li fihom furosemide ma turix li l-bijodisponibilità ta' dawn il-prodotti sejra tkun simili, b'mod partikolari, b'sustanza mediċinali tal-klassi IV tal-BCS (solubilità baxxa u permeabilità baxxa).

Abbażi biss ta' dejta minn reċensjoni ppubblikata, mhuwiex possibbli li jiġi konkluż li l-parametri farmakokinetiċi ta' Furosemide Vitabalans sejin ikunu fl-istess firxa tal-pilloli l-oħra ta' furosemide 40 mg imsemmija. Ma jistax jiġi eskluż li l-bijodisponibilità tal-prodott applikat tista' tkun aktar baxxa jew oġġla mill-bijodisponibilità ta' dawn il-prodotti. Għalhekk, mhuwiex possibbli li jiġi konkluż li l-effikaċja u s-sigurtà ta' Furosemide Vitabalans sejin ikunu l-istess bħal dawk tal-prodotti li fihom furosemide li ġew inklużi fir-reċensjoni sottomessa.

Barra minn hekk, għal mediċini li huma varjabbli ħafna, kif inhu l-prodott li għalih saret l-applikazzjoni, huwa meqjus neċessarju li l-imġiba farmakokinetika tiġi investigata biex tiġi eskluża kwalunkwe varjazzjoni potenzjali oħra relatata mal-prodott. Tabilhaqq, ma jistax jiġi eskluż li l-formulazzjoni tal-prodott li għalih saret l-applikazzjoni sejra ġġib ruħha b'mod differenti f'termini ta' farmakokinetika meta mqabbla mal-prodotti li fihom furosemide inklużi fir-reċensjoni sottomessa.

Id-dossier sottomess mill-applikant ma kien jinkludi l-ebda dejta klinika *in vivo* li setgħet turi li l-profil farmakokinetiku ta' Furosemide Vitabalans huwa simili għall-prodotti li fihom furosemide inklużi fir-reċensjoni sottomessa. Is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-komparabbiltà tal-bijodisponibilità bejn il-prodott li għalih saret l-applikazzjoni u l-prodott inkluż fir-reċensjoni sottomessa kellha tintwera sabiex tiġi sostnuta l-istess indikazzjoni. Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li l-effikaċja ta' Furosemide Vitabalans ma kinitx intweriet fl-indikazzjonijiet li għalihom saret l-applikazzjoni, u dan jikkostitwixxi riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.

- Laqgħa tal-esperti ad-hoc

Fuq talba tal-applikant, issejgħet laqgħa ta' esperti ad-hoc. Il-grupp ta' esperti ad-hoc ikkunsidra li r-reċensjoni ppubblikata u d-dejta dwar id-dissoluzzjoni pprovduta mill-applikant ma kinux biżżejjed biex juru s-sigurtà u l-effikaċja ta' Furosemide Vitabalans. Il-grupp ikkunsidra li l-metodi ta' manifattura jew id-dejta dwar id-dissoluzzjoni ma setgħux jipprevedu kif il-prodott sejjegħ jaġixxi *in vivo*. Kien meqjus neċessarju li jkun hemm dejta *in vivo* speċjalment b'mediċina li turi firxa daqshekk wiesgħa ta' valuri farmakokinetiċi. Wieħed mill-fatturi li jinfluwenza l-varjabbiltà farmakokinetika ta' furosemide huwa preċiżament il-proċess ta' assorbiment li jiddependi mill-karatteristiċi intrinsiċi ta' din is-sustanza/solubilità baxxa, permeabilità baxxa assoċjati mal-effetti mhux magħrufa ta' formulazzjoni. L-argumenti tal-applikant li jgħidu li ma hemm l-ebda korrelazzjoni bejn l-ammont ta' furosemide li jiġi assorbit u d-dijuresi, u li l-formulazzjoni b'rilaxx ikkontrollat u b'rilaxx immedjat jipproduċu kważi l-istess dijuresi, ma ġewx ikkunsidrati suffiċjenti mill-grupp biex juru s-sigurtà u l-effikaċja ta' Furosemide Vitabalans. Barra minn hekk, il-grupp ikkunsidra li hemm tħassib għas-sigurtà biex tqiegħed prodott fis-suq għal indikazzjoni bħal din (insuffiċjenza tal-qalb) meta l-effikaċja ma tkunx intweriet. Meta wieħed iqis il-varjabbiltà għolja prevedibbli tal-prodott, ir-riskju ewlieni b'furosemide sejjegħ ikun in-nuqqas ta' effikaċja.

Abbażi tad-dejta biblijografika sottomessa, meħuda flimkien mad-dejta farmaċewtika, l-applikant naqas milli jistabbilixxi r-rilevanza ta' din id-dejta biex juri s-sigurtà u l-effikaċja ta' Furosemide Vitabalans.

Raġunijiet għar-rifjut

Abbażi tad-dejta biblijografika sottomessa, meħuda flimkien ma' dokumentazzjoni farmaċewtika addizzjonali, l-applikant naqas milli jistabbilixxi r-rilevanza ta' din id-dejta biex juri s-sigurtà u l-effikaċja ta' Furosemide Vitabalans u ismijiet assoċjati.

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdi mill-Estonja skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-Polonja u l-Litwanja kkunsidraw li l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkostitwixxi riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- L-applikant ma weriex biżżejjed li l-espożizzjoni potenzjalment aktar baxxa jew oġġla għal furosemide mhijiex sejra tinfluwenza l-effikaċja jew is-sigurtà.
- Id-dejta pprovduta ma turix li Furosemide Vitabalans huwa simili għall-prodotti deskritti fir-reċensjoni sottomessa. Fid-dawl ta' dan in-nuqqas ta' evidenza, il-Kumitat sab mertu dwar it-tħassib imqajjem mill-Istati Membri dwar ir-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.

Is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Furosemide Vitabalans u ismijiet assoċjati (ara Anness I).