

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Furosemide Vitabalans și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Furosemida este un diuretic de ansă care acționează de-a lungul întregului nefron, cu excepția tubului contort distal. Furosemida este autorizată în Uniunea Europeană (UE) de peste 40 de ani.

Cererea de autorizație de introducere pe piață prin procedura descentralizată pentru Furosemide Vitabalans a fost depusă în conformitate cu articolul 10a din Directiva 2001/83/CE, aceasta fiind o cerere pentru utilizare bine stabilită. Prin urmare, cererea pentru Furosemide Vitabalans se bazează pe date bibliografice publice, deoarece este posibilă înlocuirea rezultatelor testelor preclinice și ale studiilor clinice cu trimiteri detaliate la literatura științifică publicată (informații disponibile în domeniul public) în cazul în care se poate demonstra că substanțele active ale medicamentului sunt în uz medical bine stabilit în Comunitate de cel puțin zece ani și prezintă o eficacitate recunoscută și un nivel acceptabil de siguranță.

Furosemida se utilizează la scară largă în practica clinică, iar în cursul procedurii descentralizate o serie de lucrări publicate au fost prezentate pentru a-i susține eficacitatea și siguranța. Prezentarea generală nonclinică a făcut trimitere la 29 de publicații, apărute până în anul 2010, care descriu studii farmacodinamice, de farmacologie generală, farmacocinetice și toxicologice. Partea clinică a dosarului a făcut trimitere la 77 de publicații, apărute până în anul 2009, care susțin efectul furosemidei în tratamentul edemului asociat cu insuficiența cardiacă congestivă, al cirozei hepatice și al insuficienței renale, inclusiv al sindromului nefrotic și al hipertensiunii arteriale ușoare până la moderate.

Partea II punctul 1 litera d) din anexa I la Directiva 2001/83/CE prevede că rapoartele nonclinice și/sau clinice „trebuie să explice relevanța datelor prezentate cu privire la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piață. Trebuie să se stabilească dacă produsul studiat poate fi considerat ca fiind similar cu produsul pentru care se va acorda autorizația de introducere pe piață, în ciuda diferențelor existente”.

În cursul procedurii descentralizate, Polonia și Lituania au considerat că datele bibliografice privind farmacocinetica furosemidei, prezentate în dosarul pentru autorizația de introducere pe piață, nu pot fi aplicate pentru Furosemide Vitabalans și trebuie considerate ca fiind insuficiente. Lipsa datelor privind biodisponibilitatea produsului ar putea conduce la modificări neprevăzute în răspunsul farmacodinamic și la eșec terapeutic, precum și la apariția unor efecte toxice.

Procedura descentralizată a fost încheiată în ziua 210, majoritatea statelor membre interesate fiind de acord cu concluziile raportului de evaluare al statului membru de referință, cu excepția Poloniei și a Lituaniei, care au invocat un risc major potențial pentru sănătatea publică. Prin urmare, la nivelul CMD(h) a fost inițiată o sesizare, iar solicitantului i s-a cerut să prezinte justificări privind faptul că literatura de specialitate furnizată în susținerea cererii sale era aplicabilă produsului pentru care se depusese cererea și să demonstreze că expunerea potențial mai redusă sau mai ridicată la furosemidă când este utilizat Furosemide Vitabalans în comparație cu expunerea obținută ca urmare a administrării produsului utilizat în studiile clinice pivot descrise în literatura de specialitate prezentată, nu ar influența eficacitatea sau siguranța. Motivul serios de îngrijorare invocat de Polonia și de Lituania nu a putut fi soluționat în cursul sesizării CMD(h) și, prin urmare, a fost sesizat CHMP.

Pentru a demonstra relevanța datelor bibliografice utilizate în susținerea cererii pentru Furosemide Vitabalans, solicitantul a făcut trimitere la:

- Date farmaceutice

Argumentul solicitantului privind faptul că metodele tradiționale de fabricație, precum și excipienții utilizați la scară largă în formulele comprimatelor nu ar provoca o expunere potențial mai redusă sau mai ridicată la furosemidă când este utilizat Furosemide Vitabalans (în comparație cu expunerea obținută în urma administrării altor comprimate care conțin furosemidă 40 mg) nu poate fi considerat o dovadă suficientă pentru a face legătura între produsul pentru care s-a depus cererea și alte produse care conțin furosemidă descrise în literatura de specialitate. În plus, solicitantul a furnizat un set de profiluri de dizolvare care compară Furosemide Vitabalans cu alte nouă comprimate care conțin furosemidă 40 mg. CHMP a considerat că rezultatele acestui studiu, care arată că Furosemide Vitabalans prezintă un profil de dizolvare similar cu al celorlalte produse care conțin furosemidă prezentate, nu au fost suficiente pentru a demonstra eficacitatea și siguranța produsului pentru care s-a depus cererea. Într-adevăr, furosemida este o substanță activă cu solubilitate redusă și permeabilitate redusă (clasa IV SCB), ceea ce nu susține o extrapolare bazată pe date farmaceutice. Ar fi necesare date suplimentare pentru a susține relevanța datelor bibliografice și pentru a demonstra siguranța și eficacitatea Furosemide Vitabalans. În plus, datele *in vitro* nu pot fi singura dovadă a faptului că datele clinice din studiile prezentate sunt aplicabile pentru Furosemide Vitabalans.

- Date farmacocinetice

În răspunsul către CHMP, solicitantul a făcut trimiteri suplimentare la datele farmacocinetice publicate care prezintă parametrii farmacocinetici ai unor formule de comprimate similare cu Furosemide Vitabalans, precum și formule diferite (de exemplu, comprimat de 20 mg). Rezultatele au arătat că absorbția furosemidei este foarte variabilă (valoarea ASC variază de la 793,8 la 3 953 ng*h/ml, valoarea C_{max} de la 283,6 la 2 636 ng/ml, și anume o diferență de aproape zece ori pentru valorile C_{max}).

CHMP a considerat că un interval larg de valori farmacocinetice pentru diferite produse care conțin furosemidă 40 mg nu dovedește că parametrii farmacocinetici pentru Furosemide Vitabalans se vor situa în același interval. Parametrii farmacocinetici disponibili în literatura de specialitate nu sunt suficienți pentru a afirma că Furosemide Vitabalans ar avea o biodisponibilitate similară. În plus, dat fiind faptul că furosemida este un compus foarte variabil, a fost considerată necesară prezentarea datelor *in vivo* pentru a caracteriza farmacocinetica produsului, împreună cu justificarea care ar permite stabilirea unei legături cu datele publicate.

- Date clinice

Pentru a susține eficacitatea și siguranța Furosemide Vitabalans, solicitantul a făcut trimitere doar la studii publicate. Studiul pentru susținerea siguranței furosemidei (Dormans et al.¹) prezentat de solicitant nu a fost considerat relevant de către CHMP, deoarece furosemida din acest studiu a fost administrată intravenos, iar Furosemide Vitabalans este destinat administrării orale sub forma unui comprimat de 40 mg. Argumentele solicitantului, care a afirmat că nu există nicio corelare între cantitatea de furosemidă absorbită și diureză și că formulele cu eliberare controlată și cele cu eliberare imediată produc aproape aceeași diureză, nu au fost considerate suficiente pentru a dovedi eficacitatea Furosemide Vitabalans. Prin urmare, datele din literatura de specialitate prezentate de solicitant în susținerea siguranței și a eficacității furosemidei nu au furnizat dovezi suficiente ale faptului că parametrii farmacocinetici ai Furosemide Vitabalans permit utilizarea sa în condiții de siguranță și eficacitate la același dozaj și pentru aceleași indicații pentru care s-a depus cererea.

¹ Dormans et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease - an update (Eficacitatea diuretică a farmacocineticii și farmacodinamicii dozei ridicate de furosemidă - o actualizare). J Pharmacokinetics Biopharm, 1989 Feb;17(1):1-46

Concluzie generală

Pe baza datelor bibliografice prezentate, analizate împreună cu datele farmaceutice, solicitantul nu a reușit să stabilească relevanța acestor date pentru a demonstra siguranța și eficacitatea pentru Furosemide Vitabalans.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării avizului și recomandărilor de către CHMP în timpul reuniunii CHMP din luna octombrie 2012, a fost primită o solicitare de reexaminare de la solicitantul Vitabalans Oy la 12 noiembrie 2012. Motivele detaliate pentru reexaminare au fost prezentate la 21 decembrie 2012. La cererea solicitantului, a fost convocată o reuniune ad-hoc a experților la 13 februarie 2013.

- Motivele detaliate pentru reexaminare, prezentate de solicitant

Solicitantul și-a exprimat dezacordul privind unele aspecte procedurale ale procedurii recunoașterii reciproce, ale procedurii CMD(h) și ale procedurii de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.

Cu toate acestea, s-a reținut faptul că CHMP este un comitet științific și că, atâta timp cât acesta funcționează în cadrul legal, nu poate discuta calitățile specifice ale aspectelor procedurale și juridice ale procedurilor administrative prevăzute în legislație. Astfel, considerațiile de natură procedurală și juridică nu intră în atribuțiile CHMP și, prin urmare, reexaminarea procedurii de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE s-a concentrat doar asupra punctelor cu caracter științific care au fost abordate în motivele pentru reexaminare.

Solicitantul și-a exprimat dezacordul față de avizul CHMP, concentrându-și motivele științifice asupra următoarelor puncte, pentru care solicitantul a argumentat că nu fuseseră prezentate justificări sau dovezi clare care să explice:

- modul în care produsul care conține furosemidă 40 mg, pentru care s-a depus cererea, ar constitui un risc major potențial pentru sănătatea publică
 - motivul pentru care siguranța și eficacitatea produsului care conține furosemidă 40 mg, pentru care s-a depus cererea, ar fi foarte diferite față de alte produse care conțin furosemidă 40 mg
 - motivul pentru care parametrii farmacocinetici ai produsului care conține furosemidă 40 mg, pentru care s-a depus cererea, ar fi diferiți de parametrii farmacocinetici ai altor produse care conțin furosemidă, care au fost descriși în literatura de specialitate, și modul în care această diferență ar putea constitui un risc major potențial concret pentru sănătatea publică.
- Concluzia CHMP privind motivele pentru reexaminare

După cum s-a menționat anterior, anexa I la Directiva 2001/83/CE prevede că rapoartele nonclinice și/sau clinice trebuie să explice relevanța datelor prezentate cu privire la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piață. Trebuie să se stabilească dacă produsul studiat poate fi considerat ca fiind similar cu produsele pentru care se va acorda autorizația de introducere pe piață, în ciuda diferențelor existente.

A fost considerată necesară o abordare științifică acceptată, cum ar fi demonstrarea unor farmacocinetici comparabile, pentru a stabili legătura între Furosemide Vitabalans și un produs similar.

În plus, s-a mai reținut că, în conformitate cu Ghidul privind definirea unui risc major potențial pentru sănătatea publică, se poate considera că există un risc major potențial pentru sănătatea publică asociat unui anumit medicament dacă datele prezentate în susținerea eficacității terapeutice nu furnizează o

justificare solidă a afirmațiilor privind eficacitatea și/sau dacă datele privind siguranța clinică nu asigură o susținere adecvată a concluziei că toate aspectele potențiale de siguranță au fost analizate în mod corect și adecvat.

În opinia CHMP, solicitantul nu a demonstrat în mod adecvat că literatura de specialitate prezentată privind furosemida se aplică direct la Furosemide Vitabalans.

Argumentul solicitantului privind faptul că metodele tradiționale de fabricație, precum și excipienții utilizați la scară largă sunt dovezi suficiente pentru a demonstra legătura între Furosemide Vitabalans și alte produse care conțin furosemidă nu poate fi acceptat. Se aprobă faptul că metoda de fabricație este descrisă în mod adecvat; totuși, un proces de fabricație robust reprezintă doar baza pentru investigații suplimentare privind eficacitatea și siguranța produsului pentru care s-a depus cererea și nu poate fi acceptat ca dovadă a echivalenței cu un produs autorizat.

De asemenea, solicitantul a argumentat că profilul de dizolvare împreună cu echivalența farmaceutică evidentă demonstrează legătura între Furosemide Vitabalans și alte produse autorizate care conțin furosemidă 40 mg. După cum s-a discutat anterior, datele *in vitro* care demonstrează similitudinea profilurilor de dizolvare dintre Furosemide Vitabalans și alte produse care conțin furosemidă nu dovedesc că biodisponibilitatea acestor produse ar fi similară, în special în cazul unei substanțe farmaceutice de clasă IV SCB (solubilitate redusă, permeabilitate redusă).

Nu este posibil să se concluzioneze că parametrii farmacocinetici pentru Furosemide Vitabalans se vor situa în același interval cu cei ai altor comprimate de furosemidă 40 mg la care se face trimitere, doar pe baza datelor din literatura de specialitate publicată. Nu poate fi exclusă posibilitatea ca biodisponibilitatea produsului pentru care s-a depus cererea să fie mai redusă sau mai ridicată decât biodisponibilitatea acestor produse. Prin urmare, nu se poate concluziona că eficacitatea și siguranța pentru Furosemide Vitabalans vor fi similare cu eficacitatea și siguranța produselor care conțin furosemidă din literatura de specialitate prezentată.

În plus, în cazul medicamentelor cu variabilitate ridicată, astfel cum este produsul pentru care s-a depus cererea, se consideră necesar să se investigheze comportamentul farmacocinetic pentru excluderea oricărei alte variații potențiale asociate produsului. Într-adevăr, nu se poate exclude faptul că formula produsului pentru care s-a depus cererea ar putea avea un comportament diferit din punct de vedere farmacocinetic, în comparație cu produsele care conțin furosemidă din literatura de specialitate prezentată.

Dosarul prezentat de solicitant nu a inclus niciun fel de date clinice *in vivo* care ar fi putut să demonstreze că profilul farmacocinetic pentru Furosemide Vitabalans este similar cu cel al produselor care conțin furosemidă din literatura de specialitate prezentată. În opinia CHMP, pentru a afirma aceeași indicație, ar fi trebuit demonstrată comparabilitatea biodisponibilității dintre produsul pentru care s-a depus cererea și un produs din literatura de specialitate prezentată. Prin urmare, CHMP a concluzionat că eficacitatea Furosemide Vitabalans nu a fost demonstrată pentru indicațiile pentru care s-a depus cererea și acest fapt constituie un risc major potențial pentru sănătatea publică.

- Reuniunea ad-hoc a experților

La cererea solicitantului, a fost convocată o reuniune ad-hoc. Grupul de experți ad-hoc a considerat că literatura de specialitate publicată și datele privind dizolvarea furnizate de solicitant nu erau suficiente pentru a demonstra siguranța și eficacitatea pentru Furosemide Vitabalans. Grupul a considerat că metodele de fabricație sau datele privind dizolvarea nu puteau să prevadă modul în care produsul se va comporta *in vivo*. S-a considerat că sunt necesare date *in vivo* mai ales în cazul unui medicament care prezintă un interval atât de mare al valorilor farmacocinetice. Unul dintre factorii care influențează variabilitatea farmacocinetică a furosemidei este tocmai procesul de absorbție care depinde de

proprietățile intrinseci ale acestei substanțe/solubilitate redusă, permeabilitate redusă, asociate cu efecte necunoscute ale formulei. Argumentele solicitantului conform cărora nu există nicio corelare între cantitatea de furosemidă absorbită și diureză, iar formulele cu eliberare controlată și cele cu eliberare imediată produc aproape aceeași diureză, nu au fost considerate suficiente de către grupul de experți pentru a dovedi siguranța și eficacitatea pentru Furosemide Vitabalans. Mai mult, grupul a considerat că există un motiv de îngrijorare privind siguranța la introducerea pe piață a unui produs pentru o astfel de indicație (insuficiență cardiacă) în condițiile în care eficacitatea nu a fost demonstrată. Având în vedere variabilitatea predictibilă a produsului, principalul risc asociat cu furosemida ar fi lipsa eficacității acesteia.

Pe baza datelor bibliografice prezentate, analizate împreună cu datele farmaceutice, solicitantul nu a reușit să stabilească relevanța acestor date pentru a demonstra siguranța și eficacitatea pentru Furosemide Vitabalans.

Motive pentru refuz

Pe baza datelor bibliografice prezentate, analizate împreună cu documentația farmaceutică suplimentară, solicitantul nu a reușit să stabilească relevanța acestor date pentru a demonstra siguranța și eficacitatea pentru Furosemide Vitabalans și denumirile asociate.

Întrucât

- Comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Estonia, în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE. Polonia și Lituania au considerat că acordarea autorizației de introducere pe piață constituie un risc major potențial pentru sănătatea publică.
- Solicitantul nu a demonstrat în mod suficient că o expunere potențial mai redusă sau mai ridicată la furosemidă nu ar influența eficacitatea sau siguranța.
- Datele furnizate nu demonstrează faptul că Furosemide Vitabalans este similar cu produsele descrise în literatura de specialitate prezentată. Având în vedere această lipsă de dovezi, comitetul a considerat că motivele de îngrijorare invocate de statele membre cu privire la riscul major potențial pentru sănătatea publică sunt justificate.

CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de introducere pe piață pentru Furosemide Vitabalans și denumirile asociate (vezi Anexa I).