

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

НЕГАТИВНО СТАНОВИЩЕ ОТ ЕМА – ПОГЛЕД ВЪРХУ ПРОЦЕДУРИТЕ ПО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА, ЗАВЪРШИЛИ С ОТКАЗ В ПЕРИОДА 2018-2019 Г.

Виолета Гетова

Изпълнителна агенция по лекарствата, София, България

NEGATIVE OPINION OF THE EMA – OVERVIEW ON MARKETING AUTHORIZATION PROCEDURES CONCLUDED WITH REJECTION IN 2018-2019

Violeta Getova

Bulgarian Drug Agency, Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Всяка година Европейската агенция по лекарствата разглежда и оценява десетки заявления за получаване на разрешение за употреба за нови лекарствени продукти. Една част от тях неизменно получават негативно становище, най-често поради липса на достатъчно данни за ефикасност или неприемлив профил на безопасност. За периода 2018-2019 г. около 5% от постъпилите заявления по централизирана процедура са отказани, като част от тях нямат разрешени терапевтични алтернативи към момента на отхвърляне. Настоящото проучване има за цел да открие приоритетите, които ЕМА следва при оценка на данните в заявлението и да анализира причините довели до отказ на разрешение за употреба.

Ключови думи: разрешение за употреба, централизирана процедура, качество, ефикасност, безопасност

ABSTRACT

Every year the European Medicines Agency (EMA) assesses numerous applications for marketing authorization of new medicines. A part of them are rejected, most often due to lack of sufficient efficacy data or unacceptable safety profile. For the period 2018-2019 around 5% of the marketing authorization applications via centralized procedure were rejected, including some which do not have approved therapeutic alternatives at the moment. The current study aims at pointing out the priorities EMA follows in the assessment of data and to analyze the reasons which led to rejection of the marketing authorization applications.

Keywords: marketing authorization, centralized procedure, quality, efficacy, safety

ВЪВЕДЕНИЕ

Производството на лекарства за хуманна употреба в Европейското икономическо пространство се ръководи от европейски правила и регламенти, съответстващи на принципите и насоките на Добрата производствена практика (1). Лекарствените продукти задължително трябва да отговарят на изискванията за качество, ефикасност и безопасност, за да бъдат допуснати и да започнат да се предлагат на фармацевтичния пазар. Всяко лекарство преминава многостепенен път на разработване и тестване, който може да отнеме дори повече от 15 години. Събраните в хода на този дълъг жизнен цикъл данни се систематизират под формата на лекарствено досие – единен за целия ЕС формат e-CTD. Той включва следните модули:

- Модул 1: Административни данни и данни за предписването
- Модул 2: Резюмета
- Модул 3: Качество
- Модул 4: Данни от неклинични проучвания
- Модул 5: Данни от клинични проучвания (2).

Цялата тази информация се представя пред регулаторните власти на съответната държава за получаване на разрешение за употреба и подлежи на многостранна оценка. За да бъде разрешен за употреба, лекарственият продукт следва да има положително съотношение полза/риск, адекватна ефикасност, ясно място в терапията на заболяванията, за които е предназначен, съответната популация пациенти, за които да бъде средство на избор (3).

В ЕС процедурите за получаване на разрешение за употреба са основно три типа: централизирана, децентрализирана и национална. При децентрализираните и национални процедури лекарствените продукти получават разрешение за употреба съответно в няколко избрани или само в една страна членка, а оценката на представената документация се извършва от националните регулаторни власти. При централизираната процедура заявителят подава само едно заявление до Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), а оценката му се извършва от Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP). CHMP издава становище по заявлението, което представлява препоръка към Европейската комисия. Тя взема финалното правно-обвързващо решение да разреши или не за употреба съответния лекарствен продукт. В случай на положително становище, заявителят получава едно разрешение валидно за всички страни, членки на ЕС (4,5).

Централизираната процедура за получаване на разрешение за употреба на даден лекарствен про-

дукт е предпоставка за осигуряване достъп на пациентите от всички страни на ЕС до нови терапии и облекчаване на административната тежест по оценката на заявленията. Тя е задължителна за нови молекули за лечение на СПИН, диабет, рак, невродегенеративни и автоимунни заболявания, лекарства-сираци, генна терапия, биологични лекарства. В такъв тип процедура, без това да е със задължителен характер, могат да участват и нови молекули за лечение на други заболявания и продукти, в които е вложена особен вид иновативна технология.

Всяка година ЕМА извършва оценка на десетки заявления за разрешение за употреба, като около 5% от тях завършват с негативно становище. Фокусът на настоящия анализ са именно лекарствените продукти, които не са получили разрешение за употреба от ЕМА през 2018 и 2019 г.

МЕТОДОЛОГИЯ

За целите на проведеното проучване са анализирани заявленията за разрешение за употреба по централизирана процедура, завършили с отказ за двегодишен период (2018-2019 г.). Отхвърлените заявления са класифицирани по редица критерии, сред които:

- Терапевтична област
- Лекарствена форма
- Принадлежност към специфична категория терапии
- Оригинална или генерична молекула.

На базата на официалните мотиви за отказ на ЕМА са очертани основните тенденции в оценката на заявленията, както и приоритетните терапевтични области за разработване на нови терапии.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

1. За 2018 г.

Общ преглед

През 2018 г. ЕМА е издала 84 положителни и 5 негативни становища по постъпилите заявления за разрешение за употреба за хуманни лекарствени продукти (6) (фиг. 1).

Негативните становища на ЕМА засягат лекарствени продукти от различни терапевтични класове, като интересен факт е, че две от заявленията са на лекарства за лечение на редки болести и едно – на педиатричен лекарствен продукт. В таблица 1 са показани отхвърлените заявления заедно с показанията, за които са били предназначени и лекарствената им форма.



Фиг. 1. Постъпили заявления за разрешение за употреба по централизирана процедура през 2018 г.

тоящем основната терапия за хипогонадизъм е тестостеронова заместителна терапия. Установено е, че вторичният хипогонадизъм е пряко свързан със затлъстяване и стрес. Не се счита, че в съвременната терапия на този тип хормонално разстройство има непосредствената терапевтична нужда, освен в случаите, когато промените в диетата и начина на живот не дават желаните резултати. Употребата на EnCyzix е свързана с повишаване на лутеинизиращия, фолликулостимулиращия хормон и тестостерона. Въпреки това от представените данни ЕМА счита, че остава неясно дали има и какъв е ефектът на про-

Табл. 1. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба през 2018 г. (6)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарствосирак	Педиатрична употреба
EnCyzix	<i>enclomifene</i>	Твърди капсули	Вторичен хипогонадизъм при мъже; ендокринология	да	не	не
Dexxience	<i>betrixaban</i>	Твърди капсули	Венозен тромбоемболизъм; хематология	да	не	не
Eladynos	<i>abaloparatide</i>	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Остеопороза при пост-менопаузални жени; ортопедия, ревматология	да	не	не
Alsitek	<i>masitinib</i>	Таблетки	Амиотрофична латерална склероза; неврология	да	да	не
Exondys	<i>eteplirsen</i>	Концентрат за инфузионен разтвор	Мускулна дистрофия на Дюшен; мускулно-скелетни заболявания, генетика	да	да	да

Сред отхвърлените заявления няма advanced therapy (на базата на гени, тъканни или клетъчни култури) лекарства. В хода на процедурите по оценка на заявленията, Комитетът за хуманни лекарствени продукти СНМР признава статут на нова субстанция за продуктите *Dexxience*, *Alsitek* и *Exondys*. Това означава, че те съдържат активно вещество, което не е било разрешавано преди в ЕС, не е свързано с други разрешени субстанции и демонстрира значими различия в ефикасността и безопасността си (7). Въпреки това в светлината на получените негативни становища може да се заключи, че иновативният състав не е достатъчен за покриване изискванията за качество, ефикасност и безопасност, необходими за получаване на разрешение за употреба.

Мотиви за отказ

EnCyzix (*enclomifene*) е разработен за лечение на вторичен хипогонадизъм при мъже и представлява селективен естроген рецепторен модулатор. Понас-

дукта върху симптомите на хипогонадизъм, както и върху нивото на телесните мазнини. Едновременно с това *EnCyzix* показва по-висока честота на нежелани лекарствени реакции спрямо плацебо, в това число тромбоемболични, сърдечно-съдови събития, психиатрични и офталмологични нарушения. Крайното мнение на ЕМА е, че **съотношението полза/риск от лечението с *EnCyzix* на хипогонадизъм при мъже с наднормено тегло е негативно** и това е причината за отхвърляне на заявлението за разрешение за употреба (8).

Dexxience (*betrixaban*) е директен инхибитор на фактор Ха, разработен за профилактика на венозен тромбоемболизъм при критично болни възрастни пациенти с висок риск от дълбока венозна тромбоза. По време на оценката СНМР се консултира с научен комитет в областта на сърдечно-съдовите заболявания, чието заключение е, че съществува непосред-

ната нужда за продължителна тромبوпрофилактика при критично болни пациенти. Въпреки че в хода на клиничните изпитвания лечението с Dеххiеnсе показва положителна тенденция в превенцията на тромбоемболизъм спрямо епохаrагiн, статистическите резултати не са сметени за надеждни, т.к. се базират на едно-единствено клинично изпитване. Съществуват и неясноти относно методите на включване на пациентите в проучването. Dеххiеnсе е свързан основно с повишен риск от леки епизоди на кървене и се характеризира с дълъг полуживот, което представлява сериозен проблем за безопасността му в популацията пациенти, за която е разработен. **Заклучението на оценителите е, че съотношението полза/риск на Dеххiеnсе е негативно** (9).

Eladynos (abaloparatide) представлява химично синтезиран аналог на последователността на първите 34 аминокиселини на човешкия паратироиден хормон. Той е насочен към намаляване честотата на фрактурите при остеопороза, което е нов подход в лечението на заболяването. Употребата на Eladynos е свързана със значимо намаление в честотата на гръбначните фрактури, но едновременно с това липсват данни за ефекта му върху останалите видове фрактури. Такъв показател е бил посочен като вторична цел само в едно клинично изпитване с продукта. Eladynos се свързва с висока честота на развитие на антилекарствени антители, значимо увеличение в честотата на сърдечните съкращения и нежелани ефекти, свързани със злокачествени образувания. Тези данни са причина ЕМА да отхвърли заявлението на лекарствения продукт, тъй като счита, че **рисковете надхвърлят ползите от употребата му** (10).

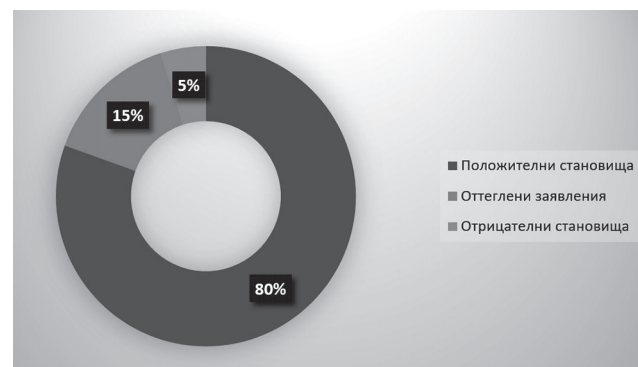
Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е прогресивно, инвалидизиращо невродегенеративно заболяване, за което лечение все още не е открито. Това определя безспорната незадоволена терапевтична нужда, с която се сблъскват медицинските специалисти в лечението на АЛС. *Alsitek (masitinib)* инхибира специфичен рецептор в глиалните клетки, за чиято роля в невроналната увреда са налични ограничени литературни данни. Alsitek повлиява също и миграцията на микроглиалните клетки, свързани с дегенерацията на моторните неврони. В хода на оценката на заявлението ЕМА счита, че клиничната програма на Alsitek не отговаря на критериите за качество на данните и не следва общоприетата логика на провеждане на клинични изпитвания. **Данните за ефикасност и безопасност са оценени като ненадеждни и недостатъчни** за получаване на разрешение за употреба в ЕС (11).

Exondys (eteplirsen) е ново поколение антисенс РНК, чиито механизъм на действие лежи на хипотезата, че де ново синтез на дистрофин би имал ефект върху забавяне прогресията на мускулната дистрофия. В ЕС лечението на пациенти, страдащи от мускулна дистрофия на Дюшен, с делеция на екзон 51 е сериозна необезпечена терапевтична нужда. От представените в заявлението данни се наблюдава леко повишение в нивата на дистрофин и то само в малък брой пациенти, което по-скоро е от значение за утвърждаване механизма на действие на Exondys, отколкото доказателство за клинична ефикасност. Почти 100% от лекуваните с Exondys пациенти са проявили нежелани лекарствени реакции, като едновременно с това няма достатъчно данни за безопасността му спрямо плацебо. **Заклучението на ЕМА е, че представените данни от клиничните изпитвания с продукта не са достатъчни**, за да бъде разрешен за употреба в ЕС (12).

2. За 2019 г.

Общ преглед

През 2019 г. общият брой на постъпилите в ЕМА заявления за разрешения по централизирана процедура са по-малко (82 спрямо 99 през 2018 г.), но въпреки това отказаните са отново 5%, както и през предходната година (фиг. 2) (13).



Фиг. 2. Постъпили заявления за разрешение за употреба по централизирана процедура през 2019 г.

През 2019 г. три от четирите отказани заявления са на т.нар. хибридни лекарства. Хибридните лекарства не са оригинални продукти, т.е. съдържат активна съставка еднаква с друг(и) разрешен(и) продукт(и). Те не са и генерични в пълния смисъл на думата, тъй като имат различия в дозата, лекарствената форма, показанията и др. спрямо оригиналния продукт. В заявлението си за разрешение за употреба те разчитат отчасти на данните от клиничните изпитвания на оригиналния продукт, но провеждат и собствени такива (14). Такива са Cabazitaxel Teva,

Табл. 2. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба през 2019 г. (13)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарство-сирак	Педиатрична употреба
Cabazitaxel Teva	<i>cabazitaxel</i>	Концентрат за разтвор за инфузия	Рак на простатата; онкология	не	не	не
Doxolipad	<i>doxorubicin</i>	Концентрат за разтвор за инфузия	Рак на гърдата; онкология	не	не	не
Hopveus	<i>sodium oxybate</i>	Гранули	Алкохолна зависимост; психиатрия	не	не	не
Vanflyta	<i>quizartinib</i>	Таблетки	Миеолидна левкемия; хематология	не	не	не

Doxolipad и Vanflyta, които не са получили разрешение за употреба през 2019 г. (табл. 2).

Сред отхвърлените заявления няма advanced therapy, лекарства-сираци и лекарства за педиатрична употреба. Важно е да се отбележи, че към момента на провеждане на настоящия анализ Европейската комисия все още няма финално становище относно продукта Hopveus. При първоначалното разглеждане ЕМА препоръчва отхвърляне на заявлението, като становището ѝ остава непроменено и при преразглеждането през 2020 г. Към момента ЕК не се е произнесла окончателно по заявлението за употреба на Hopveus, но поради негативната оценка на СНМР процедурата е включена както в доклада за дейността на ЕМА през 2019 г., така и в нашето проучване.

Мотиви за отказ

Референтен продукт на заявлението за разрешение на *Cabazitaxel Teva* е Taxotere (docetaxel). Заявителят разчита, че хибридният и референтният продукти не се различават значимо по ефикасност и безопасност. Не са представени данни от проведени неклинични и клинични изпитвания с *Cabazitaxel Teva*. От фармакокинетичните изпитвания става ясно, че *cabazitaxel* има различен профил от този на референтния продукт, характеризиращ се с по-дълъг полуживот и по-голям обем на разпределение. Освен това, метаболизмът му се различава от този на референтния продукт, като се наблюдава наличие на два метаболита, които не се наблюдават при docetaxel. На базата на предоставените данни СНМР заключава, че **няма достатъчно доказателства за еквивалентност** между двата продукта (ефикасност и безопасност) (15).

Doxolipad (doxorubicin) се различава от референтния продукт *Adriamycin* по лекарствената

форма и представлява концентрат за инфузионен разтвор в пегилирана липозомална форма. Данните от неклинични и фармакокинетичните изпитвания, както и статистическите методи, използвани за анализ, са сметени за адекватни. Въпреки това в хода на изпитванията за биоеквивалентност критериите за еквивалентност по отношение на C_{max} и AUC_{0-t} не са достигнати. **Биоеквивалентност на свободен doxorubicin между Doxolipad и Adriamycin не може да бъде потвърдена, а също така и позитивно съотношение полза/риск за Doxolipad** (16).

Hopveus (sodium oxybate) първоначално е разработен за лечение на алкохолна зависимост при възрастни. В хода на процедурата по оценка заявителят променя показанието за лечение на синдром на отнемане при пациенти с алкохолна зависимост, при които не е постигнат ефект с други терапии. Продуктът се свързва с GABA рецепторите в главния и гръбначния мозък и води до понижаване активността на нервните клетки. Представени са данни от три клинични изпитвания, при които се наблюдава известен ефект. Въпреки това ЕМА заключава, че **дизайнът на изпитванията не позволява еднозначна и категорична оценка на съотношението полза/риск** (17).

Vanflyta (quizartinib) представлява тирозин-киназен инхибитор, предназначен за лечение на остра миелоидна FLT3-ITD положителна левкемия. Предвид факта, че няма одобрени специфични терапии за това хематологично заболяване, може да се заключи, че то представлява незадоволена терапевтична нужда в ЕС. Клиничните данни за ефикасност, представени от заявителя, се основават на постигнати резултати по отношение само на първичната крайна точка и не са подкрепени от резултати по вторичните крайни точки и сравнителни данни от контрол-

ната група. Въпреки че профилът на безопасност е сметен за приемлив, **недостатъчните доказателства за ефикасност не позволяват положителна оценка на съотношението полза/риск** (18).

3. Преглед на разрешените за употреба лекарствени продукти 2018-2019 г.

За анализирания период се наблюдава сериозна разлика в общия брой на подадените заявления за получаване на разрешение за употреба по централизирана процедура – 99 (2018 г.) и 82 (2019 г.). Едновременно с това съотношението между одобрени, оттеглени и отказани заявления се запазва почти постоянно и през двете години. През 2018 г. по-голям е броят на разрешени при извънредни обстоятелства лекарства (валидност на разрешението една година), спрямо разрешенията под условие (преценка на заявлението всяка година), които са по-многобройни през 2019 г. Ускореното разглеждане на заявленията е еднакво застъпено през двете години (4 процедури през 2018 г. и 3 за 2019 г.). Значими разлики се наблюдават в броя на одобрените лекарства-сираци за лечение на редки заболявания, както и в броя на класифицираните като нови лекарствени субстанции. За целия период водещите терапевтични области с одобрени нови лекарства са онкология, хематология и неврология.



Фиг. 3. Разрешени по централизирана процедура лекарствени продукти 2018-2019 г. (6,13)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


От направения преглед на централизираните процедури за разрешение за употреба 2018-2019 г. може да се заключи, че негативното становище на ЕМА е по-скоро изключение, отколкото правило. От представените данни е видно, че документацията на всяко заявление се подлага на задълбочен научен анализ, включващ клинична, статистическа и регулаторна оценка. От изключително голямо значение за качеството на данните е клиничната изследователска програма на всеки лекарствен продукт, в това число дизайн, статистически план и методи на включване на участници в клинични изпитвания. Разрешение за употреба може да получи продукт,

който едновременно е демонстрирал както значима ефикасност, така и задоволителна безопасност. От анализираната информация става ясно, че липсата на лечение за дадено заболяване (незадоволена терапевтична нужда) не е основание за компромис с качеството и пълнотата на представените в заявлението данни. Този подход лежи в основата на фармацевтичната регулация на Общността и гарантира достигането до Европейския пазар само на лекарствени продукти с доказани към момента на разрешаване качество, ефикасност и безопасност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoimenova A, B Kirilov, St. Gueorguiev, E. Petkova-Gueorguieva, S. Ognianov. Good Manufacturing Practice for Medicinal Products in Bulgaria: an Analysis of Regulatory Inspection Findings. *Folia medica*. March 2020; 62 (1): 165-171.
2. Петрова Г. и кол., Социална фармация и фармацевтично законодателство, Инфофарма, 2017
3. Гетов И, Е. Насева, Х. Лебанова, Е. Григоров. Основи на фармакоепидемиологията. МУ-София, ЕкоПринт, София, 2013 г., с.203. ISBN 978-954-92284-9-6
4. Ghalamkarpour A., Marketing authorization procedures in the European Union – making the right choice, *Life science*, 33/ December 2009
5. From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA, EMA/103813/2018 Rev. 1, 2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf
6. Human medicines highlights 2018, EMA/790649/2018, 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2018_en.pdf
7. Reflection paper on chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance status of chemical substances, EMA/CHMP/QWP/104223/2015, 17 December 2015; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-chemical-structure-properties-criteria-be-considered-evaluation-new-active_en-0.pdf
8. Assessment report Encyzix, EMA/88321/2018, 25 January 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/encyzix-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Assessment report Dextiencine, EMA/548301/2018, 26 July 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dextiencine-epar-refusal-public-assessment-report_.pdf
10. Assessment report Eladynos, EMA/CHMP/581111/2018, 26 July 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eladynos-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
11. Assessment report Alsitek, EMA/406203/2018, 18 April 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alsitek-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
12. Assessment report Exondys, EMA/691796/2018, 20 September 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exondys-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
13. Human medicines highlights 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2019_en.pdf

14. Questions and answers on generic medicines, EMA/393905/2006 Rev. 2, 22 November 2012, https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-generic-medicines_en.pdf
15. Assessment report Cabazitaxel Teva, EMA/280661/2019, 26 April 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cabazitaxel-teva-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
16. Assessment report Doxolipad, EMA/398153/2019, 29 May 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doxolipad-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
17. Refusal of marketing authorization for Hopveus, EMA/232257/2020, EMEA/H/C/004962, 30 April 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-hopveus-sodium-oxybate_en-0.pdf
18. Assessment report Vanflyta, EMA/CHMP/602286/2019, 17 October 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf

 **Адрес за кореспонденция:**
Маг.-фарм. Виолета Гетова, д.ф.
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ 8
София 1303
e-mail: violeta.getova@bda.bg