

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОЛУЧИЛИ ОТКАЗ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ОТ ЕМА – ТЕНДЕНЦИИ И НОВОСТИ ЗА 2021–2022 Г.

Виолета Гетова-Коларова, Илко Гетов

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

MARKETING AUTHORIZATION PROCEDURES WITH NEGATIVE OPINION FROM EMA—TENDENCIES AND NOVELTIES IN 2021–2022

Violeta Getova-Kolarova, Ilko Getov

Faculty of Pharmacy, Medical University–Sofia

РЕЗЮМЕ

Европейската агенция по лекарствата ежегодно провежда научна оценка на десетки заявления за получаване на разрешение за употреба на нови лекарствени продукти по централизирана процедура. Всяка година относително малка част от тях завършват с отказ поради незадоволителни доказателства за качество, ефикасност или безопасност. Настоящото проучване разглежда периода м. юли 2021 г. – м. юни 2022 г., като цели да анализира най-честите причини за отхвърляне на заявленията. За периода е разгледана и динамиката в специфичните процедури за ускорен достъп до пазара, заложи в европейската регулация. Очертана е тяхната роля в посрещането на незадоволени медицински нужди и навременен отговор на заплахи пред общественото здраве.

Ключови думи: разрешение за употреба, ускорен достъп до пазара, клинична ефикасност, съотношение полза/риск

ABSTRACT

Every year the European Medicines Agency conducts scientific assessment of numerous applications for marketing authorization of new medicines via centralized procedure. Relatively few of them are being rejected yearly because of insufficient evidence of quality, efficacy or safety. The current study analyzes the period July 2021–June 2022 in terms of the most frequent reasons for rejection of marketing authorization applications. For the same period, we take a look at the specific procedures for granting accelerated market access laid in the European pharmaceutical regulation. Their role in treatment of unmet medical needs and threats to global health status is pointed out.

Keywords: marketing authorization, accelerated access, clinical efficacy, benefit/risk ratio

ВЪВЕДЕНИЕ

Централизираната процедура по разрешение за употреба на лекарствени продукти е основен път за достигане до пазара на Европейския съюз, като поради важността си е задължителна за определени групи лекарства (1). Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) отхвърля част от постъпилите за оценка заявления, основно поради незадоволителни данни за клинична ефикасност и безопасност (2,3). Въпреки че по-голяма част от заявленията на годишна база получават положително

становище, все още са налице незадоволени медицински нужди, което налага необходимостта от търсене на алтернативни начини за достъп до терапия, като напр. схемата за ранно сътрудничество PRIME, която може да се използва доброволно от компаниите (4). Представянето на изчерпателни доказателства от клинични изпитвания е може би най-сериозното предизвикателство, особено пред малките и средните компании (5). То се счита за определящо и за продължителността на оценката и повдига въпроса както за ефективността и приложимостта на

стандартната процедура по разрешаване за употреба, така и за мястото на подходите за ускорен достъп до пазара. По-краткият срок на научна оценка и гъвкавостта по отношение на обема представени данни са важен инструмент за съксяване на пътя между производителя и пациента (6). За да се гарантира съответствие между регулаторните изисквания и реалните възможности за събиране на данни от терапевтичната практика, е необходим конструктивен диалог между регулатори и индустрия (7). Въпреки че пандемията от Covid-19 доведе до глобална здравна криза, тя също така и показва необходимостта от установяването на баланс при намирането на бърз отговор на заплахите пред общественото здраве.

ЦЕЛ

Настоящото проучване е част от вече традиционния анализ на получените негативно становище от ЕМА заявления за получаване на разрешение за употреба лекарствени продукти. Анализираният период е с обхват м. юли 2021 – м. юни 2022 г. и включва процедурите по разрешение за употреба, протекли на ниво ЕС. В настоящата статия се подчертават сходствата спрямо изминалите анализирани периоди, като в този смисъл се открояват и тенденциите в оценката на постъпилите заявления. Година по-късно търсим отговор и на въпроса в каква степен се е възстановила лекарствената регулация след пандемията от Covid-19 и какви са новите предизвикателства пред представянето и оценката на валидни данни за разрешаване за употреба на лекарствени продукти.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За целите на проведеното проучване са анализирани заявленията за разрешение за употреба по централизирана процедура, завършили с отказ за периода м. юли 2021 г. – м. юни 2022 г. Лекарствените продукти с отхвърлени заявления са класифицирани по терапевтична област, лекарствена форма, принадлежност към специфична категория и др. Анализирани са мотивите за отказ на ЕМА и на тази основа са изведени приоритетите в оценката на данните при кандидатстване за разрешение за употреба. За същия период е направен и преглед на получените по специфични процедури разрешения за употреба (под условие, при извънредни обстоятелства и чрез ускорено разглеждане) с цел да се установи влиянието на пандемията от коронавирус върху методологията и гъвкавостта на административните процедури година по-късно.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Резултатите от анализирания в настоящото проучване период в голяма степен се доближават до тези в предходни такива, като броят на отхвърлените заявления за разрешаване за употреба за м. януари-декември 2021 г. е същият като през 2018 г. Запазва се и тенденцията за относително постоянен брой оттеглени от заявителя заявления с пик през 2020 г. На фигура 1 се вижда, че най-нисък е той през настоящата 2022 г., но тук следва да се има предвид, че това са данни само за първата половина на годината. Разрешените за употреба лекарствени продукти за 2020 г. и 2021 г. са сравними по брой – 97 и 92 (-5,15%) съответно. До момента за 2022 г. ЕМА е издала положително становище за 47 от постъпилите заявления (фиг. 1) (8).



Фиг. 1. Постъпили заявления за разрешение за употреба по централизирана процедура за периода 2018 – м. юни 2022 г. (8)

1. За периода юли–декември 2021 година

Общ преглед

До юли 2021 г. две лекарства са получили негативно становище от СНМР, а Европейската комисия все още няма финални становища относно лекарствените продукти *Flynpovi* и *Nouryant*. В крайна сметка и двата продукта са отхвърлени, заедно с още три – *Aduhelm*, *Ipique* и *Raylumis* (табл. 1). Всички продукти са предназначени за употреба от възрастни, като единият от тях има статут на лекарство-сирак.

Мотиви за отказ

Aduhelm (*aducanumab*) е моноклонално антитяло, свързващо се с амилоид-бета – протеин, отговорен за формирането на амилоидните плаки в мозъка на пациентите с болест на Алцхаймер. Въпреки че според представените от заявителя данни продуктът намалява количеството на амилоид-бета в мозъка, клиничното подобрене остава непотвърдено. Агенцията счита, че профилът на безопасност също не е

Табл. 1. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба за 2021 г. (8)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарство-сирак	Педиатрична употреба
<i>Flynpovi</i>	<i>eflornithine/sulindac</i>	Таблетки	Фамилна аденоматозна полипоза; онкология	да	да	не
<i>Nouryant</i>	<i>Istradefylline</i>	Таблетки	Болест на Паркинсон; неврология	да	не	не
<i>Aduhelm</i>	<i>aducanumab</i>	Концентрат за разтвор за инфузия	Болест на Алцхаймер; неврология	да	не	не
<i>Iriqie</i>	<i>bevacizumab</i>	Разтвор за инжекции	Възрастово-обусловена влажна макулна дегенерация; офталмология	не	не	не
<i>Raylumis</i>	<i>tanezumab</i>	Разтвор за инжекции	Умерена до тежка хронична болка при възрастни пациенти с остеоартрит; ревматология	да	не	не

задоволителен поради данни от образни изследвания, показващи оток и кървене в мозъка, свързани с амилоид-бета (9). Оценката на заявлението завършва с негативно становище на ЕМА през декември 2021 г., като заявителят изисква преразглеждане. През 2022 г. заявителят оттегля своето заявление преди края на преразглеждането, като становището на ЕМА остава непроменено – потенциалните ползи от лекарствения продукт не надхвърлят рисковете.

Iriqie (bevacizumab) кандидатства за получаване на разрешение за употреба с показание възрастово-обусловена влажна макулна дегенерация, като се позовава на добре установена клинична употреба и данни за ефикасност и безопасност на оригиналния продукт Avastin. В хода на оценката ЕМА счита, че са налице значими за ефикасността различия между двата продукта, още повече с оглед различния път на въвеждане (за *Iriqie* – интравитреално). Според агенцията профилът на безопасност на *bevacizumab* не може да бъде потвърден за предложеното показание, като данните от литературата и употреба извън показанията (off-label use) са недостатъчни и недобре документирани. Някои аспекти от качеството (наличие на примеси и невидими с просто око твърди частици) също имат потенциал да бъдат причина за сериозни нежелани реакции като повишена имуногенност и възпалителни реакции в око. Финалното становище на ЕМА е за негативно съотношение полза/риск и недостатъчно данни в потвърждение на клинична ефикасност на *bevacizumab* за предложените показание и път на въвеждане. (10)

Raylumis (tanezumab) е лекарствен продукт за лечение на умерена до тежка болка, асоциирана с остеоартрит при възрастни пациенти, при които употребата на кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни лекарства и опиоидни аналгетици е противопоказана или без ефект. Продуктът е предназначен за подкожно инжектиране. Представените клинични данни показват по-добър ефект на *Raylumis* спрямо плацебо, но съизмерим с този на нестероидни противовъзпалителни лекарства. Няма еднозначни данни за клинично превъзходство, а основните рискове, свързани с лекарството, са периферни неврологични симптоми, увреждане на ставите (включително пълна смяна на стави) и ортостатична хипотония. Въпреки че съществува непосредствената медицинска нужда при пациентите с хронична болка, асоциирана с остеоартрит, преимуществата на *Raylumis* остават ограничени. На фона на повишената честота на сериозни ставни увреждания при популацията, употребявала продукта, ЕМА счита съотношението полза/риск за негативно (11).

По отношение на получените до м. юли 2021 г. негативни становища лекарствени продукти, мотивите на ЕМА бяха подробно разгледани в предходния брой на списанието и не са обект на анализ и коментари. Крайното становище на ЕМА е, че ползите от употребата на *Flynpovi* не надхвърлят потенциалните рискове, тъй като дългосрочната безопасност и потенциалната генотоксичност на продукта не са добре проучени (12). Заключение на ЕМА за *Nouryant (istradefylline)* е, че евентуалните ползи от лекарствения продукт не надвишават рисковете,

като в хода на оценката се установяват незадоволителни данни за ефикасността му (13).

2. За периода януари – юли 2022 година

Общ преглед

От началото на 2022 г. досега ЕМА е издала 47 положителни и 2 негативни становища по постъпилите заявления за разрешение за употреба на лекарствени продукти за хуманната медицина. И двете негативни заключения са издадени след срещата на Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) през м. май и се отнасят за био-подобни лекарствени продукти с активно вещество trastuzumab (табл. 2).

Табл. 2. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба за периода м. януари – юли 2022 г. (14)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарство-сирак	Педиатрична употреба
Hervelous	trastuzumab	Прах за разтвор за инфузия	HER-2 позитивен рак на гърдата; онкология	не	не	не
Tuznue	trastuzumab	Прах за разтвор за инфузия	HER-2 позитивен рак на гърдата; онкология	не	не	не

Мотиви за отказ

Hervelous и *Tuznue* са разработени като био-подобни лекарствени продукти на оригиналния Herceptin. Макар че данните, представени от заявителите, в голяма степен дават основание за подобие на активното вещество, ЕМА счита че в производствения процес на продукта, предназначен съответно за употреба в клинични изпитвания и за европейския пазар, се наблюдават съществени различия. Въз основа на тези различия ЕМА заключава, че данните от клиничните изпитвания не представляват достатъчно доказателство за подобие между оригиналния и предназначения за пазара продукти *Hervelous* и *Tuznue*. Поради тази причина агенцията препоръчва отхвърляне на заявлението за разрешение за употреба и на двата продукта. Към момента на осъществяване на настоящето проучване Европейската комисия не е взела финално решение по препоръките на ЕМА. Заявителите за поискали преразглеждане на становището на агенцията (15,16).

3. Мястото на специфичните процедури по разрешаване за употреба извън контекста на Covid-19

В европейското лекарствено законодателство са заложили механизми, които дават възможност за по-гъвкава и ускорена процедура за научна оценка на заявленията за разрешение за употреба, с цел да

се осигури възможност за отговор на незадоволени терапевтични нужди или сериозни заплахи пред общественото здраве. На фигура 2 са представени основните видове специфични процедури по научна оценка, които дават възможност за достъп до пазара при непълнен обем от данни или за по-кратък срок.

На базата на резултатите от предишен анализ е известно, че продуктите за превенция и лечение на коронавирусно заболяване са получили „разрешение за употреба под условие“ (3). Тази процедура е вписана в Регламенти 726/2004 и 507/2006 и дава възможност за по-ранен достъп до лекарствени продукти, за които няма налична терапевтична алтерна-



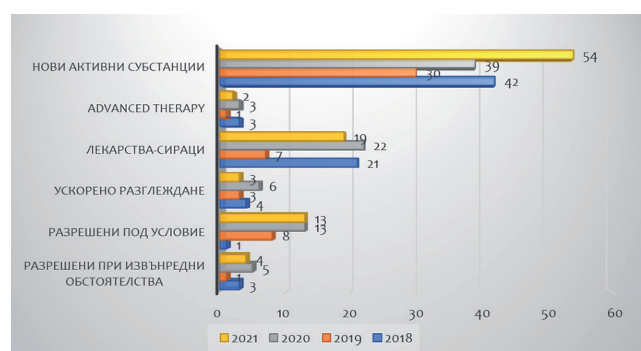
Фиг. 2. Специфични процедури за разрешение за употреба на ЕМА (17)

тива. За 2021 г. броят на разрешените под условие лекарствени продукти е същият, както през 2020 г., като това свидетелства както за персистиращия проблем с Covid-19, така и за повишената нужда от по-бърз и навременен отговор на незадоволени терапевтични нужди като цяло.

Разрешените при извънредни обстоятелства лекарства през 2021 г. са с едно по-малко спрямо 2020 г., а процедурите по ускорено разглеждане са намалели наполовина. Важно е да се отбележи, че продуктите, получили разрешение вследствие ускорено разглеждане, са в области онкология, гастроентеро-

логия и неврология, което сочи за навлизане на тези подходи в по-широк кръг от медицински области.

За анализирания период лекарствата-сираци и advanced therapy лекарствата се запазват относително постоянен брой. Значимо по-голям брой са лекарствата, получили одобрение като нови активни субстанции. Тук може в дълбочина да се проследи връзката между по-гъвкавите процедури за оценка на документацията и улеснения достъп на иновативни терапии до пазара. Някои изследвания обаче сочат за по-бавен темп на навлизане на разрешените по специфични процедури лекарствени продукти в България, където те остават познати основно в контекста на коронавируса (18).



Фиг. 3. Разрешени по централизирана процедура лекарствени продукти 2018-2021 г. (2,3)

Водещите терапевтични области с постъпили най-многобройни заявления за 2021 г. остават онкология, неврология и имунология, като е важно да отбележим, че данните биха могли да се съпоставят коректно едва след края на 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрешението за употреба на нови лекарствени продукти, освен една от най-важните задачи на Европейската агенция по лекарствата, е и от съществено значение за посрещането на актуалните медицински нужди в Европа. Макар че отхвърлянето на заявление за разрешение за употреба понастоящем е по-скоро изключение от правилото, то има и своеобразна роля на гарант за качеството на научната оценка и високите критерии към лекарствата, получаващи достъп до пазара.


Въз основа на проведеня анализ и съпоставката му с резултатите от предходни такива, може да се заключи, че изчерпателните данни за клинична ефикасност остават от първостепенно значение за получаване на разрешение за употреба. Въпреки липсата на терапевтични алтернативи за някои от отхвърлените заявления, незадоволителното съот-

ношение между ползите и рисковете е пречка за получаване на разрешение за употреба. Остава важна ролята и на специфичните процедури за ускорен достъп, основаващи се на по-кратък срок за оценка и по-малък обем представени данни. Значението на тези регулаторни подходи беше фокус в оценката на лекарства за превенция и лечение на Covid-19, като занапред се очаква те да навлизат все повече в областите с най-сериозни незадоволени медицински нужди. Балансът между гъвкавост на процедурата и качество на оценката е сред бъдещите предизвикателства пред европейската лекарствена регулация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Regulation (EC) no 726/2004 of the European parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
2. Гетова В. Негативно становище на ЕМА – поглед върху процедурите по разрешение за употреба завършили с отказ в периода 2018-2019 г. Годишник по болнична фармация, 2020; 6(1), с. 11-17. <https://doi.org/10.14748/ahp.v6i1.7157>
3. Гетова В., Гетов И. Анализ на процедурите по разрешение за употреба с негативно становище 2020-2021 г. - как ЕМА отговори на терапевтичните предизвикателства в условията на пандемия от Covid-19, Годишник по болнична фармация. 2021; 7(1):13-19. <https://doi.org/10.14748/ahp.v7i1.8068>
4. Сотирова Й., Исаев С., Григоров Е. Възможности за провеждане на лечение с неразрешени лекарствени продукти в България, Годишник по болнична фармация, 2020;6(1):49-57. <https://doi.org/10.14748/ahp.v6i1.7162>
5. Amaouche N., Salomé H. C., Collignon O., Santos M. R., Ziogas C. Marketing authorisation applications submitted to the European Medicines Agency by small and medium-sized enterprises: an analysis of major objections and their impact on outcomes, *Drug Discovery Today*. 2018;23(10):1801-1805. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.06.018>.
6. Garsen, M., Steenhof, M. & Zwieters, A. A Decade of Marketing Authorization Applications of Anticancer Drugs in the European Union: An Analysis of Procedural Timelines. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;633-642. <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00260-5>
7. Martinalbo J., Bowen D., Camarero J., Chapelin M., Démolis P., Foggi P., Jonsson B., Llinares J., Moreau A., O'Connor D., Oliveira J., Vamvakas S., Pignatti F. Early market access of cancer drugs in the EU. *Ann Oncol*. 2016;27(1):96-105. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487583. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv506>.
8. Human medicines highlights 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2021_en.pdf
9. Refusal of the marketing authorisation for Aduhelm (aducanumab) EMA/112932/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab_en.pdf

10. Assessment report Ipique EMA/CHMP/180855/2022; 24 February 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ipique-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
11. Assessment report Raylumis EMA/CHMP/556162/2021; 16 September 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raylumis-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
12. Refusal of marketing authorization for Flynpovi, EMA/350828/2021 Rev. 1, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-flynpovi-eflornithine/sulindac_en.pdf
13. Refusal of marketing authorization for Nouryant, EMA/404283/2021 Rev. 1, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-nouryant-istradefylline_en.pdf
14. CHMP meeting highlights 2022, <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights>
15. Refusal of marketing authorization for Hervalous; EMA 373753/2022 Rev. 1, EMA/H/C/005066 https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-hervalous-trastuzumab_en.pdf
16. Refusal of marketing authorization for Tuznue; EMA 366869/2022 Rev. 1, EMA/H/C/005066 https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-tuznue-trastuzumab_en.pdf
17. Сербезова А., Маджаров В., Георгиев С. Регулаторни подходи за разрешаване на лекарства за употреба, Теа Дизайн, 2021
18. Цеков И., Роля на специфичните процедури за разрешение за употреба за ранен достъп и механизмите за ранен диалог за осигуряване на достъп до пазара, дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“, МУ-София, 2022

 **Адрес за кореспонденция:**
Гл. ас. Виолета Гетова-Коларова, д.ф.
Фармацевтичен факултет, МУ-София
ул. „Дунав“ 2
1000, София
e-mail: v.getova@pharmfac.mu-sofia.bg

ORCID: 0000-0002-7103-3892