

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí registrace předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Furosemide Vitabalans a souvisejících názvů (viz příloha I)

Furosemid je klíčkové diuretikum, které působí podél celé délky nefronu s výjimkou distálního tubulu. Furosemid je v EU registrován po dobu více než 40 let.

Žádost o registraci přípravku Furosemide Vitabalans decentralizovaným postupem byla podána v souladu s článkem 10a směrnice 2001/83/ES, takže jde o žádost na principu dobře zavedeného použití. Žádost pro přípravek Furosemide Vitabalans je proto založena na veřejně dostupných bibliografických údajích, jelikož pokud je možné prokázat, že léčivé látky léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití ve Společenství po dobu alespoň deseti let s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, je možné nahradit výsledky předklinických a klinických studií podrobnými odkazy na publikovanou vědeckou literaturu (informace jsou přístupné na veřejné doméně).

Použití furosemidu je v klinické praxi rozšířené a během decentralizovaného postupu byla předložena řada publikovaných prací na podporu jeho účinnosti a bezpečnosti. Neklinický přehled se odvolává na 29 publikací až do roku 2010 popisujících farmakodynamiku a obecné farmakologické, farmakokinetické a toxikologické studie. Klinická část dokumentace se odvolává na 77 publikací až do roku 2009, které se vyjadřují na podporu furosemidu v rámci léčby otoků souvisejících s městnavým srdečním selháním, cirhózou jater a onemocněním ledvin, včetně nefrotického syndromu a mírné až střední hypertenze.

V části II odst. 1 písm. d) přílohy I směrnice 2001/83/ES se uvádí, že „v neklinickém a/nebo klinickém přehledu musí být vysvětlena závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému byla udělena registrace i přes existující rozdíly“.

Během decentralizovaného postupu bylo Polsko i Litva toho názoru, že bibliografické údaje týkající se farmakokinetických vlastností furosemidu, předložené v registrační dokumentaci, nemohou být použity pro přípravek Furosemide Vitabalans, a nemohou být tedy považovány za dostatečné. Nedostatek údajů týkajících se biologické dostupnosti přípravku by mohl vést k nepředvídatelným změnám ve farmakodynamické odpovědi a k terapeutickému selhání i výskytu toxických účinků.

Decentralizovaný postup byl uzavřen 210. den, přičemž většina dotčených členských států souhlasila se závěry zprávy o hodnocení referenčního členského státu. Výjimkou byly Polsko a Litva, které se obávaly potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví. Skupina CMD(h) proto zahájila přezkoumání a požádala žadatele, aby odůvodnil, proč je literatura poskytnutá na podporu této žádosti použitelná u přípravku, který je předmětem žádosti, a aby prokázal, že případná nižší nebo vyšší expozice furosemidu při použití přípravku Furosemide Vitabalans v porovnání s expozicí dosaženou po podání přípravku použitého v pivotních klinických studiích popsanych v předložené literatuře neovlivňuje účinnost ani bezpečnost. Hlavní obava ze strany Polska a Litvy nemohla být během přezkoumání skupinou CMD(h) vyřešena a záležitost byla tedy postoupena výboru CHMP k posouzení.

Za účelem prokázání významnosti bibliografických údajů použitých na podporu žádosti pro přípravek Furosemide Vitabalans se žadatel odvolal na:

- Farmaceutické údaje

Argument žadatele, že tradiční metody výroby a pomocné látky široce používané u tabletových lékových forem by neměly snížit ani zvýšit expozici furosemidu při použití přípravku Furosemide Vitabalans (ve srovnání s expozicí dosaženou po podání jiných tablet obsahujících 40 mg furosemidu),

nemůže být považován za dostatečný důkaz, který dává do souvislosti přípravek, který je předmětem žádosti, a jiné přípravky obsahující furosemid popsané v literatuře. Žadatel navíc poskytl sadu profilů rozpustnosti porovnávající přípravek Furosemide Vitabalans s devíti dalšími tabletami obsahujícími 40 mg furosemidu. Výsledky této studie, které ukazují, že přípravek Furosemide Vitabalans má podobný profil rozpustnosti jako jiné prezentované přípravky obsahující furosemid, navíc výbor CHMP nepovažoval za dostatečný důkaz účinnosti a bezpečnosti přípravku, který je předmětem žádosti. Furosemid je ve skutečnosti léčivá látka s nízkou rozpustností a nízkou permeabilitou (BCS třída IV), což nepodporuje extrapolaci na základě farmaceutických údajů. Na podporu významnosti bibliografických údajů, které dokládají bezpečnost a účinnost přípravku Furosemide Vitabalans, jsou nutné dodatečné údaje. Údaje získané *in vitro* navíc nemohou být jediným důkazem, že klinické údaje z předložených studií jsou použitelné pro přípravek Furosemide Vitabalans.

- Farmakokinetické údaje

V rámci odpovědi na připomínky výboru CHMP se žadatel dále odvolal na publikované farmakokinetické údaje, které uvádějí farmakokinetické parametry tabletových lékových forem podobných přípravku Furosemide Vitabalans i odlišných lékových forem (např. 20mg tableta). Výsledky ukázaly, že absorpce furosemidu je vysoce variabilní (hodnota AUC kolísá mezi 793,8 a 3 953 ng*h/ml, C_{max} mezi 283,6 a 2 636 ng/ml a v hodnotách ln C_{max} je téměř desetinásobný rozdíl).

Výbor CHMP byl toho názoru, že široké spektrum farmakokinetických hodnot pro různé přípravky obsahující 40 mg furosemidu není důkazem, že farmakokinetické parametry přípravku Furosemide Vitabalans budou ve stejném rozmezí. Farmakokinetické parametry uvedené v literatuře nejsou dostatečné pro tvrzení, že přípravek Furosemide Vitabalans má podobnou biologickou dostupnost. Navíc vzhledem k tomu, že furosemid je vysoce variabilní sloučenina, bylo pro charakterizaci farmakokinetiky přípravku i pro zdůvodnění, které by umožnilo dát tento přípravek do souvislosti s publikovanými údaji, považováno za nutné předložit údaje získané *in vivo*.

- Klinické údaje

Na podporu účinnosti a bezpečnosti přípravku Furosemide Vitabalans se žadatel odvolal pouze na publikované studie. Studii na podporu bezpečnosti furosemidu (Dormans a kol.¹) předloženou žadatelem nepovažuje výbor CHMP za relevantní, protože furosemid byl v této studii podáván intravenózně, přičemž přípravek Furosemide Vitabalans je určen k perorálnímu podávání ve formě 40mg tablet. Argumenty žadatele, že neexistuje korelace mezi absorbovaným množstvím furosemidu a diurézou a že lékové formy s řízeným uvolňováním a okamžitým uvolňováním vedou k téměř totožné diuréze, nebyly považovány za dostatečný důkaz účinnosti přípravku Furosemide Vitabalans. Údaje z literatury předložené žadatelem na podporu bezpečnosti a účinnosti furosemidu tedy neposkytují dostatečné důkazy o tom, že farmakokinetické vlastnosti přípravku Furosemide Vitabalans umožňují jeho bezpečné a účinné použití ve stejném dávkování a indikacích uvedených v žádosti.

Celkový závěr

Na základě předložených bibliografických údajů zohledněných spolu s farmaceutickými údaji se žadateli nepodařilo prokázat, že tyto údaje jsou významné jako důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku Furosemide Vitabalans.

Postup přehodnocení

Výbor CHMP na svém zasedání v říjnu 2012 přijal stanovisko a doporučení. V návaznosti na to obdržel dne 12. listopadu 2012 od žadatele, společnosti Vitabalans Oy, žádost o přehodnocení. Podrobné

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

důvody pro přehodnocení byly předloženy dne 21. prosince 2012. *Ad hoc* setkání odborníků bylo na žádost žadatele svoláno na 13. února 2013.

- Podrobné důvody pro přehodnocení předložené žadatelem

Žadatel vyjádřil nesouhlas s některými procedurálními aspekty postupu vzájemného uznávání, postupu skupiny CMD(h) a postupu přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.

Je však třeba poznamenat, že výbor CHMP je vědecký výbor a, ačkoli jedná v právním rámci, nemůže se zabývat specifickým významem procedurálních a právních aspektů administrativních postupů stanovených v právních předpisech. Procedurální a právní záležitosti leží tedy mimo oblast působnosti výboru CHMP, a proto se přehodnocení postupu přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES zaměřilo pouze na vědecké otázky uvedené v důvodech pro přehodnocení.

Žadatel vyjádřil svůj nesouhlas se stanoviskem výboru CHMP a poukázal na vědecké zdůvodnění výboru týkající se následujících bodů, v souvislosti s kterými nebyla podle žadatele předložena jasná zdůvodnění nebo důkazy:

- jakým způsobem by přípravek obsahující 40 mg furosemidu, který je předmětem žádosti, představoval potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
 - proč by bezpečnost a účinnost přípravku obsahujícího 40 mg furosemidu, který je předmětem žádosti, měla být ve skutečnosti jiná než u jiných přípravků obsahujících 40 mg furosemidu,
 - proč by farmakokinetické parametry přípravku obsahujícího 40 mg furosemidu, který je předmětem žádosti, měly být jiné než farmakokinetické parametry jiných přípravků obsahujících furosemid popsanych v literatuře a do jaké míry by měly být odlišné a jakým způsobem by tento rozdíl mohl vést ke konkrétnímu potenciálnímu závažnému riziku pro veřejné zdraví.
- Závěry výboru CHMP týkající se důvodů pro přehodnocení

Jak již bylo uvedeno, v příloze I směrnice 2001/83/ES se uvádí, že v neklinickém a/nebo klinickém přehledu musí být vysvětlena závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravkům, kterým byla udělena registrace i přes existující rozdíly.

Usoudilo se, že aby bylo možné dát do souvislosti přípravek Furosemid Vitabalans a podobný přípravek, je nezbytný vědecky podložený přístup, jako je prokázání srovnatelných farmakokinetických vlastností.

Dále je třeba vzít rovněž v úvahu, že podle Pokynů pro definici potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví lze předpokládat, že potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví ve vztahu k určitému léčivému přípravku existuje, pokud údaje předložené k doložení léčebné účinnosti neposkytují solidní zdůvodnění pro udávanou účinnost a/nebo klinické údaje týkající se bezpečnosti neposkytují dostatečnou oporu pro závěr, že všechny potenciální otázky bezpečnosti byly vhodně a dostatečně zohledněny.

Výbor CHMP je toho názoru, že žadatel dostatečně neprokázal, že předloženou publikovanou literaturu o furosemidu lze přímo použít pro přípravek Furosemide Vitabalans.

Argument žadatele, že tradiční metody výroby a široce používané pomocné látky dostatečně prokazují, že je možné dát do souvislosti přípravek Furosemide Vitabalans a další přípravky obsahující furosemid, nelze akceptovat. Je nesporné, že metoda výroby je popsána dostatečným způsobem, podrobně

popsaný proces výroby je však pouze základem pro další hodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku, který je předmětem žádosti, a nelze ho považovat za důkaz ekvivalence s registrovaným přípravkem.

Žadatel také namítl, že důkazem souvislosti mezi přípravkem Furosemide Vitabalans a jinými registrovanými přípravky obsahujícími 40 mg furosemidu je rozpustnost spolu s evidentní farmaceutickou ekvivalencí. Jak již bylo uvedeno, údaje získané *in vitro*, které prokazují podobný profil rozpustnosti přípravku Furosemide Vitabalans a jiných přípravků obsahujících furosemid, nejsou důkazem, že je biologická dostupnost těchto přípravků podobná, zvláště u léčivé látky třídy IV BCS (nízká rozpustnost, nízká permeabilita).

Pouze na základě údajů uvedených v publikované literatuře není možné dojít k závěru, že farmakokinetické parametry přípravku Furosemide Vitabalans se budou pohybovat ve stejném rozmezí jako u jiných tablet obsahujících 40 mg furosemidu uvedených jako reference. Nelze vyloučit, že biologická dostupnost přípravku, který je předmětem žádosti, může být nižší nebo vyšší než biologická dostupnost těchto přípravků. Proto nelze učinit závěr, že účinnost a bezpečnost přípravku Furosemide Vitabalans bude stejná jako u přípravků obsahujících furosemid uvedených v předložené literatuře.

Kromě toho se u vysoce variabilních léků, jakým je i přípravek, který je předmětem žádosti, považuje za nezbytné prozkoumat farmakokinetické vlastnosti z důvodu vyloučení dalších možných odchylek u daného přípravku. Nelze totiž vyloučit, že léková forma přípravku, který je předmětem žádosti, bude vykazovat jiné farmakokinetické vlastnosti než přípravky obsahující furosemid uvedené v předložené literatuře.

Dokumentace, kterou žadatel předložil, neobsahovala žádné klinické údaje získané *in vivo*, které by prokázaly, že farmakokinetický profil přípravku Furosemide Vitabalans je podobný přípravkům obsahujícím furosemid uvedeným v předložené literatuře. Výbor CHMP je toho názoru, že aby bylo možné tvrdit, že jde o stejnou indikaci, měla být prokázána srovnatelná biologická dostupnost přípravku, který je předmětem žádosti, a přípravků uvedených v předložené literatuře. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že účinnost přípravku Furosemide Vitabalans nebyla v indikacích uvedených v žádosti prokázána, což představuje potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví.

- Ad hoc setkání odborníků

Na žádost žadatele bylo svoláno *ad hoc* setkání odborníků. *Ad hoc* skupina odborníků usoudila, že publikovaná literatura a údaje o rozpustnosti, které žadatel předložil, nejsou dostatečným důkazem bezpečnosti a účinnosti přípravku Furosemide Vitabalans. Skupina měla za to, že na základě metod výroby ani údajů o rozpustnosti nelze předvídat, jak se bude přípravek chovat *in vivo*. Považovala za nezbytné, aby byly k dispozici údaje *in vivo*, zejména u přípravku, který vykazuje tak široké rozpětí farmakokinetických hodnot. Jedním z faktorů, které ovlivňují farmakokinetickou variabilitu furosemidu je právě proces absorpce, který závisí na vnitřních vlastnostech této látky, tj. na nízké rozpustnosti a nízké permeabilitě, které souvisí s neznámými účinky lékové formy. Argumenty žadatele, že neexistuje korelace mezi absorbovaným množstvím furosemidu a diurézou a že lékové formy s řízeným uvolňováním a okamžitým uvolňováním vedou k téměř totožné diuréze, nepovažovala skupina za dostatečný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku Furosemide Vitabalans. Dále byla skupina toho názoru, že když nebyla prokázána účinnost přípravku, existuje bezpečnostní riziko v souvislosti s jeho uvedením na trh pro danou indikaci (srdeční selhání). Vzhledem k předpokládané vysoké variabilitě přípravku je hlavním rizikem furosemidu nedostatečná účinnost.

Na základě předložených bibliografických údajů zohledněných spolu s farmaceutickými údaji žadatel neprokázal, že tyto údaje jsou významné jako důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku Furosemide Vitabalans.

Zdůvodnění zamítnutí

Na základě předložených bibliografických údajů zohledněných spolu s další farmaceutickou dokumentací žadatel neprokázal, že tyto údaje jsou významné jako důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku Furosemide Vitabalans a souvisejících názvů.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání iniciované Estonskem podle čl. 29 odst. 4 směrnice Rady 2001/83/ES. Polsko a Litva byly toho názoru, že udělení rozhodnutí o registraci představuje potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
- žadatel dostatečně neprokázal, že případná nižší či vyšší expozice furosemidu neovlivňuje účinnost nebo bezpečnost,
- poskytnuté údaje neprokazují, že přípravek Furosemide Vitabalans je podobný přípravkům popsaným v předložené literatuře. Vzhledem k těmto chybějícím důkazům se výbor domníval, že obavy ze strany členských států ohledně potencionálního závažného rizika pro veřejné zdraví jsou opodstatněné,

výbor CHMP doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Furosemide Vitabalans a související názvy (viz příloha I).