

II. melléklet

Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott elutasítás indoklása

Tudományos következtetések

A Furosemide Vitabalans és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A furoszemid olyan kacs-diuretikum, amely a disztális ioncserét végrehajtó szakasz kivételével a vesetést teljes hosszán hat. A furoszemid több mint 40 éve engedélyezett az Európai Unióban.

A Furosemide Vitabalans decentralizált forgalomba hozatali engedélye iránti kérelem a 2001/83/EK irányelv 10a. cikke szerinti jól megalapozott alkalmazáson alapuló kérelem. Ennél fogva a Furosemide Vitabalans tárgyában benyújtott kérelem nyilvánosan elérhető szakirodalmi adatokon alapul, mivel a preklinikai és klinikai vizsgálatok eredményei a publikált tudományos irodalomra (nyilvánosan elérhető információkra) vonatkozó részletes hivatkozásokkal helyettesíthetők, amennyiben kimutatható, hogy egy adott gyógyszerkészítmény hatóanyagai a Közösségen belül már legalább tíz éve jól megalapozott gyógyászati használatban vannak, elismert a hatásosságuk és elfogadható a biztonságossági szintjük.

A furoszemidet széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, és a decentralizált eljárás során a kérelmező több publikált cikket benyújtott a hatásosság és biztonságosság alátámasztására. A nem klinikai áttekintés 29 olyan 2010-ig közölt közleményt idézett, amelyek farmakodinámiás, általános farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatokat írnak le. A dokumentáció klinikai része 77, legkésőbb 2009-ig közölt közleményre hivatkozott, amelyek alátámasztják a furoszemid alkalmazását a pangásos szívelégtelenséghez, májsugorhoz vagy vesebetegséghez (beleértve a nefrotikus szindrómát és az enyhe vagy mérsékelt magasvérnyomást) társuló ödéma kezelésében.

A 2001/83/EK irányelv I. mellékletének II.1.d) része szerint „a nem klinikai és/vagy klinikai áttekintésekben magyarázatot kell adni bármely benyújtott adat relevanciájára, amely nem a forgalmazni kívánt készítményre, hanem egy másik készítményre vonatkozik. Meg kell ítélni, hogy a vizsgált termék a meglévő különbségek ellenére hasonlónak tekinthető-e ahhoz a termékhez, amelyre vonatkozóan forgalomba hozatali kérelmet nyújtottak be”.

A decentralizált eljárás során Lengyelország és Litvánia azon a véleményen voltak, hogy a forgalomba hozatali kérelem dokumentációjában a furoszemid farmakokinetikájára vonatkozóan bemutatott szakirodalmi adatok nem alkalmazhatók a Furosemide Vitabalans esetében, és nem tekinthetők elegendőnek. A készítmény biohasznosulására vonatkozó adatok hiánya a farmakodinámiás válasz előre nem látható változásaihoz, a terápia hatástalanságához, valamint toxikus hatások előfordulásához vezethet.

A decentralizált eljárást a 210. napon zárták le, és az érintett tagállamok többsége egyetértett a referencia-tagállam által készített értékelő jelentés következtetéseivel, kivéve Lengyelországot és Litvániát, akik felvetették a lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatot (potential serious risk to public health, PSRPH). Ennek megfelelően beterjesztést indítottak a CMD(h)-nál (decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek [Co-ordination Group on the Mutual and Decentralised Procedures – Human]), és felkérték a kérelmezőt annak megindoklására, hogy a kérelem alátámasztásaként benyújtott szakirodalom alkalmazható a kérelemben szereplő készítményre, valamint annak bizonyítására, hogy a lehetséges alacsonyabb vagy magasabb furoszemidexpozíció nem befolyásolná a hatásosságot vagy a biztonságosságot olyan esetben, amikor a Furosemide Vitabalans készítményt a benyújtott szakirodalomban leírt pivotális klinikai vizsgálatokban használt készítmény alkalmazását követő expozícióhoz hasonlítják. A Lengyelország és Litvánia által felvetett komoly aggályt nem tudták eloszlatni a CMD(h) beterjesztés során, és ezért a kérdést a CHMP (emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága [Committee for Medicinal Products for Human Use]) elé terjesztették.

A Furosemide Vitabalans-ra vonatkozóan benyújtott kérelem alátámasztására használt szakirodalmi adatok relevanciájának igazolása céljából a kérelmező az alábbi adatokra hivatkozott:

- Gyógyszerészeti adatok

A kérelmező érve, miszerint a Furosemide Vitabalans használatakor a tabletták készítmények esetében széleskörűen használt hagyományos gyártási módszerek, valamint segédanyagok nem okoznának lehetséges alacsonyabb vagy magasabb furoszemidexpozíciót (az egyéb 40 mg-os furoszemid tabletták alkalmazását követően elért expozícióhoz hasonlítva), nem tekinthető megfelelő bizonyítéknak a kérelmezett készítmény és a szakirodalomban leírt egyéb furoszemid készítmények áthidalásához. Továbbá, a kérelmező benyújtotta a Furosemide Vitabalans és kilenc másik 40 mg-os furoszemid tabletták összehasonlító oldódási profilját. A vizsgálat eredményei, miszerint a Furosemide Vitabalans és az egyéb bemutatott furoszemid készítmények oldódási profilja hasonló volt, a CHMP véleménye szerint nem voltak megfelelőek a kérelmezett készítmény hatásosságának és biztonságosságának bizonyításához. Valójában a furoszemid egy alacsony oldékonyságú és alacsony permeabilitású hatóanyag (BCS IV. osztály), ami nem támasztja alá a gyógyszerészeti adatokra alapozott extrapolációt. A Furosemide Vitabalans biztonságosságának és hatásosságának bizonyításához további adatokra lenne szükség a szakirodalmi adatok relevanciájának alátámasztására. Továbbá, az in vitro adatok nem használhatók annak egyedüli bizonyítékeként, hogy a benyújtott vizsgálatok klinikai adatai alkalmazhatók a Furosemide Vitabalans esetében.

- Farmakokinetikai adatok

A CHMP-nek adott válaszul a kérelmező további publikált farmakokinetikai adatokra hivatkozott, melyek a Furosemide Vitabalans-hoz hasonló tabletták készítmények és az attól eltérő készítmények (pl. 20 mg-os tabletták stb.) farmakokinetikai paramétereit mutatják be. Az eredmények azt mutatják, hogy a furoszemid felszívódása nagyon változó (az AUC értéke 793,8 és 3953 ng*óra/ml, a C_{max} értéke 283,6 és 2636 ng/ml között változik, a C_{max} értékek között pedig csaknem tízszeres az eltérés).

A CHMP úgy vélte, hogy a különböző 40 mg-os furoszemid készítmények farmakokinetikai értékeinek széles tartománya nem bizonyítja, hogy a Furosemide Vitabalans farmakokinetikai paraméterei is ugyanebbe a tartományba fognak esni. A szakirodalomban elérhető farmakokinetikai paraméterek nem megfelelőek annak kijelentéséhez, hogy a Furosemide Vitabalans biohasznosulása hasonló lenne. Továbbá, tekintettel arra, hogy a furoszemid nagymértékben változó vegyület, a bizottság úgy vélte, hogy a publikált adatok áthidalásához in vivo adatokat és indoklást kell benyújtani a készítmény farmakokinetikájának jellemzése céljából.

- Klinikai adatok

A Furosemide Vitabalans hatásosságának és biztonságosságának alátámasztására a kérelmező kizárólag publikált vizsgálatokat idézett. A CHMP nem találta relevánsnak a kérelmező által a furoszemid biztonságosságának alátámasztására bemutatott vizsgálatot (Dormans et al.¹), mivel a vizsgálatban használt furoszemidet intravénás úton alkalmazták, a Furosemide Vitabalans viszont szájon át történő alkalmazásra javallott 40 mg-os tabletták formájában. A bizottság nem tekintette megfelelőnek a kérelmező a Furosemide Vitabalans hatásosságának bizonyítására irányuló érveit, miszerint nincs korreláció a felszívódott furoszemid mennyisége és a diurézis között, valamint hogy a szabályozott hatóanyag-felszabadulású és azonnali hatóanyag-felszabadulású készítmények csaknem egyforma mértékű diurézist idéznek elő. Emiatt a kérelmező által a furoszemid biztonságosságának és hatásosságának alátámasztására benyújtott szakirodalmi adatok nem nyújtottak megfelelő

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

bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a kérelmezett adagolás mellett és a kérelmezett javallatokban a Furosemide Vitabalans farmakokinetikája lehetővé teszi a biztonságos és hatásos alkalmazást.

Általános következtetések

A benyújtott szakirodalmi adatok, valamint a gyógyszerészeti adatok alapján a kérelmező nem bizonyította, hogy ezek az adatok relevánsak a Furosemide Vitabalans biztonságosságának és hatásosságának igazolása szempontjából.

Felülvizsgálati eljárás

A CHMP 2012. októberi ülésén elfogadott véleményt és javaslatokat követően a kérelmező, a Vitabalans Oy, 2012. november 12-én felülvizsgálati kérelmet nyújtott be. A felülvizsgálat részletes indoklását 2012. december 21-én nyújtotta be. A kérelmező kérésére ad-hoc szakértői ülést hívtak össze 2013. február 13-án.

- A kérelmező által a felülvizsgálat érdekében benyújtott részletes indoklás

A kérelmező kifejezte, hogy nem ért egyet a kölcsönös elismerési eljárás, a CMDh eljárás és a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti beterjesztési eljárás egyes eljárásjogi szempontjaival.

Megjegyzendő azonban, hogy a CHMP egy tudományos bizottság, és bár jogi keretek között működik, nem vitathatja meg a jogszabályokban megállapított közigazgatási eljárások eljárásjogi és jogi szempontjainak konkrét érdemeit. Ennek eredményeképpen az eljárásjogi és jogi megfontolások a CHMP hatáskörén kívül esnek, és ezért a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29.cikkének (4) bekezdése szerinti beterjesztési eljárás felülvizsgálata a felülvizsgálati kérelem indoklásában felvetett tudományos kérdésekre összpontosított.

A kérelmező kifejezte, hogy nem osztja a CHMP véleményét, és a tudományos indoklást az alábbi pontokra összpontosította, mert érvei szerint ezek esetében a vélemény nem adott egyértelmű indoklást vagy bizonyítékot:

- milyen módon okozna lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatot a kérelemben szereplő 40 mg-os furoszemid készítmény
- miért térne el egymástól ténylegesen a kérelemben szereplő 40 mg-os furoszemid készítmény és más 40 mg-os furoszemid készítmények biztonságossága és hatásossága
- miért térnének el egymástól a kérelemben szereplő 40 mg-os furoszemid készítmény és a szakirodalomban leírt más furoszemid készítmények farmakokinetikai paraméterei, és milyen mértékű eltérés lenne várható, és hogyan okozna ez az eltérés konkrét, lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatot.
- A CHMP következtetése a felülvizsgálat indokairól

Mint azt fent már említettük, a 2001/83/EK irányelv I. melléklete szerint „a nem klinikai és/vagy klinikai áttekintésekben magyarázatot kell adni bármely benyújtott adat relevanciájára, amely nem a forgalmazni kívánt készítményre, hanem egy másik készítményre vonatkozik. Meg kell ítélni, hogy a vizsgált készítmény a meglévő különbségek ellenére hasonlóan tekinthető-e ahhoz a készítményhez, amelyre vonatkozóan forgalomba hozatali kérelmet nyújtottak be”.

Tudományos szempontból érvényes megközelítést, például hasonló farmakokinetika kimutatását tekintették szükségesnek a Furosemide Vitabalans és egy hasonló készítmény áthidalására.

Továbbá a bizottság azt is megjegyzi, hogy az Iránymutatás a lehetséges súlyos közegészségügyi kockázat fogalmáról c. dokumentum szerint az egy adott gyógyszerkészítményhez kapcsolódó lehetséges súlyos közegészségügyi kockázat valószínűleg tekinthető, ha a terápiás hatásosság alátámasztására benyújtott adatok nem adnak megalapozott indoklást a hatásossággal kapcsolatos állításokra és/vagy a klinikai biztonságossági adatok nem támasztják alá kellően azt a következtetést, hogy a lehetséges biztonságossági problémákat megfelelő módon és kellőképpen kivizsgálták.

A CHMP véleménye szerint a kérelmező nem mutatta ki megfelelően, hogy a furoszemidről benyújtott, publikált szakirodalom közvetlenül alkalmazható a Furosemide Vitabalans készítményre.

Elfogadhatatlan a kérelmező azon érve, miszerint a hagyományos gyártási módszerek, illetve a széles körben alkalmazott segédanyagok elégségesek a Furosemide Vitabalans és más furoszemid készítmények áthidalásának kimutatására. A bizottság elfogadta, hogy a gyártási módszer leírása elégséges, a robusztus gyártási folyamat azonban csak alapul szolgál a kérelemben szereplő készítmény további hatásossági és biztonságossági vizsgálataihoz, és nem fogadható el egy engedélyezett készítménnyel való egyenértékűség bizonyítékeként.

A kérelmező azzal is érvelt, hogy az oldódási jellemzők és a nyilvánvaló gyógyszerészeti ekvivalencia bizonyítja a Furosemide Vitabalans és más, engedélyezett 40 mg-os furoszemid készítmények áthidalását. Mint már korábban megvitattuk, a Furosemide Vitabalans és más furoszemid-tartalmú készítmények oldhatósági profiljának hasonlóságát kimutató *in vitro* adatok nem bizonyítják, hogy hasonló lenne a termékek biohasznosulása, és ez különösen igaz a BCS szerinti IV. osztályba tartozó gyógyszerkészítmények (kis oldékonyság, alacsony permeabilitás) esetében.

A publikált szakirodalmi adatok alapján nem vonható le az a következtetés, hogy a Furosemide Vitabalans farmakokinetikai paraméterei ugyanazon tartományba esnének, mint a kérelemben említett más 40 mg-os furoszemid tablettáké. Nem zárható ki, hogy a kérelemben szereplő készítmény biohasznosulása alacsonyabb vagy magasabb lehet, mint más készítményeké. Ezért nem vonható le az a következtetés, hogy a Furosemide Vitabalans hatásossága és biztonságossága megegyezik majd a benyújtott szakirodalomban szereplő furoszemid-tartalmú készítményekével.

Továbbá, a nagy változékonyságot mutató gyógyszerek (például a kérelemben szereplő készítmény) esetében szükségesnek tekintik a farmakokinetikai viselkedés vizsgálatát a készítményhez kapcsolódó egyéb lehetséges változások kizárása érdekében. Valójában nem zárható ki, hogy a kérelemben szereplő készítmény gyógyszerformája farmakokinetikai szempontból másképp viselkedne, mint a benyújtott szakirodalomban szereplő, furoszemid-tartalmú készítmények.

A kérelmező által benyújtott dokumentáció egyáltalán nem tartalmazott olyan *in vivo* klinikai adatokat, amelyek igazolnák, hogy a Furosemide Vitabalans farmakokinetikai profilja hasonló a benyújtott szakirodalomban szereplő furoszemid-tartalmú készítményekéhez. A CHMP véleménye szerint az azonos javallat érdekében ki kellett volna mutatni a kérelemben szereplő készítmény és benyújtott szakirodalomban szereplő furoszemid tartalmú készítmények összehasonlíthatóságát. Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a kérelemben szereplő javallatokra nézve nem igazolták a Furosemide Vitabalans hatásosságát, és ez lehetségesen komoly közegészségügyi veszélyt jelent.

- Ad-hoc szakértői ülés

A kérelmező kérésére ad hoc szakértői ülést hívtak össze. Az ad-hoc szakértői csoport úgy vélte, hogy a publikált szakirodalom és a kérelmező által benyújtott oldódási adatok nem voltak elegendők a Furosemide Vitabalans biztonságosságának és hatásosságának bizonyítására. A csoport úgy vélte, hogy a gyártási módszerek vagy az oldódási adatok nem képesek megjósolni a készítmény *in vivo* viselkedését. A csoport szükségesnek tekintette az *in vivo* adatokat, különösen olyan esetben, amikor a gyógyszer által mutatott farmakokinetikai értékek ilyen széles tartományba esnek. A furoszemid

farmakokinetikai variabilitását befolyásoló egyik tényező pontosan a felszívódási folyamat, mely az anyag lényegi tulajdonságaitól (kis oldhatóság és alacsony permeabilitás) és a gyógyszerforma ismeretlen hatásaitól függ. A csoport nem tekintette megfelelőnek a Furosemide Vitabalans biztonságosságának és hatásosságának bizonyítására a kérelmező azon érveit, miszerint nincs korreláció a furoszemid felszívódott mennyisége és a diurézis között, valamint hogy a szabályozott hatóanyag-felszabadulású és azonnali hatóanyag-felszabadulású készítmények csaknem azonos mértékű diurézist idéznek elő. A csoport továbbá úgy vélte, hogy biztonságossági szempontból aggályos olyan javallattal (szívelégtelenség) piacra bocsátani a készítmény, amelyben nem bizonyított a hatásossága. A készítmény előre látható nagy variabilitását figyelembe véve a furoszemid fő kockázata a hatásosság hiánya volna.

A benyújtott szakirodalmi adatok, valamint a gyógyszerészeti adatok alapján a kérelmező nem bizonyította, hogy ezek az adatok relevánsak a Furosemide Vitabalans biztonságosságának és hatásosságának igazolása szempontjából.

Az elutasítás indoklása

A benyújtott szakirodalmi adatok, valamint a gyógyszerészeti dokumentáció alapján a kérelmező nem bizonyította, hogy ezek az adatok relevánsak a Furosemide Vitabalans és kapcsolódó nevek biztonságosságának és hatásosságának igazolása szempontjából.

Mivel:

- A bizottság megfontolta az Észtország által a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerint indított beterjesztést. Lengyelország és Litvánia úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély kiadása lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatot jelent.
- A kérelmező nem igazolta megfelelően, hogy a lehetséges alacsonyabb vagy magasabb furoszemidexpozíció nem befolyásolná a hatásosságot vagy a biztonságosságot.
- A rendelkezésre bocsátott adatok nem azt mutatják, hogy a Furosemide Vitabalans hasonló a benyújtott szakirodalomban leírt készítményekhez. A bizonyítékok hiánya miatt a bizottság hitelesnek találta a tagállamok által a lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatra vonatkozóan felvetett aggályokat.

A CHMP a Furosemide Vitabalans-ra és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedély kiadásának elutasítását javasolta.