

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską Agencję ds. Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Furosemide Vitabalans i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

Furosemid jest diuretykiem pętlowym działającym wzdłuż całego nefronu z wyjątkiem kanalikula dystalnego. Furosemid został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) ponad 40 lat temu.

Podstawą wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Furosemide Vitabalans w procedurze zdecentralizowanej było ugruntowane zastosowanie medyczne tego produktu zgodnie z art. 10 lit. a) dyrektywy 2001/83/WE. Wniosek dotyczący leku Furosemide Vitabalans jest oparty na publicznie dostępnych danych bibliograficznych, jako że możliwe jest zastąpienie wyników badań przedklinicznych i klinicznych przez szczegółowe odniesienia do publikacji naukowych (informacje dostępne w domenie publicznej), jeśli można w ten sposób wykazać, że substancje czynne produktu leczniczego mają ugruntowane zastosowanie medyczne od co najmniej dziesięciu lat, uznaną skuteczność i akceptowalny poziom bezpieczeństwa.

Furosemid jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej i w trakcie procedury zdecentralizowanej przedłożono zestaw publikacji potwierdzających jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. W przeglądzie nieklinicznym zawarto odniesienia do 29 artykułów opublikowanych do 2010 r., zawierających wyniki badań z zakresu farmakodynamiki, farmakologii ogólnej, farmakokinetyki i toksykologii. Część kliniczna dokumentacji zawierała odniesienia do 77 artykułów opublikowanych do 2009 r., w których wykazano działanie furosemidu w leczeniu obrzęku spowodowanego zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby i chorobami nerek, w tym zespołem nerczycowym oraz łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem.

Część II. ust. 1 lit. d) aneksu I do dyrektywy 2001/83/WE stanowi, że „niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Musi zostać orzeczone, czy produkt badany może być uznany za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic”.

W trakcie procedury zdecentralizowanej Polska i Litwa wyraziły opinię, że dane literaturowe dotyczące farmakokinetyki furosemidu, przedstawione w dokumentacji dołączonej do wniosku, nie mają zastosowania do produktu Furosemide Vitabalans i powinny zostać uznane za niewystarczające. Brak danych dotyczących biodostępności produktu mógłby prowadzić do nieprzewidywalnych zmian w odpowiedzi farmakodynamicznej i nieskuteczności leczenia, a także do wystąpienia działań toksycznych.

Procedurę zdecentralizowaną zakończono w 210. dniu, przy czym większość zainteresowanych państw członkowskich zgodziła się z wnioskami sprawozdania oceniającego przygotowanego przez referencyjne państwo członkowskie, z wyjątkiem Polski i Litwy, które zgłosiły potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego (PSRPH). W związku z tym uruchomiono procedurę arbitrażową prowadzoną przez Grupę koordynacyjną ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMD(h)) i poproszono wnioskodawcę o wykazanie, że dołączone piśmiennictwo ma zastosowanie do produktu, którego dotyczył wniosek, i że potencjalnie mniejsze lub większe narażenie na furosemid przy przyjmowaniu produktu Furosemide Vitabalans w porównaniu z produktem użytym w głównych badaniach klinicznych, opisanych w przedłożonym piśmiennictwie, nie miałoby wpływu na skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania produktu. W trakcie procedury arbitrażowej CMD(h) nie udało się oddalić głównych zastrzeżeń Polski i Litwy, a zatem sprawę poddano arbitrażowi CHMP.

W celu wykazania przydatności danych literaturowych dołączonych do wniosku dla produktu Furosemide Vitabalans wnioskodawca przedstawił:

- Dane farmaceutyczne

Argument wnioskodawcy, że dzięki użyciu tradycyjnych metod produkcji oraz substancji pomocniczych szeroko stosowanych w produktach w postaci tabletek, nie wystąpiłoby potencjalnie niższe lub wyższe narażenie na furosemid po podaniu produktu Furosemide Vitabalans, niż po podaniu innych tabletek zawierających 40 mg furosemidu, nie stanowi wystarczającego dowodu na powiązanie produktu, którego dotyczy wniosek, z innymi lekami zawierającymi furosemid, opisanymi w piśmiennictwie. Ponadto wnioskodawca przedłożył profile rozpuszczania produktu Furosemide Vitabalans w porównaniu z dziewięcioma innymi lekami w tabletkach zawierających 40 mg furosemidu. CHMP uznał podobieństwo profili rozpuszczania produktu Furosemide Vitabalans i innych leków zawierających furosemid za niewystarczający dowód skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu, którego dotyczył wniosek. Furosemid jest substancją czynną o niskiej rozpuszczalności i słabym przenikaniu (lek klasy IV wg klasyfikacji BCS), co rzeczywiście nie pozwala na ekstrapolację w oparciu o dane farmaceutyczne. W celu potwierdzenia przydatności danych literaturowych do wykazania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu Furosemide Vitabalans potrzebne byłyby dodatkowe dane. Ponadto dane z badań in vitro nie mogą być jedynym dowodem na to, iż dane kliniczne z przedłożonych badań mają zastosowanie do produktu Furosemide Vitabalans.

- Dane farmakokinetyczne

W odpowiedzi dla CHMP wnioskodawca zawarł kolejne odniesienia do opublikowanych danych farmakokinetycznych prezentujących parametry produktów w tabletkach podobnych do produktu Furosemide Vitabalans, a także innych produktów (np. w tabletkach 20 mg). Wyniki wskazują, że wchłanianie furosemidu jest wysoce zmienne (wartość AUC wynosi od 793,8 do 3953 ng*h/ml, C_{max} wynosi od 283,6 do 2636 ng/ml, a wartości ln C_{max} różnią się prawie dziesięciokrotnie).

CHMP uznał, że tak szeroki zakres wartości parametrów farmakokinetycznych różnych produktów zawierających 40 mg furosemidu nie jest dowodem na to, że wartości parametrów farmakokinetycznych produktu Furosemide Vitabalans będą zawierać się w takim samym zakresie. Parametry farmakokinetyczne dostępne w piśmiennictwie nie wystarczają do stwierdzenia, że produkt Furosemide Vitabalans miałby podobną biodostępność. Ponadto z uwagi na fakt, iż furosemid jest związkiem o wysokiej zmienności, za konieczne uznano przedłożenie danych uzyskanych in vivo w celu opisu farmakokinetyki produktu wraz z uzasadnieniem pozwalającym na powiązanie produktu z opublikowanymi danymi.

- Dane kliniczne

W celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Furosemide Vitabalans wnioskodawca przedstawił odniesienia jedynie do opublikowanych badań. Przedstawione przez wnioskodawcę badanie potwierdzające bezpieczeństwo stosowania furosemidu (Dormans i wsp.¹) zostało uznane przez CHMP za nieprzydatne, gdyż w badaniu tym furosemid podawano dożylnie, a produkt Furosemide Vitabalans jest przeznaczony do stosowania doustnego w postaci tabletek 40 mg. Argumenty wnioskodawcy o braku zależności między ilością wchłoniętego furosemidu a diurezą oraz o prawie identycznej diurezie przy stosowaniu produktów o kontrolowanym i natychmiastowym

¹ Dormans i wsp. Diuretic efficacy of high dose furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease - an update (Zaktualizowane informacje o skuteczności diuretycznego działania wysokich dawek furosemidu przy braku lub obecności stanu chorobowego, w oparciu o parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne). J Pharmacokineti Biopharm, luty 1989 r.;17(1):1-46

uwalnianiu nie zostały uznane za wystarczające do udowodnienia skuteczności produktu Furosemide Vitabalans. W związku z tym dane literaturowe przedłożone przez wnioskodawcę w celu wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności furosemidu nie stanowią wystarczającego dowodu na to, że farmakokinetyka produktu Furosemide Vitabalans pozwala na jego bezpieczne i skuteczne stosowanie w dawkach i wskazaniach wymienionych we wniosku.

Wniosek ogólny

Wnioskodawca nie udowodnił przydatności przedłożonych danych literaturowych oraz danych farmaceutycznych do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Furosemide Vitabalans.

Procedura ponownej oceny

Po przez CHMP w październiku 2012 r. opinii oraz zaleceń wnioskodawca Vitabalans Oy złożył w dniu 12 listopada 2012 r. wniosek o ponowne zbadanie sprawy. Szczegółowe podstawy do ponownej oceny zostały przedłożone w dniu 21 grudnia 2012 r. Na prośbę wnioskodawcy grupa ekspertów obradowała 13 lutego 2013.

- Szczegółowe podstawy do ponownej oceny przedstawione przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie zgodził się z pewnymi aspektami dotyczącymi procedury wzajemnego uznania, procedury CMDh oraz procedury arbitrażowej na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.

Zauważa się jednak, że CHMP jest komitetem naukowym i choć jego praca jest kształtowana przez ramy prawne, to nie może on dyskutować nad zasadnością ustalonych prawem aspektów proceduralnych oraz prawnych postępowania administracyjnego. Tym samym rozważania proceduralne i prawne leżą poza zakresem kompetencji CHMP, a zatem ponowne działania podejmowane w ramach procedury arbitrażowej na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE skupiły się jedynie na kwestiach naukowych poruszonych w podstawach wniosku o ponowne zbadanie sprawy.

Wnioskodawca nie zgodził się z opinią CHMP, skupiając się w podstawach naukowych wniosku na następujących kwestiach, które wg wnioskodawcy nie zostały uzasadnione ani poparte dowodami:

- w jaki sposób produkt, którego dotyczy wniosek, zawierający 40 mg furosemidu stanowiłby potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego
 - dlaczego bezpieczeństwo i skuteczność produktu, którego dotyczy wniosek, zawierającego 40 mg furosemidu miałyby być wyraźnie inne niż bezpieczeństwo i skuteczność innych produktów zawierających 40 mg furosemidu
 - dlaczego parametry farmakokinetyczne produktu, którego dotyczy wniosek, zawierającego 40 mg furosemidu miałyby być inne niż parametry farmakokinetyczne innych produktów furosemidu opisanych w piśmiennictwie oraz jakiego zakresu różnicy należałoby się spodziewać, a także w jaki sposób ta różnica powodowałaby konkretne potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.
- Wniosek CHMP po ponownym zbadaniu sprawy

Jak wspomniano wcześniej, aneks I do dyrektywy 2001/83/WE stanowi, że niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Musi zostać orzeczone, czy produkt badany może być uznany za podobny do produktów, dla których złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.

Uznano, że w celu powiązania leku Furosemide Vitabalans z podobnym produktem konieczne jest przedstawienie prawidłowych z naukowego punktu widzenia danych wykazujących np. porównywalne właściwości farmakokinetyczne.

Dodatkowo zauważa się, iż zgodnie z dokumentem „Guideline on the Definition of a Potential Serious Risk to Public Health” można stwierdzić występowanie zagrożenia dla zdrowia publicznego, jeśli przedłożone dane nie udowadniają jednoznacznie skuteczności terapeutycznej leku i/lub dane kliniczne nie wskazują jednoznacznie, że wszystkie potencjalne problemy związane z bezpieczeństwem stosowania leku zostały w odpowiedni sposób i w wystarczającym stopniu rozwiązane.

CHMP stwierdza, że wnioskodawca nie wykazał w sposób wystarczający, że dostarczone piśmiennictwo dotyczące furosemidu można bezpośrednio zastosować do produktu Furosemide Vitabalans.

Nie można zaakceptować argumentu wnioskodawcy, że tradycyjne metody produkcji oraz powszechnie stosowane składniki w wystarczającym stopniu wykazują związek pomiędzy produktem Furosemide Vitabalans a innymi produktami furosemidu. Stwierdzono, że metody produkcji zostały odpowiednio opisane, jednak proces produkcji stanowi jedynie podstawę dalszych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu i nie może zostać zaakceptowany jako dowód na równoważność z produktem dopuszczonym do obrotu.

Wnioskodawca argumentował również, że parametry rozpuszczania wraz z widoczną równoważnością farmaceutyczną dowodzą związku pomiędzy produktem Furosemide Vitabalans i innymi dopuszczonymi do obrotu produktami zawierającymi 40 mg furosemidu. Jak omówiono wcześniej, dane *in vitro* wykazujące podobieństwo profili rozpuszczania pomiędzy produktem Furosemide Vitabalans i innymi produktami zawierającymi furosemid nie dowodzą, że biodostępność tych produktów byłaby podobna, w szczególności w odniesieniu do substancji klasy IV wg klasyfikacji BSC (o niskiej rozpuszczalności i słabym przenikaniu).

Na podstawie danych z opublikowanego piśmiennictwa nie można wnioskować, że parametry farmakokinetyczne produktu Furosemide Vitabalans pozostałyby w takim samym zakresie, jak w przypadku innych tabletek zawierających 40 mg furosemidu, do których się odniesiono. Nie można wykluczyć, że biodostępność stosowanego produktu mogłaby być niższa lub wyższa niż biodostępność tych produktów. Z tego powodu nie można wnioskować, że skuteczność i bezpieczeństwo produktu Furosemide Vitabalans jest takie samo, jak w przypadku innych produktów zawierających furosemid, uwzględnionych w przedłożonym piśmiennictwie.

Oprócz tego w przypadku leków o wysokiej zmienności, jak produkt, którego dotyczy wniosek, uważa się, że konieczne jest przeprowadzenie badań farmakokinetycznych w celu wykluczenia jakiegokolwiek innej potencjalnej zmienności dotyczącej produktu. W rzeczywistości nie można wykluczyć, że farmakokinetyka produktu, którego dotyczy wniosek, byłaby inna niż farmakokinetyka produktów zawierających furosemid uwzględnionych w przedłożonym piśmiennictwie.

Dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę nie zawierała żadnych danych z badań klinicznych *in vivo*, które mogłyby wykazać, że profil farmakokinetyczny produktu Furosemide Vitabalans jest podobny, jak w przypadku produktów zawierających furosemid, uwzględnionych w przedłożonym piśmiennictwie. CHMP stwierdza, że należy wykazać porównywalność biodostępności pomiędzy produktem, którego dotyczy wniosek a produktem uwzględnionym w przedłożonym piśmiennictwie, aby móc twierdzić, że wskazania do ich stosowania są takie same. Dlatego też CHMP stwierdził, że skuteczność produktu Furosemide Vitabalans we wskazaniach, których dotyczy wniosek, nie została udowodniona oraz że stanowi to potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

- Obrady grupy ekspertów

Grupa ekspertów obradowała na prośbę wnioskodawcy. Grupa ekspertów uznała, że opublikowane piśmiennictwo i dane dotyczące rozpuszczania dostarczone przez wnioskodawcę nie dowodzą bezpieczeństwa i skuteczności produktu Furosemide Vitabalans w wystarczającym stopniu. Grupa uznała, że metody produkcji ani dane dotyczące rozpuszczania nie pozwalają na przewidywanie zachowania produktu w warunkach *in vivo*. Uznano, że konieczne jest przedstawienie danych z badań *in vivo*, szczególnie w przypadku leku wykazującego szeroki zakres wartości parametrów farmakokinetycznych. Jednym z czynników, wpływających na zmienność farmakokinetyki leku jest proces wchłaniania, zależny od właściwości furosemidu (niska rozpuszczalność, słabe przenikanie przekładające się na nieznane działanie produktu). Argumenty wnioskodawcy o braku zależności między ilością wchłoniętego furosemidu a diurezą oraz o prawie identycznej diurezie przy stosowaniu produktów o kontrolowanym i natychmiastowym uwalnianiu nie zostały uznane przez grupę za wystarczające do udowodnienia bezpieczeństwa i skuteczności produktu Furosemide Vitabalans. Oprócz tego grupa uznała, że istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa dopuszczenia produktu do obrotu w takim wskazaniu (niewydolność serca) w sytuacji, gdy nie wykazano skuteczności. Biorąc pod uwagę dającą się przewidzieć wysoką zmienność produktu, głównym zagrożeniem związanym z furosemidem byłby brak skuteczności.

Wnioskodawca nie udowodnił przydatności przedłożonych danych literaturowych oraz danych farmaceutycznych do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Furosemide Vitabalans.

Podstawy decyzji odmownej

Wnioskodawca nie udowodnił przydatności przedłożonych danych literaturowych oraz dodatkowej dokumentacji farmaceutycznej do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Furosemide Vitabalans i nazw produktów związanych.

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Estonię na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE. Polska i Litwa uznały, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.
- Wnioskodawca nie wykazał w wystarczającym stopniu, że potencjalnie mniejsze lub większe narażenie na furosemid nie wpłynęłoby na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku.
- Przedstawione dane nie wykazują podobieństwa leku Furosemide Vitabalans do produktów opisanych w przedłożonym piśmiennictwie. W związku z brakiem dowodów Komitet uznał zasadność wątpliwości zgłoszonych przez państwa członkowskie dotyczących potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego.

CHMP zalecił odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Furosemide Vitabalans i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).