

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Furosemide Vitabalans e nomes associados (ver Anexo I)

A furosemida é um diurético de ansa que atua em todo o nefrônio, à exceção do local de troca do túbulo distal. A furosemida encontra-se autorizada na UE há mais de 40 anos.

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado por procedimento descentralizado para o medicamento Furosemide Vitabalans foi efetuado nos termos do artigo 10.º-A da Diretiva 2001/83/CE, o que constitui um pedido com base numa finalidade terapêutica já explorada. Por conseguinte, o pedido relativo ao Furosemide Vitabalans baseia-se em dados bibliográficos disponíveis ao público, dado que é possível substituir os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos por referências detalhadas a literatura científica publicada (informação disponível no domínio público) no caso de se demonstrar que as substâncias ativas do medicamento têm tido um uso médico bem estabelecido na Comunidade desde há, pelo menos, dez anos com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável.

A furosemida é largamente utilizada na prática clínica, tendo sido apresentados diversos artigos publicados para fundamentar a eficácia e a segurança da mesma durante o procedimento descentralizado. A síntese dos dados não clínicos faz referência a 29 publicações até ao ano 2010, que descrevem os estudos de farmacodinâmica, farmacologia geral, farmacocinética e toxicologia. A parte clínica do dossiê fez referência a 77 publicações até 2009 que demonstram o efeito da furosemida no tratamento do edema associado à insuficiência cardíaca congestiva, cirrose do fígado e doença renal, incluindo a síndrome nefrótica e a hipertensão ligeira a moderada.

Na Parte II.1.d) do Anexo I da Diretiva 2001/83/CE, é afirmado que “as sínteses não clínicas e/ou clínicas devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado. Há que decidir se o medicamento estudado pode ser considerado análogo ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes”.

Durante o procedimento descentralizado, a Polónia e a Lituânia consideraram que os dados bibliográficos relativos à farmacocinética da furosemida, apresentados no dossiê da autorização de introdução no mercado, não se podiam aplicar ao Furosemide Vitabalans, devendo ser encarados como insuficientes. A ausência de dados relativamente à biodisponibilidade do medicamento poderia levar a alterações imprevisíveis na resposta farmacodinâmica e a falha terapêutica, bem como à ocorrência de efeitos tóxicos.

O procedimento descentralizado foi concluído no dia 210, tendo a maioria dos Estados-Membros envolvidos concordado com as conclusões do relatório de avaliação do Estado-Membro de referência, exceto a Polónia e a Lituânia, que chamaram a atenção para um potencial risco grave para a saúde pública (PRGSP). Foi, assim, desencadeado um procedimento de consulta em sede do CMD(h), tendo sido solicitado ao requerente que justificasse a forma como a literatura fornecida em suporte deste pedido se podia aplicar ao medicamento objeto do pedido, e que demonstrasse que a exposição potencialmente mais baixa ou mais alta à furosemida (quando o Furosemide Vitabalans é utilizado em comparação com a exposição obtida após a administração do medicamento utilizado nos estudos clínicos essenciais descritos na literatura submetida) não tinha influência na eficácia ou na segurança. Considerando que a principal preocupação avançada pela Polónia e pela Lituânia não foi esclarecida durante o procedimento de consulta do CMD(h), a questão foi remetida para o CHMP.

Para mostrar a relevância dos dados bibliográficos utilizados em suporte do pedido relativo ao medicamento Furosemide Vitabalans, o requerente fez referência a:

- Dados farmacêuticos

O argumento do requerente de que os métodos de fabrico tradicionais, bem como os excipientes amplamente utilizados nas formulações de comprimido, não causariam uma potencial exposição mais baixa ou mais alta à furosemida quando o Furosemide Vitabalans é utilizado (em comparação com a exposição obtida após a administração de outros comprimidos de 40 mg de furosemida) não pode ser considerado evidência suficiente para estabelecer uma ligação entre o medicamento objeto do pedido e outras formulações com furosemida descritas na literatura. Além disso, o requerente forneceu um conjunto de perfis de dissolução que compararam o Furosemide Vitabalans com outros nove comprimidos de furosemida doseados a 40 mg. Os resultados desse estudo que demonstram que o Furosemide Vitabalans tinha um perfil de dissolução semelhante ao de outras formulações de furosemida apresentadas não foram considerados suficientes pelo CHMP para demonstrar a eficácia e a segurança do medicamento objeto do pedido. Com efeito, a furosemida é uma substância ativa com baixa solubilidade e baixa permeabilidade (BCS de classe IV), o que não permite uma extrapolação baseada em dados farmacêuticos. Seriam necessários dados adicionais para suportar a relevância dos dados bibliográficos que demonstram a segurança e eficácia do Furosemide Vitabalans. Além disso, os dados *in vitro* não podem constituir a única prova de que os dados clínicos dos estudos apresentados se aplicam ao Furosemide Vitabalans.

- Dados farmacocinéticos

Em resposta ao CHMP, o requerente fez uma referência adicional aos dados farmacocinéticos publicados, apresentando parâmetros farmacocinéticos de formulações de comprimidos análogas ao Furosemide Vitabalans, bem como formulações diferentes (por exemplo, comprimido de 20 mg). Os resultados mostraram que a absorção da furosemida é altamente variável (o valor da AUC varia entre 793,8 e 3953 ng*h/ml, a C_{max} entre 283,6 e 2636 ng/ml e os valores *ln* C_{max} apresentam uma diferença praticamente dez vezes superior).

O CHMP considerou que o amplo intervalo de valores farmacocinéticos para diferentes medicamentos contendo furosemida doseada a 40 mg não provou que os parâmetros farmacocinéticos do Furosemide Vitabalans se situariam dentro do mesmo intervalo. Os parâmetros farmacocinéticos disponíveis na literatura não são suficientes para reclamar a possibilidade de o Furosemide Vitabalans ter uma biodisponibilidade similar. Além disso, considerando que a furosemida consiste num composto altamente variável, foi considerado necessário caracterizar a farmacocinética do medicamento a apresentação dos dados *in vivo*, em conjunto com a justificação que permitiria estabelecer uma ligação com os dados publicados.

- Dados clínicos

Para suportar a eficácia e a segurança do Furosemide Vitabalans, o requerente só fez referência aos estudos publicados. O estudo que suporta a segurança da furosemida (Dormans et al.¹) apresentado pelo requerente não foi considerado relevante pelo CHMP na medida em que, neste estudo, a furosemida foi utilizada por via intravenosa e o Furosemide Vitabalans se destina a ser utilizado por via oral, sob a forma de um comprimido de 40 mg. Os argumentos do requerente segundo os quais não existe uma correlação entre a quantidade absorvida da furosemida e a diurese e que a formulação de libertação controlada e a formulação de libertação imediata produzem praticamente a mesma diurese não foram considerados suficientes para provar a eficácia do Furosemide Vitabalans. Por conseguinte,

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

os dados da literatura apresentados pelo requerente para suportar a segurança e a eficácia da furosemida não forneceram evidência suficiente de que a farmacocinética do Furosemide Vitabalans permite uma utilização segura e eficaz na mesma dosagem e nas mesmas indicações que são objeto do pedido.

Conclusão geral

Com base nos dados bibliográficos apresentados, analisados em conjunto com os dados farmacêuticos, o requerente não conseguiu estabelecer a relevância desses dados para demonstrar a segurança e eficácia do Furosemide Vitabalans.

Procedimento de reexaminação

Na sequência da adoção do parecer e recomendações do CHMP durante a reunião do CHMP de outubro de 2012, foi recebido um pedido de reexaminação da parte do requerente Vitabalans Oy, em 12 de novembro de 2012. Os fundamentos detalhados para a reexaminação foram submetidos em 21 de dezembro de 2012. A pedido do requerente, foi realizada uma reunião de peritos *ad-hoc* a 13 de fevereiro de 2013.

- Fundamentos detalhados para a reexaminação submetidos pelo requerente

O requerente expressou o seu desacordo relativamente a alguns aspetos processuais do procedimento de reconhecimento mútuo, do procedimento do CMDh e do procedimento de consulta nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE.

Contudo, é de notar que o CHMP é um comité científico e que, apesar de exercer as suas atividades no quadro legal em vigor, não está habilitado a discutir os méritos específicos dos aspetos processuais e jurídicos dos procedimentos administrativos estipulados na legislação. Em resultado disto, as considerações processuais e jurídicas não recaem no âmbito das competências do CHMP e, por conseguinte, a reexaminação do procedimento de consulta nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE centrou-se apenas nos pontos científicos abordados nos fundamentos da reexaminação.

O requerente expressou o seu desacordo relativamente ao parecer do CHMP, baseando os seus fundamentos científicos nos seguintes pontos, relativamente aos quais o requerente afirma não terem sido apresentadas justificações ou evidência claras, que explicassem:

- como o medicamento contendo furosemida doseada a 40 mg objeto do pedido pode constituir um potencial risco grave para a saúde pública;
 - o porquê de a segurança e eficácia do medicamento contendo furosemida doseada a 40 mg objeto do pedido serem efetivamente diferentes de outros medicamentos contendo furosemida doseada a 40 mg;
 - o porquê de os parâmetros farmacocinéticos do medicamento contendo furosemida doseada a 40 mg objeto do pedido serem diferentes dos parâmetros farmacocinéticos de outros medicamentos com furosemida descritos na literatura e em que medida se poderia prever que fossem diferentes, e como esta diferença causaria um potencial risco grave para a saúde pública.
- Conclusão do CHMP sobre os fundamentos para a reexaminação

Conforme previamente referido, o Anexo I da Diretiva 2001/83/CE estabelece que as sínteses clínicas e/ou clínicas devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um

medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado. Há que decidir se o produto estudado pode ser considerado análogo ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.

Foi considerada necessária uma abordagem cientificamente válida, como a demonstração da farmacocinética comparável, para estabelecer uma ligação entre o Furosemide Vitabalans e um medicamento similar.

Além disso, note-se também que, de acordo com a Norma orientadora relativa à definição de um potencial risco grave para a saúde pública, é possível considerar a existência de um potencial risco grave para a saúde pública relativamente a um medicamento específico caso os dados apresentados para suportar a eficácia terapêutica não forneçam uma justificação sólida para as reivindicações de eficácia e/ou caso os dados de segurança clínica não forneçam suporte adequado para a conclusão de que todos os potenciais problemas de segurança foram abordados de forma apropriada e adequada.

O CHMP considera que o requerente não demonstrou de forma adequada que a literatura publicada submetida relativa à furosemida era diretamente aplicável ao Furosemide Vitabalans.

O argumento do requerente de que os métodos de fabrico tradicionais, bem como os excipientes amplamente utilizados são suficientes para demonstrar a ligação entre o Furosemide Vitabalans e outros medicamentos com furosemida não pode ser aceite. Aceita-se que o método de fabrico está adequadamente descrito. Contudo, um processo de fabrico sólido é apenas uma base para investigações adicionais relativas à eficácia e segurança do medicamento objeto do pedido, não podendo ser aceite como prova de equivalência a um medicamento autorizado.

O requerente argumentou também que o comportamento de dissolução, bem como a equivalência farmacêutica evidente, demonstram a ligação entre o Furosemide Vitabalans e outros medicamentos autorizados contendo furosemida doseada a 40 mg. Conforme previamente referido, os dados *in vitro* que demonstram a semelhança dos perfis de dissolução entre o Furosemide Vitabalans e outros medicamentos contendo furosemida não provam que a biodisponibilidade destes medicamentos seja similar, em particular, a uma substância ativa com baixa solubilidade e baixa permeabilidade (BCS de classe IV).

Apenas com base nos dados publicados da literatura, não é possível concluir que os parâmetros farmacocinéticos de Furosemide Vitabalans se situariam no mesmo intervalo que outros comprimidos de furosemida 40 mg referidos. Não é possível excluir que a biodisponibilidade do medicamento objeto do pedido pudesse ser mais baixa ou mais alta do que a biodisponibilidade desses medicamentos. Por conseguinte, não é possível concluir que a eficácia e segurança do Furosemide Vitabalans serão idênticas às dos medicamentos contendo furosemida incluídos na literatura submetida.

Além disso, no caso de medicamentos altamente variáveis, como sucede com o medicamento objeto do pedido, considera-se necessário investigar o comportamento farmacocinético por forma a excluir quaisquer outras potenciais alterações relacionadas com o medicamento. Na realidade, não é possível excluir que a formulação do medicamento objeto do pedido se comportaria de forma diferente em termos de farmacocinética, em comparação com os medicamentos contendo furosemida incluídos na literatura submetida.

O dossiê submetido pelo requerente não incluiu quaisquer dados clínicos *in vivo* que pudessem demonstrar que o perfil farmacocinético do Furosemide Vitabalans é similar ao dos medicamentos contendo furosemida incluídos na literatura submetida. O CHMP considera que deveria ter sido demonstrada a comparabilidade da biodisponibilidade entre o medicamento objeto do pedido e um medicamento incluído na literatura submetida, para ser possível reclamar a mesma indicação. Por conseguinte, o CHMP concluiu não ter sido demonstrada a eficácia do Furosemide Vitabalans nas indicações que são objeto do pedido, o que constitui um potencial risco grave para a saúde pública.

- Reunião de peritos *ad-hoc*

Mediante pedido do requerente, foi realizada uma reunião de peritos *ad-hoc*. O grupo de peritos *ad-hoc* considerou que a literatura publicada e os dados de dissolução fornecidos pelo requerente não foram suficientes para comprovar a segurança e eficácia do Furosemide Vitabalans. O grupo considerou que os métodos de fabrico ou os dados de dissolução não permitiam prever o comportamento *in vivo* do medicamento. Considerou-se necessário dispor de dados *in vivo*, sobretudo com um medicamento que apresenta uma tão ampla variação dos valores farmacocinéticos. Um dos fatores que influenciaram a variabilidade farmacocinética da furosemida é precisamente o processo de absorção, o qual depende das propriedades intrínsecas desta substância/baixa solubilidade, baixa permeabilidade associadas a efeitos de formulação desconhecidos. Os argumentos do requerente de que não existe uma correlação entre a quantidade absorvida da furosemida e a diurese e que a formulação de libertação controlada e a formulação de libertação imediata geraram praticamente a mesma diurese não foram considerados suficientes pelo grupo para provar a segurança e eficácia do Furosemide Vitabalans. Além disso, o grupo considerou existir uma preocupação de segurança associada à colocação no mercado de um medicamento para uma tal indicação (insuficiência cardíaca) quando a eficácia não foi demonstrada. Considerando a previsível alta variabilidade do medicamento, o principal risco da furosemida seria uma falta de eficácia.

Com base nos dados bibliográficos apresentados, analisados em conjunto com os dados farmacêuticos, o requerente não conseguiu estabelecer a relevância desses dados para demonstrar a segurança e eficácia do Furosemide Vitabalans.

Fundamentos para a recusa

Com base nos dados bibliográficos apresentados, analisados em conjunto com a documentação farmacêutica adicional, o requerente não conseguiu estabelecer a relevância desses dados para demonstrar a segurança e eficácia do Furosemide Vitabalans e nomes associados.

Considerando que:

- o Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pela Estónia nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE. A Polónia e a Lituânia consideraram que a concessão da autorização de introdução no mercado constitui um potencial risco grave para a saúde pública;
- o requerente não demonstrou de forma suficiente que uma exposição potencialmente mais alta ou mais baixa à furosemida não teria influência na eficácia ou segurança da mesma;
- os dados fornecidos não demonstram que o Furosemide Vitabalans é similar aos medicamentos descritos na literatura apresentada. Tendo em conta a ausência de evidência, o Comité encontrou mérito nas preocupações levantadas pelos Estados-Membros relativamente ao potencial risco grave para a saúde pública,

O CHMP recomendou a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado para o Furosemide Vitabalans e nomes associados (ver Anexo I).