

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou agentúrou pre lieky

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Furosemide Vitabalans a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Furosemid je slučkové diuretikum, ktoré pôsobí v celom nefróne s výnimkou distálneho miesta výmeny. Furosemid je povolený v EÚ už viac než 40 rokov.

Žiadosť o decentralizované povolenie na uvedenie na trh pre liek Furosemide Vitabalans bola predložená v súlade s článkom 10a smernice 2001/83/ES, takže ide o žiadosť na princípe osvedčeného použitia. Žiadosť pre liek Furosemide Vitabalans je preto založená na verejne dostupných bibliografických údajoch, keďže výsledky predklinických a klinických skúšaní možno nahradiť podrobnými odkazmi na publikovanú vedeckú literatúru (informácie sú k dispozícii na verejnej doméne), ak sa dá preukázať, že účinné látky lieku majú osvedčené lekárske použitie v Spoločenstve počas obdobia aspoň desiatich rokov, pričom majú uznanú účinnosť a prijateľnú úroveň bezpečnosti.

Používanie furosemidu v klinickej praxi je rozšírené a počas decentralizovaného postupu bolo predložených množstvo publikovaných článkov na podporu jeho účinnosti a bezpečnosti. Neklinický prehľad obsahoval 29 publikácií do roku 2010, ktoré opisujú farmakodynamické vlastnosti, všeobecnú farmakológiu, farmakokinetické vlastnosti a toxikologické štúdie. Klinická časť dokumentácie sa odvoláva na 77 publikácií do roku 2009 na podporu účinnosti furosemidu pri liečbe edému spojeného s kongestívnym zlyhaním srdca, cirhózy pečene a ochorenia obličiek vrátane nefrotického syndrómu a miernej až stredne závažnej hypertenzie.

V časti II ods. 1 písm. d) prílohy I k smernici 2001/83/ES sa uvádza, že „neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek predložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný k výrobku, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.“

Počas decentralizovaného postupu Poľsko a Litva zaujali stanovisko, že bibliografické údaje o farmakokinetických vlastnostiach furosemidu predložené v dokumentácii k žiadosti o udelenie povolenia na uvedenie na trh nemožno použiť pre liek Furosemide Vitabalans a mali by sa považovať za nedostatočné. Chýbajúce údaje o biologickej dostupnosti lieku by mohli viesť k nepredvídaným zmenám vo farmakodynamickej odpovedi a následnému zlyhaniu liečby, ako aj výskytu toxických účinkov.

Decentralizovaný postup bol ukončený v 210. deň, pričom väčšina zainteresovaných členských štátov súhlasila so závermi hodnotiacej správy referenčného členského štátu. Výnimkou boli Poľsko a Litva, ktoré upozornili na možné vážne riziko pre verejné zdravie. Začalo sa teda postúpenie veci koordinačnej skupine CMD(h) a žiadateľ bol požiadaný, aby poskytol dôkazy o tom, že literatúra predložená na podporu tejto žiadosti je platná pre liek, ktorého sa týka žiadosť, a preukázal, že potenciálne nižšie alebo vyššie vystavenie furosemidu pri použití lieku Furosemide Vitabalans v porovnaní s vystavením zisteným po podaní lieku použitého v pivotných klinických štúdiách opísaných v predloženej literatúre by neovplyvnilo účinnosť ani bezpečnosť. Hlavný problém, na ktorý upozornili Poľsko a Litva, sa nepodarilo vyriešiť v rámci postúpenia veci koordinačnej skupine CMD(h), preto bola vec postúpená výboru CHMP.

S cieľom preukázať významnosť bibliografických údajov použitých na podporu žiadosti pre liek Furosemide Vitabalans sa žiadateľ odvolal na:

- Farmaceutické údaje

Argument žiadateľa, že vďaka tradičným metódam výroby a pomocným látkam bežne používaným v tabletových formách nedôjde k potenciálne nižšiemu ani vyššiemu vystaveniu furosemidu pri použití lieku Furosemide Vitabalans (v porovnaní s vystavením zisteným po podaní iných tabliet s obsahom 40 mg furosemidu), nemožno považovať za dostatočný dôkaz, ktorý dáva do súvislosti liek, ktorého sa týka žiadosť, s inými liekmi obsahujúcimi furosemid opísanými v literatúre. Žiadateľ ďalej poskytol súbor profilov rozpúšťania na porovnanie lieku Furosemide Vitabalans s ďalšími deviatimi tabletami s obsahom 40 mg furosemidu. Výsledky tejto štúdie, ktoré preukazujú, že liek Furosemide Vitabalans má podobný profil rozpúšťania ako ostatné prezentované lieky obsahujúce furosemid, výbor CHMP nepovažoval za dostatočné dôkazy účinnosti a bezpečnosti lieku, ktorého sa týka žiadosť. Furosemid je totiž účinná látka s nízkou rozpustnosťou a nízkou priepustnosťou (trieda IV podľa systému BCS), čo nepodporuje extrapoláciu na základe farmaceutických údajov. Na podporu významnosti bibliografických údajov z hľadiska preukázania účinnosti a bezpečnosti lieku Furosemide Vitabalans by boli potrebné ďalšie údaje. Údaje získané *in vitro* navyše nemôžu byť jediným dôkazom toho, že klinické údaje z predložených štúdií sú platné aj pre liek Furosemide Vitabalans.

- Farmakokinetické údaje

V odpovedi výboru CHMP sa žiadateľ ďalej odvolal na publikované farmakokinetické údaje, pričom predložil farmakokinetické parametre podobných tabletových foriem ako liek Furosemide Vitabalans, ako aj odlišných foriem (napríklad 20 mg tableta). Výsledky ukázali, že absorpcia furosemidu je mimoriadne variabilná (hodnota AUC sa mení od 793,8 do 3 953 ng x h/ml, hodnota C_{max} od 283,6 do 2 636 ng/ml a hodnoty ln C_{max} sa líšia takmer desaťnásobne).

Výbor CHMP usúdil, že veľký rozsah farmakokinetických hodnôt rôznych liekov s obsahom 40 mg furosemidu nie je dôkazom toho, že farmakokinetické parametre lieku Furosemide Vitabalans budú v rovnakom rozsahu. Farmakokinetické parametre uvedené v literatúre nepostačujú na to, aby bolo možné tvrdiť, že liek Furosemide Vitabalans by mal podobnú biologickú dostupnosť. Vzhľadom na to, že furosemid je vysoko variabilná zlúčenina, sa navyše považuje za nevyhnutné predložiť údaje získané *in vivo*, aby bolo možné charakterizovať farmakokinetické vlastnosti lieku, ako aj dôvody, ktoré by umožnili dať tento liek do súvislosti s publikovanými údajmi.

- Klinické údaje

Na podporu účinnosti a bezpečnosti lieku Furosemide Vitabalans sa žiadateľ odvolal len na publikované štúdie. Štúdiu na podporu bezpečnosti furosemidu (Dormans et al.¹), ktorú predložil žiadateľ, výbor CHMP nepovažoval za relevantnú, pretože furosemid sa v tejto štúdii používal intravenózne, pričom liek Furosemide Vitabalans sa má užívať perorálne ako 40 mg tableta. Argumenty žiadateľa, ktorý tvrdil, že neexistuje korelácia medzi absorbovaným množstvom furosemidu a diurézou a že formy s kontrolovaným uvoľňovaním a okamžitým uvoľňovaním spôsobujú takmer rovnakú diurézu, sa nepovažovali za dostatočné na preukázanie účinnosti lieku Furosemide Vitabalans. Údaje z literatúry, ktoré žiadateľ predložil na podporu bezpečnosti a účinnosti furosemidu, teda neposkytli dostatočné dôkazy toho, že farmakokinetické vlastnosti lieku Furosemide Vitabalans umožňujú jeho bezpečné a účinné používanie s dávkovaním a indikáciami uvedenými v žiadosti.

Celkový záver

Na základe predložených bibliografických údajov a farmaceutických údajov žiadateľ nepreukázal významnosť týchto údajov z hľadiska preukázania bezpečnosti a účinnosti lieku Furosemide Vitabalans.

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

Postup opätovného preskúmania

V nadväznosti na prijatie stanoviska a odporúčaní výboru CHMP počas stretnutia výboru CHMP v októbri 2012 bola 12. novembra 2012 prijatá žiadosť o opätovné preskúmanie od žiadateľa, spoločnosti Vitabalans Oy. Podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania bolo predložené 21. decembra 2012. Na žiadosť žiadateľa sa 13. februára 2013 uskutočnilo *ad hoc* stretnutie odborníkov.

- Podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania predložené žiadateľom

Žiadateľ vyjadril nesúhlas s niektorými procedurálnymi aspektmi postupu vzájomného uznávania, postupu koordinačnej skupiny CMD(h) a konania o postúpenej veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.

Konštatuje sa však, že výbor CHMP je vedecký výbor a že hoci pôsobí v právnom rámci, nemôže diskutovať o špecifickej podstate procedurálnych a právnych aspektov administratívnych postupov ustanovených v právnych predpisoch. Procedurálne a právne aspekty sú preto mimo pôsobnosti výboru CHMP, takže opätovné preskúmanie konania o postúpenej veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES sa zameralo len na vedecké otázky uvádzané v odôvodnení opätovného preskúmania.

Žiadateľ vyjadril nesúhlas so stanoviskom výboru CHMP, pričom vo svojom vedeckom odôvodnení sa sústredil na nasledujúce body, v súvislosti s ktorými neboli podľa jeho tvrdenia predložené ani vysvetlené jasné dôvody či dôkazy:

- ako by liek s obsahom furosemidu 40 mg, ktorého sa týka žiadosť, mal spôsobovať možné vážne riziko pre verejné zdravie;
 - prečo by mali byť bezpečnosť a účinnosť lieku s obsahom furosemidu 40 mg, ktorého sa týka žiadosť, odlišné od iných liekov s obsahom furosemidu 40 mg;
 - prečo by mali byť farmakokinetické parametre lieku s obsahom furosemidu 40 mg, ktorého sa týka žiadosť, odlišné od farmakokinetických parametrov iných liekov s obsahom furosemidu opísaných v literatúre, aká je očakávaná miera tejto odlišnosti a ako by táto odlišnosť mala spôsobovať konkrétne možné vážne riziko pre verejné zdravie.
- Záver výboru CHMP v súvislosti s odôvodnením opätovného preskúmania

Ako už bolo uvedené, v prílohe I smernice 2001/83/ES sa uvádza, že „neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek predložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný k výrobku, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.“

Usúdilo sa, že na to, aby bolo možné dať do súvislosti liek Furosemide Vitabalans s podobným liekom, je potrebný vedecky podložený prístup, napríklad dôkaz porovnateľných farmakokinetických vlastností.

Okrem toho sa tiež konštatuje, že podľa Usmernenia o vymedzení možného vážneho rizika pre verejné zdravie možno možné vážne riziko pre verejné zdravie vo vzťahu k určitému lieku považovať za existujúce, ak údaje predložené na podporu liečebnej účinnosti neposkytujú riadne odôvodnenie pre požiadavky účinnosti a/alebo klinické údaje o bezpečnosti neposkytujú adekvátnu podporu pre záver, že všetky možné bezpečnostné otázky sa náležite a adekvátne vyriešili.

Výbor CHMP je toho názoru, že žiadateľ adekvátne nepreukázal, že predložená publikovaná literatúra o furosemide platí priamo aj pre liek Furosemide Vitabalans.

Argument žiadateľa, že tradičné metódy výroby a široko používané pomocné látky stačia na preukázanie súvislosti lieku Furosemide Vitabalans a iných liekov s obsahom furosemidu, nemožno prijať. Bol vyjadrený súhlas s tým, že metóda výroby je dostatočne opísaná, ale rozsiahly proces výroby je len základom pre ďalšie skúmanie účinnosti a bezpečnosti lieku, ktorého sa týka žiadosť, takže ho nemožno prijať ako dôkaz ekvivalentnosti s povoleným liekom.

Žiadateľ takisto tvrdil, že vlastnosti rozpúšťania spolu s evidentnou farmaceutickou ekvivalentnosťou sú dôkazom súvislosti medzi liekom Furosemide Vitabalans a inými povolenými liekmi s obsahom furosemidu 40 mg. Ako už bolo uvedené, údaje získané *in vitro* preukazujúce podobnosť profilov rozpúšťania medzi liekom Furosemide Vitabalans a inými liekmi s obsahom furosemidu nie sú dôkazom toho, že biologická dostupnosť týchto liekov je podobná, a to najmä vzhľadom na to, že ide o liekovú látku triedy IV podľa systému BCS (nízka rozpustnosť, nízka priepustnosť).

Len na základe údajov z publikovanej literatúry nie je možné dospieť k záveru, že farmakokinetické parametre lieku Furosemide Vitabalans sú v rovnakom rozsahu ako iné uvedené tablety s obsahom furosemidu 40 mg. Nemožno vylúčiť, že biologická dostupnosť lieku, ktorého sa týka žiadosť, môže byť nižšia alebo vyššia ako biologická dostupnosť týchto liekov. Nie je preto možné dospieť k záveru, že účinnosť a bezpečnosť lieku Furosemide Vitabalans budú rovnaké ako v prípade liekov s obsahom furosemidu uvedených v predloženej literatúre.

Pre vysoko variabilné lieky, ako je aj liek, ktorého sa týka žiadosť, sa navyše považuje za nevyhnutné preskúmať farmakokinetické vlastnosti s cieľom vylúčiť akékoľvek iné možné odchýlky súvisiace s liekom. Nemožno totiž vylúčiť, že forma lieku, ktorej sa týka žiadosť, bude mať odlišné farmakokinetické vlastnosti ako lieky s obsahom furosemidu uvedené v predloženej literatúre.

Dokumentácia, ktorú predložil žiadateľ, neobsahovala žiadne klinické údaje získané *in vitro*, ktoré by preukazovali, že farmakokinetický profil lieku Furosemide Vitabalans je podobný ako v prípade liekov s obsahom furosemidu uvedených v predloženej literatúre. Výbor CHMP sa domnieva, že na to, aby bolo možné tvrdiť, že ide o rovnakú indikáciu, bolo potrebné preukázať porovnateľnosť biologickej dostupnosti medzi liekom, ktorého sa týka žiadosť, a liekom uvedeným v predloženej literatúre. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že účinnosť lieku Furosemide Vitabalans pri indikáciách, ktorých sa týka žiadosť, nebola preukázaná, čo predstavuje možné vážne riziko pre verejné zdravie.

- Ad hoc stretnutie odborníkov

Na žiadosť žiadateľa sa uskutočnilo *ad hoc* stretnutie odborníkov. *Ad hoc* skupina odborníkov usúdila, že publikovaná literatúra a údaje o rozpúšťaní, ktoré poskytol žiadateľ, nestačia na preukázanie bezpečnosti a účinnosti lieku Furosemide Vitabalans. Skupina usúdila, že na základe metód výroby či údajov o rozpúšťaní nemožno predpovedať, aké bude mať liek vlastnosti *in vivo*. Konštatovalo sa, že je nutné mať k dispozícii údaje získané *in vivo*, a to najmä v prípade lieku, ktorý má taký široký rozsah farmakokinetických hodnôt. Jedným z faktorov, ktoré ovplyvňujú farmakokinetickú variabilitu furosemidu, je práve proces absorpcie, ktorý závisí od vnútorných vlastností tohto lieku, teda od nízkej rozpustnosti a nízkej priepustnosti, ktoré sú spojené s neznámymi účinkami tejto formy lieku.

Argumenty žiadateľa, že neexistuje korelácia medzi absorbovaným množstvom furosemidu a diurézou a že formy s kontrolovaným uvoľňovaním a okamžitým uvoľňovaním spôsobujú takmer rovnakú diurézu, skupina nepovažovala za dostatočné na preukázanie bezpečnosti a účinnosti lieku Furosemide Vitabalans. Skupina ďalej usúdila, že existuje bezpečnostné riziko v súvislosti s uvedením lieku na trh pre túto indikáciu (zlyhanie srdca), pretože nebola preukázaná účinnosť lieku. Vzhľadom na predpokladanú vysokú variabilitu lieku spočíva hlavné riziko furosemidu v chýbajúcej účinnosti.

Na základe predložených bibliografických údajov zohľadnených spolu s farmaceutickými údajmi žiadateľ nepreukázal významnosť týchto údajov z hľadiska preukázania bezpečnosti a účinnosti lieku Furosemide Vitabalans.

Odôvodnenie zamietnutia

Na základe predložených bibliografických údajov zohľadnených spolu s ďalšou farmaceutickou dokumentáciou žiadateľ nepreukázal významnosť týchto údajov z hľadiska preukázania bezpečnosti a účinnosti lieku Furosemide Vitabalans a súvisiacich názvov.

Kedže

- výbor zvážil oznámenie o postúpení veci iniciovanom Estónskom podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES. Poľsko a Litva usúdili, že udelenie povolenia na uvedenie na trh predstavuje možné vážne riziko pre verejné zdravie,
- žiadateľ dostatočne nepreukázal, že potenciálne nižšie alebo vyššie vystavenie furosemidu neovplyvní účinnosť alebo bezpečnosť,
- poskytnuté údaje nepreukazujú, že liek Furosemide Vitabalans je podobný liekom opísaným v predloženej literatúre. Vzhľadom na túto neprítomnosť dôkazov výbor potvrdil opodstatnenosť obáv vyjadrených členskými štátmi v súvislosti s možným vážnym rizikom pre verejné zdravie,

výbor CHMP odporučil zamietnuť udelenie povolenia na uvedenie na trh pre liek Furosemide Vitabalans a súvisiace názvy (pozri prílohu I).