

Priloga II

Znanstveni zaključki in razlogi za zavrnitev, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Furosemide Vitabalans in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Furosemid je diuretik zanke, ki deluje vzdolž celotnega nefrona z izjemo distalnega mesta izmenjave. Furosemid ima dovoljenje za promet v EU že več kot 40 let.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Furosemide Vitabalans po decentraliziranem postopku je bila predložena v skladu s členom 10(a) Direktive 2001/83/ES, ki predstavlja vlogo na osnovi dobro uveljavljene rabe. Vloga za zdravilo Furosemide Vitabalans tako temelji na javno dostopnih bibliografskih podatkih, saj je mogoče nadomestiti rezultate predkliničnih in kliničnih preskušanj s podrobnimi sklici na objavljeno znanstveno literaturo (informacije, ki so v splošni rabi), če je mogoče dokazati, da so zdravilne učinkovine zdravila v dobro uveljavljeni medicinski uporabi v Skupnosti vsaj deset let, s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti.

Uporaba furosemida v klinični praksi je široka in v času decentraliziranega postopka so bili v podporo njegovi učinkovitosti ter varnosti predloženi številni objavljeni članki. Pregled predklinične dokumentacije se je nanašal na 29 objav do leta 2010, ki opisujejo študije farmakodinamike, splošne farmakologije, farmakokinetike in toksikologije. Klinični del dokumentacije se je nanašal na 77 objav do leta 2009, ki podpirajo učinek furosemida pri zdravljenju edema, povezanega s kongestivnim srčnim popuščanjem, cirozo jeter in boleznijo ledvic, vključno z nefrotskim sindromom in blago do zmerno hipertenzijo.

Del II.1.d) Priloge I Direktive 2001/83/ES navaja, da „morajo pregledi predklinične in/ali klinične dokumentacije pojasniti pomen vsakršnih predloženih podatkov, ki zadevajo drugačno zdravilo od zdravila, namenjenega za trženje. Presoditi je treba, ali je preučevano zdravilo mogoče obravnavati kot podobno zdravilu, za katerega je bila podana vloga za pridobitev dovoljenja za promet kljub obstoječim razlikam“.

V času decentraliziranega postopka sta bili Poljska in Litva mnenja, da bibliografskih podatkov o farmakokinetiki furosemida, ki so bili predstavljeni v dokumentaciji dovoljenja za promet, ni mogoče uporabiti za zdravilo Furosemide Vitabalans in jih je treba smatrati za nezadostne. Pomanjkanje podatkov v zvezi z biološko uporabnostjo zdravila bi lahko povzročilo nepredvidljive spremembe v farmakodinamičnem odzivu, neuspešnost zdravljenja in pojav toksičnih učinkov.

Decentralizirani postopek se je končal na 210. dan, ko je večina zadevnih držav članic soglašala z zaključki poročila o oceni referenčne države članice z izjemo Poljske in Litve, ki sta izrazili zaskrbljenost zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje (PSRPH). Zato je bil sprožen napotitveni postopek pri Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini CMD(h), predlagatelj pa je bil pozvan k utemeljitvi, da literatura, ki jo je predložil v podporo tej vlogi, velja za zdravilo, za katerega je vloga predložena, in dokaže, da potencialno manjša ali večja izpostavljenost furosemidu ne vpliva na učinkovitost in varnost uporabe zdravila Furosemide Vitabalans v primerjavi z izpostavljenostjo, ugotovljeno po dajanju uporabljenega zdravila v ključnih kliničnih študijah, opisanih v predloženi literaturi. Ker glavnega zadržka, ki sta ga izpostavili Poljska in Litva, ni bilo mogoče razrešiti v času napotitvenega postopka pri Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini, je bila zadeva napotena na odbor CHMP.

Z namenom prikaza pomena bibliografskih podatkov, ki so bili uporabljeni za podporo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Furosemide Vitabalans, je predlagatelj navedel:

- farmacevtske podatke

Predlagateljevega argumenta, da tradicionalne metode izdelave in pomožne snovi, ki jih široko uporabljajo v tabletah, ne povzročajo potencialno manjše ali večje izpostavljenosti furosemidu ob uporabi zdravila Furosemide Vitabalans (v primerjavi z izpostavljenostjo, ugotovljeno po dajanju drugih tablet s 40 mg furosemida), ni mogoče upoštevati kot zadostnega dokaza za povezavo zdravila, za katerega je vloga predložena, z drugimi oblikami furosemida, opisanimi v literaturi. Poleg tega je predlagatelj predložil niz profilov raztapljanja, ki primerjajo zdravilo Furosemide Vitabalans z devetimi drugimi tabletami s 40 mg furosemida. Rezultatov te študije, ki dokazuje, da je imelo zdravilo Furosemide Vitabalans podoben profil raztapljanja kot druge predstavljene oblike furosemida, odbor CHMP ni upošteval kot zadostnih za prikaz učinkovitosti in varnosti zdravila, za katerega predlagatelj predlaga vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom. Dejansko je furosemid zdravilna učinkovina z nizko topnostjo in majhno prepustnostjo (razred BCS IV), kar ne podpira ekstrapolacije na podlagi farmacevtskih podatkov. Potrebni bi bili dodatni podatki, da bi lahko predstavili pomen bibliografskih podatkov za prikaz varnosti in učinkovitosti zdravila Furosemide Vitabalans. Poleg tega podatki in vitro ne morejo biti edini dokaz, da klinični podatki iz predloženih študij veljajo za zdravilo Furosemide Vitabalans.

- farmakokinetične podatke

Kot odgovor odboru CHMP je predlagatelj nadalje navedel objavljene farmakokinetične podatke, ki predstavljajo farmakokinetične parametre tablet, podobnih zdravilu Furosemide Vitabalans, kot tudi drugačnih formulacij (npr. 20-miligramske tablete). Rezultati so pokazali, da je absorpcija furosemida zelo različna (vrednost AUC niha od 793,8 do 3953 ng*h/ml, vrednost Cmax od 283,6 do 2636 ng/ml, vrednosti ln Cmax pa so skoraj desetkratno različne).

Odbor CHMP je presodil, da širok razpon farmakokinetičnih vrednosti za različna zdravila s 40 mg furosemida dokazuje, da bodo farmakokinetični parametri zdravila Furosemide Vitabalans znotraj istega razpona. Farmakokinetični parametri, ki so na voljo v literaturi, niso zadostni za potrditev, da ima zdravilo Furosemide Vitabalans podobno biološko uporabnost. Ker je furosemid zelo spremenljiva sestavina, se je predložitev podatkov in vivo smatrala za potrebno zaradi karakterizacije farmakokinetike zdravila skupaj z utemeljitvijo, ki bi omogočila povezavo z objavljenimi podatki.

- klinične podatke

V podporo učinkovitosti in varnosti zdravila Furosemide Vitabalans je predlagatelj navedel le objavljene študije.

Študije v podporo varnosti furosemida (Dormans in sod.¹), ki jo je predložil predlagatelj, odbor CHMP ni upošteval za ustrezno, saj je bil v tej študiji furosemid uporabljan intravensko, zdravilo Furosemide Vitabalans pa je namenjeno za peroralno uporabo v obliki 40 mg tablet. Predlagateljevi argumenti, v katerih je navedel, da ni povezave med absorbirano količino furosemida in diurezo ter da imata oblika s kontroliranim sproščanjem in oblika s takojšnjim sproščanjem skoraj enako diurezo, niso bili upoštevani kot zadostni za dokaz učinkovitosti zdravila Furosemide Vitabalans. Zato podatki iz literature, ki jih je predložil predlagatelj v podporo varnosti in učinkovitosti furosemida, niso zagotovili zadostnih dokazov, da farmakokinetika zdravila Furosemide Vitabalans omogoča varno in učinkovito uporabo tega zdravila v odmerkih in indikacijah, za katere predlagatelj vlaga vlogo.

Splošni zaključek

¹ Dormans in sod. Diuretic efficacy of high dose furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease - an update (Diuretska učinkovitost farmakokinetike in farmakodinamike furosemida v velikih odmerkih na zdravje in boleznih – posodobitev). J Pharmacokineti Biopharm, 1989 Feb;17(1):1–46.

Na podlagi predloženih bibliografskih podatkov skupaj s farmacevtskimi podatki predlagatelj ni uspešno predstavil pomena teh podatkov za prikaz varnosti in učinkovitosti zdravila Furosemide Vitabalans.

Postopek ponovnega pregleda

Po sprejetju mnenja in priporočil odbora CHMP na srečanju Odbora oktobra 2012 je predlagatelj Vitabalans Oy 12. novembra prosil za ponovni pregled. Podrobne razloge za ponovni pregled je predlagatelj predložil 21. decembra 2012. Na zahtevo predlagatelja je bila 13. februarja sklicana ad-hoc seja strokovnjakov.

- Podrobni razlogi za ponovni pregled, ki jih je predložil predlagatelj

Predlagatelj je izrazil nestrinjanje z nekaterimi postopkovnimi vidiki postopka medsebojnega priznavanja, postopkom CMDh in napotitvenim postopkom v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES.

Upošteva se, da je CHMP znanstveni odbor in da kljub delovanju v pravnem okviru ne more razpravljati o konkretnih prednostih postopkovnih in pravnih vidikov administrativnih postopkov, opredeljenih z zakonodajo. Iz tega sledi, da postopkovni in pravni zadržki niso v pristojnosti odbora CHMP, zato se je ponovni pregled napotitvenega postopka v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES osredotočal samo na znanstvene točke, opredeljene v razlogih za ponovni pregled.

Predlagatelj je izrazil nestrinjanje z mnenjem CHMP in pri tem svoje znanstvene utemeljitve osredotočal na spodaj navedene točke, glede katerih predlagatelj meni, da niso bili predstavljeni zadostni dokazi ali utemeljitve, da bi razložili naslednje:

- kako bi zdravilo furosemid 40 mg, za katerega je vloga predložena, povzročilo potencialno resno tveganje za javno zdravje;
 - zakaj bi bili varnost in učinkovitost zdravila furosemid 40 mg, za katerega je vloga predložena, učinkovito drugačni od drugih zdravil s 40 mg furosemida;
 - zakaj in v kakšnem obsegu bi bili farmakokinetični parametri zdravila furosemid 40 mg, za katerega je vloga predložena, drugačni od farmakokinetičnih parametrov drugih izdelkov s furosemidom, opisanih v literaturi, in kako bi ta razlika povzročila konkretno potencialno resno tveganje za javno zdravje.
- Sklep odbora CHMP na osnovi ponovnega pregleda

Kot je navedeno zgoraj, Priloga I Direktive 2001/83/ES navaja, da morajo pregledi predklinične in/ali klinične dokumentacije pojasniti pomen vsakršnih predloženih podatkov, ki zadevajo drugačno zdravilo od zdravila, namenjenega za trženje. Presoditi je treba, ali je preučevano zdravilo mogoče obravnavati kot podobno zdravilu, za katerega je bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet kljub obstoječim razlikam.

Za povezavo zdravila Furosemide Vitabalans s podobnimi zdravili je potreben znanstveno veljaven pristop, kot na primer predstavitev primerljive farmakokinetike.

Prav tako je ugotovljeno, da je v skladu s smernico o potencialno resnih tveganjih za javno zdravje mogoče sklepati o potencialno resnem tveganju za javno zdravje v povezavi z določenim zdravilom samo, če predloženi podatki za podporo terapevtske učinkovitosti ne zagotavljajo ustrezne utemeljitve za zahteve o učinkovitosti in/ali če klinični varnostni podatki ne zagotavljajo ustrezne podpore za sklep, da so bila vsa potencialna vprašanja o varnosti ustrezno in primerno pojasnjena.

Odbor CHMP meni, da predlagatelj ni ustrezno predstavil, da je mogoče predloženo objavljeno literaturo o furosemidu neposredno uporabiti za zdravilo Furosemide Vitabalans.

Predlagateljevega argumenta, da tradicionalne metode izdelave in pomožne snovi, ki jih široko uporabljajo, zadostujejo za povezavo zdravila Furosemide Vitabalans z drugimi izdelki s furosemidom, ni mogoče sprejeti. Odbor se strinja, da je metoda izdelave ustrezno opisana, vendar je robusten postopek izdelave zgolj osnova za nadaljnje preiskave učinkovitosti in varnosti zdravila, za katerega je vloga predložena, in ga ni mogoče upoštevati kot dokaz enakovrednosti z odobrenim zdravilom.

Predlagatelj je prav tako trdil, da obnašanje pri raztapljanju skupaj z evidentno farmacevtsko enakovrednostjo dokazuje povezavo med zdravilom Furosemide Vitabalans z drugimi zdravili s 40 mg furosemida. Kot je bilo predhodno obravnavano, podatki *in vitro* za prikaz podobnosti profilov raztapljanja med zdravilom Furosemide Vitabalans z drugimi zdravili s furosemidom ne dokazujejo podobnosti biološke uporabnosti, zlasti z biofarmacevtskim zdravilom razreda IV (nizka topnost, nizka prepustnost).

Na osnovi podatkov iz objavljene literature ni mogoče sklepati, da bi bili farmakokinetični parametri zdravila Furosemide Vitabalans znotraj enakega območja kot druge omenjene tablete s 40 mg furosemida. Ni mogoče izključiti, da bo morda biološka uporabnost zdravila, za katerega je vloga predložena, manjša ali večja od biološke uporabnosti teh zdravil. Zato ni mogoče zaključiti, da bo učinkovitost in varnost zdravila Furosemide Vitabalans enaka kot pri drugih zdravilih s furosemidom, ki so vključena v predloženo literaturo.

Poleg tega je treba za zelo spremenljiva zdravila, kot je to zdravilo, za katero je vloga predložena, raziskati farmakokinetično obnašanje, da se izključijo vsakršne druge potencialne spremembe, povezane z zdravilom. Ni mogoče izključiti, da bi se oblika zdravila, za katerega je vloga predložena, v smislu farmakokinetike obnašala drugače kot zdravila s furosemidom, vključena v predloženo literaturo.

Dokumentacija, ki jo je predložil predlagatelj, ni vključevala kliničnih podatkov *in vivo*, ki bi lahko prikazali podobnost farmakokinetičnega profila zdravila Furosemide Vitabalans z zdravili s furosemidom, vključenimi v predloženo literaturo. Odbor CHMP meni, da bi bilo treba prikazati primerljivost biološke uporabnosti med zdravilom, za katerega je vloga predložena, in zdravilom, vključenim v predloženo literaturo, da bi lahko sklepali na enake indikacije. Zato je odbor CHMP zaključil, da učinkovitost zdravila Furosemide Vitabalans v indikacijah, za katere predlagatelj vlaga vlogo, ni bila prikazana, kar predstavlja potencialno resno tveganje za javno zdravje.

- Ad-hoc seja strokovnjakov

Na zahtevo predlagatelja je bila sklicana ad-hoc seja strokovnjakov. Ad-hoc skupina strokovnjakov je bila mnenja, da objavljena literatura in podatki o raztapljanju, ki jih je predložil predlagatelj, niso zadostni za dokaz varnosti in učinkovitosti zdravila Furosemide Vitabalans. Skupina je bila prav tako mnenja, da z metodami izdelave ali s podatki o raztapljanju ni mogoče predvideti obnašanja zdravila *in vivo*. Podatki *in vivo* so zlasti potrebni pri zdravilu, ki kaže tako širok razpon farmakokinetičnih vrednosti. Eden od dejavnikov, ki vpliva na spremenljivost farmakokinetike furosemida, je prav proces absorpcije, ki je odvisen od bistvenih lastnosti te snovi / nizke topnosti, nizke prepustnosti, povezane z neznanimi učinki te oblike. Predlagateljevih argumentov, da ni povezave med absorbirano količino furosemida in diurezo ter da imata oblika s kontroliranim sproščanjem in oblika s takojšnjim sproščanjem skoraj enako diurezo, skupina ni upoštevala kot zadostnih za dokaz o varnosti in učinkovitosti zdravila Furosemide Vitabalans. Skupina je bila tudi mnenja, da obstaja pri dajanju zdravila na trg za tovrstne indikacije (srčna odpoved) brez prikazane učinkovitosti varnostni zadržek.

Glede na predvideno veliko spremenljivost zdravila bi bilo glavno tveganje s furosemidom pomanjkanje učinkovitosti.

Na podlagi predloženih bibliografskih podatkov skupaj s farmacevtskimi podatki predlagatelj ni uspešno predstavil pomena teh podatkov za prikaz varnosti in učinkovitosti zdravila Furosemide Vitabalans.

Razlogi za zavrnitev

Na podlagi predloženih bibliografskih podatkov skupaj z dodatno farmacevtsko dokumentacijo predlagatelj ni uspešno predstavil pomena teh podatkov za prikaz varnosti in učinkovitosti zdravila Furosemide Vitabalans in povezanih imen.

Ker

- je Odbor upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožila Estonija skladno s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES ter sta Poljska in Litva presodili, da izdaja dovoljenja za promet predstavlja potencialno resno tveganje za javno zdravje;
- predlagatelj ni zadovoljivo prikazal, da potencialno manjša ali večja izpostavljenost furosemidu ne vpliva na učinkovitost ali varnost;
- predloženi podatki ne kažejo na to, da je zdravilo Furosemide Vitabalans podobno zdravilom, opisanim v predloženi literaturi. Zaradi tega pomanjkanja dokazov je Odbor ugotovil utemeljenost zadržkov, ki sta jih izpostavili državi članici glede potencialno resnega tveganja za javno zdravje.

Odbor CHMP je priporočil zavrnitev izdaje dovoljenja za promet z zdravilom Furosemide Vitabalans in povezanimi imeni (glejte Prilogo I).