

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslaget fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Furosemide Vitabalans og relaterede navne (se bilag I)

Furosemid er et loop-diuretikum, der virker i hele nefronets længde bortset fra det distale udvekslingsområde. Furosemid har været godkendt i EU i mere end 40 år.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse via den decentrale procedure for Furosemide Vitabalans blev indgivet i henhold til artikel 10, litra a), i direktiv 2001/83/EF, som vedrører en almindelig anerkendt anvendelse. Ansøgningen for Furosemide Vitabalans er derfor baseret på offentligt tilgængelige bibliografiske oplysninger, idet resultaterne af prækliniske og kliniske undersøgelser kan erstattes af en udførlig videnskabelig bibliografi (oplysninger, der er offentligt tilgængelige), hvis det kan påvises, at det aktive indholdsstof i et lægemiddel har haft almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område i Fællesskabet i mindst ti år og er effektivt og tilstrækkelig sikkert.

Furosemid har udbredt klinisk anvendelse, og under den decentrale procedure er der forelagt en række publikationer til støtte for dets virkning og sikkerhed. Den ikke-kliniske sammenfatning henviste til 29 publikationer op til år 2010 med beskrivelse af undersøgelser af farmakodynamik, generel farmakologi, farmakokinetik og toksikologi. Den kliniske del af dossieret henviste til 77 publikationer op til år 2009, som underbygger virkningen af furosemid til behandling af ødem ved kongestiv hjerterinsufficiens, levercirrose og nyresygdom, herunder nefrotisk syndrom, og let til moderat hypertension.

Del II.1., litra d), af bilag I til direktiv 2001/83/EF fastslår, at "de ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskelligt fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det produkt, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle."

Ved den decentrale procedure var Polen og Litauen af den opfattelse, at den bibliografiske oversigt over farmakokinetiske data for furosemid, der ledsager ansøgningen, ikke kan anvendes på Furosemide Vitabalans og bør anses for utilstrækkelig. De manglende data om produktets biotilgængelighed kan tænkes at medføre uforudsigelige afvigelser i den farmakodynamiske respons med behandlingssvigt eller toksiske effekter til følge.

Den decentrale procedure blev afsluttet på dag 210, hvor konklusionerne i referencemedlemsstatens vurderingsrapport fik tilslutning fra størstedelen af de berørte medlemsstater bortset fra Polen og Litauen, som rejste betænkelighed ved en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed (PSRPH). Dette medførte en indbringelse for CMD(h). Ansøgeren blev herunder anmodet om at begrunde, at den litteratur, der var forelagt til støtte for ansøgningen, kunne anvendes på det ansøgte produkt, og godtgøre, at virkningen og sikkerheden ikke ville berøres af en potentielt lavere eller højere eksponering for furosemid ved anvendelse af Furosemide Vitabalans end ved anvendelse af det produkt, der er anvendt i de kliniske hovedundersøgelser, som beskrives i den forelagte litteratur. Den betænkelighed, der blev rejst af Polen og Litauen, kunne ikke afklares ved indbringelsen for CMD(h), og sagen blev derfor indbragt for Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler.

For at påvise relevansen af den bibliografi, der anvendes til støtte for ansøgningen om Furosemide Vitabalans, henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til:

- Farmaceutiske data

Ansøgerens argumentation om, at traditionelle fremstillingsmetoder og sædvanligt anvendte tablet-hjælpestoffer udelukker muligheden for lavere eller højere eksponering for furosemid ved anvendelse

af Furosemide Vitabalans (end eksponeringen fra andre tabletter indeholdende 40 mg furosemid), anses ikke for tilstrækkelig evidens til at bygge bro mellem det ansøgte produkt og de i litteraturen beskrevne andre furosemidprodukter. Ansøgeren forelagde endvidere en sammenligning af opløselighedsprofiler for Furosemide Vitabalans og ni andre tabletter indeholdende furosemid, 40 mg. Det fremgår heraf, at Furosemide Vitabalans havde samme opløselighedsprofil som de andre omhandlede furosemidprodukter, men Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fandt ikke dette tilstrækkeligt som dokumentation af virkningen og sikkerheden af det ansøgte produkt. Furosemid har således lav opløselighed med lav permeabilitet (BCS klasse IV), hvilket ikke støtter en ekstrapolation på grundlag af farmaceutiske data. Det ville kræve supplerende data at underbygge relevansen af den bibliografiske oversigt til påvisning af sikkerheden og virkningen af Furosemide Vitabalans. Desuden kan in vitro-data ikke godtages som eneste bevis for, at de kliniske data fra de forelagte undersøgelser kan finde anvendelse på Furosemide Vitabalans.

- Farmakokinetiske data

Som svar på Udvalget for Humanmedicinske Lægemidlers spørgsmål henviste ansøgeren desuden til publicerede farmakokinetiske data for tabletformuleringer svarende til Furosemide Vitabalans samt andre formuleringer (f.eks. 20 mg tabletter). Resultaterne har vist meget forskellig absorption af furosemid (AUC-værdier fra 793,8 til 3 953 ng*h/ml, Cmax fra 283,6 til 2 636 ng/ml, en forskel i Cmax næsten svarende til en faktor 10).

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fandt, at de meget forskellige farmakokinetiske værdier for forskellige produkter indeholdende 40 mg furosemid ikke var bevis for, at de farmakokinetiske parametre for Furosemide Vitabalans vil ligge inden for samme område. De farmakokinetiske parametre i litteraturen giver ikke tilstrækkeligt grundlag for at hævde, at Furosemide Vitabalans vil have tilsvarende biotilgængelighed. På baggrund af, at furosemid har så forskellige egenskaber, blev det desuden anset for nødvendigt at forelægge in vivo-data til karakterisering af produktets farmakokinetik sammen med en begrundelse, der gør det muligt at bygge bro til de publicerede data.

- Kliniske data

Til underbygning af virkningen og sikkerheden af Furosemide Vitabalans henviste ansøgeren udelukkende til publicerede undersøgelser. Den undersøgelse, ansøgeren har forelagt til støtte for sikkerheden af furosemid (Dormans et al.¹), anså Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler ikke for relevant, da furosemid i undersøgelsen blev anvendt intravenøst, mens Furosemide Vitabalans påtænkes anvendt oralt som en 40 mg tablet. Ansøgerens argumentation om, at der ikke er korrelation mellem den absorberede mængde af furosemid og diuresen, og at formuleringer med kontrolleret udløsning og umiddelbar udløsning frembringer næsten samme diurese, blev ikke anset for tilstrækkelige til at bevise virkningen af Furosemide Vitabalans. Derfor er den bibliografiske oversigt, der er forelagt af ansøgeren til støtte for virkningen og sikkerheden af furosemid, ikke tilstrækkelig evidens for, at farmakokinetikken af Furosemide Vitabalans tillader sikker og virkningsfuld anvendelse ved den ansøgte dosering og de ansøgte indikationer.

Samlet konklusion

Ansøgeren har ikke godtgjort, at den forelagte bibliografiske oversigt kombineret med de farmaceutiske data er relevante for påvisning af sikkerheden og virkningen af Furosemide Vitabalans.

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

Forny et overve jelsesprocedure

Efter vedtagelsen af Udvalget for Humanmedicinske Lægemedlers udtalelse og anbefalinger på Udvalgets møde i oktober 2012 blev der den 12. november 2012 indgivet en anmodning om fornyet overvejelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, Vitabalans Oy. Den detaljerede begrundelse for fornyet overvejelse blev forelagt den 21. december 2012. På anmodning af ansøgeren blev der desuden den 13. februar 2013 afholdt et ad hoc-ekspertmøde.

- Ansøgerens detaljerede begrundelse for fornyet overvejelse

Ansøgeren gav udtryk for sin uenighed omkring visse proceduremæssige aspekter af den gensidige anerkendelsesprocedure, CMDh-proceduren og indbringelsesproceduren i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.

Det må imidlertid bemærkes, at Udvalget for Humanmedicinske Lægemedler er et videnskabeligt udvalg, som, skønt det arbejder inden for lovmæssige rammer, ikke kan drøfte den nærmere berettigelse af de proceduremæssige og retlige aspekter af de administrative procedurer, lovgivningen fastlægger. Proceduremæssige og retlige hensyn er således uden for Udvalgets beføjelser, hvorfor den fornyede overvejelse af indbringelsesproceduren i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF alene omfattede de videnskabelige punkter, der henvises til i begrundelsen for den fornyede overvejelse.

Ansøgeren gav udtryk for uenighed med Udvalget for Humanmedicinske Lægemedlers udtalelse og rettede sin videnskabelige begrundelse mod følgende punkter, som ifølge ansøgeren savner en forklaring i form af en klar begrundelse eller evidens:

- hvordan det ansøgte produkt indeholdende furosemid, 40 mg, ville medføre mulig alvorlig risiko for den offentlige sundhed
- hvorfor sikkerheden og virkningen er det ansøgte produkt indeholdende furosemid, 40 mg, reelt ville være anderledes end for andre produkter indeholdende furosemid, 40 mg
- hvorfor de farmakokinetiske parameter af det ansøgte produkt indeholdende furosemid, 40 mg, ville være forskellige fra de i litteraturen beskrevne farmakokinetiske parametre for andre furosemidprodukter, i hvilket omfang de måtte forventes at være forskellige, og hvordan en sådan forskel ville medføre en konkret alvorlig risiko for den offentlige sundhed.
- Udvalget for Humanmedicinske Lægemedlers konklusion vedrørende begrundelsen for fornyet overvejelse

Som tidligere nævnt fastslår bilag I til direktiv 2001/83/EF, at de ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskelligt fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det produkt, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.

Det blev anset for nødvendigt med en videnskabeligt begrundet tilgang, såsom påvisning af sammenlignelig farmakokinetik, for at bygge bro fra Furosemide Vitabalans til et lignende produkt.

Derudover bemærkes, at der i henhold til "Guideline on the Definition of a Potential Serious Risk to Public Health" kan antages at foreligge potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed i forbindelse med et givet lægemiddel, hvis de fremlagte data til støtte for den terapeutiske virkning ikke giver holdbar begrundelse for den påberåbte virkning, og/eller hvis de kliniske sikkerhedsdata ikke giver tilstrækkeligt grundlag for at konkludere, at alle potentielle sikkerhedsproblemer er løst på passende og tilstrækkelig måde.

Det er Udvalget for Humanmedicinske Lægemidlers opfattelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke tilfredsstillende har godtgjort, at den publicerede litteratur om furosemid kunne anvendes direkte på Furosemide Vitabalans .

Ansøgerens påstand om, at traditionelle fremstillingsmetoder samt hjælpestoffer med udbredt anvendelse er tilstrækkelige til at danne bro mellem Furosemide Vitabalans og andre furosemidprodukter, kan ikke godtages. Det vedgås, at fremstillingsmetoden er fyldestgørende beskrevet, men en pålidelig fremstillingsproces er kun grundlag for yderligere undersøgelser af virkningen og sikkerheden af det ansøgte produkt og kan ikke godtages som bevis for ækvivalens med et godkendt produkt.

Ansøgeren hævdede desuden, at opløselighedsegenskaberne sammen med åbenbar farmaceutisk ækvivalens danner bro mellem Furosemide Vitabalans og andre godkendte produkter indeholdende furosemid, 40 mg. Som tidligere omtalt udgør *in vitro*-data, der påviser lighed mellem opløselighedsprofilen af Furosemide Vitabalans og af andre furosemidprodukter, ikke et bevis for, at produkterne har samme biotilgængelighed, navnlig for et lægemiddelstof tilhørende BCS klasse IV (lav opløselighed, lav permeabilitet).

Litteraturdata alene giver ikke grundlag for at konkludere, at de farmakokinetiske parametre af Furosemide Vitabalans vil ligge inden for samme område som de andre tabletter indeholdende furosemid, 40 mg, som der henvises til. Det kan ikke udelukkes at biotilgængeligheden af det ansøgte produkt er mindre eller større end biotilgængeligheden af disse produkter. Det kan derfor ikke konkluderes, at Furosemide Vitabalans vil have samme virkning og sikkerhed som de furosemidprodukter, der er omhandlet i den forelagte litteratur.

I tilfælde af stærkt varierende lægemiddelstoffer som i det ansøgte produkt anses det også for nødvendigt at undersøge de farmakokinetiske egenskaber for at udelukke alle andre potentielle produktrelaterede forskelle. Det kan nemlig ikke udelukkes, at formuleringen af det ansøgte produkt vil have andre farmakokinetiske egenskaber end de furosemidprodukter, der er omhandlet i den forelagte litteratur.

Det af ansøgeren forelagte dossier indeholdt ingen *in vivo* kliniske data til godtgørelse af, at den farmakokinetiske profil af Furosemide Vitabalans svarer til de furosemidprodukter, der er omhandlet i den forelagte litteratur. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler er af den opfattelse, at der skal være påvist sammenlignelig biotilgængelighed af det ansøgte produkt og et produkt omhandlet i den forelagte litteratur, for at der kan påberåbes samme indikation. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler konkluderede derfor, at virkningen af Furosemide Vitabalans ikke er påvist ved de ansøgte indikationer, og at dette udgør en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed.

- Ad hoc-ekspertmøde

På anmodning af ansøgeren afholdtes et ad hoc-ekspertmøde. Ad hoc-ekspertgruppen fandt, at den publicerede litteratur og de opløsningsdata, der var fremlagt af ansøgeren, ikke var tilstrækkelige til at godtgøre sikkerheden og virkningen af Furosemide Vitabalans. Gruppens opfattelse var, at fremstillingsmetoder eller opløselighedsdata ikke kan bruges til forudsigelse af, hvordan produktet vil opføre sig *in vivo*. Det blev anset for nødvendigt med *in vivo*-data, navnlig for et lægemiddelstof med så stærkt varierende farmakokinetiske værdier. En faktor med betydning for den farmakokinetiske variabilitet af furosemid er netop absorptionsprocessen, der afhænger af dette stofs iboende egenskaber i form af lav opløselighed og lav permeabilitet i forbindelse med ukendte effekter fra formuleringen. Ansøgeren gjorde gældende, at der ikke er korrelation mellem den absorberede mængde af furosemid og diuresen, og at formuleringer med kontrolleret udløsning og umiddelbar udløsning frembringer næsten samme diurese. Dette anså gruppen imidlertid ikke for tilstrækkeligt til at godtgøre sikkerheden og virkningen af Furosemide Vitabalans. Gruppen fandt det desuden sikkerhedsmæssigt betænkeligt at

bringe et produkt på markedet til en sådan indikation (hjertesvigt), når virkningen ikke er godtgjort. I betragtning af den forventelige høje variabilitet af produktet ville hovedrisikoen med furosemid være manglende virkning.

Ansøgeren har ikke godtgjort, at den forelagte bibliografiske oversigt kombineret med de farmaceutiske data er relevante for påvisning af sikkerheden og virkningen af Furosemide Vitabalans.

Begrundelse for afslaget

Ansøgeren har ikke godtgjort, at den forelagte bibliografiske oversigt kombineret med de supplerende farmaceutiske data er relevante for påvisning af sikkerheden og virkningen af Furosemide Vitabalans og relaterede navne.

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt af Estland i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF. Polen og Litauen fandt, at udstedelse af markedsføringstilladelsen udgør en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed,
- ansøgeren har ikke tilfredsstillende godtgjort, at en potentielt lavere eller højere eksponering for furosemid vil være uden betydning for virkningen eller sikkerheden,
- de forelagte data viser ikke, at Furosemide Vitabalans svarer til de produkter, der er anvendt i den forelagte bibliografiske oversigt. På baggrund af disse manglende beviser fandt udvalget det berettiget, at medlemsstaterne har rejst betænkelighed ved den potentielle alvorlige risiko for den offentlige sundhed,

anbefalede Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler afslag på ansøgningen om udstedelse af markedsføringstilladelse for Furosemide Vitabalans og relaterede navne (se bilag I).