

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Furosemide Vitabalans und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Furosemid ist ein Schleifendiuretikum, das entlang des gesamten Nephrons, mit Ausnahme des distalen Tubulus, wirkt. Furosemid ist in der EU seit mehr als 40 Jahren zugelassen.

Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen im dezentralisierten Verfahren für Furosemide Vitabalans wurde gemäß Artikel 10(a) der Richtlinie 2001/83/EG als Antrag für einen allgemein medizinisch verwendeten Wirkstoff gestellt. Der Antrag für Furosemide Vitabalans stützt sich daher auf öffentlich zugängliche bibliografische Daten, da es möglich ist, die Ergebnisse präklinischer und klinischer Prüfungen durch detaillierte Verweise auf wissenschaftliche Veröffentlichungen (jedermann zugängliche Informationen) zu ersetzen, wenn nachgewiesen werden kann, dass die Wirkstoffe eines Arzneimittels seit mindestens 10 Jahren in der Gemeinschaft allgemein medizinisch verwendet werden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen ausreichenden Grad an Sicherheit aufweisen.

Die Anwendung von Furosemid ist in der klinischen Praxis weit verbreitet, und während des dezentralisierten Verfahrens wurde eine Vielzahl von publizierten Artikeln vorgelegt, die seine Wirksamkeit und Sicherheit belegen. In der Übersicht über nicht klinische Arbeiten wurde auf 29 Veröffentlichungen bis zum Jahr 2010 verwiesen, in denen Untersuchungen zur Pharmakodynamik, zur allgemeinen Pharmakologie, zur Pharmakokinetik und zur Toxikologie beschrieben sind. Im klinischen Teil des Dossiers wurde auf 77 Veröffentlichungen bis 2009 verwiesen, die die Wirksamkeit von Furosemid bei der Behandlung von Ödemen in Zusammenhang mit kongestivem Herzversagen, Leberzirrhose und Nierenerkrankung, einschließlich des nephrotischen Syndroms, sowie von mildem bis moderatem Bluthochdruck belegen.

In Teil II.1.d) des Anhangs I von Richtlinie 2001/83/EG wird festgestellt, dass „aus der präklinischen und/oder klinischen Übersicht hervorgehen muss, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes Arzneimittel als das in Verkehr zu bringende betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das geprüfte Arzneimittel ungeachtet der bestehenden Unterschiede als demjenigen Arzneimittel gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde.“

Während des dezentralisierten Verfahrens waren Polen und Litauen der Auffassung, dass die bibliografischen Daten zur Pharmakokinetik von Furosemid, die mit dem Dossier für den Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht wurden, nicht auf Furosemide Vitabalans angewendet werden können und als unzureichend anzusehen seien. Da Daten zur Bioverfügbarkeit des Arzneimittels fehlen, könnten unvorhersehbare Unterschiede im Hinblick auf pharmakodynamische Reaktionen und Therapieversagen sowie das Auftreten von toxischen Effekten auftreten.

Das dezentralisierte Verfahren wurde am Tag 210 abgeschlossen, wobei die meisten der betroffenen Mitgliedstaaten den Schlussfolgerungen im Beurteilungsbericht des Referenzmitgliedstaates zustimmten, mit Ausnahme von Polen und Litauen, die Bedenken wegen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit erhoben. Daher wurde eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel [CMD(h)] eingeleitet und der Antragsteller wurde aufgefordert zu begründen, inwiefern die zur Stützung dieses Antrags vorgelegte Literatur auf das Arzneimittel, für das der Antrag gestellt wurde, anwendbar ist, und nachzuweisen, dass die möglicherweise höhere oder niedrigere Exposition gegenüber Furosemid bei Anwendung von Furosemide Vitabalans im Vergleich zur Exposition bei Anwendung des Produkts, das bei den in der eingereichten Literatur beschriebenen Zulassungsstudien verwendet worden war, die Wirksamkeit und Sicherheit nicht beeinflusst. Die von

Polen und Litauen erhobenen wesentlichen Bedenken konnten während der Befassung durch die CMD(h) nicht zerstreut werden, weshalb die Angelegenheit an den CHMP weitergeleitet wurde.

Um die Relevanz der zur Stützung des Antrags für Furosemide Vitabalans eingereichten bibliografischen Daten darzulegen, bezog sich der Antragsteller auf folgende Daten:

- Pharmazeutische Daten

Das Argument des Antragstellers, dass bei der Herstellung von Furosemide Vitabalans herkömmliche Verfahren sowie Hilfsstoffe verwendet werden, die bei Formulierungen von Tabletten auch allgemein zum Einsatz kommen, und dass es daher bei Anwendung von Furosemide Vitabalans (im Vergleich zu anderen 40-mg-Furosemidtabletten) nicht zu einer höheren oder niedrigeren Exposition gegenüber Furosemid kommen sollte, kann nicht als hinreichend angesehen werden, eine Verbindung zwischen dem beantragten Arzneimittel und anderen, in der Literatur beschriebenen Furosemidpräparaten herzustellen. Des Weiteren legte der Antragsteller einen Satz von Freisetzungsprofilen zum Vergleich von Furosemide Vitabalans mit neun anderen 40-mg-Furosemidtabletten vor. Die Ergebnisse dieser Untersuchung, die zeigen, dass Furosemide Vitabalans ein ähnliches Freisetzungsprofil aufweist wie die anderen untersuchten Furosemidpräparate, wurden vom CHMP nicht als ausreichend erachtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit des beantragten Arzneimittels zu belegen. Furosemid ist ein Wirkstoff mit geringer Löslichkeit und geringer Permeabilität (BCS-Klasse IV), bei dem eine Extrapolation auf der Grundlage pharmazeutischer Daten nicht gerechtfertigt ist. Es sind zusätzliche Daten erforderlich, um die Relevanz der bibliografischen Daten zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Furosemide Vitabalans zu belegen. Darüber hinaus können In-vitro-Daten nicht als alleiniger Beweis dafür dienen, dass die klinischen Daten aus den vorgelegten Studien auf Furosemide Vitabalans angewendet werden können.

- Pharmakokinetische Daten

Bei seiner Antwort an den CHMP bezog sich der Antragsteller des Weiteren auf publizierte Daten zur Pharmakokinetik und präsentierte pharmakokinetische Parameter von Tablettenformulierungen, die Furosemide Vitabalans ähnlich sind bzw. sich von ihm unterscheiden (z. B. 20-mg-Tabletten). Die Ergebnisse zeigen, dass die Resorption von Furosemid stark variiert (AUC-Werte von 793,8 bis 3953 ng*h/ml, C_{max}-Werte von 283,6 bis 2636 ng/ml und In-C_{max}-Werte, die sich fast um den Faktor 10 unterscheiden).

Der CHMP war der Auffassung, dass das Vorliegen eines breiten Bereichs pharmakokinetischer Werte für verschiedene 40-mg-Furosemidpräparate nicht als Beweis dafür dienen kann, dass die pharmakokinetischen Parameter von Furosemide Vitabalans ebenfalls innerhalb dieses Bereichs liegen werden. Die in der Literatur verfügbaren pharmakokinetischen Parameter reichen nicht aus, zu behaupten, Furosemide Vitabalans weise eine ähnliche Bioverfügbarkeit auf. Darüber hinaus wurde in Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei Furosemid um eine Verbindung mit hochvariablen Eigenschaften handelt, die Vorlage von In-vivo-Daten zur Charakterisierung der Pharmakokinetik des Arzneimittels als notwendig erachtet, zusammen mit einer Begründung, die eine Überbrückung zu den publizierten Daten erlaubt.

- Klinische Daten

Der Antragsteller bezog sich zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Furosemide Vitabalans ausschließlich auf publizierte Studien. Die vom Antragsteller zum Beleg der Sicherheit von Furosemid vorgelegte Studie (Dormans et al.¹) wurde vom CHMP nicht als relevant angesehen, da Furosemid in dieser Studie intravenös verabreicht wurde, Furosemide Vitabalans jedoch für die orale Anwendung in

¹ Dormans et al. Diuretische Wirkung von hoch dosiertem Furosemid, Pharmakokinetik und Pharmakokinetik bei Gesundheit und Krankheit - eine Aktualisierung. J Pharmacokineti Biopharm, 1989 Feb;17(1):1-46

Form einer 40-mg-Tablette vorgesehen ist. Das Argument des Antragstellers, dass es zwischen der resorbierten Menge an Furosemid und dem Ausmaß des diuretischen Effekts keine Korrelation gebe und dass Retardformulierungen und Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung eine nahezu gleich starke Diurese hervorrufen, wurde nicht als ausreichend angesehen, die Wirksamkeit von Furosemide Vitabalans zu belegen. Die vom Antragsteller zum Beleg der Sicherheit und Wirksamkeit von Furosemid vorgelegten Literaturdaten erbrachten daher keinen ausreichenden Nachweis dafür, dass die Pharmakokinetik von Furosemide Vitabalans seine sichere und wirksame Anwendung in der beantragten Dosierung sowie den beantragten Indikationen erlaubt.

Schlussfolgerung

Auf der Grundlage der vorgelegten bibliografischen Daten sowie der pharmazeutischen Daten kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Antragsteller die Relevanz dieser Daten als Beleg für die Sicherheit und Wirksamkeit von Furosemide Vitabalans nicht hat nachweisen können.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme des Gutachtens und der Empfehlungen des CHMP während der Sitzung des CHMP im Oktober 2012 wurde vom Antragsteller Vitabalans Oy am 12. November 2012 ein Überprüfungsverfahren angefordert. Die detaillierten Begründungen für das Überprüfungsverfahren sind am 21. Dezember 2012 eingegangen. Auf Ersuchen des Antragstellers wurde am 13. Februar 2013 ein Ad-hoc-Expertentreffen abgehalten.

- Vom Antragsteller eingereichte detaillierte Begründungen für das Überprüfungsverfahren

Der Antragsteller brachte zum Ausdruck, mit einigen verfahrenstechnischen Aspekten des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung, des Verfahrens der CMD(h) und des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG nicht einverstanden zu sein.

Allerdings wird festgestellt, dass der CHMP ein wissenschaftlicher Ausschuss ist und daher, solange er sich im rechtlichen Rahmen bewegt, die spezifischen Vorzüge verfahrenstechnischer und rechtlicher Aspekte von Verwaltungsverfahren, die im Recht verankert sind, nicht diskutieren kann. Dementsprechend befinden sich verfahrenstechnische und rechtliche Betrachtungen außerhalb des Aufgabenbereichs des CHMP. Daher konzentrierte sich das Überprüfungsverfahren des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG nur auf die wissenschaftlichen Punkte, die in den Begründungen für das Überprüfungsverfahren behandelt werden.

Der Antragsteller brachte zum Ausdruck, mit dem Gutachten des CHMP nicht einverstanden zu sein, wobei er sich in seinen wissenschaftlichen Begründungen auf die folgenden Punkte konzentrierte, bei denen er argumentierte, dass keine klare Rechtfertigung oder kein klarer Beleg vorgelegt worden war, um zu erklären:

- inwiefern das beantragte Furosemid-40-mg-Präparat eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen würde
- warum die Sicherheit und Wirksamkeit des beantragten Furosemid-40-mg-Präparats tatsächlich anders als bei anderen Furosemid-40-mg-Präparaten sein sollte
- warum die pharmakokinetischen Parameter des beantragten Furosemid-40-mg-Präparats anders als die pharmakokinetischen Parameter anderer Furosemid-40-mg-Präparate, die in der Literatur beschrieben werden, sein sollten und inwieweit man erwartet, dass sie anders sind, und wie dieser Unterschied zu einer konkreten potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit führen würde.

- Schlussfolgerung des CHMP bezüglich der Begründungen für das Überprüfungsverfahren

Wie bereits erwähnt, wird in Anhang I von Richtlinie 2001/83/EG festgestellt, dass aus der präklinischen und/oder klinischen Übersicht hervorgehen muss, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes Arzneimittel als das in Verkehr zu bringende betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das geprüfte Arzneimittel ungeachtet der bestehenden Unterschiede als denjenigen Arzneimitteln gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde.

Ein wissenschaftlich gültiger Ansatz, wie etwa der Nachweis einer vergleichbaren Pharmakokinetik, wurde als notwendig erachtet, um eine Verbindung zwischen Furosemide Vitabalans und einem ähnlichen Arzneimittel herzustellen.

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit in Bezug auf ein bestimmtes Arzneimittel gemäß den Leitlinien zur Definition einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit als gegeben betrachtet werden kann, wenn die eingereichten Daten zum Beleg der therapeutischen Wirksamkeit keine solide Begründung für die Behauptungen bezüglich der Wirksamkeit liefern und/oder die klinischen Sicherheitsdaten keine angemessene Stützung der Schlussfolgerung, dass alle potenziellen Sicherheitsbedenken angemessen und adäquat dargelegt wurden, bilden.

Der CHMP ist der Meinung, dass der Antragsteller nicht adäquat nachgewiesen hat, dass die eingereichte veröffentlichte Literatur zu Furosemid direkt auf Furosemide Vitabalans anwendbar ist.

Das Argument des Antragstellers, es sei hinreichend, dass bei der Herstellung herkömmliche Verfahren sowie Hilfsstoffe verwendet werden, die weithin zum Einsatz kommen, um eine Verbindung zwischen Furosemide Vitabalans und anderen Furosemidpräparaten herzustellen, kann nicht akzeptiert werden. Es besteht Einigkeit darüber, dass die Herstellungsmethode adäquat beschrieben worden ist, ein tragfähiges Herstellungsverfahren jedoch nur eine Grundlage für weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit des beantragten Arzneimittels ist und nicht als Beleg für die Äquivalenz mit einem zugelassenen Arzneimittel akzeptiert werden kann.

Der Antragsteller argumentierte außerdem, dass das Freisetzungsprofil zusammen mit offenkundiger pharmazeutischer Äquivalenz eine Verbindung zwischen Furosemide Vitabalans und anderen zugelassenen Furosemid-40-mg-Präparaten nachweise. Wie bereits zuvor erläutert, belegen *In-vitro*-Daten, welche eine Ähnlichkeit der Freisetzungsprofile zwischen Furosemide Vitabalans und anderen zugelassenen Furosemid enthaltenden Arzneimitteln nachweist, nicht, dass die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel ähnlich ist, insbesondere bei einem Arzneimittel der BCS-Klasse IV (geringe Löslichkeit und geringe Permeabilität).

Nur basierend auf Daten aus Veröffentlichungen ist es nicht möglich zu schlussfolgern, dass die pharmakokinetischen Parameter von Furosemide Vitabalans im gleichen Bereich wie jene anderer Furosemid-40-mg-Tabletten, auf die verwiesen wird, liegen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bioverfügbarkeit des beantragten Arzneimittels niedriger oder höher als die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel ist. Daher ist es nicht möglich zu schlussfolgern, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Furosemide Vitabalans denen der Furosemid enthaltenden Arzneimittel in der eingereichten Literatur gleich sind.

Darüber hinaus gilt es bei stark variierenden Arzneimitteln, wie es bei dem beantragten Arzneimittel der Fall ist, als notwendig, das pharmakokinetische Verhalten zu untersuchen, um jegliche anderen potenziellen arzneimittelbedingten Variationen auszuschließen. In der Tat kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Formulierung des beantragten Arzneimittels bezüglich der Pharmakokinetik anders als die Furosemid enthaltenden Arzneimittel in der eingereichten Literatur verhält.

Das vom Antragsteller eingereichte Dossier enthielt keine klinischen *In-vivo*-Daten, die nachweisen, dass das pharmakokinetische Profil von Furosemide Vitabalans jenem der Furosemid enthaltenden Arzneimittel in der eingereichten Literatur ähnlich ist. Der CHMP ist der Meinung, dass die Vergleichbarkeit der Bioverfügbarkeit zwischen dem beantragten Arzneimittel und einem in der eingereichten Literatur enthaltenen Arzneimittel hätte gezeigt werden müssen, um das gleiche Anwendungsgebiet beanspruchen zu können. Daher schlussfolgerte der CHMP, dass die Wirksamkeit von Furosemide Vitabalans in den beantragten Anwendungsgebieten nicht nachgewiesen wurde und dies eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.

- Ad-hoc-Expertentreffen

Auf Ersuchen des Antragstellers wurde ein Ad-hoc-Expertentreffen abgehalten. Die Ad-hoc-Expertengruppe war der Ansicht, dass die veröffentlichte Literatur und die Daten zur Freisetzung, die vom Antragsteller eingereicht wurden, nicht hinreichend sind, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Furosemide Vitabalans nachzuweisen. Die Gruppe war der Ansicht, dass die Herstellungsmethoden bzw. die Daten zur Freisetzung keine Voraussage zulassen, wie sich das Arzneimittel *in vivo* verhält. Man erachtete *In-vivo*-Daten als notwendig, insbesondere bei einem Arzneimittel, das einen solch breiten Bereich pharmakokinetischer Werte aufweist. Einer der Faktoren, welche die pharmakokinetische Variabilität von Furosemid beeinflussen, ist der Resorptionsprozess, der von den intrinsischen Eigenschaften dieser Substanz/der geringen Löslichkeit und geringen Permeabilität im Zusammenhang mit unbekanntem Wirkungen der Formulierung abhängt. Das Argument des Antragstellers, dass es zwischen der resorbierten Menge an Furosemid und dem Ausmaß des diuretischen Effekts keine Korrelation gebe und Retardformulierungen und Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung eine nahezu gleich starke Diurese hervorrufen, wurde von der Gruppe nicht als ausreichend angesehen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Furosemide Vitabalans zu belegen. Darüber hinaus war die Gruppe der Ansicht, dass Sicherheitsbedenken aufkommen, wenn ein Arzneimittel für ein derartiges Anwendungsgebiet (Herzinsuffizienz) auf den Markt gebracht werden würde, wenn die Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist. Unter Berücksichtigung der vorhersehbaren hohen Variabilität des Arzneimittels wäre das Hauptrisiko bei Furosemid ein Ausbleiben der Wirksamkeit.

Auf der Grundlage der vorgelegten bibliografischen Daten sowie der pharmazeutischen Daten kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Antragsteller die Relevanz dieser Daten als Beleg für die Sicherheit und Wirksamkeit von Furosemide Vitabalans nicht hat nachweisen können.

Begründung für die Versagung

Auf der Grundlage der vorgelegten bibliografischen Daten sowie der zusätzlichen pharmazeutischen Dokumentation kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Antragsteller die Relevanz dieser Daten als Beleg für die Sicherheit und Wirksamkeit von Furosemide Vitabalans und zugehörigen Bezeichnungen nicht hat nachweisen können.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat die Mitteilung über die von Estland eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG erwogen. Polen und Litauen waren der Ansicht, dass die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.
- Der Antragsteller hat nicht ausreichend nachgewiesen, dass eine möglicherweise höhere oder niedrigere Exposition gegenüber Furosemid die Wirksamkeit oder Sicherheit nicht beeinflussen würde.

- Die vorgelegten Daten zeigen nicht, dass Furosemide Vitabalans mit den in der eingereichten Literatur beschriebenen Arzneimitteln vergleichbar ist. In Anbetracht dieses Mangels an Belegen befand der CHMP die von den Mitgliedstaaten erhobenen Bedenken hinsichtlich einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit für berechtigt –

Der CHMP empfahl daher die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Furosemide Vitabalans und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I).