

Liite II

***Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
hakemuksen epäämiselle***

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Furosemide Vitabalans ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Furosemidi on loop-diureetti, joka vaikuttaa koko nefronin alueella distaalista vaihto-osaa lukuun ottamatta. Furosemidi on hyväksytty Euroopan unionissa yli 40 vuotta sitten.

Furosemide Vitabalansin myyntilupahakemus hajautetussa menettelyssä tehtiin direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan a kohdan perusteella; kyse on siis vakiintuneeseen käyttöön perustuvasta hakemuksesta. Furosemide Vitabalansin myyntilupahakemus perustuu näin ollen julkisesti saatavilla oleviin bibliografisiin tietoihin, koska prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulokset voidaan korvata tarkoilla viittauksilla julkaistuun tieteelliseen kirjallisuuteen (julkisesti saatavilla oleviin tietoihin), mikäli voidaan osoittaa, että lääkevalmisteen vaikuttavien aineiden käyttö lääketieteessä on ollut vakiintunutta yhteisössä vähintään 10 vuoden ajan ja että lääkkeen teho on todistettu ja että se on riittävän turvallinen.

Furosemidia hyödynnetään laajalti kliinisessä käytännössä, ja hajautetun menettelyn aikana toimitettiin lukuisia sen tehoa ja turvallisuutta tukevia artikkeleita. Ei-kliinisessä katsauksessa viitattiin 29 julkaisuun vuoteen 2010 saakka. Näissä julkaisuissa kuvattiin farmakodynaamisia, yleisfarmakologisia, farmakokineettisiä ja toksikologisia tutkimuksia. Aineiston kliinisessä osassa viitattiin 77 julkaisuun vuoteen 2009 saakka. Nämä julkaisut tukivat furosemidin vaikutusta sydämen vajaatoimintaan liittyvän turvotuksen, maksakirroosin ja munuaissairauden sekä nefroottisen oireyhtymän sekä lievän tai keskivaikean verenpainetaudin hoidossa.

Direktiivin 2001/83/EY liitteessä I olevan II osan 1 kohdan d alakohdassa todetaan seuraavaa: "Ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu markkinoille saattamista koskeva lupa valmisteiden eroista huolimatta."

Hajautetun menettelyn aikana Puola ja Liettua katsoivat, ettei myyntilupahakemusaineistossa esitettyjä bibliografisia tietoja furosemidin farmakokinetiikasta voida soveltaa Furosemide Vitabalansiin, eikä niitä tulisi pitää riittävinä. Koska valmisteen biologisesta hyötysuudesta ei ollut tietoja, farmakodynaamisessa vasteessa voi ilmetä ennakoimattomia muutoksia, hoito voi epäonnistua ja myös myrkyllisiä vaikutuksia voi esiintyä.

Hajautettu menettely keskeytettiin päivänä 210, jolloin useimmat asianosaiset jäsenvaltiot olivat hyväksyneet viitejäsenvaltion arviointiraportin lukuun ottamatta Puolaa ja Liettuaa, jotka toivat esiin mahdollisen kansanterveydellisen riskin. Tämän jälkeen aloitettiin CMD(h)-menettely, ja hakijaa pyydettiin toimittamaan perusteluja sille, että hakemuksen tueksi toimitettua kirjallisuutta voitiin soveltaa hakemuksessa mainittuun valmisteeseen, ja osoittamaan, että Furosemide Vitabalansin käyttämisestä aiheutuva mahdollinen suurempi tai pienempi altistuminen furosemidille ei vaikuta tehoon tai turvallisuuteen verrattuna keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa (joihin viitattiin toimitetussa kirjallisuudessa) kuvatus valmisteeseen käyttämisestä aiheutuvaan altistumiseen. Puolan ja Liettuan esiin tuomaa keskeistä huolenaihetta ei saatu ratkaistua CMD(h)-menettelyssä, joten asia siirrettiin lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi.

Osoittaakseen, että Furosemide Vitabalansin myyntilupahakemuksen tueksi toimitetut bibliografiset tiedot ovat asianmukaisia, hakija viittasi seuraaviin tietoihin:

- Farmaseuttiset tiedot

Hakijan argumenttia siitä, että perinteiset valmistusmenetelmät sekä tablettivalmisteissa laajalti käytetyt apuaineet eivät aiheuta mahdollista pienempää tai suurempaa altistumista furosemidille Furosemide Vitabalansia käytettäessä (verrattuna muista 40 mg:n furosemiditableteista aiheutuvaan altistumiseen), ei voida pitää riittävänä osoituksena siitä, että hakemuksen kohteena ollut valmiste ja muut kirjallisuudessa kuvatut furosemidivalmisteet voitaisiin rinnastaa toisiinsa. Lisäksi hakija toimitti joukon liukenemisprofiileja, joissa Furosemide Vitabalansia verrattiin yhdeksään muuhun 40 mg:n furosemiditablettiin. Tämän tutkimuksen tulosten mukaan Furosemide Vitabalansin liukenemisprofiili on samanlainen kuin muiden tutkittujen furosemidivalmisteiden, mutta lääkevalmistekomitea ei pitänyt näitä tuloksia riittävinä hakemuksen kohteena olleen valmisteen tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi. Furosemidi on vaikuttava aine, jonka liukoisuus on huono ja joka kulkeutuu huonosti solukalvon läpi (BCS-luokka IV). Tämä ei tue farmaseuttisiin tietoihin perustuvaa ekstrapolointia. Bibliografisten tietojen asianmukaisuuden tukemiseksi tarvitaan siis lisää tietoa, jotta Furosemide Vitabalansin turvallisuus ja teho voidaan osoittaa. Myöskään *in vitro* -tietoja ei voida pitää ainoana osoituksena siitä, että toimitetuista tutkimuksista peräisin olevia kliinisiä tietoja voidaan soveltaa Furosemide Vitabalansiin.

- Farmakokineettiset tiedot

Lääkevalmistekomitealle toimittamassaan vastauksessa hakija viittasi edelleen julkaistuihin farmakokineettisiin tietoihin, joissa esitetään farmakokineettisiä parametreja Furosemide Vitabalansiin nähden samanlaisista ja erilaisista tablettivalmisteista (esimerkiksi 20 mg:n tablettista jne.). Tulokset osoittavat, että furosemidin imeytyminen vaihtelee suuresti (AUC-arvo vaihtelee välillä 793,8–3 953 ng·h/ml, C_{max}-arvo vaihtelee välillä 283,6–2 636 ng/m, ja ln C_{max} -arvojen välinen ero on liki kymmenkertainen).

Lääkevalmistekomitea katsoi, että erilaisten 40 mg:n furosemidivalmisteiden farmakokineettisten arvojen suuri vaihteluväli ei osoita, että Furosemide Vitabalansin farmakokineettiset parametrit sijoittuvat sen rajoihin. Kirjallisuudesta saatavat farmakokineettiset parametrit eivät ole riittäviä sen väitteen tukemiseksi, että Furosemide Vitabalansin biologinen hyötyosuus olisi samanlainen. Koska furosemidi on erittäin muuntuva yhdiste, *in vivo* -tietojen toimittamista pidettiin tarpeellisenä valmisteen farmakokinetiikan luonnehtimiseksi. Tämän lisäksi on toimitettava perusteluja, joiden mukaan valmiste voidaan rinnastaa julkaistuihin tietoihin.

- Kliiniset tiedot

Furosemide Vitabalansin tehon ja turvallisuuden tukemiseksi hakija viittasi ainoastaan julkaisuihin tutkimuksiin. Lääkevalmistekomitea ei pitänyt hakijan esittämää tutkimusta furosemidin turvallisuudesta (Dormans ja muut¹) asianmukaisena, koska furosemidia käytettiin tässä tutkimuksessa laskimonsisäisesti, kun taas Furosemide Vitabalansia on määrätty ottaa suun kautta 40 mg:n tablettina. Hakijan argumentteja, joiden mukaan furosemidin imeytyneen määrän ja virtsanerityksen välillä ei ole korrelaatiota ja että sellaisten valmisteiden, joista vaikuttava aine vapautuu hallitusti tai välittömästi, avulla syntyvä virtsaneritys on lähes yhtä suurta, ei pidetty riittävinä Furosemide Vitabalansin tehon osoittamiseksi. Näin ollen kirjallisuustiedot, joita hakija toimitti furosemidin turvallisuuden ja tehon tukemiseksi, eivät antaneet riittävää näyttöä siitä, että Furosemide Vitabalansin käyttö olisi sen farmakokinetiikan perusteella turvallista ja tehokasta hakemuksen mukaisella annostuksella haetuissa käyttöaiheissa.

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

Johtopäätökset

Hakija ei pystynyt vahvistamaan Furosemide Vitabalansin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi toimitettujen bibliografisten ja farmaseuttisten tietojen asianmukaisuutta.

Uudelleenarviointimenettely

Kun lääkevalmistekomitea oli antanut lausuntonsa ja suosituksensa lokakuun 2012 kokouksessaan, hakija (Vitabalans Oy) toimitti uudelleenarviointipyynnön 12. marraskuuta 2012. Uudelleenarvioinnin yksityiskohtaiset perusteet toimitettiin 21. joulukuuta 2012. Ad hoc -asiantuntijaryhmä kokoontui 13. helmikuuta 2013 hakijan pyynnöstä.

- Hakijan toimittamat uudelleenarvioinnin yksityiskohtaiset perusteet

Hakija ilmoitti olevansa eri mieltä joistakin menettelyllisistä seikoista keskinäisessä tunnustamismenettelyssä, CMDh-menettelyssä ja direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisessa lausuntomenettelyssä.

On kuitenkin todettava, että lääkevalmistekomitea on tieteellinen komitea, ja koska se toimii lainsäädännön puitteissa, se ei voi käsitellä tiettyjä hallinnollisten menettelyjen menettelyllisiä ja oikeudellisia seikkoja, sillä niistä on säädetty lainsäädännössä. Näin ollen menettelylliset ja oikeudelliset seikat eivät kuulu lääkevalmistekomitean toimivaltaan, joten direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdassa tarkoitetun lausuntomenettelyn uudelleenarvioinnissa keskityttiin ainoastaan uudelleenarvioinnin perusteissa mainittuihin tieteellisiin kysymyksiin.

Hakija ilmoitti olevansa eri mieltä lääkevalmistekomitean lausunnosta. Tieteellisissä perusteluissaan hakija käsitteli jäljempänä lueteltuja kysymyksiä, joista se totesi, ettei selkeitä perusteita tai näyttöä ole esitetty sen selventämiseksi,

- miten hakemuksen kohteena ollut 40 mg:n furosemidivalmiste aiheuttaisi mahdollisen kansanterveydellisen riskin
- miksi hakemuksen kohteena olleen 40 mg:n valmisteen turvallisuus ja tehokkuus olisivat merkittävästi erilaisia kuin muiden 40 mg:n valmisteiden
- miten hakemuksen kohteena olleen 40 mg:n furosemidivalmisteen farmakokineettiset parametrit eroaisivat muiden kirjallisuudessa kuvattujen furosemidivalmisteiden farmakokineettisistä parametreista, missä määrin niiden oletetaan olevan erilaisia ja millä tavalla tästä erosta aiheutuisi konkreettinen mahdollinen vakava riskin kansanterveydelle.
- Lääkevalmistekomitean johtopäätökset uudelleenarvioinnin perusteista

Kuten edellä on mainittu, direktiivin 2001/83/EY liitteen I mukaan ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu myyntilupaa valmisteiden eroista huolimatta.

Sen vuoksi katsottiin, että tarvitaan tieteellisesti pätevä toimintamalli, jotta Furosemide Vitabalans voitaisiin rinnastaa samankaltaiseen valmisteeseen.

Lisäksi on todettava, että mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin määrittelemistä koskevien ohjeiden mukaan yksittäiseen lääkkeeseen liittyvän mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin voidaan katsoa olevan olemassa, mikäli terapeuttisen tehon tueksi toimitetut tiedot eivät tarjoa pitäviä tieteellisiä perusteluita tehoa koskeville väitteille ja/tai kliiniset turvallisuustiedot eivät tarjoa riittävää

tukea sille päätelmälle, että kaikki mahdolliset turvallisuuskysymykset on käsitelty asianmukaisesti ja riittävästi.

Lääkevalmistekomitea katsoo, ettei hakija ole osoittanut asianmukaisesti, että furosemidista toimitettu kirjallisuus olisi suoraan sovellettavissa Furosemide Vitabalansiin.

Hakijan argumenttia siitä, että perinteiset valmistusmenetelmät sekä laajalti käytetyt apuaineet ovat riittävä osoitus Furosemide Vitabalansin ja muiden furosemidivalmisteiden rinnastamisesta, ei voida hyväksyä. Valmistusmenetelmä on kuvattu asianmukaisesti, mutta yksityiskohtainen valmistusprosessi on vain lähtökohta muille hakemuksen kohteena olleen valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskeville tutkimuksille, eikä sitä voida hyväksyä osoituksena samanlaisuudesta hyväksyttyyn valmisteeseen nähden.

Lisäksi hakija argumentoi, että liukenemiskäyttäytyminen sekä selvä farmaseuttinen vastaavuus osoittavat, että Furosemide Vitabalans ja muut hyväksytyt 40 mg:n furosemidivalmisteet ovat rinnastettavissa toisiinsa. Kuten aiemmin on todettu, *in vitro* -tiedot, jotka osoittavat, että Furosemide Vitabalansin ja muiden furosemidia sisältävien valmisteiden liukenemisprofiilit ovat samanlaiset, eivät kuitenkaan osoita, että näiden valmisteiden biologinen hyötyosuus olisi samanlainen kuin etenkin BCS-luokan IV lääkeaineella (huono liukoisuus, huono kulkeutuminen solukalvon läpi).

Pelkästään julkaistujen kirjallisuustietojen perusteella ei voida päätellä, että Furosemide Vitabalansin farmakokineettiset parametrit sijoittuisivat samalle välille kuin muut 40 mg:n furosemiditabletit, joihin kirjallisuudessa viitattiin. Ei voida myöskään sulkea pois, etteikö hakemuksen kohteena olleen valmisteen biologinen hyötyosuus voisi olla pienempi tai suurempi kuin muiden valmisteiden. Siksi ei voida päätellä, että Furosemide Vitabalansin teho ja turvallisuus ovat samat kuin niiden furosemidia sisältävien valmisteiden, joita käsiteltiin toimitetussa kirjallisuudessa.

Erittäin muuntuvien lääkkeiden – joihin hakemuksen kohteena ollut valmiste kuuluu – osalta pidetään lisäksi tarpeellisenä tutkia farmakokineettistä käyttäytymistä, jotta kaikki muut valmisteeseen liittyvät vaihtelut voidaan sulkea pois. Sitä, että hakemuksen kohteena ollut valmiste olisi käyttäytynyt farmakokinetiikaltaan eri tavalla kuin ne furosemidia sisältävät valmisteet, joihin toimitetussa kirjallisuudessa viitattiin, ei siis voida sulkea pois.

Hakijan toimittama aineisto ei sisältänyt lainkaan kliinisiä *in vivo* -tietoja, joiden avulla olisi voitu osoittaa, että Furosemide Vitabalansin farmakokineettinen profiili on samanlainen kuin niiden furosemidia sisältävien valmisteiden, joihin toimitetussa kirjallisuudessa viitattiin.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että hakemuksen kohteena olleen valmisteen ja toimitetussa kirjallisuudessa käsitellyn valmisteen biologisen hyötyosuuden verrannollisuus olisi pitänyt osoittaa, jotta sama käyttöaihe olisi voitu hyväksyä. Näin ollen lääkevalmistekomitea päätti, ettei Furosemide Vitabalansin tehoa ole osoitettu haetuissa käyttöaiheissa, mikä muodostaa mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin.

- Ad hoc -asiantuntijaryhmän kokous

Ad hoc -asiantuntijaryhmä kokoontui hakijan pyynnöstä. Ad hoc -asiantuntijaryhmä totesi, etteivät hakijan toimittamat tiedot julkaistusta kirjallisuudesta ja liukoisuudesta olleet riittäviä Furosemide Vitabalansin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi. Ryhmä katsoi, ettei valmistusmenetelmien tai liukoisuustietojen perusteella voida osoittaa, miten valmiste olisi käyttäytynyt *in vivo*. *In vivo* -tietojen hankkimista pidettiin tarpeellisenä etenkin tällaisen lääkkeen osalta, jonka farmakokineettisten arvojen vaihteluväli on niin laaja. Yksi furosemidin farmakokineettiseen vaihteluun vaikuttava tekijä on nimenomaan imeytymisprosessi, johon puolestaan vaikuttavat tämän aineen luontaiset ominaisuudet sekä huono liukoisuus ja huono kulkeutuminen solukalvon läpi, sillä niiden vaikutusta koostumukseen ei tunneta. Asiantuntijaryhmä ei pitänyt hakijan argumentteja siitä, että furosemidin imeytyneen

määrän ja virtsanerityksen välillä ei ole korrelaatiota ja että sellaisten valmisteiden, joista vaikuttava aine vapautuu hallitusti tai välittömästi, avulla syntyvä virtsaneritys on lähes yhtä suurta, riittävinä Furosemide Vitabalansin tehon osoittamiseksi. Lisäksi ryhmä katsoi, että jos markkinoille saatetaan lääkevalmiste tällaiseen käyttöaiheeseen (sydänsairaus), vaikka tehoa ei ole osoitettu, se on jo sinänsä turvallisuuteen liittyvä huolenaihe. Kun otetaan huomioon valmisteen ennakoitavissa oleva suuri muuntuvuus, furosemidiin liittyvä suurin riski olisi tehon puute.

Hakija ei pystynyt vahvistamaan Furosemide Vitabalansin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi toimitettujen bibliografisten ja farmaseuttisten tietojen asianmukaisuutta.

Perusteet hakemuksen epäämiselle

Hakija ei pystynyt vahvistamaan Furosemide Vitabalansin ja muiden kauppanimien turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi toimitettujen bibliografisten ja farmaseuttisten tietojen asianmukaisuutta.

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti lausuntomenettelyn Viron tekemän ilmoituksen perusteella direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti. Puola ja Liettua katsoivat, että myyntiluvan myöntäminen muodostaa mahdollisen vakavan riskin kansanterveydelle.
- Hakija ei ole voinut osoittaa riittävästi, että mahdollinen pienempi tai suurempi altistuminen furosemidille ei vaikuta sen tehoon tai turvallisuuteen.
- Toimitetut tiedot eivät osoita, että Furosemide Vitabalans on samanlainen kuin toimitetussa kirjallisuudessa kuvatut valmisteet. Näytön puuttumisen vuoksi komitea piti jäsenvaltioiden mahdolliseen vakavaan kansanterveydelliseen riskiin liittyviä huolenaiheita perusteltuina.

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan epäämistä Furosemide Vitabalansilta ja muilta kauppanimiltä (katso liite I).