

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Furosemide Vitabalans et noms associés (voir Annexe I)

Le furosémide est un diurétique de l'anse, qui agit sur toute la longueur du néphron, sauf au niveau du site d'échange du tube distal. Il est autorisé dans l'UE depuis plus de 40 ans.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (par procédure décentralisée) pour Furosemide Vitabalans a été introduite au titre de l'article 10, paragraphe 1, point a) de la directive 2001/83/CE, et correspond à une demande pour un composant d'usage bien établi. La demande pour Furosemide Vitabalans s'appuie dès lors sur des données bibliographiques accessibles au public, dans la mesure où il est possible de remplacer les résultats des essais précliniques et cliniques par des références détaillées d'articles scientifiques publiés (informations disponibles dans le domaine public), lorsqu'il peut être démontré que les principes actifs d'un médicament sont d'un usage médical bien établi dans la Communauté depuis au moins dix ans et présentent une efficacité reconnue, ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Le furosémide est largement utilisé en pratique clinique et plusieurs articles publiés ont été présentés pour étayer son efficacité et sa sécurité pendant la procédure décentralisée. La synthèse des données non cliniques contenait les références de 29 articles publiés jusqu'en 2010, décrivant des études pharmacodynamiques, de pharmacologie générale, pharmacocinétiques et toxicologiques. La partie clinique du dossier faisait référence à 77 articles publiés jusqu'en 2009, étayant l'effet du furosémide dans le traitement de l'œdème associé à l'insuffisance cardiaque congestive, de la cirrhose du foie ou de l'insuffisance rénale, notamment du syndrome néphrotique et de l'hypertension artérielle légère à modérée.

À l'annexe I, partie II, paragraphe 1, point d) de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, il est précisé que: «Les résumés détaillés non cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite en dépit des différences existantes».

Pendant la procédure décentralisée, la Pologne et la Lituanie ont estimé que les données bibliographiques relatives aux propriétés pharmacocinétiques du furosémide, présentées dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, ne peuvent s'appliquer à Furosemide Vitabalans et doivent être considérées comme insuffisantes. L'absence de données concernant la biodisponibilité du produit pourrait entraîner des modifications imprévisibles de la réponse pharmacodynamique et un échec thérapeutique, ainsi que la survenue d'effets toxiques.

La procédure décentralisée a été clôturée au jour 210, la majorité des États membres concernés approuvant les conclusions du rapport d'évaluation de l'État membre de référence, à l'exception de la Pologne et de la Lituanie, qui ont exprimé des inquiétudes quant à un risque potentiel grave pour la santé publique. Une saisine a donc été formée auprès du groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - médicaments à usage humain (CMD(h)) et le demandeur a été invité à justifier le fait que la littérature présentée à l'appui de cette demande était applicable au produit faisant l'objet de la demande et à démontrer que l'exposition potentiellement inférieure ou supérieure au furosémide lors de l'utilisation de Furosemide Vitabalans, comparée à celle obtenue après l'administration du produit utilisé dans les études cliniques pivots décrites dans la littérature présentée, n'aurait pas d'effet sur l'efficacité et la sécurité. La principale inquiétude soulevée par la Pologne et la Lituanie n'a pu être levée durant la procédure du CMD(h) et la question a dès lors été transmise au CHMP.

Afin de montrer la pertinence des données bibliographiques présentées à l'appui de la demande relative à Furosemide Vitabalans, le demandeur s'est référé aux données suivantes:

- Données pharmaceutiques

L'argument du demandeur, selon lequel les méthodes de fabrication traditionnelles, ainsi que les excipients largement utilisés dans les formulations des comprimés n'entraîneraient pas une exposition potentielle inférieure ou supérieure au furosémide lors de l'utilisation de Furosemide Vitabalans (comparée à l'exposition obtenue après administration d'autres comprimés de furosémide dosés à 40 mg), ne peut être considéré comme une preuve suffisante pour établir un lien entre le produit faisant l'objet de la demande et d'autres formulations de furosémide décrites dans la littérature. De plus, le demandeur a fourni un ensemble de profils de dissolution, comparant Furosemide Vitabalans avec neuf autres comprimés de furosémide dosés à 40 mg. Les résultats de cette étude montrant que Furosemide Vitabalans présente un profil de dissolution similaire à celui des autres formulations de furosémide présentées n'ont pas été considérés par le CHMP comme suffisants pour démontrer l'efficacité et la sécurité du produit faisant l'objet de la demande. En effet, le furosémide est un principe actif de faible solubilité et de faible perméabilité [classe IV du système de classification biopharmaceutique BCS (*Biopharmaceutics Classification System*)], ce qui ne permet pas une extrapolation sur la base des données pharmaceutiques. Des données supplémentaires seraient nécessaires pour étayer la pertinence des données bibliographiques présentées pour démontrer l'efficacité et la sécurité de Furosemide Vitabalans. De plus, des données *in vitro* ne peuvent pas constituer la seule preuve que les résultats cliniques des études soumises sont applicables à Furosemide Vitabalans.

- Données pharmacocinétiques

En réponse au CHMP, le demandeur s'est également référé à des données pharmacocinétiques publiées, présentant des paramètres PK de formulations en comprimés similaires à celle de Furosemide Vitabalans, ainsi que de formulations différentes (par exemple comprimé 20 mg, etc.). Les résultats ont montré que l'absorption du furosémide est hautement variable (la valeur de l'ASC varie entre 793,8 et 3953 ng*h/ml et celles de la C_{max} entre 283,6 et 2636 ng/ml, soit une différence pour les valeurs de la C_{max} proche d'un facteur 10).

Le CHMP a considéré qu'un large intervalle de valeurs pharmacocinétiques pour différents produits contenant du furosémide dosé à 40 mg ne prouve pas que les paramètres pharmacocinétiques de Furosemide Vitabalans se situeront à l'intérieur du même intervalle. Les paramètres pharmacocinétiques disponibles dans la littérature ne sont pas suffisants pour prétendre que Furosemide Vitabalans présenterait une biodisponibilité similaire. En outre, étant donné que le furosémide est un composé hautement variable, il a été considéré que pour caractériser les propriétés PK du produit, il est nécessaire de présenter des données *in vivo*, ainsi qu'une justification qui permettrait d'établir un lien avec les données publiées.

- Données cliniques

Pour démontrer l'efficacité et la sécurité de Furosemide Vitabalans, le demandeur s'est référé uniquement à des études publiées. L'étude présentée par le demandeur pour démontrer la sécurité du furosémide (Dormans et al.¹) n'a pas été jugée pertinente par le CHMP, car dans cette étude le furosémide a été utilisé par voie intraveineuse et Furosemide Vitabalans est destiné à une utilisation orale sous la forme de comprimés dosés à 40 mg. Les arguments du demandeur selon lesquels il n'y a pas de corrélation entre la quantité de furosémide absorbée et la diurèse et que les formulations en comprimés à libération contrôlée et à libération immédiate produisent une diurèse pratiquement

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

identique, n'ont pas été jugés suffisants pour prouver l'efficacité de Furosemide Vitabalans. Par conséquent, les données de la littérature soumises par le demandeur pour démontrer l'efficacité et la sécurité du furosémide n'ont pas apporté suffisamment de preuves que les propriétés pharmacocinétiques de Furosemide Vitabalans permettent son utilisation sûre et efficace au même dosage et dans les indications faisant l'objet de la demande.

Conclusion générale

Au vu des données bibliographiques soumises, ainsi que des données pharmaceutiques, le demandeur n'a pas réussi à établir la pertinence de ces données pour démontrer la sécurité et l'efficacité de Furosemide Vitabalans.

Procédure de réexamen

À l'issue de l'adoption de l'avis et des recommandations du CHMP lors de la réunion du CHMP d'octobre 2012, une demande de réexamen a été soumise par le demandeur Vitabalans Oy le 12 novembre 2012. Les motifs précis du réexamen ont été soumis le 21 décembre 2012. Une réunion d'experts ad hoc a été organisée le 13 février 2013, à la requête du demandeur.

- Motifs précis du réexamen soumis par le demandeur

Le demandeur a exprimé son désaccord sur certains aspects procéduraux de la procédure de reconnaissance mutuelle, de la procédure du CMDh et de la procédure de saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.

Toutefois, il est rappelé que le CHMP est un comité scientifique; bien qu'il exerce ses activités dans le cadre légal en vigueur, il ne peut pas débattre du bien-fondé particulier des aspects procéduraux et juridiques des procédures administratives prévues par la législation. De ce fait, puisque les considérations procédurales et juridiques ne relèvent pas des attributions du CHMP, le réexamen de la procédure de saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE n'a porté que sur les points scientifiques évoqués dans les motifs du réexamen.

Le demandeur a exprimé son désaccord avec l'avis du CHMP, axant ses motifs scientifiques sur les points suivants, pour lesquels le demandeur affirmait que des justifications précises ou des preuves manifestes n'avaient pas été présentées pour expliquer:

- comment le produit contenant du furosémide dosé à 40 mg faisant l'objet de la demande pourrait causer un risque potentiel grave pour la santé publique,
- pourquoi la sécurité et l'efficacité du produit contenant du furosémide dosé à 40 mg faisant l'objet de la demande seraient effectivement différentes de celles d'autres produits contenant du furosémide dosé à 40 mg,
- pourquoi les paramètres pharmacocinétiques du produit contenant du furosémide dosé à 40 mg faisant l'objet de la demande seraient différents des paramètres pharmacocinétiques d'autres produits contenant du furosémide décrits dans la littérature et dans quelle mesure devraient-ils être différents, et comment cette différence pourrait entraîner un risque potentiel grave pour la santé publique,
- la conclusion du CHMP concernant les motifs du réexamen.

Comme indiqué précédemment, il est précisé à l'annexe I de la directive 2001/83/CE telle que modifiée que: «Les résumés détaillés non cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé

si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite en dépit des différences existantes».

Une approche scientifiquement valable, telle que la démonstration de propriétés pharmacocinétiques comparables, a été jugée nécessaire pour établir un lien entre Furosemide Vitabalans et un produit similaire.

De plus, il est également rappelé que selon la ligne directrice concernant la définition d'un risque potentiel grave pour la santé publique, on peut considérer qu'il existe un risque potentiel grave pour la santé publique lié à un médicament donné si les données fournies pour attester l'efficacité thérapeutique ne justifient pas de manière solide l'efficacité alléguée et/ou si les données de sécurité clinique ne démontrent pas de façon satisfaisante que toutes les questions potentielles de sécurité ont été abordées de manière appropriée et adéquate.

Le CHMP estime que le demandeur n'a pas démontré de manière adéquate que la littérature publiée présentée sur le furosémide était directement applicable à Furosemide Vitabalans.

L'argument du demandeur, selon lequel les méthodes de fabrication traditionnelles ainsi que les excipients largement utilisés suffisent à démontrer qu'il existe un lien entre Furosemide Vitabalans et d'autres produits contenant du furosémide, ne peut pas être accepté. Il est entendu que la méthode de fabrication est décrite de manière adéquate, mais un procédé de fabrication robuste ne constitue qu'une base pour des études plus poussées sur l'efficacité et la sécurité du produit faisant l'objet de la demande, et ne peut pas être accepté en tant que preuve d'équivalence à un produit autorisé.

Le demandeur affirmait également que le comportement de dissolution, ainsi que l'équivalence pharmaceutique évidente, prouve le lien existant entre Furosemide Vitabalans et d'autres produits autorisés contenant du furosémide dosé à 40 mg. Comme mentionné plus haut, les données *in vitro* démontrant la similitude des profils de dissolution entre Furosemide Vitabalans et d'autres produits contenant du furosémide ne prouvent pas que la biodisponibilité de ces produits serait similaire, en particulier, à celle d'une substance médicamenteuse de classe IV du BCS (faible solubilité, faible perméabilité).

En se basant seulement sur les données de la littérature publiées, il n'est pas possible de conclure que les paramètres pharmacocinétiques de Furosemide Vitabalans se situeront à l'intérieur du même intervalle que ceux des autres comprimés de furosémide dosés à 40 mg présentés en référence. On ne peut pas exclure la possibilité que la biodisponibilité du produit faisant l'objet de la demande puisse être inférieure ou supérieure à la biodisponibilité de ces produits. Par conséquent, il n'est pas possible de conclure que l'efficacité et la sécurité de Furosemide Vitabalans seront les mêmes que celles des produits contenant du furosémide figurant dans la littérature présentée.

De plus, pour les médicaments à haute variabilité, comme c'est le cas du produit faisant l'objet de la demande, il paraît nécessaire d'étudier le comportement pharmacocinétique si l'on veut exclure toute autre variation potentielle liée au produit. En effet, il ne peut être exclu que la formulation du produit faisant l'objet de la demande se comporte différemment, pour des raisons pharmacocinétiques, des produits contenant du furosémide figurant dans la littérature présentée.

Le dossier présenté par le demandeur ne comportait pas de données cliniques *in vivo* qui auraient pu démontrer que le profil pharmacocinétique de Furosemide Vitabalans est similaire à celui des produits contenant du furosémide figurant dans la littérature présentée. Le CHMP estime que pour revendiquer la même indication, il aurait fallu démontrer la comparabilité de la biodisponibilité entre le produit faisant l'objet de la demande et un produit figurant dans la littérature présentée. Par conséquent, le CHMP a conclu que l'efficacité de Furosemide Vitabalans n'a pas été démontrée pour les indications faisant l'objet de la demande, et que ceci constitue un risque potentiel grave pour la santé publique.

- Réunion d'experts ad hoc

À la requête du demandeur, une réunion d'experts ad hoc a été convoquée. Le groupe d'experts ad hoc a jugé que la littérature publiée et les données de dissolution fournies par le demandeur n'étaient pas suffisantes pour prouver la sécurité et l'efficacité de Furosemide Vitabalans. Le groupe a considéré que les méthodes de fabrication ou les données de dissolution ne permettaient de prévoir la manière dont le produit se comporterait *in vivo*. Il a été jugé essentiel de disposer de données *in vivo*, notamment dans le cas d'un médicament présentant un intervalle aussi large de valeurs pharmacocinétiques. Un des facteurs influençant la variabilité pharmacocinétique du furosémide est précisément le processus d'absorption, qui dépend des propriétés intrinsèques de cette substance/faible solubilité, faible perméabilité associées à des effets de formulation inconnus. Les arguments du demandeur prétendant qu'il n'y a pas de corrélation entre la quantité de furosémide absorbée et la diurèse et que les formulations en comprimés à libération contrôlée et à libération immédiate produisent une diurèse pratiquement identique, n'ont pas été jugés suffisants par le groupe pour prouver la sécurité et l'efficacité de Furosemide Vitabalans. De plus, le groupe a estimé que la mise sur le marché d'un produit pour une telle indication (insuffisance cardiaque) pose un problème de sécurité d'emploi lorsque l'efficacité n'a pas été démontrée. Compte tenu de la haute variabilité prévisible du produit, le principal risque du furosémide serait une absence d'efficacité.

Au vu des données bibliographiques soumises, ainsi que des données pharmaceutiques, le demandeur n'a pas réussi à établir la pertinence de ces données pour démontrer la sécurité et l'efficacité de Furosemide Vitabalans.

Motifs du refus

Au vu des données bibliographiques soumises, ainsi que de la documentation pharmaceutique complémentaire, le demandeur n'a pas réussi à établir la pertinence de ces données pour démontrer la sécurité et l'efficacité de Furosemide Vitabalans et noms associés.

Considérant que

- le comité a pris en compte la notification de la saisine formée par l'Estonie au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et que la Pologne et la Lituanie ont estimé que l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché constitue un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le demandeur n'a pas suffisamment démontré qu'une exposition éventuelle inférieure ou supérieure au furosémide n'aurait pas d'effet sur l'efficacité ou la sécurité;
- les données fournies ne montrent pas que Furosemide Vitabalans est similaire aux produits décrits dans la littérature présentée. Au vu de ce manque de preuves, le comité a jugé recevables les inquiétudes exprimées par les États membres quant au risque potentiel grave pour la santé publique,

le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Furosemide Vitabalans et noms associés (voir Annexe I).