

Bijlage II

***Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld door
het Europees Geneesmiddelenbureau***

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Furosemide Vitabalans en verwante namen (zie bijlage I)

Furosemide is een lusdiureticum dat werkzaam is in het gehele nefron met uitzondering van het gebied waar de distale uitwisseling plaatsvindt. Furosemide is al meer dan 40 jaar goedgekeurd in de EU.

De gedecentraliseerde aanvraag voor een handelsvergunning voor Furosemide Vitabalans is ingediend op basis van “well-established use” (algemeen gebruik in de medische praktijk) krachtens artikel 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG. De aanvraag voor Furosemide Vitabalans is derhalve gebaseerd op bibliografische gegevens die toegankelijk zijn voor het publiek, aangezien het mogelijk is resultaten van de preklinische en klinische proeven te vervangen door uitvoerige verwijzingen naar gepubliceerde wetenschappelijke literatuur (informatie die in het publieke domein beschikbaar is) als kan worden aangetoond dat de werkzame stoffen van een geneesmiddel ten minste tien jaar algemeen in de medische praktijk binnen de Gemeenschap worden gebruikt en een erkende werkzaamheid en een aanvaardbaar veiligheidsniveau hebben.

Furosemide wordt algemeen gebruikt in de klinische praktijk en er zijn tijdens de gedecentraliseerde procedure een aantal gepubliceerde documenten overgelegd ter ondersteuning van de werkzaamheid en de veiligheid. In het niet-klinische overzicht werd verwezen naar 29 publicaties tot 2010 waarin farmacodynamische, algemeen farmacologische, farmacokinetische en toxicologische onderzoeken worden beschreven. In het klinische deel van het dossier werd verwezen naar 77 publicaties tot 2009 waarin het effect van furosemide bij de behandeling van oedeem geassocieerd met decompensatio cordis, levercirrose en nierziekte, met inbegrip van het nefrotisch syndroom en milde tot matige hypertensie, wordt ondersteund.

In deel II.1.d van bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG staat dat in de niet-klinische en/of klinische overzichten moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander middel dan hetgeen in de handel zal worden gebracht, en dat moet worden beoordeeld of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure waren Polen en Litouwen van mening dat bibliografische gegevens over de farmacokinetiek van furosemide, die in het handelsvergunningsdossier zijn gepresenteerd, niet kunnen worden toegepast op Furosemide Vitabalans en als ontoereikend moeten worden beschouwd. Het ontbreken van gegevens over de biologische beschikbaarheid van het middel zou tot onvoorziene veranderingen in de farmacodynamische respons en tot therapeutisch falen kunnen leiden, alsook tot het optreden van toxische effecten.

De gedecentraliseerde procedure werd afgesloten op dag 210. Het merendeel van de betrokken lidstaten was het met de conclusies van het beoordelingsrapport van de rapporterende lidstaat eens, behalve Polen en Litouwen, die op een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid (PSRPH) wezen. De kwestie werd derhalve naar de CMD(h) verwezen en de aanvrager werd gevraagd te onderbouwen dat de literatuur die ter ondersteuning van deze aanvraag werd overgelegd, van toepassing was op het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend, en aan te tonen dat de potentieel lagere of hogere blootstelling aan furosemide bij gebruik van Furosemide Vitabalans ten opzichte van de blootstelling die wordt bereikt na toediening van het middel dat werd gebruikt in de centrale klinische studies die in de overgelegde literatuur werden besproken, niet van invloed zou zijn op de werkzaamheid en de veiligheid. De voornaamste bedenking van Polen en Litouwen kon in het kader

van de CMD(h)-verwijzing niet worden weggenomen en de kwestie werd derhalve naar het CHMP verwezen.

Om de relevantie aan te tonen van de bibliografische gegevens die ter ondersteuning van de aanvraag voor Furosemide Vitabalans werden gebruikt, verwees de aanvrager naar:

- Farmaceutische gegevens

Het argument van de aanvrager dat traditionele productiemethoden en hulpstoffen die algemeen in tabletformuleringen worden gebruikt geen potentieel lagere of hogere blootstelling aan furosemide veroorzaken wanneer Furosemide Vitabalans wordt gebruikt (ten opzichte van de blootstelling die wordt bereikt na toediening van andere tabletten furosemide 40 mg), kan niet als voldoende bewijs worden beschouwd om een goede brug te vormen tussen het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend en andere in de literatuur beschreven furosemide. Verder overlegde de aanvrager een reeks oplosbaarheidsprofielen waarin Furosemide Vitabalans werd vergeleken met negen andere tabletten furosemide 40 mg. De resultaten van dit onderzoek waaruit bleek dat het oplosbaarheidsprofiel van Furosemide Vitabalans vergelijkbaar was met dat van de andere gepresenteerde furosemide, werden door het CHMP niet beschouwd als voldoende bewijs voor de werkzaamheid en de veiligheid van het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend. Furosemide is namelijk een werkzame stof met een lage oplosbaarheid en een lage permeabiliteit (BCS-klasse IV), waardoor een extrapolatie op basis van farmaceutische gegevens niet wordt ondersteund. Er zouden aanvullende gegevens nodig zijn om de relevantie van de bibliografische gegevens voor het aantonen van de veiligheid en de werkzaamheid van Furosemide Vitabalans te ondersteunen. Verder kunnen in-vitrogegevens niet fungeren als het enige bewijs dat de klinische gegevens van de overgelegde onderzoeken op Furosemide Vitabalans van toepassing zijn.

- Farmacokinetische gegevens

In reactie op het CHMP verwees de aanvrager verder naar gepubliceerde farmacokinetische gegevens waarin PK-parameters van tabletformuleringen die vergelijkbaar zijn met Furosemide Vitabalans, alsmede andere formuleringen worden gepresenteerd (waaronder tablet van 20 mg). Uit de resultaten blijkt dat de absorptie van furosemide zeer variabel is (AUC-waarde varieert van 793,8 tot 3953 ng*h/ml, Cmax van 283,6 tot 2636 ng/ml en In Cmax-waarden vertonen een bijna tienvoudig verschil).

Het CHMP was van oordeel dat aan de hand van een sterk uiteenlopende reeks farmacokinetische waarden voor verschillende middelen die 40 mg furosemide bevatten niet kan worden bewezen dat de farmacokinetische parameters van Furosemide Vitabalans binnen ditzelfde bereik zullen vallen. De in de literatuur beschikbare farmacokinetische parameters zijn niet voldoende om te stellen dat Furosemide Vitabalans een vergelijkbare biologische beschikbaarheid zal hebben. Aangezien furosemide een zeer variabele verbinding is, werd het voorts noodzakelijk geacht in-vivogegevens te overleggen om de PK van het middel te bepalen en een onderbouwing te bieden die het mogelijk maakt een brug te vormen naar de gepubliceerde gegevens.

- Klinische gegevens

Om de werkzaamheid en de veiligheid van Furosemide Vitabalans te ondersteunen verwees de aanvrager alleen naar gepubliceerde onderzoeken. Het door de aanvrager gepresenteerde onderzoek ter ondersteuning van de veiligheid van furosemide (Dormans *et al.*¹) werd door het CHMP niet als relevant beschouwd, aangezien furosemide in dit onderzoek intraveneus werd toegediend en Furosemide Vitabalans bedoeld is om oraal te worden toegediend als tablet van 40 mg. De argumenten

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

van de aanvrager dat er geen verband bestaat tussen de geabsorbeerde hoeveelheid furosemide en de diurese, en dat gecontroleerd vrijgegeven en direct vrijgegeven formuleringen tot bijna evenveel diurese leiden, werden niet als voldoende bewijs voor de werkzaamheid en de veiligheid van Furosemide Vitabalans beschouwd. De door de aanvrager overgelegde literatuur ter ondersteuning van de werkzaamheid en de veiligheid van furosemide bood derhalve onvoldoende bewijs dat de farmacokinetiek van Furosemide Vitabalans een veilig en effectief gebruik van het middel mogelijk maakt met de dosering en voor de indicaties waarvoor de aanvraag werd ingediend.

Algehele conclusie

Op basis van de ingediende bibliografische gegevens in combinatie met de farmaceutische gegevens slaagde de aanvrager er niet in om de relevantie van deze gegevens voor het aantonen van de veiligheid en de werkzaamheid van Furosemide Vitabalans vast te stellen.

Heronderzoeksprocedure

Nadat het advies en de aanbevelingen van het CHMP tijdens de CHMP-bijeenkomst van oktober 2012 waren aangenomen, werd op 12 november 2012 een verzoek tot heronderzoek ontvangen van de aanvrager Vitabalans Oy. De gedetailleerde redenen voor heronderzoek werden op 21 december 2012 ingediend. Op verzoek van de aanvrager vond op 13 februari 2013 een bijeenkomst plaats van de ad-hocgroep van deskundigen.

- Door de aanvrager ingediende gedetailleerde redenen voor heronderzoek

De aanvrager gaf aan het niet eens te zijn met enkele procedurele aspecten van de wederzijdse-erkenningsprocedure, de CMD(h)-procedure en de verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG.

Er zij echter op gewezen dat het CHMP een wetenschappelijk comité is dat binnen het rechtskader opereert en derhalve niet kan spreken over de specifieke merites van procedurele en juridische aspecten van administratieve procedures die in de wetgeving zijn vastgelegd. Dientengevolge vallen procedurele en juridische overwegingen buiten de opdracht van het CHMP en derhalve is het heronderzoek van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG uitsluitend gericht op de wetenschappelijke punten die in de redenen voor heronderzoek aan de orde werden gebracht.

De aanvrager gaf aan het niet met het advies van het CHMP eens te zijn en richtte zich in zijn wetenschappelijke redenen op de volgende punten, waarin volgens de aanvrager geen duidelijke rechtvaardiging of bewijs was aangevoerd om te verklaren:

- hoe het middel op basis van 40 mg furosemide waarvoor de aanvraag werd ingediend, een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid zou vormen;
- waarom de veiligheid en de werkzaamheid van het middel op basis van 40 mg furosemide waarvoor de aanvraag werd ingediend, effectief anders zouden zijn dan in andere middelen op basis van 40 mg furosemide;
- waarom de farmacokinetische parameters van het middel op basis van 40 mg furosemide waarvoor de aanvraag werd ingediend, anders zouden zijn dan de farmacokinetische parameters van andere middelen op basis van furosemide die in de literatuur zijn beschreven, en in welke mate deze naar verwachting anders zouden zijn en hoe dit verschil een concreet potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid met zich zou brengen.

- Conclusie van het CHMP over de redenen voor heronderzoek

Zoals hierboven aangegeven, staat in bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG dat in de niet-klinische en/of klinische overzichten moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander middel dan hetgeen in de handel zal worden gebracht, en dat moet worden beoordeeld of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd.

Een wetenschappelijk valide benadering zoals het bewijs van vergelijkbare farmacokinetiek werd nodig geacht om een goede brug te vormen tussen Furosemide Vitabalans en een vergelijkbaar middel.

Bovendien wordt erop gewezen dat er volgens de Richtsnoeren voor de definitie van een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid van kan worden uitgegaan dat aan een geneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid verbonden is indien de gegevens die zijn verstrekt om de therapeutische werkzaamheid aan te tonen, geen deugdelijke wetenschappelijke onderbouwing vormen voor de beweringen over de werkzaamheid en/of op grond van de klinische veiligheidsgegevens niet kan worden geconcludeerd dat alle mogelijke veiligheidsvraagstukken afdoende en toereikend aan de orde komen.

Het CHMP is van oordeel dat de aanvrager niet afdoende heeft aangetoond dat de overgelegde gepubliceerde literatuur over furosemide rechtstreeks van toepassing is op Furosemide Vitabalans.

Het argument van de aanvrager dat traditionele productiemethoden en algemeen gebruikte hulpstoffen als voldoende bewijs worden beschouwd om een goede brug te vormen tussen Furosemide Vitabalans en andere middelen die furosemide bevatten, kan niet worden aanvaard. Men is het erover eens dat de productiemethode op afdoende wijze wordt beschreven, maar een solide productieproces is slechts een basis voor verder onderzoek naar de werkzaamheid en de veiligheid van het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend en kan niet worden aanvaard als bewijs van equivalentie aan een goedgekeurd middel.

De aanvrager stelde ook dat het oplosgedrag in combinatie met duidelijke farmaceutische equivalentie als bewijs kan worden beschouwd om een goede brug te vormen tussen Furosemide Vitabalans en andere goedgekeurde middelen op basis van 40 mg furosemide. Zoals eerder besproken, bewijzen in-vitrogegevens waaruit de overeenkomst tussen het oplosbaarheidsprofiel van Furosemide Vitabalans en dat van andere middelen op basis van furosemide blijkt, niet dat de biologische beschikbaarheid van deze middelen vergelijkbaar is, zeker niet bij een werkzame stof van BCS-klasse IV (lage oplosbaarheid en een lage permeabiliteit).

Het is niet mogelijk om aan de hand van gepubliceerde literatuur te concluderen dat de farmacokinetische parameters van Furosemide Vitabalans binnen hetzelfde bereik zouden vallen als andere middelen op basis van 40 mg furosemide waarnaar wordt verwezen. Het kan niet worden uitgesloten dat de biologische beschikbaarheid van het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend, lager of hoger zou zijn dan de biologische beschikbaarheid van die middelen. Er kan derhalve niet worden geconcludeerd dat de werkzaamheid en de veiligheid van Furosemide Vitabalans gelijk zullen zijn aan die van de middelen op basis van furosemide die zijn opgenomen in de overgelegde literatuur.

Bovendien wordt het bij zeer variabele geneesmiddelen, zoals het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend, noodzakelijk geacht het farmacokinetische gedrag te onderzoeken om andere potentiële, aan het middel gerelateerde variaties te kunnen uitsluiten. Het kan immers niet worden uitgesloten dat de formulering van het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend zich ten opzichte van de middelen op basis van furosemide die zijn opgenomen in de overgelegde literatuur anders gedraagt in termen van farmacokinetiek.

Het door de aanvrager overgelegde dossier bevatte geen klinische in-vivogegevens waaruit had kunnen blijken dat het farmacokinetisch profiel van Furosemide Vitabalans vergelijkbaar is met dat van de middelen op basis van furosemide die zijn opgenomen in de overgelegde literatuur. Het CHMP is van mening dat de vergelijkbaarheid van de biologische beschikbaarheid van het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend met een middel dat is opgenomen in de overgelegde literatuur had moeten worden aangetoond om dezelfde indicatie te claimen. Het CHMP concludeerde derhalve dat de werkzaamheid van Vitabalans voor de aangevraagde indicaties niet was aangetoond en dat dit een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt.

- Bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen

Op verzoek van de aanvrager vond een bijeenkomst plaats van de ad-hocgroep van deskundigen. De ad-hocgroep van deskundigen was van oordeel dat de gepubliceerde literatuur en de door de aanvrager overgelegde gegevens over de oplosbaarheid niet voldoende waren om de veiligheid en de werkzaamheid van Furosemide Vitabalans aan te tonen. De groep oordeelde dat aan de hand van de productiemethoden of de gegevens over de oplosbaarheid niet kon worden voorspeld hoe het middel zich *in vivo* zou gedragen. Het werd noodzakelijk geacht om vooral bij een middel dat een zo sterk uiteenlopende reeks farmacokinetische waarden vertoont, te beschikken over in-vivogegevens. Een van de factoren die van invloed zijn op de farmacokinetische variabiliteit van furosemide is precies het absorptieproces dat afhankelijk is van de intrinsieke eigenschappen van deze stof (lage oplosbaarheid, lage permeabiliteit), die worden geassocieerd met de onbekende werking van formuleringen. De argumenten van de aanvrager dat er geen verband tussen de geabsorbeerde hoeveelheid furosemide en de diurese bestaat en dat gecontroleerd vrijgegeven en direct vrijgegeven formuleringen tot bijna evenveel diurese leiden, werden door de groep niet als voldoende bewijs voor de werkzaamheid en de veiligheid van Furosemide Vitabalans beschouwd. Verder was de groep van oordeel dat er sprake is van een veiligheidsrisico wanneer een middel voor een dergelijke indicatie (hartfalen) in de handel wordt gebracht indien de werkzaamheid niet is aangetoond. Gezien de voorziene grote variabiliteit van het middel zou het voornaamste risico van furosemide een gebrek aan werkzaamheid zijn.

Op basis van de ingediende bibliografische gegevens in combinatie met de farmaceutische gegevens slaagde de aanvrager er niet in om de relevantie van deze gegevens voor het aantonen van de veiligheid en de werkzaamheid van Furosemide Vitabalans vast te stellen.

Redenen voor weigering

Op basis van de ingediende bibliografische gegevens in combinatie met aanvullende farmaceutische documentatie slaagde de aanvrager er niet in om de relevantie van deze gegevens voor het aantonen van de veiligheid en de werkzaamheid van Furosemide Vitabalans en verwante namen vast te stellen.

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door Estland in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen; Polen en Litouwen van oordeel waren dat het verlenen van een handelsvergunning een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt;
- de aanvrager niet voldoende heeft aangetoond dat een potentieel lagere of hogere blootstelling aan furosemide niet van invloed is op de werkzaamheid of de veiligheid van het middel;
- uit de verstrekte gegevens niet blijkt dat Furosemide Vitabalans vergelijkbaar is met de middelen die worden beschreven in de overgelegde literatuur; het CHMP gezien dit gebrek aan bewijs de bezorgdheid van de lidstaten over het potentiële ernstige risico voor de volksgezondheid gerechtvaardigd vond,

heeft het CHMP geadviseerd geen vergunning voor het in de handel brengen van Furosemide Vitabalans en verwante namen (zie bijlage I) te verlenen.