

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Furosemide Vitabalans och associerade namn (se bilaga I)

Furosemid är ett loopdiuretikum som verkar längs hela nefronet förutom vid det distala utbytesstället. Furosemid har varit godkänt i EU i över 40 år.

Ansökan om godkännande för försäljning för Furosemide Vitabalans enligt det decentraliserade förfarandet gjordes enligt artikel 10a i direktiv 2001/83/EG, som är en ansökan om väletablerad användning. Ansökan för Furosemide Vitabalans baseras därför på offentligt tillgängliga bibliografiska data, då det är möjligt att ersätta resultat av de prekliniska och kliniska prövningarna med detaljerade hänvisningar till publicerad vetenskaplig litteratur (offentligt tillgänglig information) om det kan styrkas att användningen av de aktiva substanserna i ett läkemedel har varit väletablerad inom EU under minst tio år, med erkänd effekt och tillräckligt hög säkerhetsnivå.

Den kliniska användningen av furosemid är omfattande och ett antal publicerade artiklar har lämnats in till stöd för effekt och säkerhet under det decentraliserade förfarandet. Den icke-kliniska översikten hänvisade till 29 publikationer fram till år 2010 med beskrivningar av farmakodynamik, allmän farmakologi, farmakokinetiska och toxikologiska studier. Den kliniska delen av handlingarna hänvisade till 77 publikationer fram till 2009 som gav stöd för furosemids effekt vid behandling av ödem i samband med kronisk hjärtinsufficiens, levercirros och njursjukdom, däribland nefrotiskt syndrom och lindrig till måttlig hypertoni.

Del II.1.d) i bilaga I till direktiv 2001/83/EG anger att "[i] den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som ansökan om försäljningstillstånd gäller".

Under det decentraliserade förfarandet ansåg Polen och Litauen att de bibliografiska uppgifterna om furosemids farmakokinetik i handlingarna för ansökan om godkännandet för försäljning inte kan tillämpas på Furosemide Vitabalans och bör betraktas som otillräckliga. Avsaknaden av uppgifter om produktens biotillgänglighet kan leda till oförutsägbara förändringar i det farmakodynamiska svaret och till behandlingssvikt, men också till att toxiska effekter uppstår.

Det decentraliserade förfarandet avslutades dag 210, då de flesta berörda medlemsstater accepterade slutsatserna i referensmedlemsstatens bedömningsrapport förutom Polen och Litauen som varnade för en potentiell allvarlig folkhälsorisk. Därmed inleddes ett hänskjutningsförfarande hos CMD(h) och sökanden ombads motivera att den litteratur som lämnats in till stöd för denna ansökan var tillämplig på den produkt som ansökan avser samt visa att varken effekt eller säkerhet påverkas av den potentiellt lägre eller högre exponeringen för furosemid när Furosemide Vitabalans används jämfört med den erhållna exponeringen efter administreringen av den produkt som används i de pivotala kliniska studier som beskrivs i den inlämnade litteraturen. Den huvudsakliga betänklighet som togs upp av Polen och Litauen kunde inte lösas under hänskjutningsförfarandet hos CMD(h), varför ärendet hänsköts till CHMP.

För att visa på relevansen av de bibliografiska uppgifter som användes till stöd för ansökan för Furosemide Vitabalans hänvisade sökanden till följande uppgifter:

- Farmaceutiska uppgifter

Sökandens argument att traditionella tillverkningsmetoder liksom hjälpämnen som har omfattande användning i tablettformuleringar inte skulle ge potentiellt lägre eller högre exponering för furosemid vid användning av Furosemide Vitabalans (jämfört med exponeringen efter administrering av andra furosemid 40 mg tabletter) kan inte betraktas som tillräckliga bevis för att överbrygga produkten och andra furosemid-produkter som beskrivs i litteraturen. Dessutom lämnade sökanden in en uppsättning jämförande upplösningsprofiler mellan Furosemide Vitabalans och nio andra furosemid 40 mg tabletter. Resultaten av denna studie, som visade att Furosemide Vitabalans hade en jämförbar upplösningsprofil med de andra framlagda furosemid-produkterna, ansåg CHMP inte var tillräckliga bevis för effekten och säkerheten av den produkt ansökan avser. Furosemid är faktiskt en aktiv substans med låg löslighet och låg permeabilitet (BCS-klass IV), som inte ger stöd för en extrapolering baserad på de farmaceutiska uppgifterna. Kompletterande data skulle behövas för att stödja relevansen av de bibliografiska uppgifterna för att påvisa säkerheten och effekten av Furosemide Vitabalans. Dessutom kan inte in vitro-data vara det enda beviset för att de kliniska uppgifterna från de inlämnade studierna kan tillämpas på Furosemide Vitabalans.

- Farmakokinetiska uppgifter

I sitt svar till CHMP hänvisade sökanden dessutom till publicerade farmakokinetiska uppgifter med farmakokinetiska parametrar av liknande tablettformuleringar som Furosemide Vitabalans liksom andra formuleringar (t.ex. tablett 20 mg). Resultaten har visat en kraftigt varierande absorption av furosemid (AUC-värdet varierar mellan 798,8 och 3 953 ng*h/ml, Cmax mellan 283,6 och 2 636 ng/ml och ln Cmax-värdena har en nästan tiofaldig skillnad).

CHMP fann att ett brett intervall av farmakokinetiska värden för olika furosemid 40 mg-produkter inte bevisade att de farmakokinetiska parametrarna av Furosemide Vitabalans kommer att hamna inom samma intervall. De farmakokinetiska parametrarna i litteraturen räcker inte för att bevisa att Furosemide Vitabalans skulle ha en jämförbar biotillgänglighet. Då furosemid är en mycket variabel substans ansågs det även nödvändigt att överföra in vivo-data för att känneteckna produktens farmakokinetik tillsammans med en motivering som skulle göra det möjligt att fastställa en överbrygning till de publicerade uppgifterna.

- Kliniska data

Som stöd för effekten och säkerheten av Furosemide Vitabalans hänvisade sökanden bara till publicerade studier. CHMP ansåg inte att studien som sökanden lade fram till stöd för furosemids säkerhet (Dormans et al.¹) var relevant, eftersom furosemid användes intravenöst i denna studie och Furosemide Vitabalans är avsett att användas genom oral administrering i form av en 40 mg tablett. Sökandens argument att det inte finns något samband mellan den absorberade mängden furosemid och diuresen, och att en formulering med kontrollerad frisättning och omedelbar frisättning ger nästan lika mycket diures, ansågs inte tillräckligt för att bevisa effekten av Furosemide Vitabalans. Därför gav inte de litteraturuppgifter som sökanden lämnade in till stöd för furosemids säkerhet och effekt tillräckliga bevis för att farmakokinetiken av Furosemide Vitabalans medger en säker och effektiv användning vid samma dosering och indikationer som ansökan avser.

Huvudsakliga slutsatser

Sökanden har med de inlämnade bibliografiska uppgifterna, tagna tillsammans med de farmaceutiska uppgifterna, inte kunnat fastställa relevansen av dessa uppgifter för att påvisa säkerheten och effekten av Furosemide Vitabalans.

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

Förnyat prövningsförfarande

Efter antagandet av CHMP:s yttrande och rekommendationer under CHMP:s möte i oktober 2012, mottogs en begäran om förnyad prövning från sökanden Vitabalans Oy den 12 november 2012. De detaljerade skälen för förnyad prövning lämnades in den 21 december 2012. Ett ad hoc-expertmöte sammankallades den 13 februari 2013 på begäran av sökanden.

- Detaljerade skäl för förnyad prövning inlämnade av sökanden

Sökanden uttryckte sin oenighet om vissa processuella aspekter av förfarandet för ömsesidigt erkännande, CMD(h):s förfarande och skiljedomsförfarandet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.

Det bör dock observeras att CHMP är en vetenskaplig kommitté och att även om den verkar inom den rättsliga ramen, kan den inte diskutera de specifika fördelarna hos processuella och rättsliga aspekter av administrativa förfaranden som fastställts i lagstiftningen. Till följd av detta ligger processuella och rättsliga överväganden utanför CHMP:s ansvarsområde och därför fokuserade den förnyade prövningen och skiljedomsförfarandet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG endast på de vetenskapliga punkter som tas upp i skälen till förnyad prövning.

Sökanden uttryckte sin oenighet med CHMP:s yttrande, och fokuserade sina vetenskapliga skäl på följande punkter, för vilka sökanden hävdade att tydliga motiveringar eller bevis inte hade lagts fram för att förklara:

- hur furosemid 40 mg-produkten skulle orsaka en potentiellt allvarlig folkhälsorisk
 - varför säkerheten och effekten hos furosemid 40 mg-produkten skulle vara helt annorlunda än hos andra furosemid 40 mg-produkter
 - varför de farmakokinetiska parametrarna hos furosemid 40 mg-produkten skulle skilja sig från de farmakokinetiska parametrarna hos andra furosemid-produkter som beskrivs i litteraturen och i vilken utsträckning de kan förväntas vara olika, samt hur denna skillnad skulle orsaka en konkret, potentiellt allvarlig folkhälsorisk.
- CHMP:s slutsatser om skäl för förnyad prövning

Som tidigare nämnts, anger bilaga I till direktiv 2001/83/EG att den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste förklara relevansen av inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som ska släppas ut på marknaden. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten, trots förekommande skillnader, kan anses likna den produkt som ansökan om godkännande för försäljning gäller.

Ett vetenskapligt giltigt tillvägagångssätt såsom att visa jämförbar farmakokinetik ansågs nödvändigt för att överbrygga Furosemide Vitabalans till en liknande produkt.

Därtill noteras också att enligt riktlinjerna för definition av en potentiellt allvarlig folkhälsorisk kan en potentiellt allvarlig folkhälsorisk i samband med ett visst läkemedel anses föreligga om de uppgifter som lämnats in till stöd för terapeutisk effekt inte utgör en bra grund för påståendena om effekt och/eller kliniska säkerhetsdata inte ger tillräckligt stöd för slutsatsen att alla potentiella säkerhetsproblem har behandlats på ett lämpligt och tillfredsställande sätt.

CHMP anser att sökanden inte i tillräcklig grad har visat att den inlämnade publicerade litteraturen om furosemid var direkt tillämplig på Furosemide Vitabalans.

Sökandens argument att traditionella tillverkningsmetoder liksom allmänt använda hjälpämnen är tillräckligt för att visa överbyggnaden mellan Furosemide Vitabalans och andra furosemid-produkter

kan inte godtas. Det råder enighet om att tillverkningsmetoden är tillräckligt beskriven, men en robust tillverkningsprocess är bara en utgångspunkt för fortsatta undersökningar av effekt och säkerhet hos produkten och kan inte godtas som bevis på ekvivalens med en godkänd produkt.

Sökanden hävdade också att upplösningsbeteendet tillsammans med uppenbar farmaceutisk ekvivalens visar överbryggnings mellan Furosemide Vitabalans och andra godkända furosemid 40 mg-produkter. Som diskuterats tidigare bevisar inte *in vitro*-data som visar jämförbara upplösningsprofiler mellan Furosemide Vitabalans och andra produkter som innehåller furosemid att dessa produkters biotillgänglighet skulle vara likartad, i synnerhet inte för en läkemedelssubstans i BCS-klass IV (låg löslighet, låg permeabilitet).

Baserat enbart på publicerade litteraturuppgifter är det inte möjligt att dra slutsatsen att de farmakokinetiska parametrarna för Furosemide Vitabalans skulle hamna inom samma intervall som andra furosemid 40 mg tabletter som sökanden hänvisar till. Det kan inte uteslutas att biotillgängligheten för den produkt som ansökan avser kan vara lägre eller högre än biotillgängligheten för dessa produkter. Det är därför inte möjligt att dra slutsatsen att effekten och säkerheten hos Furosemide Vitabalans är densamma som hos de produkter som innehåller furosemid i den inlämnade litteraturen.

För mycket variabla läkemedel, såsom den produkt ansökan avser, anses det dessutom nödvändigt att undersöka den farmakokinetiska beteendet för att utesluta alla andra tänkbara produktrelaterade variationer. Det kan faktiskt inte uteslutas att formuleringen hos den ansökta produkten skulle bete sig annorlunda när det gäller farmakokinetik jämfört med de produkter som innehåller furosemid i den inlämnade litteraturen.

De handlingar som lämnades in av sökanden innehöll inga kliniska *in vivo*-data som kunde ha visat att den farmakokinetiska profilen hos Furosemide Vitabalans liknar den hos de produkter som innehåller furosemid i den inlämnade litteraturen. CHMP anser att man skulle ha visat att biotillgängligheten var jämförbar mellan den produkt ansökan avser och en produkt i den inlämnade litteraturen för att kunna hävda samma indikation. CHMP fann därför att effekten av Furosemide Vitabalans inte har visats i de ansökta indikationerna och detta utgör en potentiellt allvarlig folkhälsorisk.

- Ad hoc-expertmöte

På begäran av sökanden sammankallades ett ad hoc-expertmöte. Ad hoc-expertgruppen ansåg att den publicerade litteraturen och de upplösningsdata som sökanden inlämnat inte var tillräckligt för att bevisa säkerhet och effekt hos Furosemide Vitabalans. Gruppen ansåg att tillverkningsmetoder eller upplösningsdata inte kunde förutsäga hur produkten skulle bete sig *in vivo*. Det ansågs nödvändigt att ha *in vivo*-data, särskilt för ett läkemedel med en sådan mängd olika farmakokinetiska värden. En av de faktorer som påverkar furosemids farmakokinetiska variabilitet är just absorptionsprocessen som är beroende av de inneboende egenskaperna hos denna substans/låg löslighet, låg permeabilitet som är förknippade med okända formuleringseffekter. Sökandens argument att det inte finns något samband mellan den absorberade mängden furosemid och diuresen, och att en formulering med kontrollerad frisättning och omedelbar frisättning ger nästan lika mycket diures, ansågs inte tillräckligt för att bevisa effekten av Furosemide Vitabalans. Dessutom ansåg gruppen att det finns en säkerhetsrisk med att släppa ut en produkt på marknaden för en sådan indikation (hjärtsvikt) när effekten inte har visats. Med tanke på produktens förväntade höga variabilitet, skulle den största risken med furosemid vara bristande effekt.

Sökanden har med de inlämnade bibliografiska uppgifterna, tagna tillsammans med de farmaceutiska uppgifterna, inte kunnat fastställa relevansen av dessa uppgifter för att påvisa säkerheten och effekten av Furosemide Vitabalans.

Skäl till avslag

Sökanden har med de inlämnade bibliografiska uppgifterna, tagna tillsammans med kompletterande farmaceutisk dokumentation, inte kunnat fastställa relevansen av dessa uppgifter för att påvisa säkerheten och effekten av Furosemide Vitabalans och associerade namn.

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av Estland enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG. Polen och Litauen fann att beviljandet av godkännandet för försäljning utgör en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Sökanden har inte tillräckligt bevisat att en potentiellt lägre eller högre exponering för furosemid inte skulle påverka effekten eller säkerheten.
- De tillhandahållna uppgifterna visar inte att Furosemide Vitabalans är jämförbart med de produkter som beskrivs i den inlämnade litteraturen. Mot bakgrund av denna avsaknad av uppgifter fann kommittén att medlemsstaterna hade relevanta farhågor över den potentiella allvarliga risken för folkhälsan.

Av ovanstående skäl har CHMP rekommenderat att inte bevilja godkännandet för försäljning för Furosemide Vitabalans och associerade namn (se bilaga I).