

II priedas

***Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas
nesuteikti rinkodaros leidimo***

Mokslinės išvados

Furosemide Vitabalans ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Furozemidas yra kilpinis diuretikas, veikiantis visą nefroną, išskyrus distalinę dalį, kurioje vyksta jonų mainai. Furozemidas ES įregistruotas prieš daugiau kaip 40 metų.

Paraiška gauti Furosemide Vitabalans rinkodaros leidimą decentralizuotos procedūros būdu pateikta pagal Direktyvos 2001/83/EB 10a straipsnį, t. y. paraiška gauti plačiai vartojamo preparato rinkodaros leidimą. Furosemide Vitabalans paraiška pagrįsta viešai prieinamais bibliografiniais duomenimis, nes ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatus galima pakeisti išsamiais nuorodomis į mokslinės literatūros publikacijas (viešai prieinamą informaciją), jeigu galima įrodyti, kad vaistinio preparato veikliosios medžiagos bent dešimt metų buvo plačiai vartojamos Bendrijos medicinoje ir jų veiksmingumas pripažintas ir saugumo lygis priimtinas.

Furozemidas plačiai vartojamas klinikinėje praktikoje, todėl decentralizuotos procedūros metu jo veiksmingumui ir saugumui įrodyti pateikti keli publikuoti straipsniai. Neklinikinių tyrimų duomenų apžvalgoje nurodytos 29 iki 2010 m. paskelbtos publikacijos, kuriose aprašoma preparato farmakodinamika, bendroji farmakologija, farmakokinetinių ir toksikologinių tyrimų duomenys. Dokumentų rinkinio dalyje apie klinikinius tyrimus nurodytos 77 iki 2009 m. paskelbtos publikacijos, kuriomis patvirtintas furozemido poveikis gydant edemą, susijusią su staziniu širdies nepakankamumu, kepenų ciroze ir inkstų liga, įskaitant nefrozinį sindromą ir lengvą ar vidutinio sunkumo hipertenziją.

Direktyvos 2001/83/EB I priedo II dalies 1 punkto d papunktyje nurodyta, kad „neklinikinės ir (arba) klinikinės apžvalgos turi paaiškinti bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo parduoti vaisto, svarbą. Turi būti įvertinta, ar tirtasis vaistas laikytinas panašiu į vaistą, kuriam, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška leidimui prekiauti“.

Decentralizuotos procedūros metu Lenkija ir Lietuva laikėsi nuomonės, kad rinkodaros leidimo dokumentų rinkinyje pateikti bibliografiniai furozemido farmakokinetikos duomenys negali būti taikomi Furosemide Vitabalans ir turėtų būti laikomi nepakankamais. Nesant duomenų apie preparato biologinį įsisavinamumą, gali atsirasti nenumatytų farmakodinaminio atsako pokyčių ir įvykti gydymo klaida, taip pat gali pasireikšti toksinis poveikis.

Decentralizuota procedūra nutraukta 210-ą paraiškos nagrinėjimo dieną. Dauguma susijusių valstybių narių sutiko su referencinės valstybės narės vertinimo ataskaitos išvadomis, išskyrus Lenkiją ir Lietuvą, kurios manė, kad preparatas gali kelti rimtą pavojų visuomenės sveikatai. Todėl Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupėje (CMD(h)) pradėta kreipimosi procedūra, o pareiškėjo paprašyta pagrįsti, kad kartu su paraiška pateikta literatūra taikytina preparatui, kurio paraiška pateikta, ir įrodyti, kad galimas mažesnis arba didesnis furozemido poveikis vartojant Furosemide Vitabalans, palyginti su preparatu, kurį pacientai vartojo atliekant pateiktoje literatūroje aprašytus pagrindinius klinikinius tyrimus, ekspozicija jo pavartojus, neturės įtakos Furosemide Vitabalans veiksmingumui ir saugumui. Lenkijos ir Lietuvos nurodytos svarbios problemos nepavyko išspręsti (CMD(h)) kreipimosi procedūros metu, todėl šis klausimas buvo perduotas svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Siekdamas įrodyti kartu su paraiška dėl Furosemide Vitabalans pateiktų bibliografinių duomenų aktualumą, pareiškėjas nurodė šiuos duomenis:

- Farmaciniai duomenys

Pareiškėjo argumentas, kad tradiciniai gamybos metodai ir tablečių sudėtyje plačiai naudojamos pagalbinės medžiagos negalėtų lemti mažesnio ar didesnio furozemido poveikio vartojant Furosemide

Vitalbans (palyginti su kito furozemido preparato (40 mg tablečių) poveikiu jo pavartojus), negali būti laikomas pakankamais įrodymais, kuriais remiantis preparatas, kurio paraiška pateikta, galėtų būti prilygintas kitam literatūroje aprašytam furozemido preparatui. Pareiškėjas taip pat pateikė tirpumo charakteristikų rinkinį, kuriame Furosemide Vitalbans lyginamas su kitomis devyniomis 40 mg furozemido tabletėmis. CHMP nuomone, šio tyrimo rezultatų, kurie rodo, kad Furosemide Vitalbans tirpumo charakteristikos panašios į kito pateikto furozemido preparato, nepakanka, kad būtų galima įrodyti preparato, dėl kurio pateikta paraiška, veiksmingumą ir saugumą. Iš tiesų furozemidas yra veiklioji medžiaga, kuriai būdingas mažas tirpumas ir skvarba (biofarmacinės klasifikacijos sistemos IV klasė), taigi ekstrapoliacija remiantis farmaciniais duomenimis yra nepagrįsta. Kad būtų galima patvirtinti bibliografinių duomenų aktualumą siekiant įrodyti Furosemide Vitalbans saugumą ir veiksmingumą, reikės papildomų duomenų. Be to, vienu *in vitro* tyrimų duomenų nepakanka siekiant įrodyti, kad pateiktų tyrimų klinikiniai duomenys taikytini Furosemide Vitalbans.

- Farmakokinetiniai duomenys

Atsakydamas į CHMP klausimus, pareiškėjas pateikė daugiau nuorodų į leidiniuose paskelbtus farmakokinetinius duomenis – farmacinę formą į Furosemide Vitalbans panašių tablečių ir kitokių farmacinių formų preparatų (pvz., 20 mg tablečių) farmakokinetinius parametrus. Rezultatai parodė, kad furozemido absorbcija labai nepastovi (ploto po kreive (AUC) vertė svyruoja nuo 793,8 iki 3 953 ng*h/ml, didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) – nuo 283,6 iki 2 636 ng/ml, o logaritminės C_{max} vertės (ln C_{max}) skiriasi beveik dešimt kartų).

CHMP laikėsi nuomonės, jog platus įvairių 40 mg furozemido preparatų farmakokinetinių verčių diapazonas dar nereiškia, kad Furosemide Vitalbans farmakokinetikos parametrai pateks į tą patį diapazoną. Literatūroje paskelbtų farmakokinetinių parametrų nepakanka, kad būtų galima tvirtinti, jog Furosemide Vitalbans biologinis įsisavinamumas bus panašus. Be to, atsižvelgiant į tai, kad furozemidas yra labai nepastovus junginys, laikytasi nuomonės, kad preparato farmakokinetikai apibūdinti būtina pateikti *in vivo* tyrimų duomenis bei pagrindimą, kuris leistų remtis leidiniuose paskelbtais duomenimis.

- Klinikiniai duomenys

Siekdamas pavirtinti Furosemide Vitalbans veiksmingumą ir saugumą, pareiškėjas rėmėsi tik leidiniuose paskelbtais tyrimais. Furozemido saugumui patvirtinti pareiškėjo pateiktą tyrimą (Dormans ir kiti¹) CHMP laikė neaktuali, nes šiame tyrime furozemidas buvo vartojamas į veną, o Furosemide Vitalbans yra geriamosios 40 mg tabletės. Pareiškėjo argumentai, kad absorbuojamas vaisto kiekis ir diurezė nėra tarpusavyje susiję ir kad vartojant kontroliuojamo ir greito atpalaidavimo preparatus sukelia beveik tokia pati diurezė, laikyti nepakankamais Furosemide Vitalbans veiksmingumui įrodyti. Todėl furozemido saugumui ir veiksmingumui pagrįsti pareiškėjo pateiktų literatūros duomenų nepakako siekiant įrodyti, kad Furosemide Vitalbans farmakokinetika užtikrina saugų ir veiksmingą jo vartojimą pagal paraiškoje nurodytas dozavimo rekomendacijas ir indikacijas.

Bendra išvada

Remiantis pateiktais bibliografiniais duomenimis, taip pat farmaciniais duomenimis, pareiškėjui nepavyko įrodyti šių duomenų aktualumo siekiant įrodyti Furosemide Vitalbans saugumą ir veiksmingumą.

¹ Dormans ir kiti. Didelių furozemido dozių farmakokinetikos ir farmakodinamikos diurezinis poveikis sveikiems ir sergantiems žmonėms – nauja informacija. J Pharmacokineti Biopharm, 1989 m. vasaris;17(1):1–46.

Pakartotinio priimtos nuomonės nagrinėjimo procedūra

2012 m. spalio mėn. įvykusio posėdžio metu patvirtinus CHMP nuomonę ir rekomendacijas dėl Furosemide Vitabalans, 2012 m. lapkričio mėn. iš pareiškėjo „Vitabalans Oy“ gautas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę. Išsamios šio prašymo priežastys pateiktos 2012 m. gruodžio 21 d. Pareiškėjo prašymu, 2013 m. vasario 13 d. sušauktas *ad hoc* ekspertų grupės posėdis.

- Pareiškėjo pateiktos išsamios prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastys.

Pareiškėjas pareiškė nesutinkąs su kai kuriais procedūriniais savitarpio pripažinimo procedūros, CMD(h) procedūros ir Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi procedūros aspektais.

Tačiau pažymima, kad CHMP yra mokslinis komitetas ir kad vadovaudamasis teisės aktais šis komitetas negali svarstyti konkrečių teisės aktuose nustatytų administracinių procedūrų procedūrinių ir teisinių aspektų pranašumų ar trūkumų. Taigi procedūrinės ir teisinės aplinkybės nepriskiriamos prie CHMP kompetencijos, todėl pakartotinai nagrinėjant Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą daugiau dėmesio skirta dokumente, kuriame paaiškintos prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastys, nurodytiems moksliniams klausimams.

Pareiškėjas pareiškė nesutinkąs su CHMP nuomone ir pateikdamas mokslines prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, daugiausiai dėmesio skyrė šiems klausimams (pareiškėjo teigimu, komitetas nepateikė aiškaus pagrindimo ar įrodymų šiais klausimais):

- Kaip paraiškoje nurodytas 40 mg furozemido preparatas keltų galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai?
- Kodėl paraiškoje nurodyto 40 mg furozemido preparato saugumas ir veiksmingumas tikrovėje skirtųsi nuo kitų 40 mg furozemido preparatų?
- Kodėl paraiškoje nurodyto 40 mg furozemido preparato farmakokinetikos parametrai skirtųsi nuo kitų literatūroje aprašytų furozemido preparatų farmakokinetikos parametrų, ir kiek jie galėtų skirtis? Kaip šis skirtumas keltų konkretų galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai?
- CHMP išvada dėl prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežasčių

Kaip minėta pirmiau, Direktyvos 2001/83/EB I priede teigiama, kad neklinikinių ir (arba) klinikinių tyrimų apžvalgose būtina paaiškinti pateiktų duomenų apie preparatą, kuris skiriasi nuo preparato, kuriuo ketinama prekiauti, aktualumą. Reikia įvertinti, ar nepaisant esamų skirtumų, tirtą preparatą galima laikyti panašiu į preparatus, nurodytus paraiškoje gauti rinkodaros leidimą.

Komitetas laikėsi nuomonės, jog siekiant susieti Furosemide Vitabalans su panašiu preparatu, būtina vadovautis moksliskai pagrįstu metodu, pvz., įrodyti, kad tų preparatų farmakokinetinės savybės panašios.

Be to, taip pat pažymima, kad remiantis Rekomendacijomis dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai apibrėžimo, vaistinis preparatas laikomas keliančiu galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai, jeigu duomenimis, kurie buvo pateikti preparato gydomajam veiksmingumui patvirtinti, negalima tvirtai pagrįsti teiginių apie jo veiksmingumą ir (arba) kai klinikiniais saugumo duomenimis nepavyksta tinkamai patvirtinti išvados, kad visi galimi saugumo klausimai buvo deramai ir tinkamai išspręsti.

CHMP laikosi nuomonės, kad pareiškėjui nepavyko tinkamai įrodyti, jog pateiktą literatūroje paskelbtą informaciją apie furozemidą galima tiesiogiai taikyti Furosemide Vitabalans.

Komitetas negali pritarti pareiškėjui, kurio teigimu, tradicinių gamybos būdų ir plačiai naudojamų pagalbinių medžiagų pakanka tam, kad būtų galima įrodyti Furosemide Vitabalans sąsają su kitais furozemido preparatais. Komitetas sutinka, kad gamybos būdas yra tinkamai aprašytas, tačiau griežtai kontroliuojamas gamybos procesas tėra pagrindas atlikti tolesnius paraiškoje nurodyto preparato veiksmingumo ir saugumo tyrimus; šios informacijos negalima vertinti kaip lygiavertiškumo preparatui, kurio rinkodaros leidimas suteiktas, įrodymo.

Pareiškėjas taip pat teigė, kad tirpumo charakteristikos ir aiškus farmacinių savybių lygiavertiškumas patvirtina, jog Furozemido Vitabalans galima susieti su kitais įregistruotais 40 mg furozemido preparatais. Kaip aptarta pirmiau, *in vitro* tyrimų duomenys, kuriais įrodytas Furosemide Vitabalans ir kitų preparatų su furozemidu tirpumo charakteristikų panašumas, neįrodo šių preparatų biologinio įsisavinamumo panašumo, ypač kai lyginama su vaistinėmis medžiagomis, kurios priskiriamos prie IV klasės (mažas tirpumas, mažas skvarbumas) pagal biofarmacinės klasifikacijos sistemą.

Remiantis vien literatūroje paskelbtais duomenimis, negalima daryti išvados, kad Furosemide Vitabalans farmakokinetiniai parametrai patektų į tą patį intervalą, kaip kitų 40 mg furozemido tablečių. Negalima atmesti galimybės, kad paraiškoje nurodyto preparato biologinis įsisavinamumas gali būti mažesnis arba didesnis už šių preparatų biologinį įsisavinamumą. Todėl negalima daryti išvados, kad Furosemide Vitabalans veiksmingumas ir saugumas bus tokie patys, kaip pateiktoje literatūroje paskelbtoje informacijoje nurodytų preparatų su furozemidu.

Be to, laikomasi nuomonės, jog siekiant atmesti bet kokius kitus galimus su preparatu susijusius nukrypimus, vertinant labai nepastovius vaistinius junginius, pvz., tokius, kaip paraiškoje nurodytas preparatas, būtina ištirti jų farmakokinetines savybes. Iš tiesų negalima atmesti galimybės, kad dėl skirtingos farmacinės formos paraiškoje nurodyto preparato farmakokinetika gali skirtis nuo pateiktoje literatūroje nurodytų preparatų su furozemidu.

Pareiškėjo pateiktame dokumentų rinkinyje nebuvo *in vivo* klinikinių tyrimų duomenų, kuriais būtų buvę galima įrodyti, kad Furosemide Vitabalans farmakokinetinės charakteristikos panašios į pateiktoje literatūroje nurodyto preparato su furozemidu farmakokinetiką. CHMP laikosi nuomonės, jog siekiant, kad būtų patvirtinta ta pati indikacija, reikėjo įrodyti paraiškoje ir pateiktoje literatūroje nurodytų preparatų biologinio įsisavinamumo panašumą. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo Furosemide Vitabalans veiksmingumas nebuvo įrodytas, o tai kelia pavojų visuomenės sveikatai.

- Ad hoc ekspertų grupės posėdis

Pareiškėjo prašymu buvo sušauktas *ad hoc* ekspertų grupės posėdis. *Ad hoc* ekspertų grupė laikėsi nuomonės, jog pareiškėjo pateiktos paskelbtos literatūros ir tirpumo duomenų nepakanka Furosemide Vitabalans saugumui ir veiksmingumui įrodyti. Grupės nuomone, pagal gamybos metodus ar tirpumo duomenis negalima prognozuoti preparato charakteristikų *in vivo*. Nuspręsta, kad būtina, ypač vertinant vaistus, kurių farmakokinetinės vertės gali apimti tokį didelį reikšmių spektrą, surinkti *in vivo* tyrimų duomenis. Vienas iš veiksnių, turinčių įtaką furozemido farmakokinetinių charakteristikų kintamumui, yra būtent absorbcijos procesas, kuris priklauso nuo šios medžiagos esminių savybių – mažo tirpumo ir (arba) mažo skvarbumo – kurios savo ruožtu priklauso nuo nežinomo farmacinės formos poveikio. Ekspertų grupė laikėsi nuomonės, jog pareiškėjo argumentų, kad įsisavintas furozemido kiekis ir diurezė tarpusavy nesusiję ir kad vartojant kontroliuojamo atpalaidavimo ir greito atpalaidavimo farmacinės formos furozemido preparatus sukelia beveik tokia pati diurezė, nepakanka Furosemide Vitabalans saugumui ir veiksmingumui įrodyti. Be to, ekspertų grupė laikėsi nuomonės, jog neįrodžius veiksmingumo, rinkai pateiktas pagal tokią indikaciją (širdies nepakankamumas) vartojamas preparatas keltų grėsmę saugumui. Atsižvelgiant į numatomą didelį furozemido kintamumą, pagrindinis su šiuo preparatu susijęs pavojus būtų jo veiksmingumo stoka.

Remiantis pateiktais bibliografiniais duomenimis, taip pat farmaciniais duomenimis, pareiškėjui nepavyko įrodyti šių duomenų aktualumo siekiant įrodyti Furosemide Vitabalans saugumą ir veiksmingumą.

Pagrindas nesuteikti rinkodaros leidimo

Remiantis pateiktais bibliografiniais duomenimis, taip pat papildomais farmaciniais duomenimis patvirtinančiais dokumentais, pareiškėjui nepavyko įrodyti šių duomenų aktualumo siekiant įrodyti Furosemide Vitabalans ir susijusių pavadinimų saugumą ir veiksmingumą.

Kadangi

- komitetas apsvaustė pranešimą apie Estijos inicijuotą kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį. Lenkija ir Lietuva laikėsi nuomonės, kad suteikus šių preparatų rinkodaros leidimą gali kilti rimtas pavojus visuomenės sveikatai;
- pareiškėjas pateikė nepakankamai įrodymų, kad galima mažesnė arba didesnė furozemido ekspozicija neturėtų įtakos preparato veiksmingumui ar saugumui;
- iš pateiktų duomenų nematyti, kad Furosemide Vitabalans būtų panašus į pateiktoje literatūroje aprašytus preparatus. Atsižvelgdamas į šių įrodymų trūkumą, komitetas pripažino, kad valstybių narių susirūpinimas dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai yra pagrįstas;

CHMP rekomendavo nesuteikti Furosemide Vitabalans ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros leidimo.