

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Merilendo valstijoje (JAV) įsikūrusi bendrovė „Pharmaceutics International Inc.“ (PII) kaip gamintojas nurodyta keturių ES įregistruotų preparatų, įskaitant pagal centralizuotą procedūrą patvirtintą preparatą Ammonaps ir tris pagal nacionalinę procedūrą patvirtintus preparatus – Lutinus, Dutasteride Actavis ir SoliCol D3, registracijos pažymėjimuose.

2016 m. vasario mėn. Vaistų ir sveikatos priežiūros produktų reguliavimo agentūros (MHRA) ir JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) atlikto bendro patikrinimo metu buvo nustatyta esminių ir svarbių trūkumų ir prieita prie išvados, kad PII nesilaikė teisinių reikalavimų ir (arba) gerosios gamybos praktikos (GGP) principų bei gairių, kaip numatyta Sąjungos teisėje.

Nustatyti šie trūkumai:

- esminiai trūkumai, susiję su organizacinių ir techninių priemonių neveiksmingumu siekiant sumažinti tose pačiose gamybos patalpose, kuriose naudojama bendra įranga, gaminamų pavojingų ir nepavojingų produktų kryžminės taršos riziką, taip pat su kokybės skyriaus negebėjimu užtikrinti veiksmingą kokybės sistemos veikimą;
- svarbūs trūkumai, susiję su netinkamu organizacinių duomenų valdymu, sterilizavimo ir depironizavimo procesais ir nepakankama sterilių operacijų kontrole siekiant užtikrinti reikiama sterilumo užtikrinimo lygį.

2016 m. birželio 15 d. MHRA paskelbė ataskaitą dėl PII neatitikties GGP reikalavimams, kurioje rekomendavo apriboti šioje gamybos vietoje gaminamų vaistinių preparatų tiekimą ES ir juos atšaukti iš rinkos, nebent tie vaistiniai preparatai būtų laikomi labai svarbiais visuomenės sveikatai. MHRA šiai gamybos vietai išdavė atitinkamą atitikties GGP reikalavimams pažymėjimą, kuriame kaip labai svarbūs visuomenės sveikatai nurodyti tik nacionalinių kompetentingų institucijų patvirtinti vaistiniai preparatai. Šis atitikties GGP reikalavimams pažymėjimas galioja iki 2017 m. birželio 30 d.

Vaistinis preparatas gali būti laikomas labai svarbiu, įvertinus galimą nepatenkintą medicininį poreikį, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį.

2016 m. birželio 17 d. Europos Komisija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė agentūros įvertinti galimą šių trūkumų poveikį vaistinių preparatų, kurių registracijos pažymėjimus išdavė Europos Komisija ir valstybės narės, kokybei, saugumui bei naudai ir rizikai santykiui. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) buvo paprašyta pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų, kuriuose nurodyta pirmiau minėta gamybos vieta, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar palikti juos galioti.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Ammonaps

Ammonaps – tai pagal centralizuotą procedūrą įregistruotas preparatas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos natrio fenilbutirato. Jis skirtas gydyti pacientus, kuriems nustatyti šlapalo ciklo sutrikimai (ŠCS), susiję su karbamilfosfato sintetazės, ornitino transkarbamilazės arba arginino sukcinato sintetazės trūkumu. Šis preparatas skirtas visiems pacientams, kuriems šie sutrikimai prasidėjo naujagimystėje (visiškas fermentų trūkumas, nustatomas per pirmąsias 28 gyvenimo dienas). Jis taip pat skirtas pacientams, kuriems ši liga prasidėjo vėlesniame etape (dalinis fermentų trūkumas, nustatomas po pirmojo gyvenimo mėnesio) ir kuriems praeityje buvo diagnozuota hiperamoneminė encefalopatija.

Ammonaps tiekiamas baltų ovalių tablečių (500 mg) ir granulių (940 mg/g) forma. PII yra vienintelė registracijos pažymėjime nurodyta galutinių produktų gamybos vieta.

Pagal patvirtintą šlapalo ciklo sutrikimų indikaciją vartojamo Ammonaps nauda plačiai pripažįstama. Tai yra sunki liga ir ES Ammonaps gydoma nemažai šia liga sergančių pacientų. Be to, pacientams gydymas būtinas visą gyvenimą, o kitų vaistų pasirinkimo galimybių nėra daug, taip pat kyla abejonių dėl alternatyvių vaistų tiekimo galimybių ir dėl to, kad kai kurių iš jų negalima vartoti per nazogastrinius ir (arba) gastrostominius zondus, kurie šiems pacientams neretai yra būtini. Atsižvelgdamas į ligos pobūdį ir į tai, kad ne visose valstybėse narėse yra alternatyvių gydymo būdų, CHMP laikosi nuostatos, kad preparato Ammonaps svarba itin didelė.

Ammonaps saugumo charakteristikos gydant šlapalo ciklo sutrikimus yra gerai žinomos. Dėl GGP reikalavimų nesilaikymo galinti įvykti kryžminė tarša kitais šioje gamybos vietoje gaminamais vaistais, įskaitant hormonus, citotoksikus ir teratogenus, kelia papildomą riziką. Nors po vaistinio preparato pateikimo rinkai nebuvo gauta nė vieno pranešimo apie kryžminę taršą, atsižvelgiant į tikslią populiaciją – tai yra sunkiai sergantys pacientai ir tai yra nedidelė pacientų populiacija (kadangi šia liga serga labai nedaug žmonių) – tokių pranešimų nebuvimas nesuteikia tvirtų garantijų. Saugumo duomenų bazės patikimumas siekiant aptikti duomenų apie tokį poveikį labai nedidelis. Be to, tam tikri su saugumu susiję svarbūs reiškiniai gali pasireikšti tik po ilgo laiko.

Pripažįstama, kad Ammonaps gamybą perkėlus į tik tam vaistui skirtą zoną, kurioje naudojama tik to vaisto gamybai skirta įranga, suteikia tam tikrų garantijų, o kryžminės taršos rizika įvykus šiam pokyčiui laikoma nedidele. Vis dėlto šioje gamybos vietoje taikoma kokybės sistema vis dar turi didelių trūkumų, susijusių su pokyčių kontrole ir kokybės priežiūra. Geros gamybos praktikos reikalavimų nesilaikymas kelia riziką, kurios neįmanoma kiekybiškai įvertinti ir kurios negalima patikimai įvertinti remiantis po pateikimo rinkai surinktais duomenimis, todėl vien tai, kad nebuvo nustatyta svarbių rūpestį keliančių klausimų, nesuteikia pakankamų garantijų, kad PII pagamintos šio vaisto serijos yra saugios. Todėl kokybės užtikrinimo sistema, kuri jau ir iki 2015 m. buvo nuosekliai ir nuolat pažeidinėjama, kelia rimtų abejonių.

Be priemonių, kurios jau buvo įgyvendintos po 2015 m. birželio mėn. MHRA atlikto pirminio patikrinimo, šiuo metu vykdomi tolesni kokybės užtikrinimo veiksmai, kuriais siekiama patobulinti šioje gamybos vietoje taikomas kokybės sistemas. Tarp tokių priemonių – patyrusių išorės specialistų, kurie specializuojasi kokybės valdymo srityje, pagalba ir sustiprinta EEE gamybos vietoje, atsakingoje už serijų išleidimą, kompetentingo asmens vykdoma serijos dokumentų kontrolė. Be to, pradėta papildomai tirti preparatą, prieš jį įvežant į ES, taigi prieš išleidžiant jį į rinką, atliekama dar viena duomenų analizė.

Atsižvelgiant į tai, kad nebuvo gauta pranešimų apie kryžminę taršą, taip pat į šio preparato svarbą ir gamybos proceso patobulinimus, dėl kurių kryžminės taršos rizika tapo nedidelė, rekomenduojama PII gaminamą Ammonaps toliau tiekti pacientams, kurie neturi kitų gydymo galimybių. Be to, Ammonaps neturėtų būti vartojamas, jeigu rinkoje yra kitas vaistas, kurį pacientas gali vartoti, ir jis yra tinkamas pacientui. Taip pat, Ammonaps granulės turėtų būti skiriamos tik tiems pacientams, kuriems šį vaistą būtina vartoti per nazogastrinį arba gastrostominį zondą, nebent pacientai neturi kitų pasirinkimo galimybių.

Po 2017 m. birželio 30 d. dabartinis PII atitikties GGP reikalavimams pažymėjimas nebegalios. Registruotojas turėtų pateikti pažangos ataskaitas, kad pagal sutartą grafiką, užbaigus kiekvieną jame nurodytą etapą, informuotų apie veiksmų eigą siekiant įvykdyti gamybos vietoje pažeistus GGP reikalavimus. Ne vėliau kaip 2017 m. birželio 30 d. registruotojas turėtų pateikti duomenis, patvirtinančius, kad gamybos procesas atitinka iš dalies pakeistos Komisijos direktyvos 2003/94/EB, nustatančios GGP principus ir rekomendacijas, reikalavimus, kaip numatyta Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje, nes tai yra registracijos pažymėjimo galiojimo sąlyga.

Neskaitant pirmiau paminėtų nuostatų, CHMP atsižvelgia į priežiūros institucijos ataskaitą dėl PII neatitikties GGP reikalavimams, kurioje rekomenduojama, kad valstybėse narėse, kuriose preparatas nelaikomas itin svarbiu visuomenės sveikatai, reiktų atšaukti visas bendrovės „Pharmaceutics Internanals Inc.“ pagamintas Ammonaps serijas ir uždrausti tiekimą iš šios gamybos vietos.

Ataskaitoje dėl PII neatitikties GGP reikalavimams paaiškinta, kad registruotojai turi susisiekti su atitinkama nacionaline kompetentinga institucija ir išsiaiškinti, ar medicininio požiūriu jų teritorijoje šie preparatai laikomi itin svarbiais visuomenės sveikatai. Kaip nurodyta šioje ataskaitoje dėl neatitikties, nacionalinė kompetentinga institucija turėtų įvertinti PII tiekiamų preparatų svarbą ir prireikus imtis priemonių nuolatiniam tiekimui užtikrinti.

Be to, CHMP rekomendavo nedelsiant paskelbti atitinkamus pranešimus ir pasiūlė išplatinti tiesioginius pranešimus sveikatos priežiūros specialistams (angl. *Direct Healthcare Professional Communications*, DHPC), kad jie būtų informuoti apie peržiūros rezultatus ir padarytas išvadas dėl Ammonaps vartojimo. Tiesioginiai pranešimai sveikatos priežiūros specialistams turėtų būti išsiųsti pagal suderintą komunikacijos planą.

Lutinus (ir susiję pavadinimai)

Lutinus – tai makšties tabletė, kurios sudėtyje yra 100 mg progesterono; vaistas skiriamas siekiant pailginti liuteininę fazę, gydant moterų nevaisingumą. Šis preparatas buvo patvirtintas ES pagal decentralizuotą procedūrą, kurioje dalyvavo visos 28 valstybės narės, įskaitant Švediją, kuri atliko referencinės valstybės narės vaidmenį. 2014 m. Lutinus tiekimas iš PII buvo nutrauktas ir visa preparato gamyba buvo perkelta į kitą gamybos vietą, įregistruotą 2013 m. gruodžio mėn.

Išsamiai įvertinus visas registruotojo pateiktas per pastaruosius 5 metus gautas ataskaitas apie skundus dėl šio preparato, nenustatyta nė vieno skundo, kurį būtų galima susieti su galima kryžmine preparato tarša. Taip pat buvo išsamiai įvertinti iki 2016 m. gegužės 31 d. sukaupti duomenys apie Lutinus saugumą, bet su GGP reikalavimų nesilaikymu susijusių svarbių nerimą keliančių klausimų dėl šio vaisto saugumo neiškilo. Vis dėlto geros gamybos praktikos reikalavimų nesilaikymas kelia riziką, kurios neįmanoma kiekybiškai įvertinti ir kurios negalima patikimai įvertinti remiantis po pateikimo rinkai surinktais duomenimis, todėl vien tai, kad nebuvo nustatyta svarbių rūpestį keliančių klausimų, nesuteikia pakankamų garantijų, kad PII pagamintos šio vaisto serijos yra saugios.

Atsižvelgiant į tai, kad šiuo metu į visas ES valstybes nares tiekiamas Lutinus gaminamas kitoje gamybos vietoje, šio preparato neturėtų pristigti.

Be to, atsižvelgdamas į 2016 m. birželio 15 d. paskelbtą „Pharmaceutics International Inc.“ neatitikties ataskaitą, CHMP nusprendė, kad duomenys ir dokumentai, kuriuos nurodyta pateikti Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje, yra netikslūs ir kad Lutinus (ir susijusių pavadinimų) registracijos pažymėjimo sąlygos turėtų būti pakeistos, kad „Pharmaceutics International Inc.“ būtų išbraukta kaip gamybos vieta.

Neskaitant pirmiau nurodytų išvadų, CHMP atkreipė dėmesį į priežiūros institucijos ataskaitoje dėl PII neatitikties GGP reikalavimams pateiktas rekomendacijas atšaukti visas bendrovės „Pharmaceutics Internationals Inc.“ pagamintas Lutinus serijas, o tiekimą iš šios gamybos vietos uždrausti.

Dutasteride Actavis (ir susiję pavadinimai)

Dutasteride Actavis – tai vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos dutasterido – trigubo 5 α -reduktazės inhibitoriaus. Dutasteride Actavis skirtas gydyti gerybinę prostatos hiperplaziją ir pirmiausia ES šis vaistas buvo patvirtintas 2015 m. birželio 3 d., vadovaujantis decentralizuota procedūra, kurioje Danija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė.

PII nebuvo pagaminta ir į ES rinką nebuvo išleista nė viena komercinė šio preparato serija. Visi Dutasteride Actavis vaistiniai preparatai, kurie šiuo metu yra ES rinkoje, buvo pagaminti kitoje gamybos vietoje, kuri vaisto patvirtinimo metu jau buvo nurodyta registracijos pažymėjime.

Atsižvelgdamas į 2016 m. birželio 15 d. paskelbtą „Pharmaceutics International Inc.“ neatitikties ataskaitą, CHMP nusprendė, kad duomenys ir dokumentai, kuriuos nurodyta pateikti Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje, netikslūs ir kad Dutasteride Actavis (ir susijusių pavadinimų) registracijos pažymėjimo sąlygos turėtų būti pakeistos, kad „Pharmaceutics International Inc.“ būtų išbraukta kaip gamybos vieta.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 TV tabletės ir SoliCol D3 50 000 TV tabletės – tai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra 20 000 arba 50 000 TV veikliosios medžiagos kolekalciferolio (vitamino D3 analogo). SoliCol D3 buvo patvirtintas Jungtinėje Karalystėje 2015 m. gruodžio 18 d., vadovaujantis nacionaline procedūra.

Preparatas dar nepateiktas rinkai ir registruotojas patvirtino, kad PII nebuvo pagaminta nė viena komercinė šio preparato serija.

Kitų gamintojų SoliCol D3 registracijos pažymėjime nenurodyta. Atsižvelgdamas į paskelbtą „Pharmaceutics International Inc.“ neatitikties GGP reikalavimams ataskaitą, CHMP nusprendė, kad duomenys ir dokumentai, kuriuos nurodyta pateikti Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje, yra netikslūs, todėl, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, SoliCol D3 registracijos pažymėjimų galiojimas turėtų būti sustabdytas.

Kad sustabdytas SoliCol D3 registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas privalo pateikti duomenis, patvirtinančius, kad gamybos procesas atitinka (iš dalies pakeistos) Komisijos direktyvos 2003/94/EB, nustatančios GGP principus ir rekomendacijas, reikalavimus, kaip numatyta Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių registracijos pažymėjime Merilendo valstijoje (JAV) įsikūrusi bendrovė „Pharmaceutics International Inc.“ nurodyta kaip gamybos vieta;
- CHMP peržiūrėjo priežiūros institucijos pateiktą patikrinimo ataskaitą, taip pat pranešėjo (pranešėjo padėjėjo) vertinimo ataskaitas ir turimus duomenis, kuriuo raštu pateikė registruotojas, atsakydamas į CHMP pateiktus klausimus;
- CHMP apsvairstė 2016 m. birželio 15 d. MHRA paskelbtą „Pharmaceutics International Inc.“ neatitikties GGP reikalavimams ataskaitą, kurioje rekomenduojama apriboti šioje gamybos vietoje pagamintų preparatų tiekimą ES ir atšaukti juos iš rinkos, nebent jie būtų laikomi itin svarbiais visuomenės sveikatai;
- CHMP apsvairstė MHRA išduotą „Pharmaceutics International Inc.“ atitikties GGP reikalavimams pažymėjimą, kuris taikomas tik tiems vaistiniams preparatams, kurie laikomi itin svarbiais visuomenės sveikatai, ir kuris galioja iki 2017 m. birželio 30 d.;

Ammonaps

- Ammonaps registracijos pažymėjime nenurodyta kitų gamybos vietų;

- Atsižvelgdamas į ligos pobūdį ir į tai, kad ne visose valstybėse narėse yra alternatyvių gydymo būdų, CHMP laikosi nuomonės, kad preparato Ammonaps svarba visuomenės sveikatai itin didelė;

dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad tik itin svarbiais atvejais vartojamo Ammonaps naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, todėl rekomenduoja keisti jo registracijos pažymėjimų sąlygas, tačiau Ammonaps registruotojas ne vėliau kaip 2017 m. birželio 30 d. turi pateikti duomenis, patvirtinančius, kad gamybos procesas atitinka Komisijos direktyvos 2003/94/EB, nustatančios GGP principus ir rekomendacijas, reikalavimus, kaip numatyta Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje.

Lutinus (ir susiję pavadinimai)

- Lutinus šiuo metu gaminamas kitoje gamybos vietoje, kuri nurodyta jo registracijos pažymėjime;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad šiuo metu ES rinkoje yra „Pharmaceutics international Inc.“ pagamintų Lutinus serijų vaistinių preparatų;
- CHMP laikosi nuomonės, kad, kadangi gamybos vieta, t. y. „Pharmaceutics International Inc.“, neatitinka GGP reikalavimų, Lutinus duomenys ir dokumentai, kuriuos nurodyta pateikti Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje, yra netikslūs;

dėl šių priežasčių CHMP rekomenduoja keisti Lutinus (ir susijusių pavadinimų) registracijos pažymėjimo sąlygas, kad „Pharmaceutical International Inc.“ būtų išbraukta iš jų registracijos pažymėjimų kaip gamybos vieta.

Dutasteride (ir susiję pavadinimai)

- Dutasteride Actavis šiuo metu gaminamas kitoje gamybos vietoje, kuri nurodyta jo registracijos pažymėjime;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad ES rinkoje nėra „Pharmaceutics international Inc.“ pagamintų Dutasteride Actavis serijų vaistinių preparatų;
- CHMP laikosi nuomonės, kad, kadangi gamybos vieta, t. y. „Pharmaceutics International Inc.“, neatitinka GGP reikalavimų, Dutasteride Actavis duomenys ir dokumentai, kuriuos nurodyta pateikti Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje, yra netikslūs;

dėl šių priežasčių CHMP rekomenduoja keisti Dutasteride Actavis (ir susijusių pavadinimų) registracijos pažymėjimo sąlygas, kad „Pharmaceutical International Inc.“ būtų išbraukta iš jų registracijos pažymėjimų kaip gamybos vieta.

SoliCol D3

- SoliCol D3 registracijos pažymėjime nenurodyta kitų gamybos vietų ir CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad šiuo metu ES rinkoje nėra nė vienos SoliCol D3 serijos vaistinių preparatų;
- CHMP laikosi nuomonės, kad šiuo metu duomenys ir dokumentai, kuriuos nurodyta pateikti Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje, yra netikslūs.

dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, SoliCol D3 registracijos pažymėjimų galiojimas turėtų būti sustabdytas;

kad sustabdytas SoliCol D3 registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas (-ai) privalo pateikti duomenis, patvirtinančius, kad gamybos procesas atitinka Komisijos direktyvos 2003/94/EB, nustatančios GGP principus ir rekomendacijas, reikalavimus, kaip numatyta Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje.