

I priedas

**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

InductOs – tai rinkinys implantui, kurio rinkodaros leidimas buvo suteiktas pagal centralizuotą procedūrą 2002 m. ir kuris skirtas naudoti atliekant vieno lygmens juosmeninės stuburo dalies slankstelių kūnų fuziją, kaip autogeninio kaulo transplantato pakaitalas, gydant degeneracine diskų liga sergančius pacientus, kuriems ne mažiau kaip 6 mėnesius taikytas neoperacinis šios ligos gydymas. InductOs taip pat skirtas naudoti gydant staigius suaugusiųjų blauzdikaulio lūžius, kaip papildoma gydymo priemonė taikant standartinį gydymą, t. y. atliekant atvirą lūžgalių atitaisymą ir fiksuojant kaulą įkalamomis intramedulinėmis vinimis.

Rinkinys sudarytas iš miltelių, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos alfa dibotermينو, taip pat tirpiklio ir matricos (absorbuojamos kolageno kempinės, AKK). Jį reikia užtepti ant kempinės, kuri vėliau įsodinama pacientui. AKK priskiriama prie pagalbinių InductOs medžiagų. Todėl tikrinama, ar ji atitinka ES patvirtintas gerosios gamybos praktikos (GGP) gaires.

Paskutinį kartą AKK gamintojo, trečiojoje šalyje (t. y. JAV) įsikūrusios bendrovės „Integra LifeSciences Corporation“ (ILS), patikrinimą 2015 m. balandžio mėn. atliko Nyderlandai ir Ispanija; nustatyta, kad gamintojas nesilaiko Sąjungos teisėje numatytų teisinių reikalavimų ir (arba) GGP principų bei gairių.

Nustatytas pagrindinis nerimą keliantis klausimas buvo taršos kietosiomis dalelėmis galimybė.

Per ankstesnį patikrinimą (2014 m. sausio mėn.) jau buvo nustatyta keletas svarbių trūkumų. Nuspręsta, kad po metų bus atliekamas pakartotinis patikrinimas, kad būtų galima įvertinti pažangą šalinant pagrindinius trūkumus. Tuo metu, vadovaujantis taisomųjų veiksmų planu, buvo išduotas riboto galiojimo GGP pažymėjimas. Kaip minėta pirmiau, atlikus patikrinimą 2015 m. balandžio mėn., nustatyta, kad taisomųjų veiksmų plano nepavyko įgyvendinti ir kad AKK tarša kietosiomis dalelėmis nekontroliuojama, o taikoma kokybės sistema neužtikrina nuolatinio kokybės gerėjimo.

Dėl šios priežasties Nyderlandai paskelbė pirminę ataskaitą dėl šio gamintojo (kuris yra vienintelis esamas gamintojas) neatitikties GGP reikalavimams.

2015 m. liepos 23 d. Nyderlandai, vadovaudamiesi Direktyvos 2001/83/EB 111 straipsnio 7 dalimi, paskelbė ir į Bendrijos duomenų bazę įkėlė galutinę ataskaitą dėl GGP reikalavimų nesilaikymo. Dėl to gamintojas nebegalėjo pagaminti ir į ES rinką išleisti nė vienos naujos InductOs serijos. Manoma, kad šio vaistinio preparato pradės trūkti 2015 m. lapkričio mėn.

2015 m. liepos 23 d. Europos Komisija inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl pirmiau nurodytų nerimą keliančių klausimų, kad galėtų nustatyti jų poveikį InductOs naudoti ir rizikos santykiui ir nuspręsti, ar nereikėtų sustabdyti atitinkamo rinkodaros leidimo galiojimo, keisti jo sąlygų, panaikinti jį ar palikti jį galioti.

Liepos 23 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė, ar nereikėtų nedelsiant imtis laikinųjų priemonių, t. y. išimti InductOs iš rinkos ir (arba) sustabdyti jo rinkodaros leidimo galiojimą, kaip to reikalauja Europos Komisija.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad po 2015 m. balandžio mėn. atlikto patikrinimo į ES rinką nebuvo išleista nė viena InductOs serija, kaip rekomendavo inspektoriai. Paskutinė serija į ES rinką buvo išleista 2015 m. sausio mėn., taigi prieš pirmiau nurodytą patikrinimą.

Vertinant visuomenės sveikatos požiūriu, požymių, kad dėl patikrinimo metu nustatytų faktų pacientams kyla kokia nors rizika, nėra. Dėl šios priežasties ir atsižvelgdamas į paskutinio InductOs periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PSUR) 2015 m. balandžio mėn. vertinimą, CHMP laikėsi nuomonės, kad nėra būtinybės imtis laikinųjų priemonių dėl InductOs.

InductOs naudojančioms sveikatos priežiūros specialistams buvo patarta kaip įprastai laikytis preparato informaciniuose dokumentuose pateiktų nurodymų, taip pat buvo patvirtintas tiesioginis pranešimas

sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) bei sutarta, kad rinkodaros leidimo turėtojas išplatins jį rugpjūčio 12 d.

2015 m. liepos 23 d. CHMP taip pat patvirtino rinkodaros leidimo turėtojui skirtų klausimų sąrašą.

Apsvarstęs visus rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis, CHMP laikosi nuomonės, kad nėra jokių akivaizdžių nerimą keliančių saugumo klausimų ir kad dėl AKK taršos kietosiomis dalelėmis pacientams nekyla jokio pavojaus. Vis dėlto CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad, nors nustatyti faktai gali nekelti pavojaus pacientams, kempinės sudėtyje neturėtų būti kitų nepageidaujamų sudedamųjų dalių (teršalų) ir rinkodaros leidimo turėtojas privalo imtis veiksmų, kad jų kempinėje nebūtų bei vykdyti teisinius įsipareigojimus.

Atkreiptas dėmesys į tai, kad yra kitų gydymo priemonių, įskaitant autogeninio kaulo transplantato, kuris paprastai imamas iš klubakaulio skiauterės, persodinimą. Kitų vadinamųjų morfogeninių baltymų (tokių kaip InductOs) ES rinkoje nėra, bet naudojant medžiagas, vadinamas transplantato užpildais, reikia mažesnio persodinamo kaulinio audinio kiekio (bet jomis negalima visiškai pakeisti transplantatų). Rinkoje yra keli tokie vaistiniai preparatai ir abu jie pagaminti iš žmogaus donoro audinio ir keramikos.

Gydant blauzdikaulio lūžius, vietoj InductOs ir fiksacijos įkalama vinimi taip pat galima atlikti fiksaciją gręžiama vinimi. ES taikomas standartinis gydymas – tai chirurginė intervencija, naudojant gręžiamas arba įkalamas intramedulines vinis su užrakinamais sraigtais.

Atsižvelgdamas į nustatytus faktus, CHMP laikėsi nuomonės, jog dėl 2015 m. liepos 23 d. paskelbtos ataskaitos dėl AKK neatitikties GGP reikalavimams šiuo metu negalima užtikrinti InductOs kokybės. Todėl šiuo metu patvirtinti, kad naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, negalima.

Atsižvelgdamas į minėtas aplinkybes ir į tai, kad nėra kitos leidimą turinčios InductOs AKK gamybos vietos:

- CHMP laikosi nuomonės, kad šiuo metu Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje nurodyti duomenys ir dokumentai, yra neteisingi;

- CHMP laikosi nuomonės, kad dėl absorbuojamos kolageno kempinės, kuri yra InductOs dalis, gamybos vietos neatitikties GGP reikalavimams šiuo metu negalima patvirtinti šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykio;

todėl CHMP rekomenduoja sustabdyti InductOs rinkodaros leidimo galiojimą pagal minėtos direktyvos 116 straipsnio antrą pastraipą.

CHMP taip pat laikosi nuomonės, kad iš rinkos nereikėtų atšaukti nė vieno vaistinio preparato, nes šiuo metu rinkoje esantis preparatas buvo išleistas turint galiojantį GGP pažymėjimą 2015 m. sausio mėn. Po ataskaitos dėl GGP reikalavimų nesilaikymo paskelbimo į rinką nebuvo išleista daugiau vaistinių preparatų, o remiantis naujausia informacija apie turimas vaistinio preparato atsargas, InductOs pakaks iki 2015 m. gruodžio mėn. pabaigos.

## **CHMP nuomonė**

Kadangi

- „Integra LifeSciences Corporation“ gamybos vieta neatitinka ES nustatytų GGP reikalavimų, kad galėtų gaminti absorbuojamą kolageno kempinę (AKK), kuri yra vaistinio preparato InductOs dalis;
- rinkodaros leidimo dokumentuose nenurodyta kitų leidimą turinčių gamybos vietų;

- komitetas persvarstė visus turimus rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytos procedūros metu;

dėl šių priežasčių komitetas priėjo prie išvados, kad:

- Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje nurodyti duomenys ir dokumentai yra neteisingi;
- dėl absorbuojamos kolageno kempinės, kuri yra InductOs dalis, gamybos vietos neatitikties GGP reikalavimams negalima patvirtinti šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykio;

todėl CHMP laikosi nuomonės, kad reikia sustabdyti InductOs rinkodaros leidimo (-ų) galiojimą pagal minėtos direktyvos 116 straipsnio antrą pastraipą.

Kad sustabdytas rinkodaros leidimo (-ų) galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros leidimo turėtojas (-ai) turi turėti galiojantį AKK gamintojo, atitinkančio Direktyvos 2001/83/EB 46 straipsnyje nustatytus reikalavimus, atitiktį GGP reikalavimams patvirtinantį dokumentą.