

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir rinkodaros teisių sąlygų pakeitimo pagrindas

Mokslinės išvados

„Baxter“ grupės ir susijusių bendrovių Kaslbare gaminamų dializės tirpalų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą Europos Komisija (EK) pradėjo iš bendrovių grupės „Baxter“ gavusi informacijos, jog gamybos problema, susijusi su specifikačių neatitinkančiais Kaslbare gaminamuose dializės tirpaluose aptiktų endotoksinų tyrimo rezultatais, nebuvo išspręsta, o pagrindinė tokius rezultatus lėmusi priežastis – nenustatyta. Su nustatyta problema susijusiose Kaslbaro gamyklos gamybos linijose buvo gaminami peritoninės dializės (PD) tirpalai Dianeal, Extraneal ir Nutrineal bei hemodializei skirti Monosol ir 0,9 % natrio chlorido tirpalai.

Atsižvelgiant į itin didelę šių vaistinių preparatų svarbą ir būtinybę užtikrinti galimybę įvairių ES šalių pacientams kuo greičiau gauti su šia problema nesusijusių serijų dializės tirpalų, ieškota alternatyvų. Atsižvelgdamas į didelius Dianeal, Extraneal ir Nutrineal tiekimo apribojimus ir riziką, susijusią su kitų peritoninės dializės tirpalų vartojimu ar terapijos priemonių taikymu, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) laikėsi nuomonės, kad pirmenybę reikėtų teikti panašiams preparatams, kuriuos „Baxter“ gamina ne Europos ekonominėje erdvėje (EEE) esančiose gamybos vietose, kadangi įvertinus nustatyta, kad terapinio poveikio požiūriu šie preparatai yra lygiaverčiai ES gaminamiems preparatams ir turima pakankamai jų kokybę patvirtinančių duomenų. Todėl šie dializės tirpalai buvo importuojami iš Kanados, Singapūro, Turkijos ir JAV. Poreikiui patenkinti padidintas beprecedentis peritoninės dializės tirpalų importas iš Kanados, Turkijos ir JAV. Singapūre esančia gamykla pasinaudota tik kartą, dabar ji nebelaikoma tinkama. Monosol ir 0,9 % natrio chlorido hemodializės tirpalai buvo nedelsiant atšaukti iš rinkos, nes rinkoje buvo kitų tirpalų, kuriuos galima naudoti šiuo tikslu.

Atsižvelgiant į ilgalaikio didelių importuotų peritoninės dializės tirpalų kiekių vartojimo ES rinkoje tikimybę ir siekiant užtikrinti nenutrūkstamą licencijuotų vaistinių preparatų tiekimą į Europos Sąjungą, vadovaujantis 31 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra skubiai parengti reikiami duomenų paketai papildomų gamybos vietų įtraukimui į rinkodaros teisių sąlygas pagrįsti. Nors gauti ne visi duomenys, kurių reikia 31 straipsnyje numatyta procedūrai užbaigti, vertinimas buvo atliekamas laipsniškai, todėl CHMP vieną po kitos priėmė kelias nuomones.

Paskelbtos dvi pirminės nuomonės. 2011 m. balandžio mėn. komitetas paskelbė nuomonę dėl papildomų – Kanadoje, Lenkijoje ir Turkijoje esančių – gamybos vietų įtraukimo į atitinkamų dializės tirpalų rinkodaros teisių sąlygas, o Komisijos sprendimas šiuo klausimu paskelbtas 2011 m. gegužės 12 d. 2011 m. gegužės mėn. priimta antroji nuomonė, kurioje rekomenduota į rinkodaros teisės sąlygas įtraukti papildomą – JAV esančią – gamybos vietą. Sprendimą šiuo klausimu Komisija paskelbė 2011 m. liepos 13 d.

CHMP dabar turi galimybę priimti trečią ir galutinę nuomonę dėl 31 straipsnyje numatytos peržiūros procedūros, susijusios su gamybos vietoje Kaslbare kilusiomis problemomis.

Vienoje iš gamybos vietos Kaslbare zonų pagamintų serijų tirpaluose aptikus specifikačių neatitinkančių endotoksinų kiekį, pradėtas pagrindinės tokių tyrimų rezultatų priežasties tyrimas. Nors išmontavus gamybos liniją, baltymų / bioplėvelės nerasta, joje aptikta gramteigiamų ir gramneigiamų mikroorganizmų. Apskritai manoma, kad šiuos tyrimo rezultatus galėjo lemti keli veiksniai, kaip antai, netinkamai suprojektuota įranga, mechaninis įrangos gedimas (kai kuriuose su šia problema susijusių gamybos linijų rezervuaruose aptikta įtrūkimų), reguliariai netaikomi ir pasenę mikrobų kontrolės metodai (įskaitant endotoksinų kontrolės metodus) bei netinkamas valymo ir sanitarinių sąlygų priežiūros režimas.

Siekiant išvengti bioplėvelės susidarymo ar mikrobinės taršos ateityje, pasiūlyta patobulinti su minėta gamybos problema susijusią gamybos liniją. Siekiant sumažinti vietų, kuriose gali kauptis vanduo ar tirpalas, sumontuota nauja perprojektuota įranga. Gamybos vietoje turi būti taikomi modernūs spartaus mikrobų aptikimo žaliavoje, pagalbinėse medžiagose ir galutiniame produkte metodai, kad sumažėtų informacijos kintamumas, sutrumpėtų jos parengimo laikas ir pagerėtų jos kokybė. Turi būti įdiegtas jautresnis endotoksinų tyrimo metodas, kad ir galutiniame produkte, ir pagalbinėse medžiagose pavyktų aptikti mažesnius endotoksinų kiekius. Tai turėtų suteikti galimybę anksti nustatyti nedidelius endotoksinų kiekius ir atlikti tendencijų analizę, leidžiančią iš anksto numatyti su saugumu susijusį pavojų. Valymo ir sanitarinių sąlygų priežiūros procedūros taip pat peržiūrimos ir prieš šiose gamybos linijose pagamintus tirpalus pateikiant rinkai priežiūros institucija turi patikrinti, ar visi šie pakeitimai įgyvendinti ir tai padaryta tinkamai. Tai padaręs rinkodaros teisės turėtojas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms turi pateikti rinkodaros teisių sąlygų pakeitimus, kuriais remiantis būtų galima atnaujinti su nustatyta gamybos problema susijusių dializės tirpalų rinkodaros teises. Be to, įvykdžius šias sąlygas, ši gamybos vieta 12 mėnesių turi būti aktyviai stebima, siekiant patvirtinti, kad ji

atitinka priimtinus standartus. Apie visus nustatytus procesų, dažnių ar ribų pakeitimus pagal atitinkamas reguliavimo procedūras turi būti pranešta nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Atsižvelgdamas į pasiūlytas priemones, CHMP įsitikino, kad rinkodaros teisės turėtojas jau ėmėsi taisomųjų veiksmų ir kad šie veiksmai bus toliau stebimi. CHMP manymu, iki 2011 m. gruodžio pabaigos turi būti atliktas Kaslbaro gamybos vietos patikrinimas, kurio rezultatai turi būti pateikti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Atsižvelgiant į visuotines Kaslbare atlikto patikrinimo rezultatų pasekmes ir patobulinimus, kuriuos siūloma padaryti šioje gamybos vietoje, būtina nustatyti visuotinius taisomuosius ir prevencinius veiksmus, vykdytinus atliekant kitų dializės tirpalų, įskaitant dializės tirpalus, kurių rinkodaros teisės suteiktos pagal šią procedūrą, priimant pirmąją ir antrąją nuomones, gamybos vietų patikrinimus. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė taisomųjų ir prevencinių veiksmų rengimo pokyčių valdymo planą, kuriam pritarė CHMP. Taisomųjų ir prevencinių veiksmų įgyvendinimo rezultatai bus pateikti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms, o taikytini būtini pakeitimai bus įgyvendinami nacionaliniu lygmeniu taikant atitinkamus pokyčių valdymo protokolus ir reguliavimo procedūras.

Be kokybės gerinimo programos, numatytos priemonės būsimam tiekimui užtikrinti. Patvirtintas esamų gamybos vietų techninės priežiūros, papildomų Italijoje ir Jungtinėje Karalystėje esančių gamybos vietų registracijos ir įvairių gamybos vietų plėtros planas, skirtas jų pajėgumams didinti ir pasirengti užtikrinti pakankamą pakaitinių žaliavos tiekėjų skaičių ar pakankamas žaliavos atsargas. Siekdamas padidinti tiekimo įvairovę, rinkodaros teisės turėtojas, laikydamasis nustatytų terminų, nacionalinėms kompetentingoms institucijoms turi pateikti rinkodaros teisės sąlygų pakeitimus.

31 straipsnyje numatytos procedūros metu įgyvendintos kelios priemonės, kuriomis siekta kontroliuoti susirgimo aseptiniu peritonitu riziką; nustatyta, kad ši liga yra pagrindinis pavojus vartojant su nustatyta problema susijusiose Kaslbaro gamyklos gamybos linijose pagamintus dializės tirpalus. Pradėta rengti savaitinės ataskaitas apie nepageidaujamas reakcijas į vaistinius preparatus ir rinkti duomenis apie galimą konkrečių serijų preparatų keliamą pavojų, o aptikus tokių duomenų, ta serija būdavo atšaukiama iš rinkos. Šios griežtesnės farmakologinio budrumo priemonės buvo taikomos preparatams iš kitų gamybos vietų, tiekiančių preparatus Europos rinkai. Atkreiptas dėmesys į tai, kad aseptinio peritonito rizika yra didesnė, jei pacientas suvartojo vieną arba kelis su minėta problema susijusios (-ų) serijos (-ų) tirpalo maišelius su padidėjusiu endotoksinių kiekiu. Kaslbare pagamintus preparatus pakeitus kitose gamybos vietose gaminamais tirpalais (šis procesas iš esmės baigtas 2011 m. balandžio mėn.), sumažėjo užregistruojamų aseptinio peritonito atvejų. Baigęs iki 2011 m. tęstą rugsėjo mėn. peržiūrą, CHMP dabar mano, kad savaitinės ataskaitos nebėra būtinos, ir kad rinkodaros teisės turėtojas, gavęs duomenų, iš kurių matyti, kad rinkoje esantys dializės tirpalai gali kelti pavojų, turi nedelsdamas informuoti atitinkamas nacionalines kompetentingas institucijas.

Dializės tirpalų preparato informaciniuose dokumentuose pateikiama informacija apie peritonito riziką. Kaip papildoma priemonė pateiktas suvestinis rizikos valdymo planas, skirtas dializės tirpalų gamybos atnaujinimui su endotoksinių problema susijusiose Kaslbaro gamyklos gamybos linijose. Vėl pradėjus tirpalų gamybą naujose Kaslbaro gamyklos gamybos linijose, aštuonias savaites reikės teikti savaitinės ataskaitas, o vėliau – keturias mėnesines ataskaitas. Be šios aktyvesnės farmakologinio budrumo veiklos, bus vykdomas klinikinis auditas, kurio metu bus renkami duomenys apie ES nustatytus peritonito atvejus, ir atliekamas stebimasis tyrimas, kuriuo bus siekiama įvertinti peritonito epizodų (įskaitant mirtinus atvejus) sunkumą ir poveikį ilgalaikiai pacientų klinikinei būklei. Kitos rizikos mažinimo priemonės bus tiesioginiai pranešimai apie susijusių serijų numerius sveikatos priežiūros specialistams ir klausimynai apie šalutinį poveikį. CHMP pritarė pasiūlytiems tyrimams. Vadovaudamasis patvirtintomis rizikos valdymo plane aprašytais vertinimo ir ataskaitų teikimo gairėmis, rinkodaros teisės turėtojas atitinkamus duomenis turi pateikti peržiūrėti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Kad viskas būtų atlikta iki galo, CHMP laikėsi nuomonės, kad reikia atlikti farmakologinio budrumo patikrinimą. Svarbiausia yra patikrinti, ar sveikatos priežiūros specialistai ir kompetentingos institucijos laiku informuojami apie galimą pavojų ir ar veikiančios saugumo informacijos kaupimo ir perdavimo reguliavimo institucijoms priemonės veikia tiksliai ir nuosekliai.

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, komitetas laikosi nuomonės, kad įprastomis sąlygomis vartojamų Kaslbare „Baxter“ gaminamų dializės tirpalų, kurių peržiūra atliekama pagal šią procedūrą, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja pakeisti jų rinkodaros teisių sąlygas, kaip nustatyta III priede.

Rinkodaros teisių pakeitimo pagrindas

Kadangi

- Komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Kaslbare „Baxter“ grupės ir susijusių bendrovių gaminamų dializės tirpalų (žr. I priedą).
- Komitetas apsvarstė visus rinkodaros teisės turėtojo rašytiniuose ir žodiniuose paaiškinimuose pateiktus duomenis, taip pat bendrą pagrindinės priežasties tyrimo ataskaitą, ir daro išvadą, kad rinkodaros teisės turėtojas atliko išsamų pagrindinės priežasties, dėl kurios tam tikrose Kaslbaro gamyklos gamybos linijose pagamintuose dializės tirpaluose aptiktas specifikacijų neatitinkantis endotoksinų kiekis, tyrimą. Tyrimo rezultatai patvirtina, kad tokius rezultatus lėmė keli veiksniai.
- Komitetas laikosi nuomonės, kad padaryta svarbių pakeitimų, pvz., perprojektuotos su šia problema susijusios gamybos linijos, gamybos vietoje pradėta taikyti modernius spartaus mikrobų aptikimo žaliavoje, pagalbinėse medžiagose ir galutiniame produkte metodus ir jautresnį endotoksinų tyrimo metodą, kuris leidžia aptikti mažesnius endotoksinų kiekius ir galutiniame produkte, ir pagalbinėse medžiagose. Valymo ir sanitarinių sąlygų priežiūros procedūros taip pat peržiūrėtos. Priežiūros institucija turi atlikti gamybos vietos Kaslbare patikrinimą, kad įsitikintų, jog visi šie pakeitimai įgyvendinti ir tai padaryta tinkamai. Gamybos linijose, kuriose nustatyta minėta problema, pagaminti dializės tirpalai nebus teikiami rinkai, kol nebus gauti šio patikrinimo rezultatai. Rinkodaros teisės turėtojas, atsižvelgdamas į suderintus pokyčių valdymo planus, nacionalinėms kompetentingoms institucijoms turi pateikti atitinkamus rinkodaros teisės sąlygų pakeitimus, pagal kuriuos bus galima atnaujinti su nustatyta problema susijusių dializės tirpalų rinkodaros teises.
- Komitetas laikosi nuomonės, kad Kaslbaro gamyklą pakanka stebėti 12 mėnesių po to, kai nepriklausoma stebėjimo taryba patvirtins, kad ji atitinka visas nustatytas sąlygas. Šis aktyvus stebėjimas padės užtikrinti gamybos vietos atitiktį priimtiniams standartams. Jeigu šiuo stebėjimo laikotarpiu bus padaryta procesų, dažnių ar ribų pakeitimų, rinkodaros teisės turėtojas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms turės pateikti atitinkamus rinkodaros teisės sąlygų pakeitimus, kad, kai taikytina, būtų atnaujintos susijusių dializės tirpalų rinkodaros teisės.
- Komitetas pritarė taisomųjų ir prevencinių veiksmų įgyvendinimo pokyčių valdymo planui Kaslbare. Rinkodaros teisės turėtojas turi laikytis šio plano, kad išvengtų endotoksinų taršos kitose gamybos vietose, kurios tiekia dializės tirpalus Europos rinkai, ir atitinkamai atsižvelgtų į įgytą patirtą. Atlikdamos gamybos vietų patikrinimus valstybės narės turi užtikrinti, kad priemonės įgyvendinamos vykdamas nustatytus taisomuosius ir prevencinius veiksmus. Būtina pasirūpinti nuoseklumo užtikrinimu.
- Komitetas laikosi nuomonės, kad rinkodaros teisės turėtojo pateikta būsimo tiekimo programa yra tinkama. Rinkodaros teisės turėtojo esamų gamybos vietų techninės priežiūros, papildomų gamybos vietų registracijos ir kitų gamybos vietų gamybos pajėgumų didinimo planas yra tinkamas. Parengtumo užtikrinti pakankamą kitų žaliavos tiekėjų skaičių arba pakankamas žaliavos atsargas planui pritarta. Vadovaudamasis suderintu pokyčių valdymo planu, rinkodaros teisės turėtojas turi atnaujinti esamas rinkodaros teises ir pateikti rinkodaros teisės sąlygų pakeitimus nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.
- Komitetas reikalauja iš rinkodaros teisės turėtojo atlikti patvirtintus epidemiologinius tyrimus, klinikinį auditą ir stebimąjį tyrimą ir įgyvendinti kitas priemones, nurodytas rizikos mažinimo plane.
- Galiausiai, komitetas laikosi nuomonės, kad siekiant tinkamai užbaigti visą procedūrą ir užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir kompetentingos institucijos būtų tinkamai informuojami apie galimą pavojų, ir saugumo informacijos kaupimo ir perdavimo reguliavimo tinklams priemonės taikomos tiksliai ir nuosekliai, būtina atlikti farmakologinio budrumo patikrinimą.

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, komitetas laikosi nuomonės, kad „Baxter“ grupės ir susijusių bendrovių Kaslbare gaminamų dializės tirpalų (žr. I priedą) naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja pakeisti jų rinkodaros teisės sąlygas, kaip nustatyta III priede.