Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба, представени от ЕМА

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за диализни разтвори, произвеждани от групата фирми Baxter и свързани с тях фирми в обекта в Касълбар (вж Приложение I)

Европейската комисия (ЕК) образува процедура за сезиране по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, след като получава информация от Baxter, че производственият проблем, свързан с нехарактерни резултати за ендотоксини в диализните разтвори, произведени в обекта в Касълбар, не е разрешен и основната причина не е изяснена. Продуктите, произвеждани в засегнатите поточни линии в Касълбар, включват разтворите за перитонеална диализа (ПД) Dianeal, Extraneal и Nutrineal; а също Monosol и 0,9% натриев хлорид за хемодиализа.

Предвид важната роля на тези лекарствени продукти и нуждата от доставки на незасегнати партиди от диализни разтвори на пациентите в ЕС в най-кратките възможни срокове, са потърсени алтернативи. С оглед на сериозните ограничения на доставките от Dianeal, Extraneal и Nutrineal и риска от преминаване на пациентите на алтернативни лечения и разтвори за ПД, CHMP счита, че следва да се даде приоритет на употребата на подобни продукти, произвеждани от Baxter в алтернативни производствени центрове извън ЕИП (Европейското икономическо пространство), тъй като те са оценени като терапевтично еквивалентни на продуктите от ЕС и е налице достатъчна увереност по отношение на тяхното качество. По тази причина такива диализни разтвори са внасяни от Канада, Сингапур, Турция и САЩ. За да се отговори на търсенето, безпрецедентният внос на разтвори за ПД от Канада, Турция и САЩ се увеличава. Производствената станция в Сингапур е използвана само веднъж и вече не се счита за алтернатива.
Monosol и 0,9% натриев хлорид за хемодиализни разтвори бързо са изтеглени от пазара, тъй като съществуват техни алтернативи.

Като се има предвид вероятността от продължителна употреба на големи количества вносни разтвори за ПД на пазарите в ЕС и за да се гарантира непрекъснатото снабдяване с разрешени лекарствени продукти в Европейския съюз, подготовката на необходимите пакети от данни в подкрепа на добавянето на производствени обекти е ускорена в рамките на процедурата за сезиране по член 31. Данните за приключване на процедурата по член 31 не са налични, но от друга страна, е приложен поетапен подход при оценяването, което доведе до приемането на няколко становища от CHMP.
Издадени са две първоначални становища. Първото относно добавянето на обекти в Канада, Полша и Турция като допълнителни производствени обекти в разрешенията за употреба на съответните разтвори за перитонеална диализа, е издадено от Комитета през април 2011 г., а съответното решение на Комисията е издадено на 12 май 2011 г. Второ становище е издадено през май 2011 г. с препоръка за добавянето на обекта в САЩ като допълнителен производствен обект. Съответното решение на Комисията е издадено на 13 юли 2011 г.

Понастоящем CHMP счита да издаде трето и последно становище по процедура за преразглеждане по член 31, в което да се спре конкретно на проблемите в обекта в Касълбар.

Вследствие на нехарактерните резултати за ендотоксини, наблюдавани в партидите, произведени в една зона от производствения обект в Касълбар, е проведено разследване на основната причина. При разглобяването на поточната линия не са открити протеини или биофилм, но са установени грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Като цяло, е възможно за тези находки да е изиграла роля комбинация от фактори като неподходящо проектирано оборудване, механична повреда на оборудването (открити са пукнатини в цистерните, използвани в засегнатите производствени линии), нерутинно и неправилно прилагане на методи за микробно мониториране, включително остарели методи за мониториране на ендотоксини и неподходяща схема за почистване и дезинфекциране.
За да се предотврати появата на биофилм или микробно замърсяване в бъдеще, са предложени подобрения на засегнатите линии. Инсталирано е ново повторно проектирано оборудване с намерението да се намалят до минимум зоните, където може да се събира вода или разтвори. Трябва да бъдат въведени съвременни бързи микробни методи при работа със суровините, помощните вещества и крайните продукти, за да се намали вариабилността, да се подобри времето за един цикъл и да се подобри качеството на информацията. Трябва да бъде въведен по-чувствителен метод на изследване за ендотоксин, а неговата граница на откриване трябва да бъде стеснена както за крайните продукти, така и за помощните вещества. Това би трябвало да позволи ранното откриване на ниски нива на ендотоксин, а насоченият анализ би осигурил ранно предупреждение за опасност. Процедурите за почистване/дезинфекция също са преразгледани, а

инсталирането и пригодността на всички подобрения трябва да бъдат проверени от надзорните органи чрез инспекции, преди който и да е от разтворите, произведени в тези поточни линии, да бъде пуснат на пазара. След завършването на този процес притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да представи измененията на националните компетентни орани, за да се актуализират разрешенията за употреба на засегнатите диализни разтвори. Трябва да бъде проведено и 12-месечно наблюдение след определянето на пригодността.. Това ще бъде интензивен период на наблюдение, за да се установи, че обектът работи според допустимите стандарти. Всички промени в процесите, честотите и границите, произлизащи от оценката, също трябва да бъдат представени на националните компетентни органи чрез подходящите регулаторни процедури.

Въз основа на предложените мерки CHMP е уверен, че са въведени коригиращи мерки и те са обект на допълнително наблюдение. CHMP изисква проверката на обекта в Касълбар да бъде извършена до края на декември 2011 г., а резултатът да бъде представен на националните компетентни органи.

Като има предвид глобалното значение на находките в Касълбар и предложените подобрения в производствения обект, следва да се обмислят глобани корективни и превантивни действия, които да се приложат за проверка на други обекти, произвеждащи диализни разтвори, включително обекти, одобрени по тази процедура към момента на издаване на първото и второто становище. ПРУ предлага промяна в плана на управление за разработването на корективни и превантивни действия, който е съгласуван със CHMP. Резултатът, постигнат чрез глобалните корективни и превантивни действия, трябва да бъде предоставен на националните компетентни органи, а всички промени, счетени за необходими, да се разгледат чрез подходящи протоколи за промяна в управлението и последващи регулаторни процедури на национално ниво, ако е приложимо.

Освен програмата за подобряване на качеството са разработени сигурни стъпки за доставка в бъдеще. Съгласувани са план за поддръжка на съществуващите производствени обекти, регистрация на допълнителни обекти в Италия и Обединеното кралство, разширение на различни обекти за повишаване на техния капацитет и резерви от достатъчно алтернативни доставчици/складове за суровини. ПРУ трябва да представи изменения за повишаване на диверсификацията на доставките пред националните компетентни органи съгласно одобрените срокове.

По време на процедурата по член 31 са въведени няколко мерки за контрол на риска от развитие на асептичен перитонит, установен като основния риск при употреба на диализни разтвори, произведени в засегнатите производствени линии в Касълбар. Въведени са седмични доклади за нежелани лекарствени реакции и сигнализиране за данните на партидите, както и изтегляне на партидата в случай на поява на сигнал от дадена партида. Тази увеличена активност за проследяване на лекарствената безопасност е приложена по отношение на продукти от алтернативните обекти, снабдяващи Европа. Отбелязано е, че рискът от асептичен перитонит се повишава, ако пациентът използва един или няколко заразени пакети от партида/партиди, съдържащи повишени нива на ендотоксин. След замяната на продукти от Касълбар, основно извършена през април 2011 г., се наблюдава намаление на броя на докладваните случаи с асептичен перитонит. След продължително преразглеждане до септември 2011 г., към настоящия момент CHMP счита, че седмичните доклади могат да спрат, а ПРУ трябва незабавно да уведоми съответните национални компетентни органи при всяка информация за сигнал, касаещ диализните разтвори на пазара.

Рискът от перитонит се съдържа в продуктовата информация за диализните разтвори. Като допълнителна мярка е представен консолидиран план за управление на риска, конкретно за повторното пускане на диализни разтвори, произвеждани в линиите, заразени с ендотоксин, в Касълбар. Седмичните доклади ще бъдат въведени повторно за осем седмици, последвано от четиримесечни доклади след началото на производството на разтвори от новите производствени линии на завода в Касълбар. Други подобрени действия за проследяване на лекарствената безопасност включват клинична проверка, при която ще бъдат събрани данни за броя на случаите на перитонит в ЕС и проучване за наблюдение с цел оценяване на тежестта на случаите на перитонит (включително с фатален изход) и значението им за клиничния резултат в дългосрочен план. Допълнителните дейности за минимализиране на риска са насочени към докладване на партидните номера, информиране чрез директна здравна комуникационна система и въпросник за нежелани реакции в допълнение към дейностите за намаляване на риска. CHMP одобрява предложените проучвания. ПРУ трябва да предостави съответната информация на националните

компетентни органи за разглеждане съгласно одобрените критерии за оценяване и докладване, както са описани в плана за управление на риска.

За пълнота CHMP счита, че трябва да бъде проведена проверка на дейностите по проследяване на лекарствената безопасност. Фокусът трябва да бъде поставен върху навременността на подаване на сигналите за безопасност към здравните работници и компетентните органи, както и точността и постоянството на системите за събиране на информацията за безопасност и предоставянето й на регулаторните мрежи.

С оглед на изложеното по-горе, Комитетът счита, че съотношението полза-риск за разгледаните в тази процедура диализни разтвори, произведени от Baxter в Касълбар, е положително при нормални условия на употреба, и препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, съгласно условията, посочени в Приложение III.

Основания за изменение на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа процедурата по член 31 на Директива 2001/83/ЕО за диализни разтвори, произвеждани от групата фирми Baxter и свързани с тях фирми в Касълбар (вж. Приложение I).

- Комитетът разгледа всички данни, представени от ПРУ в писмена и устна форма, включително цялостния доклад от разследването за основната причина, и заключава, че ПРУ е извършил подробно разследване на основната причина за наличието на нехарактерни ендотоксини в диализните разтвори, произведени в определени производствени линии в Касълбар. Разследването потвърждава, че находките се дължат на комбинация от фактори.

- Комитетът счита, че са въведени важни подобрения, включително повторно проектиране на засегнатите линии, въвеждане на съвременни бързи микробни методи при работа със суровините, помощните вещества и крайния продукт, както и по-чувствителен метод за изследване за ендотоксин със стеснена граница на откриване както за крайния продукт, така и за помощните вещества. Процедурите за почистване/дезинфекция също са преразгледани, а инсталирането и пригодността на всички подобрения трябва да бъдат проверени от надзорните органи чрез инспекции на обекта в Касълбар. Преди получаване на резултатите от тази проверка, на пазара не следва да се допускат диализни разтвори, произведени от засегнатите линии. ПРУ трябва да предостави също подходящите изменения на националните компетентни органи за актуализиране на разрешенията за употреба на засегнатите диализни разтвори съгласно одобрените планове за промяна на управлението.

- Комитетът счита, че е необходимо да се проведе 12-месечен период на наблюдение, след като надзорният орган (IMB) определи пригодността на завода в Касълбар. Този период на интензивно наблюдение ще внесе допълнителна увереност, че обектът работи според допустимите стандарти. Ако по време на периода на наблюдение възникнат промени в процесите, честотите или границите, ПРУ трябва да представи измененията на националните компетентни органи с цел актуализиране на разрешенията за употреба на засегнатите диализни разтвори, ако е приложимо.

- Комитетът одобрява плана за промяна на управлението за разработване на глобални корективни и превантивни действия в Касълбар. ПРУ трябва да използва това за предотвратяване на замърсяване с ендотоксин в други обекти, където се произвеждат диализни разтвори за Европа, и да приложи съответно всички извлечени поуки. При проверки на обекти, разположени на тяхна територия, държавите-членки трябва да се уверят, че мерките са въведени съгласно глобалните корективни и превантивни действия. Трябва да се обърне внимание за осигуряване на последователност.

- Комитетът счита, че представената от ПРУ бъдеща програма за доставки е уместна. Планът на ПРУ за поддръжка на съществуващите производствени обекти, регистрацията на допълнителни обекти и разширяването на производствения капацитет на други обекти е подходящ. Одобрен е резервният план за достатъчни/алтернативни доставчици/складове на суровини. ПРУ трябва да актуализира съществуващите разрешения за употреба и да представи измененията на националните компетентни органи съгласно одобрения план за промяна на управлението.

- Комитетът изисква от ПРУ да проведе одобрените епидемиологични проучвания, клиничната проверка и проучването за наблюдение, както и други мерки, описани подробно в плана за управление на риска.

- И накрая, Комитетът счита, че трябва да бъде проведена проверка на действията за проследяване на лекарствената безопасност с цел пълнота и за да се увери, че подаването на сигналите за безопасност към здравните работници и компетентните власти е подходящо, а системите за събиране на информация за безопасността и предоставянето й на регулаторните мрежи се прилагат точно и последователно.

С оглед на изложеното по-горе, Комитетът счита, че съотношението полза-риск за диализните разтвори, произведени от групата фирми Baxter и свързани с тях фирми в Касълбар (вж. Приложение I), е положително, и препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, съгласно условията, посочени в Приложение III.