

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn podmínek rozhodnutí o registraci předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení roztoků k dialýze vyráběných skupinou společností Baxter a přidruženými společnostmi v Castlebaru (viz příloha I)

Evropská komise zahájila postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES poté, co obdržela od společnosti Baxter informace o tom, že jejich výrobní problém týkající se výsledků pro endotoxiny, které nesplňovaly specifikace, v roztocích k dialýze vyráběných v Castlebaru, nebyl vyřešen a nebyla zjištěna základní příčina. Přípravky vyráběné na dotčených linkách v Castlebaru zahrnovaly roztoky k peritoneální dialýze (PD) Dianeal, Extraneal a Nutrineal a dále Monosol a 0,9% chlorid sodný k hemodialýze.

Vzhledem k tomu, že se jedná o velmi důležité léčivé přípravky a že bylo zapotřebí poskytnout pacientům v celé EU v co nejkratším časovém rámci nekontaminované šarže roztoků k dialýze, hledaly se alternativy. S ohledem na závažná omezení zásob přípravků Dianeal, Extraneal a Nutrineal a na riziko plynoucí z převedení pacientů na alternativní roztoky k peritoneální dialýze nebo terapie, výbor CHMP usoudil, že by se mělo upřednostnit použití srovnatelných přípravků vyráběných společnostmi Baxter na alternativních výrobních místech mimo EHP (Evropský hospodářský prostor), neboť tyto přípravky byly vyhodnoceny jako terapeuticky rovnocenné s přípravky vyráběnými v EU a existovaly dostatečné důkazy ohledně jejich kvality. Tyto roztoky k dialýze byly proto dovezeny z Kanady, Singapuru, Turecka a USA. Aby se splnily požadavky kladené na zásoby, zvýšil se tento zcela nový dovoz roztoků k peritoneální dialýze z Kanady, Turecka a USA. Singapurský výrobní podnik byl použit pouze jednou, přičemž poté se již nepovažoval za alternativu. Přípravek Monosol a 0,9% chlorid sodný k roztokům pro hemodialýzu byly okamžitě staženy z trhu, neboť byly k dispozici alternativy.

Při zvážení pravděpodobnosti dlouhodobého užívání velkých množství dovážených roztoků k peritoneální dialýze na trhu EU a za účelem zajištění nepřetržité dodávky schválených léčivých přípravků do Evropské unie byly v rámci procesu přezkoumání podle článku 31 urychleně předloženy nezbytné soubory údajů na podporu začlenění dalších výrobních míst. Poněvadž nebyly dostupné veškeré údaje k dokončení postupu podle článku 31, provedlo se postupné hodnocení, v důsledku čehož výbor CHMP přijímal stanoviska postupně.

Byla vydána dvě počáteční stanoviska. První se týkalo začlenění výrobních míst nacházejících se v Kanadě, Polsku a Turecku jakožto dodatečných výrobních míst do rozhodnutí o registraci příslušných roztoků k peritoneální dialýze. Výbor vydal toto stanovisko v dubnu 2011 a Komise vydala odpovídající rozhodnutí dne 12. května 2011. V květnu 2011 pak bylo vydáno druhé stanovisko doporučující začlenění výrobního místa v USA jako dodatečného výrobního místa. Komise vydala příslušné rozhodnutí dne 13. července 2011.

Výbor CHMP se nyní chystá vydat třetí a konečné stanovisko k postupu přezkoumání podle článku 31, které se zaměřuje na problémy na výrobním místě v Castlebaru.

Poté, co byly v šaržích vyráběných v jedné části výrobního místa v Castlebaru zjištěny výsledky pro endotoxiny, které nesplňovaly specifikace, provedlo se vyšetření základní příčiny. Ačkoliv nebyly při rozmontování linky nalezeny proteiny/biofilm, byly identifikovány Gram-pozitivní a Gram-negativní mikroorganismy. Celkově mohla ve výsledcích sehrát roli kombinace faktorů, jako například nevhodně navržené zařízení, mechanické selhání vybavení (v některých nádržích používaných na zasažených linkách byly objeveny trhliny), metody sledování mikrobiální kontaminace nebyly prováděny pravidelně a neodpovídaly současným technickým úrovním, včetně zastaralých metod pro sledování endotoxinů a nedostatečný režim úklidu a sanitace.

Aby se v budoucnosti zabránilo výskytu kontaminace biofilmem/mikrobiální kontaminace, byla navržena zlepšení dotčené linky. Instalovalo se nově navržené zařízení s cílem minimalizovat místa, v nichž by se mohla hromadit voda/roztoky. Na výrobním místě by se měly u surovin, pomocných látek a hotového přípravku použít moderní rychlé mikrobiologické metody, aby se snížila variabilita, zlepšila doba obratu a zlepšila kvalita informací. Měla by se zavést citlivější metoda testování na přítomnost endotoxinu a její detekční limit bude zpřísněn jak pro hotový přípravek, tak pro pomocné látky. Mělo by to umožnit časnou detekci nízkých hladin endotoxinu a analýzu trendu, což by mělo zajistit včasné varování ohledně bezpečnosti. Rovněž byly přezkoumány postupy úklidu/sanitace a před tím, než mohou být roztoky vyrobené na těchto linkách uvolněny na trh, měl by zavedení a způsobilost všech těchto zlepšení přezkoumat orgán dozoru prostřednictvím inspekcí. Držitel rozhodnutí o registraci by měl po dokončení tohoto postupu předložit změny příslušným vnitrostátním orgánům, aby se aktualizovala rozhodnutí o registraci dotčených roztoků k dialýze. Po potvrzení způsobilosti opatření by mělo následovat 12měsíční období sledování. Bude se jednat o období intenzivního sledování za účelem stanovení, zda provoz výrobního místa splňuje přijatelné standardy. Veškeré změny postupů, frekvencí

či limitů v důsledku hodnocení by se měly rovněž předložit příslušným vnitrostátním orgánům prostřednictvím příslušných regulačních postupů.

Výbor CHMP byl na základě navržených opatření ujištěn o tom, že se zavádějí nápravná opatření, která se budou nadále sledovat. Výbor CHMP vyžaduje, aby byla inspekce na výrobním místě v Castlebaru provedena do konce prosince 2011 a aby byl její výsledek předložen příslušným vnitrostátním orgánům.

Vezme-li se v úvahu globální dopad nálezů v Castlebaru a navržená zlepšení na tomto výrobním místě, měla by se vypracovat globální nápravná a preventivní opatření (CAPA), přičemž tato opatření by se měla použít k auditu ostatních míst vyrábějících roztoky k dialýze, včetně těch, která byla schválena v rámci tohoto postupu v době vydání prvního a druhého stanoviska. Držitel rozhodnutí o registraci navrhnul plán řízení změn k vývoji opatření CAPA a výbor CHMP jej schválil. Výsledek globálních opatření CAPA se předloží příslušným vnitrostátním orgánům a jakékoliv změny, které se považují za nezbytné, by se měly zpracovat prostřednictvím příslušných protokolů řízení změn a následných regulačních postupů na vnitrostátní úrovni.

Kromě programu na zlepšení kvality byly vypracovány následné kroky na zajištění dodávky. Schválil se plán údržby stávajících výrobních míst, registrace doplňkových míst nacházejících se v Itálii a Spojeném království, rozšíření různých míst, aby se zvětšila jejich kapacita a dostupné možnosti k zajištění dostatku alternativních dodavatelů / skladových zásob surovin. Držitel rozhodnutí o registraci by měl ve schváleném termínu předložit příslušným vnitrostátním orgánům změny určené ke zvýšení škály dodavatelů.

Během postupu dle článku 31 bylo zavedeno několik opatření za účelem sledování rizika rozvoje aseptické peritonitidy, jež byla identifikována jako primární riziko následující po použití roztoků k dialýze vyráběných na dotčených linkách v Castlebaru. Podávala se týdenní hlášení nežádoucích účinků přípravku a signálních údajů o šarži a v případě, že se objevil signál v souvislosti s konkrétní šarží, byla šarže stažena. Tato zvýšená farmakovigilance se uplatňovala u přípravků pocházejících z alternativních míst zásobujících Evropu. Zjistilo se, že se riziko aseptické peritonitidy zvýšilo, pokud pacient používal jeden nebo několik zasažených vaků z šarže/šarží obsahující(ch) zvýšenou hladinu endotoxinu. Poté, co byl přípravek z Castlebaru v dubnu 2011 z velké většiny nahrazen, byl pozorován pokles počtu hlášených případů aseptické peritonitidy. Po pokračujícím přezkumu až do září 2011 nyní výbor CHMP usuzuje, že lze týdenní hlášení ukončit, a držitel rozhodnutí o registraci by měl okamžitě informovat příslušné vnitrostátní orgány o jakýchkoli údajích, které by naznačovaly signál týkající se roztoků k dialýze na trhu.

Informace o přípravku roztoků k dialýze obsahují riziko peritonitidy. Jako doplňující opatření byl předložen konsolidovaný plán řízení rizik (RMP) týkající se speciálně znovuzavedení roztoků k dialýze vyráběných na linkách v Castlebaru, které byly postiženy záležitostí s endotoxinem. Jakmile se začnou ve výrobním závodě v Castlebaru vyrábět roztoky na nových výrobních linkách, zavedou se znovu po dobu osmi týdnů týdenní hlášení následovaná čtyřmi měsíčními hlášeními. Další zvýšená farmakovigilanční opatření zahrnují klinický audit, který shromáždí údaje o počtu případů peritonitidy v EU a observační studie k zhodnocení závažnosti epizod peritonitidy (včetně případů končících úmrtím) a vlivu na dlouhodobé klinické výsledky. Další opatření na minimalizaci rizik se zaměřují na hlášení čísel šarží, komunikaci prostřednictvím přímých sdělení pracovníkům ve zdravotnictví a dotazník týkající se nežádoucích případů, jako doplnění k opatřením na minimalizaci rizik týkajících se kvality. Výbor CHMP navrhované studie schválil. Držitel rozhodnutí o registraci by měl předložit náležité údaje k přezkumu příslušným vnitrostátním orgánům v souladu se schválenými milníky v hodnocení a hlášení popsanými v RMP.

Pro úplnost výbor CHMP usoudil, že by se měla provést inspekce farmakovigilance. Měla by se zaměřit na včasnost při sdělování bezpečnostních signálů pracovníkům ve zdravotnictví a příslušným orgánům a na přesnost a důslednost zavedených systémů ke sběru bezpečnostních informací a jejich předávání regulačním sítím.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti výbor usuzuje, že poměr přínosů a rizik roztoků k dialýze od společnosti Baxter vyráběných v Castlebaru, které jsou podrobeny přezkumu v rámci tohoto postupu, je za běžných podmínek užití příznivý, a doporučuje proto změnu registrací, v souladu s podmínkami uvedenými v příloze III.

Zdůvodnění změny registrací

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP vzal v potaz postup dle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro roztoky k dialýze vyráběné skupinou společností Baxter a přidruženými společnostmi v Castlebaru (viz příloha I),
- výbor posoudil veškeré písemné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci a informace poskytnuté při ústních vysvětleních, včetně souhrnné zprávy o vyšetření základní příčiny, a usuzuje, že držitel rozhodnutí o registraci provedl komplexní vyšetření základní příčiny vedoucí k výsledkům pro endotoxiny, které nesplňovaly specifikace, v roztocích k dialýze vyráběných na konkrétních výrobních linkách v Castlebaru. Vyšetření podporuje skutečnost, že k těmto nálezům přispěla kombinace několika faktorů,
- výbor usuzuje, že byla zavedena zásadní zlepšení zahrnující nový návrh dotčených linek, zavedení použití rychlých moderních mikrobiologických metod u surovin, pomocných látek a hotového přípravku na výrobním místě a citlivější metody testování na endotoxin s přísnějším detekčním limitem jak pro hotový přípravek, tak pro pomocné látky. Rovněž byly přezkoumány postupy úklidu/sanitace, přičemž zavedení a způsobilost všech těchto zlepšení by měl přezkoumat orgán dozoru prostřednictvím inspekce na výrobním místě v Castlebaru. Roztoky k dialýze vyráběné na dotčených linkách dosud nejsou uvolňovány na trh, neboť se očekává výsledek této inspekce. Držitel rozhodnutí o registraci by měl rovněž předložit náležité změny příslušným vnitrostátním orgánům, aby se aktualizovala rozhodnutí o registraci dotčených roztoků k dialýze v souladu se schválenými plány na řízení změn,
- výbor usuzuje, že je vhodné zavést 12měsíční období sledování poté, co orgán dozoru (IMB) potvrdí způsobilost výrobního závodu v Castlebaru, přičemž toto období intenzivního sledování přinese další ujištění o tom, že provoz výrobního místa splňuje přijatelné standardy. Pokud toto období sledování povede ke změnám postupů, frekvencí či limitů, měl by držitel rozhodnutí o registraci rovněž předložit náležité změny příslušným vnitrostátním orgánům, aby se příslušně aktualizovala rozhodnutí o registraci dotčených roztoků k dialýze,
- výbor schválil plán řízení změn k vývoji globálních nápravných a preventivních opatření (CAPA) v Castlebaru. Držitel rozhodnutí o registraci by je měl použít k zabránění kontaminaci endotoxinem na ostatních místech vyrábějících roztoky k dialýze pro Evropu a náležitě uplatnit veškeré získané poznatky. Členské státy by měly při inspekcích na výrobních místech nacházejících se na jejich území zajistit, aby byla opatření zavedena v souladu s globálními opatřeními CAPA. Měla by se věnovat pozornost zajištění konzistence,
- výbor usuzuje, že budoucí program dodávek, který předložil držitel rozhodnutí o registraci, je dostačující. Plán držitele rozhodnutí o registraci pro údržbu stávajících výrobních míst, registraci doplňujících míst a rozšíření výrobní kapacity ostatních je vhodný a byl rovněž schválen náhradní plán pro dostačující/alternativní dodavatele/zásoby surovin. Držitel rozhodnutí o registraci by měl aktualizovat stávající rozhodnutí o registraci a předložit změny příslušným vnitrostátním orgánům v souladu se schváleným plánem řízení změn,
- výbor požaduje, aby držitel rozhodnutí o registraci provedl schválené epidemiologické studie, klinický audit a observační studie a další opatření, jak je podrobně uvádí plán řízení rizik,
- a nakonec výbor usuzuje, že by se měla pro úplnost provést inspekce farmakovigilance, aby se zajistilo, že sdělování bezpečnostních signálů zdravotnickým pracovníkům a příslušným orgánům je dostačující a že se zavedené systémy ke sběru informací o bezpečnosti a jejich předávání regulačním sítím používají pečlivě a důsledně,

s ohledem na výše uvedené skutečnosti výbor usuzuje, že poměr přínosů a rizik roztoků k dialýze vyráběných v Castlebaru skupinou společností Baxter a přidruženými společnostmi (viz příloha I) je příznivý, a doporučuje proto změnu podmínek registrací v souladu s podmínkami uvedenými v příloze III.