

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
markedsføringstilladelserne fremlagt af EMA**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af dialysevæsker fra Baxter-koncernen og tilknyttede virksomheder fremstillet i Castlebar (se bilag I)

Europa-Kommissionen indledte en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF efter modtagelse af oplysninger fra Baxter-koncernen om, at deres fremstillingsproblem i tilknytning til resultater uden for specifikationsområdet for endotoksiner i dialysevæsker fremstillet i Castlebar ikke var blevet løst, og at hovedårsagen til problemet ikke var blevet identificeret. De lægemidler, der blev fremstillet på de berørte produktionslinjer i Castlebar, omfattede peritonealdialysevæskerne (PD-væskerne) Dianeal, Extraneal og Nutrineal samt Monosol og 0,9 % natriumchlorid til hæmodialyse.

I betragtning af disse lægemidlers vigtighed og behovet for at gøre uberørte batcher af dialysevæsker tilgængelige for patienter i hele EU hurtigst muligt, ledte man efter alternativer. På grund af alvorlige begrænsninger i forsyningen med Dianeal, Extraneal og Nutrineal og risikoen ved at lade patienterne gå over til alternative PD-væsker eller behandlingsformer var CHMP af den opfattelse, at brugen af sammenlignelige lægemidler fremstillet af Baxter på alternative produktionssteder uden for EØS (Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde) skulle prioriteres, da disse lægemidler blev anset for at være terapeutisk ækvivalente med EU-lægemidler, og der var tilstrækkelig garanti for deres kvalitet. Disse dialysevæsker blev således importeret fra Canada, Singapore, Tyrkiet og USA. For at imødekomme efterspørgslen blev den hidtil usete import af PD-væsker fra Canada, Tyrkiet og USA forøget. Produktionsanlægget i Singapore blev kun anvendt én gang og blev ikke længere betragtet som et alternativ.

Monosol og 0,9 % natriumchlorid til hæmodialyseopløsninger blev straks tilbagekaldt fra markedet, da der fandtes alternativer.

I betragtning af sandsynligheden for længerevarende brug af store mængder importerede PD-væsker på EU's marked og for at sikre en fortsat levering af godkendte lægemidler til EU blev de nødvendige datapakker til støtte for medtagelsen af yderligere produktionssteder fremskyndet med den igangværende indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31. Idet alle data til afslutningen af vurderingsproceduren i henhold til artikel 31 ikke er tilgængelige, var der blevet anvendt en trinvis tilgang til vurderingen, som førte til, at CHMP vedtog efterfølgende udtalelser.

To oprindelige udtalelser blev afgivet. Den første om medtagelse af produktionssteder i Canada, Polen og Tyrkiet som supplerende produktionssteder i forbindelse med markedsføringstilladelse til de respektive peritonealdialysevæsker udstedt af udvalget i april 2011, og den tilsvarende beslutning fra Kommissionen blev udstedt den 12. maj 2011. En anden udtalelse blev afgivet i maj 2011 for at anbefale medtagelsen af et produktionssted beliggende i USA som supplerende produktionssted. Kommissionen traf en afgørelse i den forbindelse den 13. juli 2011.

CHMP er nu i stand til at afgive en tredje og endelig udtalelse om indbringelsesproceduren i henhold til artikel 31, hvori der fokuseres på problemerne på produktionsstedet i Castlebar.

I forlængelse af resultaterne uden for specifikationsområdet for endotoksiner påvist i batcher fremstillet i en afdeling af Castlebar-produktionsstedet blev der indledt en undersøgelse for at finde frem til hovedårsagerne til problemerne. Selv om der ikke blev fundet protein/biofilm ved demontering af produktionslinjen, blev der påvist Gram-positive og Gram-negative mikroorganismer. Alt i alt kan en kombination af faktorer have spillet en rolle i resultaterne, som f.eks. uhensigtsmæssigt designet udstyr, mekaniske fejl ved udstyret (der blev påvist revner i nogle tanke, der anvendes på de pågældende produktionslinjer), metoder til mikrobiologisk overvågning, der ikke anvendes rutinemæssigt og ikke er de mest avancerede, herunder forældede metoder til overvågning af endotoksiner og en utilstrækkelig rengørings- og desinfektionsrutine.

Forbedringer af den berørte produktionslinje blev foreslået for at forhindre fremkomsten af biofilm/problemer med mikrobiologisk forurening i fremtiden. Der blev installeret nyt og ændret udstyr med det formål at minimere de områder, hvor samling af vand/opløsninger kunne forekomme. Der bør anvendes moderne, hurtige mikrobiologiske metoder på produktionsstedet, når det gælder råvarer, hjælpestoffer og det færdige lægemiddel, med det formål at nedbringe variabiliteten, forbedre omsætningstiden og forbedre oplysningernes kvalitet. Der bør indføres en mere følsom metode til endotoksintestning, og grænserne for påvisning vil blive strammet op både for det færdige lægemiddel og for hjælpestofferne. Dette burde muliggøre en tidlig påvisning af lave niveauer af endotoksin og analyse af tendenser, hvilket burde resultere i en tidlig sikkerhedsadvarsel. Rengørings-/desinfektionsprocedurerne blev også gennemgået, og installationen og kvalifikationen af alle disse forbedringer skal gennemgås af tilsynsmyndigheden via inspektioner, før nogen opløsninger fremstillet på disse produktionslinjer kan frigives til markedet. Når denne proces er fuldført, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende ændringer til de nationale kompetente myndigheder for at opdatere

markedsføringstilladelserne for de berørte dialysevæsker. Der skal også gennemføres et 12-måneders tilsyn efter kvalifikation. Dette vil være en intensiv tilsynsperiode for at fastslå, at fabrikken lever op til acceptable standarder. Alle ændringer af processer, hyppigheder eller grænser som følge af vurderingen skal også fremsendes til de nationale kompetente myndigheder via passende forskriftsprocedurer.

På grundlag af de foreslåede foranstaltninger blev CHMP forsikret om, at korrigerende foranstaltninger er ved at blive gennemført og vil blive underlagt yderligere tilsyn. CHMP kræver, at inspektionen af produktionsstedet i Castlebar foretages inden udgangen af december 2011, og at resultatet af inspektionen sendes til de nationale kompetente myndigheder.

På baggrund af den samlede betydning af resultaterne i Castlebar og de foreslåede forbedringer på dette produktionssted skal der udarbejdes generelle korrigerende og forebyggende tiltag, som skal anvendes til audit af andre produktionssteder, der fremstiller dialysevæsker, herunder dem, der inden for rammerne af denne procedure var i besiddelse af en tilladelse på tidspunktet for den første og den anden udtalelse. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ændringsforvaltningsplan for udvikling af generelle korrigerende og forebyggende tiltag, som CHMP godkendte. Resultatet af de generelle korrigerende og forebyggende tiltag vil blive sendt til de nationale kompetente myndigheder, og eventuelle ændringer, der anses for at være nødvendige, bør efter behov tages op via passende ændringsforvaltningsprotokoller og efterfølgende forskriftsprocedurer på nationalt plan.

Ud over programmet til forbedring af kvaliteten blev der udviklet fremtidige garanterede forsynings tiltag. En plan for vedligeholdelse af eksisterende produktionssteder, registrering af supplerende produktionssteder beliggende i Italien og Det Forenede Kongerige, udvidelse af forskellige produktionssteder for at øge deres kapacitet og nødordninger for tilstrækkelige alternative leverandører/lagre af råvarer blev aftalt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende ændringer for at øge spredningen af leverancerne til de nationale kompetente myndigheder inden for de fastsatte tidsfrister.

Under indbringelsen i henhold til artikel 31 blev der indført adskillige foranstaltninger for at overvåge risikoen for at udvikle aseptisk peritonitis, der var påvist som den primære risiko forbundet med brug af dialysevæsker fremstillet på de berørte produktionslinjer i Castlebar. Der blev udarbejdet ugentlige rapporter om bivirkninger og batchsignaldata, og en batch blev tilbagekaldt, hvis der opstod et signal med en bestemt batch. Denne øgede lægemiddelovervågning blev anvendt på lægemidler fra alternative produktionssteder, der leverer til Europa. Det blev bemærket, at risikoen for aseptisk peritonitis var større, hvis patienten brugte en eller flere af de pågældende poser i en batch/batcher, som indeholdt forhøjede mængder endotoksin. Efter erstatningen af lægemidlet fra Castlebar, der stort set var afsluttet i april 2011, skete der et fald i antallet af indberettede tilfælde af aseptisk peritonitis. Efter en fortsat gennemgang frem til september 2011 mener CHMP nu, at de ugentlige indberetninger kan ophøre, og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal straks informere de relevante nationale kompetente myndigheder om alle signaldata, der måtte tyde på, at der er et problem med dialysevæskerne på markedet.

Produktinformationen for dialysevæsker medtager risikoen for peritonitis. Som en supplerende foranstaltning er der blevet fremsendt en konsolideret risikostyringsplan, der er specifik for dialysevæsker fremstillet på de produktionslinjer i Castlebar, der var berørt af endotoksinproblemet. De ugentlige rapporter vil blive genindført i otte uger efterfulgt af fire månedlige rapporter, når der er blevet fremstillet væsker på produktionsstedet i Castlebar på de nye produktionslinjer. Andre forbedrede lægemiddelovervågningstiltag omfatter den kliniske audit, der vil indsamle data om antallet af peritonitistilfælde i EU, og en observationsundersøgelse for at vurdere alvoren af peritonitistilfældene (herunder dødsfald) og indvirkningen på det kliniske resultat på længere sigt. Andre risikominimeringstiltag fokuserer på indberetning af batchnumre, kommunikation via en direkte meddelelse til sundhedsmedarbejdere og et spørgeskema om bivirkninger som supplement til tiltagene for at minimere kvalitetsrisikoen. CHMP godkendte de foreslåede undersøgelser. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende de relevante data til de nationale kompetente myndigheder til gennemgang i overensstemmelse med de milepæle for evaluering og indberetning, der er beskrevet i risikostyringsplanen.

For fuldstændighedens skyld mente CHMP, at der skulle gennemføres en lægemiddelovervågningsinspektion. Der bør fokuseres på, at meddelelsen af sikkerhedssignaler til sundhedspersonale og kompetente myndigheder er rettidig, og at de eksisterende systemer til indsamling af sikkerhedsinformation og formidling af den til lovgivningsnetværk er nøjagtige og konsekvente.

I betragtning af ovenstående mener udvalget, at risk/benefit-forholdet for dialysevæsker fra Baxter fremstillet i Castlebar, der vurderes med denne procedure, er positivt under de normale anvendelsesbetingelser. CHMP anbefaler derfor ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse med forbehold af de betingelser, der er fastsat i bilag III.

Begrundelser for ændring af markedsføringstilladelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for dialysevæsker fra Baxter-koncernen og tilknyttede virksomheder, som er fremstillet i Castlebar (se bilag I).
- Udvalget behandlede alle de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indgivet skriftligt og mundtligt, herunder den generelle undersøgelsesrapport om hovedårsagen, og konkluderer, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har gennemført en omfattende undersøgelse af hovedårsagen, som fører til resultater uden for specifikationsområdet for endotoksiner i dialysevæsker fremstillet på bestemte produktionslinjer i Castlebar. Det fremgår af undersøgelsen, at en kombination af faktorer har bidraget til fundene.
- Udvalget mener, at der er blevet indført kritiske forbedringer, herunder nyudformning af de berørte produktionslinjer, indførelse af moderne, hurtige mikrobiologiske metoder på stedet for råstoffer, hjælpestoffer og det færdige lægemiddel og en mere følsom metode til endotoksintestning med strammere grænser for påvisning, både for det færdige lægemiddel og for hjælpestofferne. Rengørings-/desinfektionsprocedurerne blev også gennemgået, og installationen og kvalifikationen af alle disse forbedringer skal gennemgås af tilsynsmyndigheden via inspektion på produktionsstedet i Castlebar. Dialysevæsker fremstillet på de berørte produktionslinjer frigives ikke til markedet, før resultatet af denne inspektion foreligger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også fremsende passende ændringer til de nationale kompetente myndigheder for at opdatere markedsføringstilladelse for de berørte dialysevæsker i overensstemmelse med de godkendte ændringsforvaltningsplaner.
- Udvalget mener, at en 12-måneders tilsynsperiode efter IMB's kvalifikation af fabrikken i Castlebar er passende. Denne intense tilsynsperiode vil skabe yderligere garanti for, at fabrikken lever op til acceptable standarder. Hvis der i denne tilsynsperiode sker ændringer af processer, hyppigheder eller grænser, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen efter behov indsende de hensigtsmæssige ændringer til de nationale kompetente myndigheder for at opdatere markedsføringstilladelse for de berørte dialysevæsker.
- Udvalget var enig i ændringen af udviklingsplanen for udvikling af de generelle korrigerende og forebyggende tiltag i Castlebar. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal benytte denne til at hindre endotoksinforurening på andre produktionssteder, der fremstiller dialysevæsker i Europa, og anvende alle de opnåede erfaringer i overensstemmelse hermed. Medlemsstaterne skal ved inspektionerne af de produktionssteder, der er beliggende på deres område, sikre, at foranstaltningerne gennemføres i overensstemmelse med generelle korrigerende og forebyggende tiltag. Man bør være omhyggelig med at sikre konsekvens.
- Udvalget mener, at det fremtidige leveringsprogram fremsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen er hensigtsmæssigt. Indehaveren af markedsføringstilladelsens plan for vedligeholdelse af eksisterende produktionssteder, registrering af supplerende produktionssteder og udvidelse af produktionskapaciteten på andre produktionssteder er hensigtsmæssig. Nødplanen for tilstrækkelige/alternative leverandører/lagre for råvarer blev godkendt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal opdatere de eksisterende markedsføringstilladelse og fremsende ændringer til de nationale kompetente myndigheder i overensstemmelse med de godkendte ændringsforvaltningsplaner.
- Udvalget kræver, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre de aftalte epidemiologiske undersøgelser, den kliniske audit og observationsundersøgelsen samt andre foranstaltninger fastsat i risikostyringsplanen.
- Endelig mener udvalget, at der for fuldstændighedens skyld og for at sikre, at meddelelsen af sikkerhedssignaler til sundhedspersonale og kompetente myndigheder er passende, og at de eksisterende systemer til indsamling af sikkerhedsinformation og formidling af den til lovgivningsnetværk anvendes nøjagtigt og konsekvent, skal gennemføres lægemiddelovervågningsinspektioner.

I betragtning af ovenstående mener udvalget, at risk/benefit-forholdet for dialysevæsker fremstillet i Castlebar af Baxter-koncernen og tilknyttede virksomheder (se bilag I) er positivt. CHMP anbefaler derfor den ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne med forbehold af de betingelser, der er fastsat i bilag III.