

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die
Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Dialyselösungen der Unternehmensgruppe Baxter und zugehörigen Unternehmen, die in Castlebar hergestellt werden (siehe Anhang I)

Nach Erhalt von Informationen von Baxter, aus denen hervorgeht, dass deren Herstellungsproblem in Zusammenhang mit nicht spezifikationskonformen Ergebnissen für Endotoxine in Dialyselösungen, die in Castlebar hergestellt werden, nicht beseitigt und die Hauptursache nicht identifiziert worden ist, wurde von der Europäischen Kommission ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Zu den Produkten, die in den betroffenen Produktionsanlagen in Castlebar hergestellt werden, zählen die Lösungen Dianeal, Extraneal und Nutrineal für die Peritonealdialyse (PD) sowie Monosol und 0,9 %iges Natriumchlorid für die Hämodialyse.

Unter Berücksichtigung der kritischen Bedeutung dieser Arzneimittel mussten innerhalb kürzester Zeit nicht betroffene Chargen von Dialyselösungen für Patienten in der EU zur Verfügung gestellt werden, weshalb nach Alternativen gesucht wurde. Angesichts ernster Versorgungengpässe bei Dianeal, Extraneal und Nutrineal sowie der Risiken bei der Umstellung von Patienten auf andere PD-Lösungen oder -Therapien sollten nach Ansicht des CHMP vorrangig vergleichbare Produkte verwendet werden, die von Baxter in anderen Produktionsstätten außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) hergestellt werden, da diese Produkte als therapeutisch gleichwertig mit den EU-Produkten bewertet wurden und ihre Qualität ausreichend gesichert ist. Diese Dialyselösungen wurden daher aus Kanada, Singapur, der Türkei und den Vereinigten Staaten eingeführt. Um den Bedarf zu decken, stieg die zuvor nicht erfolgte Einfuhr von PD-Lösungen aus Kanada, der Türkei und den Vereinigten Staaten. Die Produktionsstätte in Singapur wurde nur einmal herangezogen und dann nicht mehr als Alternative betrachtet.

Monosol und 0,9 %iges Natriumchlorid für Hämodialyselösungen wurden umgehend vom Markt zurückgerufen, nachdem Alternativen verfügbar wurden.

In Anbetracht der Wahrscheinlichkeit der längeren Anwendung großer Mengen von importierten PD-Lösungen auf dem EU-Markt und um die unterbrechungsfreie Lieferung zugelassener Arzneimittel in die EU sicherzustellen, wurden die erforderlichen Datenpakete, um die Aufnahme zusätzlicher Produktionsstätten zu belegen, im Rahmen des laufenden Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 beschleunigt angefordert. Da nicht alle Daten vorlagen, um das laufende Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 abzuschließen, wird die Bewertung schrittweise durchgeführt. Dies hat zur Folge, dass der CHMP mehrere, aufeinander folgende Gutachten erstellte.

Zunächst wurden zwei Gutachten abgegeben. Der Ausschuss gab das erste Gutachten im April 2011 ab. Es befasste sich mit der Aufnahme der zusätzlichen Produktionsstätten in Kanada, Polen und der Türkei in die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die jeweiligen Peritonealdialyselösungen. Der entsprechende Beschluss der Kommission erging am 12. Mai 2011. Im Mai 2011 wurde ein zweites Gutachten abgegeben, in dem die Aufnahme der zusätzlichen Produktionsstätte in den Vereinigten Staaten empfohlen wurde. Die Kommission erließ am 14. Juli 2011 den entsprechenden Beschluss.

Der CHMP ist nun in der Lage, ein drittes und letztes Gutachten zu dem Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 abzugeben, das sich schwerpunktmäßig mit den Problemen in der Produktionsstätte in Castlebar befasst.

Nach den nicht spezifikationskonformen Ergebnissen für Endotoxine in Chargen, die in einem Bereich der Produktionsstätte in Castlebar hergestellt werden, wurden Nachforschungen bezüglich der Hauptursache unternommen. Nach Demontage der Produktionsanlage wurden zwar keine Proteine/kein Biofilm, aber grampositive und gramnegative Mikroorganismen festgestellt. Insgesamt könnte eine Kombination von Faktoren zu den Ergebnissen beigetragen haben, beispielsweise unzureichend konzipierte Betriebsmittel, mechanisches Versagen von Betriebsmitteln (in einigen Tanks, die in den betroffenen Produktionsanlagen verwendet werden, wurden Risse entdeckt), nicht regelmäßig angewendete und nicht dem Stand der Technik entsprechende Methoden zur Keimüberwachung, einschließlich überalterter Methoden zur Überwachung von Endotoxinen, und ein ungenügender Reinigungs- und Desinfektionsplan.

Es wurden Verbesserungen der betroffenen Produktionsanlagen vorgeschlagen, um das Auftreten von Problemen mit Biofilm/Keimverunreinigungen in Zukunft zu verhindern. So wurden überarbeitete Betriebsmittel installiert, um Bereiche, in denen es zu einer Ansammlung von Wasser oder Lösungen kommen könnte, zu minimieren. Was Ausgangsmaterialien, Hilfsstoffe und Endprodukte anbelangt, so sollen an der Produktionsstätte moderne mikrobiologische Schnelltests angewendet werden, um Variabilität zu reduzieren, die Durchlaufzeit zu verkürzen und die Datenqualität zu verbessern. Es

sollen empfindlichere Endotoxintests mit einer niedrigeren Nachweisgrenze sowohl für Endprodukte als auch für Hilfsstoffe implementiert werden, um eine Früherkennung niedriger Endotoxinkonzentrationen und eine Trendanalyse im Sinne einer frühzeitigen Sicherheitswarnung zu ermöglichen. Außerdem wurden die Reinigungs-/Desinfektionsverfahren überprüft. Installation und Qualifikation dieser Verbesserungsmaßnahmen werden von der Aufsichtsbehörde im Rahmen von Inspektionen kontrolliert, bevor für Lösungen, die an diesen Produktionsanlagen hergestellt werden, eine Marktfreigabe erteilt werden kann. Wenn dieser Vorgang abgeschlossen ist, reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei den zuständigen nationalen Behörden Änderungen ein, um die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die betroffenen Dialyselösungen zu aktualisieren. Im Falle einer Qualifikation wird außerdem eine Überwachungsfrist von 12 Monaten angesetzt, die eine eingehende Kontrolle dahingehend ermöglicht, ob die Produktionsstätte nach akzeptablen Standards arbeitet. Darüber hinaus werden alle Änderungen von Prozessen, Häufigkeiten oder Grenzwerten als Resultat der Beurteilung im Rahmen entsprechender Regulierungsverfahren bei den zuständigen nationalen Behörden eingereicht.

Aufgrund der vorgeschlagenen Maßnahmen ging der CHMP davon aus, dass Korrekturmaßnahmen umgesetzt und auch in Zukunft kontrolliert werden. Der Ausschuss schlug vor, die Inspektion der Produktionsstätte in Castlebar Ende Dezember 2011 durchzuführen und das Ergebnis der Inspektion den zuständigen nationalen Behörden zur Verfügung zu stellen.

In Anbetracht der globalen Konsequenzen der Ergebnisse in Castlebar und der beabsichtigten Verbesserungen an dieser Produktionsstätte sollen globale Korrektur- und Präventionsmaßnahmen ausgearbeitet und verwendet werden, um andere Produktionsstätten, an denen Dialyselösungen hergestellt werden, zu überprüfen. Hierin eingeschlossen sind die im Rahmen dieses Verfahrens zum Zeitpunkt der Abgabe des ersten und zweiten Gutachtens genehmigten Produktionsstätten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen Änderungsmanagementplan zur Entwicklung der Korrektur- und Präventionsmaßnahmen vor, dem der CHMP zustimmte. Die Resultate der globalen Korrektur- und Präventionsmaßnahmen werden den zuständigen nationalen Behörden zur Verfügung gestellt. Etwaige, als notwendig erachtete Änderungen werden im Rahmen der entsprechenden Änderungsmanagementprotokolle und, sofern zutreffend, bei den späteren Regelungsverfahren auf nationaler Ebene angesprochen.

Zusätzlich zu dem Programm zur Qualitätsverbesserung wurden Schritte ausgearbeitet, um die Versorgung in Zukunft sicherzustellen. Es wurde ein Plan zur Erhaltung bestehender Produktionsstätten, zur Registrierung zusätzlicher Produktionsstätten in Italien und den Vereinigten Staaten, zur Erweiterung verschiedener Produktionsstätten im Hinblick auf eine Erhöhung ihrer Kapazität und Möglichkeiten für eine ausreichende Zahl alternativer Anbieter/für Ausgangsmaterialbestände beschlossen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reicht bei den zuständigen nationalen Behörden im Rahmen der vereinbarten Fristen Änderungen ein, um die Versorgungsvielfalt zu erhöhen.

Während des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 wurden mehrere Maßnahmen durchgeführt, um das Risiko der Entwicklung einer aseptischen Peritonitis als Hauptrisiko nach Anwendung von Dialyselösungen, die in den betroffenen Produktionsanlagen in Castlebar hergestellt wurden, zu überwachen. Es erfolgte eine wöchentliche Meldung unerwünschter Arzneimittelreaktionen und Chargensignaldaten, und falls es bei einer bestimmten Charge ein Signal gab, wurde diese Charge zurückgerufen. Diese erweiterte Pharmakovigilanz galt für Produkte von alternativen Produktionsstätten, die nach Europa liefern. Es wurde festgestellt, dass sich das Risiko einer aseptischen Peritonitis erhöhte, wenn ein Patient einen oder mehrere betroffene(n) Beutel einer Charge/von Chargen verwendete, der/die erhöhte Endotoxinkonzentrationen enthielt(en). Nach Austausch der in Castlebar hergestellten Produkte, was im April 2011 weitgehend abgeschlossen war, ging die Zahl der berichteten Fälle von aseptischer Peritonitis zurück. Nach Fortsetzung der Überprüfungen bis September 2011 ist der CHMP nun der Ansicht, dass die wöchentlichen Berichte eingestellt werden können, jedoch hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die entsprechenden zuständigen nationalen Behörden über alle Daten zu informieren, die auf ein Signal in Zusammenhang mit den im Verkehr befindlichen Dialyselösungen hinweisen könnten.

Die Fachinformationen für Dialyselösungen weisen auf das Risiko einer Peritonitis hin. Als zusätzliche Maßnahme wurde ein spezieller konsolidierter Risikomanagementplan (RMP) für das erneute Inverkehrbringen von Dialyselösungen, die an den Produktionsanlagen in Castlebar hergestellt werden und von dem Endotoxinproblem betroffen waren, eingereicht. Sobald Lösungen an den neuen Herstellungsanlagen in der Produktionsstätte in Castlebar hergestellt werden, werden für eine Dauer von acht Wochen erneut wöchentliche Meldungen eingeführt, anschließend werden Berichte im Abstand

von vier Monaten erstellt. Zu den sonstigen erweiterten Pharmakovigilanzaktivitäten zählen eine klinische Überprüfung, in der Daten zu der Anzahl der Peritonitis-Fälle in der EU erhoben werden, sowie eine Beobachtungsstudie zur Bewertung der Schwere der Peritonitisepisoden (einschließlich der tödlichen Fälle) und der Auswirkungen auf das klinische Langzeitergebnis. Weitere Risikominimierungsmaßnahmen betreffen die Meldung von Chargennummern, die Kommunikation im Rahmen einer direkten Benachrichtigung medizinischer Fachkreise und einen Fragenbogen zu unerwünschten Ereignissen zusätzlich zu Aktivitäten zur Minimierung des qualitätsbezogenen Risikos. Der CHMP stimmte den vorgeschlagenen Studien zu. Entsprechend der vereinbarten Meilensteine zur Beurteilung und Berichterstattung, wie sie im RMP beschrieben sind, reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die relevanten Daten zur Überprüfung bei den zuständigen nationalen Behörden ein.

Der CHMP war der Ansicht, dass der Vollständigkeit halber eine Pharmakovigilanzinspektion stattfinden sollte. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der fristgerechten Kommunikation von Sicherheitssignalen an medizinische Fachkreise und zuständige Behörden und auf der Genauigkeit und Einheitlichkeit der vorhandenen Systeme zur Erhebung von Sicherheitsdaten und deren Weiterleitung an die Regelungsnetzwerke.

Deshalb ist der Ausschuss der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dialyselösungen von Baxter, die in Castlebar hergestellt werden und die im Rahmen dieses Verfahrens überprüft werden, unter normalen Anwendungsbedingungen positiv ist, und empfiehlt daher die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorbehaltlich der in Anhang III aufgeführten Bedingungen.

Begründung für die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der CHMP befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Dialyselösungen, die in Castlebar von der Unternehmensgruppe Baxter und zugehörigen Unternehmen hergestellt werden (siehe Anhang I).
- Der Ausschuss berücksichtigte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten und im Rahmen mündlicher Erläuterungen vorgebrachten Daten sowie den Bericht über die Nachforschungen zur Hauptursache und gelangte zu dem Schluss, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine umfassende Untersuchung der Hauptursache durchgeführt hat, die zu den nicht spezifikationskonformen Ergebnissen für Endotoxine in Dialyselösungen, die in bestimmten Produktionsanlagen in Castlebar hergestellt werden, geführt hat. Die Untersuchung legt nahe, dass eine Kombination von Faktoren zu den Befunden beigetragen hat.
- Nach Ansicht des Ausschusses sind kritische Verbesserungen durchgeführt worden, darunter eine Überarbeitung der betroffenen Produktionsanlagen, eine Einführung mikrobiologischer Schnelltests von Ausgangsmaterialien, Hilfsstoffen und Endprodukten vor Ort und ein empfindlicheres Verfahren für Endotoxintests mit niedrigeren Nachweisgrenzen für Endprodukte und Hilfsstoffe. Außerdem wurden die Reinigungs-/Desinfektionsverfahren geprüft. Installation und Qualifikation dieser Verbesserungsmaßnahmen sollen von der Aufsichtsbehörde im Rahmen von Inspektionen der Produktionsstätte in Castlebar kontrolliert werden. Vorbehaltlich des Ausgangs dieser Inspektion wird für Dialyselösungen, die an den betroffenen Produktionsanlagen hergestellt werden, keine Marktfreigabe erteilt. In Übereinstimmung mit den vereinbarten Änderungsmanagementplänen reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen außerdem bei den zuständigen nationalen Behörden die entsprechenden Änderungen ein, um die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die betroffenen Dialyselösungen zu aktualisieren.
- Nach Auffassung des CHMP ist die Einrichtung einer Überwachungsfrist von 12 Monaten nach Qualifikation der Produktionsstätte in Castlebar durch das IMB angemessen. In dieser Frist, in der eingehende Kontrollen stattfinden, wird sich zusätzlich bestätigen, ob die Produktionsstätte nach akzeptablen Standards arbeitet. Ergeben sich als Resultat dieser Überwachungsfrist Änderungen von Prozessen, Häufigkeiten oder Grenzwerten, reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei den zuständigen nationalen Behörden gegebenenfalls entsprechende

Änderungen ein, um die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die betroffenen Dialyselösungen zu aktualisieren.

- Der Ausschuss stimmte dem Änderungsmanagementplan zur Ausarbeitung der globalen Korrektur- und Präventionsmaßnahmen in Castlebar zu, anhand dessen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Endotoxinverunreinigungen an anderen Produktionsstätten, an denen Dialyselösungen für Europa hergestellt werden, verhindern und alle gewonnenen Erkenntnisse nutzen soll. Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass bei Inspektionen der Produktionsstätten, die sich auf ihrem Territorium befinden, Maßnahmen in Übereinstimmung mit den globalen Korrektur- und Präventionsmaßnahmen implementiert werden. Es ist auf die Sicherstellung von Einheitlichkeit zu achten.
- Nach Auffassung des Ausschusses ist das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichte Programm für die künftige Versorgung angemessen. Außerdem wird der Plan des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Erhaltung bestehender Produktionsstätten, zur Registrierung zusätzlicher Produktionsstätten und zur Erweiterung der Produktionskapazität anderer Produktionsstätten als sinnvoll erachtet. Dem Notfallplan für ausreichende/alternative Anbieter/Ausgangsmaterialbestände wurde zugestimmt. In Übereinstimmung mit dem vereinbarten Änderungsmanagementplan aktualisiert der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen und reicht bei den zuständigen nationalen Behörden die entsprechenden Änderungen ein.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die vereinbarten epidemiologischen Studien, die klinische Überprüfung und die Beobachtungsstudie sowie die anderen, im Risikomanagementplan ausführlich beschriebenen Maßnahmen durchführen.
- Schließlich ist nach Ansicht des Ausschusses der Vollständigkeit halber eine Pharmakovigilanzinspektion durchzuführen und um sicherzustellen, dass die Kommunikation von Sicherheitssignalen an medizinische Fachkreise und zuständige Behörden angemessen ist und dass die vorhandenen Systeme zur Erhebung von Sicherheitsdaten und deren Weiterleitung an die Regelungsnetzwerke akkurat sind und einheitlich angewendet werden.

ist der CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dialyselösungen von der Unternehmensgruppe Baxter und zugehörigen Unternehmen, die in Castlebar hergestellt werden (siehe Anhang I), positiv ist, und empfiehlt daher die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorbehaltlich der in Anhang III aufgeführten Bedingungen.