

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την προσθήκη εγκατάστασης παρασκευής στις άδειες κυκλοφορίας και για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον EMA

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης σχετικά με τη συμπερίληψη πρόσθετης εγκατάστασης παρασκευής στις υφιστάμενες άδειες διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης (Dianeal, PD4 και Extraneal) από τον όμιλο εταιρειών Baxter και τις συνδεδεμένες εταιρείες αυτού (βλ. Παράρτημα Ι)

Κατόπιν αναφορών για αποτελέσματα που παρουσιάζουν απόκλιση από τις προδιαγραφές όσον αφορά την παρουσία ενδοτοξινών σε διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης από τον όμιλο εταιρειών Baxter και τις συνδεδεμένες εταιρείες αυτού, τα οποία παρασκευάζονται στο Castlebar, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Συγκεκριμένα, η διαδικασία αφορούσε τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης Dianeal, Extraneal και Nutrineal. Λαμβανομένης υπόψη της καθοριστικής σημασίας των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων, έπρεπε να διατεθούν το συντομότερο δυνατόν στους ασθενείς σε ολόκληρη την ΕΕ παρτίδες διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης που δεν έχουν επηρεαστεί και, συνεπώς, αναζητήθηκαν εναλλακτικές λύσεις. Δεδομένων των αυστηρών περιορισμών στην προμήθεια των προϊόντων Dianeal, Extraneal και Nutrineal και του κινδύνου χρήσης εναλλακτικών διαλυμάτων ή θεραπειών περιτοναϊκής κάθαρσης, η CHMP έκρινε ότι πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στη χρήση συγκρίσιμων προϊόντων παραγόμενων από τον όμιλο Baxter σε εγκαταστάσεις παρασκευής εκτός του ΕΟΧ (Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος). Συνεπώς, τα εν λόγω διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης εισήχθησαν από τον Καναδά, τη Σιγκαπούρη, την Τουρκία και τις ΗΠΑ. Για την ικανοποίηση των αναγκών εφοδιασμού, αυξήθηκε η εισαγωγή διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης από τον Καναδά, την Τουρκία και τις ΗΠΑ. Η μονάδα παρασκευής στη Σιγκαπούρη χρησιμοποιήθηκε μόνο μια φορά και δεν αποτέλεσε έκτοτε εναλλακτική λύση.

Λαμβανομένης υπόψη της πιθανότητας παρατεταμένης χρήσης μεγάλων ποσοτήτων (εισαγόμενων) διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης χωρίς άδεια κυκλοφορίας στην αγορά της ΕΕ, και προκειμένου να διασφαλιστεί ο απρόσκοπτος εφοδιασμός της ΕΕ με φαρμακευτικά προϊόντα που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας, επισπεύστηκε στο πλαίσιο της εν εξελίξει διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 31 η υποβολή των απαραίτητων φακέλων δεδομένων προς στήριξη της συμπερίληψης πρόσθετων εγκαταστάσεων παρασκευής.

Υποβλήθηκαν τα διαθέσιμα δεδομένα προς στήριξη της συμπερίληψης των εγκαταστάσεων παρασκευής από τις οποίες εισάγονται επί του παρόντος τα προϊόντα (Καναδάς, Τουρκία και ΗΠΑ) στις υφιστάμενες άδειες κυκλοφορίας για τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης. Επισπεύστηκε επίσης η υποβολή των απαραίτητων φακέλων δεδομένων προς στήριξη της συμπερίληψης μιας ακόμη εγκατάστασης παρασκευής στην Ευρώπη (Πολωνία), η οποία αναμένεται να τεθεί σύντομα σε πλήρη λειτουργία. Δεδομένης της αβεβαιότητας που επικρατεί σχετικά με τη βασική αιτία και τη μελλοντική αποκατάσταση του εφοδιασμού από το Castlebar, η προσθήκη εγκαταστάσεων παρασκευής στις άδειες κυκλοφορίας είχε ως στόχο τον μετριασμό των προβλημάτων εφοδιασμού διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης που ενδέχεται να προκύψουν μελλοντικά στην Ευρώπη, καθώς και τη διασφάλιση της διαθεσιμότητας επαρκών ποσοτήτων διαλυμάτων.

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα στοιχεία για κάθε μία από τις εγκαταστάσεις παρασκευής. Τον Απρίλιο του 2011, η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία είναι επαρκή για την έκδοση πρώτης γνώμης σχετικά με τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31, εισηγούμενη τη συμπερίληψη των εγκαταστάσεων στον Καναδά, στην Πολωνία και στην Τουρκία στις υφιστάμενες άδειες κυκλοφορίας των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης ως εγκαταστάσεων παρασκευής. Η σχετική απόφαση της επιτροπής εκδόθηκε στις 12 Μαΐου 2011.

Σε αυτό το στάδιο της διαδικασίας βάσει του άρθρου 31, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι επαρκή για την εισήγηση της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας, η οποία συνίσταται στη συμπερίληψη της εγκατάστασης στις ΗΠΑ ως πρόσθετης εγκατάστασης παρασκευής, καθότι στην εν λόγω εγκατάσταση δεν διαπιστώθηκαν σημαντικά ζητήματα ποιότητας. Η γνώμη σχετικά με την εγκατάσταση στο Castlebar δεν μπορεί να οριστικοποιηθεί σε αυτό το στάδιο, καθότι εκκρεμούν ζητήματα που πρέπει να διευθετηθούν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Η εξέταση των ζητημάτων που διαπιστώθηκαν στο Castlebar, σε συνδυασμό με τη διακοπή του εφοδιασμού από την εν λόγω εγκατάσταση, είχε ως αποτέλεσμα την ανάγκη χορήγησης άδειας σε πρόσθετες εγκαταστάσεις παρασκευής προκειμένου να διασφαλιστεί ο εφοδιασμός των ευρωπαϊκών αγορών με διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης. Παρόλο που δεν είναι διαθέσιμα όλα τα δεδομένα που απαιτούνται για την οριστικοποίηση της εν εξελίξει διαδικασίας βάσει του άρθρου 31, η αξιολόγηση πραγματοποιείται σταδιακά και θα καταλήξει στις επακόλουθες γνώμες που θα εκδώσει η CHMP.

Ως εκ τούτου, με την επιφύλαξη της εν εξελίξει διαδικασίας βάσει του άρθρου 31, η CHMP θεωρεί ότι έχει στη διάθεσή της επαρκείς πληροφορίες για την έκδοση δεύτερης γνώμης στο πλαίσιο της παρούσας

διαδικασίας βάσει του άρθρου 31, εισηγούμενη την προσθήκη της εγκατάστασης στις ΗΠΑ στις αντίστοιχες άδειες κυκλοφορίας των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης, σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στο Παράρτημα IV. Συνολικά, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα εξής:

- Όλες οι φαρμακευτικές ουσίες πρέπει να τεκμηριώνονται βάσει κύριων αρχείων ή κατάλληλων δεδομένων σχετικά με τη δραστική ουσία και να συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας.
- Όλα τα αρχικά υλικά (περιλαμβανομένων των εκδόχων) πρέπει να υποβάλλονται σε ικανοποιητικό συνήθη έλεγχο μικροβιακής μόλυνσης και, εκτός εάν υφίσταται άλλη τεκμηρίωση, σε δοκιμές για την ανίχνευση ενδοτοξινών.
- Το ύδωρ για ενέσιμα και τα λοιπά έκδοχα πρέπει να συμμορφώνονται πλήρως προς τις απαιτήσεις της μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, ανάλογα με την περίπτωση.
- Τα ισχύοντα ελάχιστα πρότυπα για κρίσιμες παραμέτρους και περιορισμούς στις διαδικασίες, π.χ. στην τελική αποστείρωση, πρέπει να επανεξετάζονται και να βελτιώνονται, ανάλογα με τις δυνατότητες των διαδικασιών των εγκαταστάσεων και τις βέλτιστες πρακτικές. Η τελική αποστείρωση πρέπει να ορίζεται ως ο ελάχιστος χρόνος έκθεσης σε ελάχιστη θερμοκρασία, όπως προβλέπει η ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, και πρέπει να εναρμονίζεται σε όλες τις εμπλεκόμενες εγκαταστάσεις παρασκευής. Κατά συνέπεια, απαιτείται επίσης εναρμόνιση των προδιαγραφών μικροβιακού φορτίου για τους γεμάτους περιέκτες. Η διαδικασία αποστείρωσης πρέπει να επικυρώνεται εκ νέου βάσει βιολογικών δεικτών, όπως ορίζει η ευρωπαϊκή φαρμακοποιία.

Πρέπει να εφαρμόζεται πρότυπη διαδικασία αποδέσμευσης μέσω ειδικευμένου ατόμου σε όλα τα προϊόντα που κυκλοφορούν υπό τους όρους της άδειας κυκλοφορίας της ΕΕ. Συγκεκριμένα, τα ειδικευμένα άτομα πρέπει να πιστοποιούν ότι οι δραστικές ουσίες παρασκευάζονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής της ΕΕ.

Δεδομένου ότι εκκρεμεί το πόρισμα της εν εξελίξει διαδικασίας βάσει του άρθρου 31, αναμένεται ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα εφαρμόσει σε όλες τις εγκαταστάσεις του τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τα ευρήματα στο Castlebar προκειμένου να διασφαλιστεί ο εφοδιασμός της αγοράς με ασφαλή προϊόντα. Πρέπει συνεπώς να ξεκινήσει η εφαρμογή μιας πιο ευαίσθητης κινητικής θολωσιμετρικής μεθόδου λύματος αμοιβαδοκυττάρων (LAL) για τη δοκιμή ανίχνευσης ενδοτοξινών και να υποβληθεί εκ νέου η πλήρης περιγραφή των διαδικασιών παρασκευής για όλες τις εγκαταστάσεις, συνοδευόμενη από τη σχετική κριτική ανασκόπηση. Ενδέχεται να ζητηθεί επακολούθως η λήψη πρόσθετων μέτρων για τις εν λόγω εγκαταστάσεις, εν αναμονή, όμως, του πορίσματος της εν εξελίξει διαδικασίας βάσει του άρθρου 31, τα εν λόγω μέτρα δεν μπορούν να προσδιοριστούν.

Η CHMP θεωρεί εξαιρετικά σημαντικό να διατηρήσει τον συντονισμό της επανεξέτασης των όρων που ισχύουν επί του παρόντος για την εγκατάσταση στις ΗΠΑ. Μετά την ανησυχητική κατάσταση που διαπιστώθηκε στο Castlebar εφαρμόζεται εναρμονισμένη ευρωπαϊκή προσέγγιση στον εφοδιασμό των προϊόντων, και η διαδικασία βάσει του άρθρου 31 παραμένει εν εξελίξει με εκκρεμούσα την επίλυση των ζητημάτων που δεν έχουν διευθετηθεί. Η παρούσα γνώμη είναι η δεύτερη μιας σειράς αλληλεξαρτώμενων γνώμων, βάσει των οποίων ενδέχεται να ζητηθεί η λήψη πρόσθετων μέτρων στην εγκατάσταση που αποτελεί αντικείμενο της παρούσας γνώμης. Η συντονισμένη επανεξέταση των ισχυόντων όρων από τη CHMP θα καταστήσει εφικτή την πραγματοποίηση των κατάλληλων εναρμονισμένων προσαρμογών με τον ελάχιστο δυνατό αντίκτυπο στον εφοδιασμό της αγοράς της ΕΕ με διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης.

Λόγοι για την προσθήκη εγκατάστασης παρασκευής στις άδειες κυκλοφορίας και για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης από τον όμιλο εταιρειών Baxter και τις συνδεδεμένες εταιρείες αυτού, τα οποία παράγονται στο Castlebar
- η εξέταση των ζητημάτων που διαπιστώθηκαν στο Castlebar βρίσκεται σε εξέλιξη και ότι δεν αποδεσμεύονται επί του παρόντος διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης από την εν λόγω μονάδα παρασκευής, η οποία αποτελεί τον κύριο προμηθευτή του κατόχου άδειας κυκλοφορίας στην Ευρώπη

- έπρεπε να διατεθούν το συντομότερο δυνατόν στους ασθενείς σε ολόκληρη την ΕΕ παρτίδες διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης που δεν έχουν επηρεαστεί και, συνεπώς, δόθηκε προτεραιότητα σε εναλλακτικά διαλύματα παραγόμενα από τον όμιλο Baxter σε εγκαταστάσεις παρασκευής εκτός του ΕΟΧ (Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος)
- η CHMP κρίνει ότι έχει στη διάθεσή της επαρκή δεδομένα ποιότητας προκειμένου να εισηγηθεί τη συμπερίληψη της εγκατάστασης παρασκευής που βρίσκεται στις ΗΠΑ στις υφιστάμενες άδειες κυκλοφορίας για τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης, εφόσον συντρέχει περίπτωση.

η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, η οποία συνίσταται στην προσθήκη εγκατάστασης παρασκευής στις ΗΠΑ. Οι σχετικές τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ για διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης του ομίλου εταιρειών Baxter και των συνδεδεμένων εταιρειών αυτού, τα οποία παράγονται στο Castlebar (βλ. Παράρτημα Ι). Οι όροι χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο παράρτημα ΙV της παρούσας γνώμης.