**Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos de la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización presentadas por la EMA**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica sobre las soluciones para diálisis del grupo de empresas Baxter y empresas asociadas producidas en Castlebar (véase el anexo I)

La Comisión Europea (CE) inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de recibirse informes de Baxter en los que se señala que su problema de fabricación relacionado con la detección de resultados que no cumplían las especificaciones relativas a endotoxinas en soluciones para diálisis producidas en Castlebar no se había resuelto y que no se había identificado la causa original. Los productos fabricados en las líneas de Castlebar afectadas eran las soluciones para diálisis peritoneal (DP) Dianeal, Extraneal y Nutrineal, así como Monosol y cloruro de sodio al 0,9 % para hemodiálisis.

Teniendo en cuenta la naturaleza esencial de estos medicamentos y la necesidad de poner a disposición de los pacientes de toda la UE lotes no afectados de soluciones en el plazo más breve posible, se buscaron otras alternativas. A la vista de las importantes limitaciones del suministro de Dianeal, Extraneal y Nutrineal y dado el riesgo que comportaba cambiar a los pacientes a soluciones para DP o tratamientos alternativos, el CHMP consideró que debía darse prioridad al uso de productos similares producidos por Baxter en centros de fabricación alternativos fuera del EEE (Espacio Económico Europeo), pues se había determinado que dichos productos son terapéuticamente equivalentes a los de la UE y había garantías suficientes en cuanto a su calidad. Por consiguiente, estas soluciones para diálisis se importaron de Canadá, Singapur, Turquía y Estados Unidos. Para satisfacer las demandas de suministro, se incrementó la importación sin precedentes de soluciones para DP de Canadá, Turquía y Estados Unidos. La planta de fabricación de Singapur se empleó únicamente una vez y dejó de considerarse una opción.
Las soluciones Monosol y de cloruro de sodio al 0,9 % para hemodiálisis se retiraron rápidamente del mercado, pues se disponía de alternativas.

Teniendo en cuenta la probabilidad de que se prolongue el uso de grandes cantidades de soluciones para DP importadas en el mercado de la UE y para garantizar el suministro continuo de medicamentos autorizados en la Unión Europea, se facilitaron los conjuntos de datos necesarios para respaldar la inclusión de otros centros de fabricación dentro del actual procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31. Aunque no están disponibles todos los datos para finalizar el procedimiento de conformidad con el artículo 31, en la evaluación se aplica un método escalonado, que culminará en la adopción de dictámenes posteriores por el CHMP.
Se adoptaron dos dictámenes iniciales. El primero, relativo a la inclusión de los centros situados en Canadá, Polonia y Turquía como centros de fabricación complementarios para las autorizaciones de comercialización de las respectivas soluciones para diálisis peritoneal, fue adoptado por el Comité en abril de 2011, y la correspondiente decisión de la Comisión se publicó el 12 de mayo de 2011. En mayo de 2011 se adoptó un segundo dictamen para recomendar la inclusión del centro de EE UU como centro de fabricación complementario. La decisión correspondiente de la Comisión se publicó el 13 de julio de 2011.

El CHMP está ahora en situación de adoptar un tercer y último dictamen dentro del procedimiento de arbitraje del artículo 31 sobre el centro de Castlebar.

Además de la detección de resultados relativos a la falta de cumplimiento de las especificaciones relativas a endotoxinas en lotes fabricados en una zona de la planta de producción de Castlebar, se inició una investigación sobre la causa original. Aunque al desmontar la línea no se detectaron proteínas ni biopelículas, sí se identificaron microorganismos grampositivos y gramnegativos. En conjunto, son varios los factores combinados que pueden haber contribuido a tales resultados, como equipo mal diseñado, fallos mecánicos del equipo (se detectaron grietas en algunos depósitos utilizados en las líneas afectadas), métodos de inspección microbiológica no aplicados de forma sistemática y que no estaban a la altura de los conocimientos actuales, incluidos métodos anticuados de análisis de endotoxinas, así como un régimen de limpieza e higienización insuficiente.
Se han propuesto mejoras de la línea afectada para evitar la repetición en el futuro de problemas de biopelículas y contaminación microbiana. Se han instalado nuevos equipos con un diseño modificado para reducir al mínimo las superficies en las que pueda producirse acumulación de agua o soluciones. Deben implantarse en el centro métodos microbiológicos modernos y rápidos para materiales de partida, excipientes y productos terminados, reducir la variabilidad, mejorar el tiempo de los ciclos y mejorar la calidad de la información. Debe implantarse un método de análisis de endotoxinas más sensible, y su límite de detección debe estrecharse, tanto para los productos terminados como para los excipientes. Esto permitiría la detección precoz de concentraciones bajas de endotoxinas y el análisis de tendencias, que a su vez proporcionaría un aviso de seguridad precoz. También deben revisarse los

procedimientos de limpieza e higienización, y la implantación y cualificación de estas tres mejoras ha de ser examinada por la autoridad supervisora mediante inspecciones antes de que ninguna solución producida en estas líneas pueda liberarse al mercado. Una vez completado este proceso, el titular de la autorización de comercialización (TAC) habrá de presentar variaciones ante las autoridades nacionales competentes para actualizar las autorizaciones de comercialización de las soluciones de diálisis afectadas. También debe llevarse a cabo una supervisión a los 12 meses después de obtener la cualificación. Consistirá en un periodo de vigilancia intensiva para determinar que la planta está funcionando con arreglo a normas aceptables. Todos los cambios de procesos, frecuencias o límites resultantes de la evaluación se notificarán también a las autoridades nacionales competentes siguiendo procedimientos normativos apropiados.

Basándose en las medidas propuestas, se garantiza al CHMP que se están implantando medidas correctoras y que se someterán a un posterior seguimiento. El CHMP solicita que la inspección de la planta de Castlebar se lleve a cabo a finales de diciembre de 2011 y que el resultado de la inspección se facilite a las autoridades nacionales competentes.

Dadas las implicaciones de ámbito mundial de las observaciones efectuadas en Castlebar y las mejoras propuestas en esta planta de fabricación, deberían elaborarse medidas correctivas y preventivas (MCYP) de alcance también mundial y utilizarse para inspeccionar otras plantas que produzcan soluciones de diálisis, incluidas las autorizadas en el marco de este procedimiento en el momento de los dictámenes primero y segundo. El TAC propuso un plan de gestión del cambio sobre el desarrollo de las MCYP con el que el CHMP se mostró de acuerdo. El resultado de las MCYP mundiales se facilitará a las autoridades nacionales competentes, y los cambios que se consideren necesarios se abordarán por medio de protocolos apropiados de gestión del cambio y de los consiguientes procedimientos normativos a escala nacional que sean de aplicación.

Además del programa de mejora de la calidad, se elaboraron futuras iniciativas de garantía del suministro. Se acordó un plan para el mantenimiento de los centros de producción actuales, el registro de otros centros situados en Italia y el Reino Unido, la ampliación de distintos centros para incrementar su capacidad y disponer de proveedores alternativos y reservas de materias primas suficientes en caso de contingencias futuras. El TAC deberá presentar a las autoridades nacionales competentes variaciones para aumentar la diversidad de la oferta dentro de los calendarios acordados.

En aplicación del artículo 31 se pusieron en marcha varias medidas para vigilar el riesgo de desarrollo de peritonitis aséptica, identificado como el riesgo principal derivado del uso de las soluciones para diálisis fabricadas en las líneas de producción de Castlebar. Se elaboraron informes semanales de reacciones adversas a medicamentos y se obtuvieron datos de señalización de lotes para retirar lotes en caso de que surja una señal asociada con un lote concreto. Esta farmacovigilancia intensificada se aplicó a productos de otros centros que suministran a Europa. Se observó que el riesgo de peritonitis aséptica aumentaba si un paciente utilizaba una o varias bolsas afectadas de uno o varios lotes que contenían una concentración mayor de endotoxinas. Una vez sustituido el producto de Castlebar, operación completada en su mayor parte en abril de 2011, se observó una disminución de los casos de peritonitis aséptica. Después de la revisión continua hasta septiembre de 2011, el CHMP considera que los informes semanales pueden interrumpirse y que el TAC debe informar rápidamente a las autoridades nacionales competentes de cualquier dato que sugiera una señal de advertencia para las soluciones de diálisis presentes en el mercado.

La información del producto para las soluciones de diálisis incluye el riesgo de peritonitis. Como medida complementaria, se ha presentado un plan consolidado de gestión del riesgo (PGR) específico para el relanzamiento de soluciones de diálisis fabricadas en las líneas de Castlebar afectadas por el problema de las endotoxinas. Se reintroducirán los informes semanales durante ocho semanas, seguidos por cuatro informes mensuales cuando se produzcan las soluciones de la planta de Castlebar en las nuevas líneas de fabricación. Otras actividades de la farmacovigilancia intensificada son una inspección clínica que recogerá datos sobre el número de episodios de peritonitis en la UE y un estudio observacional para evaluar la intensidad de los episodios de peritonitis (incluidos los resultados mortales) y el efecto sobre los resultados clínicos a más largo plazo. Otras actividades complementarias de minimización del riesgo se centran en notificar números de lotes, establecer una comunicación directa con los profesionales sanitarios y un cuestionario de acontecimientos adversos además de las iniciativas de minimización del riesgo para la calidad. El CHMP se mostró de acuerdo con los estudios propuestos. El TAC deberá facilitar los datos relevantes a las autoridades nacionales competentes para su examen, en conformidad con las etapas acordadas para la evaluación y notificación que se describen en el PGR.

Para no dejar ningún cabo suelto, el CHMP consideró que debe efectuarse una inspección de farmacovigilancia. El foco de la atención debe ser la rapidez en la comunicación de las señales de

seguridad a los profesionales sanitarios y las autoridades competentes y la exactitud y homogeneidad de los sistemas implantados para recopilar información sobre seguridad y facilitarla a las redes reglamentarias.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que el equilibrio riesgo/beneficio de las soluciones de diálisis de Baxter producidas en Castlebar bajo el sistema de revisión emanado de este procedimiento es favorable en condiciones de uso normales y, por tanto, recomienda la variación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización, sujetas a las condiciones recogidas en el anexo III.

**Motivos de la variación de las autorizaciones de comercialización**

Considerando que

- El Comité examinó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para las soluciones para diálisis producidas en Castlebar por el grupo de empresas Baxter y empresas asociadas (véase el anexo I).

- El Comité examinó todos los datos presentados por el TAC en explicaciones escritas y orales, incluido el informe de investigación de la causa original, y concluye que el TAC ha llevado a cabo una investigación exhaustiva de la causa original que había determinado el incumplimiento de las especificaciones para las endotoxinas en soluciones de diálisis producidas en determinadas líneas de fabricación de Castlebar. La investigación apoya que fueron varios los factores combinados que contribuyeron a estos resultados.

- El Comité considera que se han introducido mejoras decisivas, que comprenden el cambio de diseño de las líneas afectadas, la introducción de métodos microbiológicos modernos y rápidos para las materias primas, los excipientes y el producto terminado y un método de análisis de endotoxinas más sensible, con un límite de detección más estricto para el producto terminado y los excipientes. Los procedimientos de limpieza e higienización también se han revisado y que la instalación y cualificación de todas estas mejoras será examinada por la autoridad de supervisión mediante inspección de la planta de Castlebar. Las soluciones de diálisis producidas en las líneas afectadas no se liberan en el mercado a la espera del resultado de esta inspección. El TAC también debe presentar las variaciones apropiadas ante las autoridades nacionales competentes para actualizar las autorizaciones de comercialización de las soluciones de diálisis afectadas, en conformidad con planes de gestión del cambio acordados.

- El Comité considera que la implantación de un periodo de seguimiento de 12 meses, una vez cualificada la planta de Castlebar por IMB, es apropiada. Este periodo de seguimiento intensificado dará una garantía mayor de que el centro está funcionando con arreglo a normas aceptables. Si como consecuencia de este seguimiento se introducen cambios de procesos, frecuencias o límites, el TAC presentará las variaciones apropiadas ante las autoridades nacionales competentes para actualizar las autorizaciones de comercialización de las soluciones de diálisis afectadas, en su caso.

- El Comité se mostró conforme con el cambio del plan de gestión del cambio para la elaboración de medidas correctivas y preventivas (MCYP) en Castlebar. El TAC debe utilizar estas medidas para evitar la contaminación por endotoxinas en otros centros de producción de soluciones de diálisis de Europa y aplicar debidamente toda la experiencia adquirida. Durante las inspecciones de los centros situados en sus territorios, los Estados miembros deben cerciorarse de que las medidas se implantan en conformidad con las MCYP mundiales. Hay que tener cuidado para garantizar la homogeneidad.

- El Comité considera que el programa de suministro futuro presentado por el TAC es adecuado. El plan del TAC para mantener los centros de producción actuales, registrar nuevos centros y ampliar la capacidad de producción de otros es apropiado. Se ha acordado el plan de contingencia para disponer de proveedores y reservas de materias primas suficientes o alternativos. El TAC debe actualizar las autorizaciones de comercialización actuales y presentar variaciones a las autoridades nacionales competentes de conformidad con el plan de gestión del cambio acordado.

- El Comité exige al TAC que lleve a cabo los estudios epidemiológicos acordados, la inspección clínica y el estudio observacional, así como las otras medidas detalladas en el plan de gestión del riesgo.

- Por último, el Comité considera que debe efectuarse una inspección de farmacovigilancia para no dejar cabos sueltos y para garantizar que la comunicación de señales de seguridad a los profesionales sanitarios y a las autoridades competentes es adecuada y que los sistemas implantados para recopilar información sobre seguridad y facilitarla a las redes reglamentarias se aplican con exactitud y de manera homogénea.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que el equilibrio riesgo/beneficio de las soluciones de diálisis del grupo de empresas Baxter y empresas asociadas producidas en Castlebar (véase el anexo I) es favorable y, por tanto, recomienda la variación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización, sujetas a las condiciones recogidas en el anexo III.