II LISA

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Baxteri kontserni ettevõtete ja nendega seotud ettevõtete Castlebaris toodetud dialüüsilahuste teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

Euroopa Komisjon algatas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse pärast teadete saamist Baxterilt, et Castlebaris toodetud dialüüsilahuste spetsifikatsioonidele mittevastava endotoksiinide sisalduse põhjustanud tootmisprobleemi ei ole lahendatud ja selle algpõhjust ei ole tuvastatud. Castlebaris probleemsetel liinidel toodetud tooted olid muu hulgas peritoneaaldialüüsi (PD) lahused Dianeal, Extraneal ja Nutrineal ning Monosoli ja 0,9% NaCl lahus hemodialüüsiks.

Võttes arvesse nende ravimite tähtsust, oli vaja nii ruttu kui võimalik teha saastumata dialüüsilahuste partiid kõikjal Euroopa Liidus patsientidele kättesaadavaks. Seetõttu otsiti alternatiivseid lahendusi. Arvestades Dianeali, Extraneali ja Nutrineali rangeid tarnepiiranguid ning patsientide alternatiivsetele peritoneaaldialüüsilahustele või ravile üleviimise riski, leidis inimravimite komitee, et eelisjärjekorras tuleks kasutada väljaspool Euroopa Majanduspiirkonda asuvates Baxteri tootmiskeskustes toodetavaid võrreldavaid ravimeid. Need ravimid on hinnatud Euroopa Liidu toodetega terapeutiliselt võrdväärseteks ja nende kvaliteet on leidnud piisavalt kinnitust. Seetõttu imporditi neid dialüüsilahuseid Kanadast, Singapurist, Türgist ja USAst. Nõudluse rahuldamiseks suurendati peritoneaaldialüüsilahuste erakorralist importi Kanadast, Türgist ja USAst. Singapuri tootmisettevõtet kasutati vaid üks kord ja seda ei käsitata enam alternatiivse lahendusena.
Monosoli ja 0,9% NaCl hemodialüüsilahused kõrvaldati kohe turult, sest neile leidus alternatiive.

Arvestades imporditud peritoneaaldialüüsilahuste pikaajalise ja suurtes kogustes kasutamise tõenäosust Euroopa Liidu turul ja vajadust tagada müügiloaga ravimite jätkuv tarnimine Euroopa Liitu, kiirendati vajalike tootmiskeskuste lisamist toetavate andmete menetlemist artikli 31 kohase esildismenetluse raames. Et kõik artikli 31 kohase menetluse lõpuleviimiseks vajalikud andmed ei olnud kättesaadavad, otsustati kasutada etapiviisilist hindamist, mille käigus võtab inimravimite komitee vastu mitu järjestikust arvamust.
Esitati kaks esialgset arvamust. Aprillis 2011 esitas inimravimite komitee esimese arvamuse Kanadas, Poolas ja Türgis asuvate keskuste lisamiseks täiendavate tootmiskeskusena vastavate peritoneaaldialüüsilahuste müügilubadesse; komisjon tegi sellekohase otsuse 12. mail 2011. Seejärel esitati 2011. aasta mais teine arvamus, milles soovitati USAs asuva tootmiskeskuse lisamist täiendava tootmiskeskusena. Komisjon tegi sellekohase otsuse 13. juulil 2011.

Inimravimite komitee esitab nüüd Castlebari tootmiskeskuse probleemidele keskendunud artikli 31 kohase läbivaatusmenetluse raames kolmanda ja viimase arvamuse.

Pärast seda, kui Castlebari tootmiskeskuse ühes tsoonis toodetud partiide osas täheldati, et endotoksiinide sisaldus ei vasta spetsifikatsioonidele, alustati algpõhjuse uurimist. Ehkki tootmisliini lahtivõtmisel ei leitud valku ega biokilet, tuvastati grampositiivseid ja gramnegatiivseid mikroorganisme. Kokkuvõttes võis nende leidude põhjuseks olla mitme teguri kombinatsioon, sealhulgas seadmestiku konstruktsiooniviga, seadmete mehhaaniline rike (mõne probleemse tootmisliini mahutitel täheldati pragusid), samuti olid mikrobioloogilise seire meetodid iganenud ja neid rakendati korrapäratult, iganenud olid ka endotoksiinide kontrollimise meetodid ning ebapiisavaks osutusid puhastamis- ja desinfitseerimisrežiim.
Tehti ettepanekuid probleemsete tootmisliinide täiustamiseks, et vältida tulevikus biokile või mikroobse saastumise probleemide esinemist. Paigaldati uus, ümberkonstrueeritud seadmestik, et vähendada kohti, kuhu võivad koguneda vesi või lahused. Toormaterjale, abiaineid ja valmistooteid tuleb kohapeal kontrollida kaasaegsete kiirete mikrobioloogiliste meetoditega, et vähendada tulemuste erinevust, kiirendada protsessi ja parandada andmete kvaliteeti. Tuleb võtta kasutusele tundlikum endotoksiinide katsetamismeetod ja endotoksiinide tuvastamispiir tuleb muuta rangemaks nii valmistoodete kui ka abiainete osas. See võimaldab väikese endotoksiinisisalduse varajast tuvastamist ja trendianalüüsi, mis hoiatab varakult ohu eest. Vaadati üle ka puhastamis-/desinfitseerimisprotseduurid. Enne nendel tootmisliinidel toodetud lahuste turule lubamist peab järelevalveasutus kontrollima inspektsioonide käigus kõikide täienduste sisseviimist ja asjakohasust. Pärast selle protsessi lõpuleviimist peab müügiloa hoidja esitama riiklikele pädevatele asutustele kõnealuste dialüüsilahuste müügilubade uuendamiseks muudatused. Kvalifitseerimisele peab järgnema 12 kuud kestev järelevalve. Sellel intensiivse seire perioodil tehakse kindlaks, kas tootmiskeskus täidab vastuvõetavaid standardeid. Kõik hindamistest tulenevad protsesside, tootmiskoormuse või piirmäärade muudatused tuleb esitada vastavate regulatiivmenetluste kaudu riiklikele pädevatele asutustele.

Väljapakutud meetmed veensid inimravimite komiteed, et kasutusele võetakse paranduskava, mille rakendamist edaspidi jälgitakse. Inimravimite komitee nõuab, et Castlebari tootmiskeskuse ülevaatus

toimuks 2011. aasta detsembri lõpuks ja et inspektsiooni tulemus edastataks riiklikele pädevatele asutustele.

Arvestades Castlebari leidude globaalset tähendust ja tootmiskeskuses väljapakutud täiendusi, tuleb koostada ülemaailmne parandus- ja ennetusplaan ning kasutada seda teiste, sealhulgas käesoleva menetluse esimese ja teise arvamuse raames heakskiidetud dialüüsilahuste tootmiskeskuste kontrollimiseks. Müügiloa hoidja esitas ülemaailmse parandus- ja ennetusplaani väljatöötamist silmas pidades muudatuste juhtimiskava, millega inimravimite komitee nõustus. Ülemaailmse parandus- ja ennetusplaani tulemused edastatakse riiklikele pädevatele asutustele ning vajalikke muudatusi tuleb rakendada riiklikul tasandil sobivate muudatuste juhtimise protokollide ja järgnevate regulatiivmenetluste kaudu.

Peale kvaliteedi parandamise programmi töötati välja tarnekindluse tagamise kava. Lepiti kokku olemasolevate tootmiskeskuste hooldamise plaan, Itaalias ja Ühendkuningriigis paiknevate täiendavate tootmiskeskuste registreerimine, tootmiskeskuste laiendamine tootlikkuse suurendamiseks ning piisavad alternatiivsed toormaterjali tarnijad/varud, et tulla toime ootamatustega. Müügiloa hoidja peab esitama riiklikele pädevatele asutustele kokkulepitud tähtaegadeks muudatused, mis suurendaksid tarne mitmekesisust.

Artikli 31 kohase menetluse ajal kehtestati mitu meedet, et jälgida aseptilise peritoniidi tekke riski, mis tuvastati Castlebari probleemsetel tootmisliinidel toodetud dialüüsilahuste kasutamise peamise riskina. Koguti iganädalasi aruandeid ravimi kõrvalnähtude ja partii andmete kohta. Kui mõne partii kohta tekkis ohusignaal, võeti partii tagasi. Sellist tugevdatud ravimiohutuse järelevalvet rakendati alternatiivsetest tootmiskeskustest Euroopasse tarnitud toodete korral. Kui patsient kasutas ühte või mitut kotti suurema endotoksiinisisaldusega partiist või partiidest, täheldati aseptilise peritoniidi riski suurenemist. Pärast Castlebarist pärit toodete asendamist, mis lõppes valdavalt aprilliks 2011, täheldati kirjeldatud aseptilise peritoniidi juhtude arvu vähenemist. Pärast septembrini 2011 jätkunud läbivaatamist otsustas inimravimite komitee, et iganädalased aruanded võib lõpetada ja et müügiloa hoidja peab müügilolevate dialüüsilahuste ohtlikkusele viitavatest andmetest kohe teatama asjakohastele riiklikele pädevatele asutustele.

Dialüüsilahuste ravimiteabes on nimetatud peritoniidi riski. Lisameetmena on esitatud konsolideeritud riskijuhtimiskava, mis käsitleb endotoksiini probleemidega Castlebari tootmisliinidel toodetavate dialüüsilahuste uuesti turule viimist. Kui Castlebari tehas hakkab väljastama uutel tootmisliinidel toodetud lahuseid, kehtestatakse 8 nädalaks uuesti iganädalased aruanded, millele järgneb 4 igakuist aruannet. Teised tõhustatud ravimiohutuse järelevalve toimingud on muu hulgas kliiniline audit, mille käigus kogutakse andmeid peritoniidijuhtude arvu kohta Euroopa Liidus, ja vaatlusuuring, et hinnata peritoniidijuhtude raskust (sh surmajuhtumeid) ja mõju pikemaajalistele kliinilistele tulemustele. Riski vähendamise lisameetmed peale kvaliteediriski vähendamise meetmete hõlmavad partiinumbrite teatamist, otsesuhtlust tervishoiutöötajatega ja kõrvalnähtude küsimustikku. Inimravimite komitee nõustus väljapakutud uuringutega. Müügiloa hoidja peab esitama riiklikele pädevatele asutustele läbivaatamiseks asjakohased andmed kooskõlas riskijuhtimiskavas kirjeldatud kokkulepitud hindamis- ja aruandmisetappidega.

Inimravimite komitee otsustas, et terviklikkuse huvides tuleb läbi viia ravimiohutuse järelevalve inspektsioon. Keskenduda tuleb ohusignaalide õigeaegsele teatamisele tervishoiutöötajatele ja pädevatele asutustele ning ohutusandmete kogumise ja regulatiivvõrgustikele edastamise süsteemide korrektsele ning järjepidevale kasutamisele.

Ülaltoodut arvesse võttes otsustas inimravimite komitee, et käsiloleva menetluse käigus Castlebaris järelevalve all toodetud Baxteri dialüüsilahuste kasulikkuse ja riski suhe on tavaliste kasutamistingimuste korral positiivne, ning seetõttu pooldab komitee müügilubade tingimuste muutmist III lisas esitatud tingimuste järgi.

Müügilubade muutmise alused

Võttes arvesse, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise Castlebaris Baxteri kontserni ettevõtetes ja nendega seotud ettevõtetes toodetud dialüüsilahuste kohta (vt I lisa);

- inimravimite komitee võttis arvesse kõiki müügiloa hoidja kirjalikult ja suuliselt esitatud andmeid, sealhulgas ülevaatlikku algpõhjuse väljaselgitamise aruannet, ning otsustas, et müügiloa hoidja on korraldanud ulatusliku uurimise selgitamaks, mis põhjustas spetsifikatsioonidele mittevastava endotoksiinisisalduse Castlebari teatud tootmisliinidel toodetud dialüüsilahustes. Uurimine toetab seisukohta, et leidude põhjuseks oli mitme teguri koosmõju;

- inimravimite komitee otsustas, et sisse on viidud otsustavaid täiendusi, näiteks on konstrueeritud ümber tootmisliinid, on juurutatud kaasaegsed kiired mikrobioloogilised meetodid toormaterjalide, abiainete ja valmistoodete kontrollimiseks ning nii valmistoodete kui ka abiainete puhul kasutatakse rangema tuvastuspiiriga tundlikumat endotoksiinide katsetamismeetodit. Vaadati üle ka puhastamis-/desinfitseerimisprotseduurid. Kõikide täienduste rakendamist ja asjakohasust peab Castlebari tootmiskeskuse inspektsioonide käigus kontrollima järelvalveasutus. Kõnealustel tootmisliinidel toodetud dialüüsilahuseid ei lasta turule enne inspektsioonitulemuste selgumist. Müügiloa hoidja peab esitama riiklikele pädevatele asutustele asjakohased muudatused kõnealuste dialüüsilahuste müügilubade uuendamiseks kooskõlas kokkulepitud muudatuste juhtimiskavadega.

- Inimravimite komitee otsustas, et 12-kuulise järelevalveperioodi kehtestamine pärast Castlebari tehase kvalifitseerimist järelevalveasutuse poolt vastab nõuetele. See intensiivne seireperiood annab kindluse, et tootmiskeskus vastab standarditele. Kui seireperioodi tulemuste põhjal muudetakse protsesse, tootmiskoormust või piirmääri, peab müügiloa hoidja esitama riiklikele pädevatele asutustele asjakohased muudatused kõnealuste dialüüsilahuste müügilubade uuendamiseks;

- inimravimite komitee nõustus muudatuste juhtimiskavaga ülemaailmse parandus- ja ennetusplaani väljatöötamiseks Castlebaris. Müügiloa hoidja peab seda kasutama endotoksiini kontaminatsiooni ennetamiseks teistes Euroopa dialüüsilahuste tootmiskeskustes ja seega kohaldama kõiki saadud kogemusi. Liikmesriigid peavad tagama, et nende territooriumil asuvate tootmiskeskuste kontrollimise ajal võetakse meetmeid kooskõlas ülemaailmse parandus- ja ennetusplaaniga. Tagada tuleb järjepidevus.

- Inimravimite komitee tunnistas müügiloa hoidja esitatud tulevase tarnekava sobivaks. Müügiloa hoidja plaan olemasolevate tootmiskeskuste hooldamiseks, täiendavate tootmiskeskuste registreerimiseks ja teiste tootmiskeskuste tootmisvõime suurendamiseks vastab nõuetele. Lepiti kokku piisavad ja alternatiivsed toormaterjali tarnijad/varud, et toime tulla ootamatustega. Müügiloa hoidja peab uuendama kehtivaid müügilube ja esitama riiklikele pädevatele asutustele muudatused kooskõlas kokkulepitud muudatuste juhtimiskavaga;

- komitee nõuab, et müügiloa hoidja korraldaks kokkulepitud epidemioloogilised uuringud, kliinilise auditi ja vaatlusuuringu ning võtaks teised riskijuhtimiskavas nimetatud meetmed;

- inimravimite komitee arvab, et terviklikkuse huvides ja et tagada ohusignaalide adekvaatne edastamine tervishoiutöötajatele ja pädevatele asutustele ning ohutusandmete kogumise ja regulatiivvõrgustikele edastamise süsteemide korrektne ning järjekindel kasutamine, tuleb korraldada ravimiohutuse järelevalve inspektsioon.

Ülaltoodut arvesse võttes otsustas inimravimite komitee, et Baxteri kontserni ettevõtete ja nendega seotud ettevõtete Castlebaris toodetud dialüüsilahuste (vt I lisa) kasulikkuse ja riski suhe on positiivne, ning seetõttu pooldab komitee müügilubade tingimuste muutmist III lisas esitatud tingimuste kohaselt.