Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des solutions de dialyse du groupe des sociétés Baxter et des sociétés associées, produites à Castlebar (voir Annexe I)

Une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE a été engagée par la Commission européenne (CE) à la suite de la réception d'informations de la part de la société Baxter indiquant que leur problème de fabrication concernant des résultats hors spécifications pour des endotoxines dans les solutions de dialyse produites à Castlebar n'était pas résolu et que la cause profonde du problème n'avait pas été identifiée. Les produits fabriqués à Castlebar sur les chaînes touchées comprenaient les solutions de dialyse péritonéale (DP) Dianeal, Extraneal et Nutrineal, ainsi que Monosol et le chlorure de sodium à 0,9 % pour hémodialyse.

Compte tenu de la nature cruciale de ces médicaments et de la nécessité de mettre les lots de solutions de dialyse non touchés à la disposition des patients dans toute l'UE dans les délais les plus brefs possibles, des solutions de remplacement ont été cherchées. Au vu des restrictions sévères d'approvisionnement en Dianeal, Extraneal et Nutrineal et du risque de devoir faire passer les patients à d'autres solutions DP ou à d'autres traitements, le CHMP a estimé qu'il fallait accorder la priorité à l'utilisation de médicaments comparables produits par Baxter sur d'autres sites de fabrication en dehors de l'EEE (Espace économique européen), car après évaluation, ces produits ont été considérés comme équivalents du point de vue thérapeutique aux produits de l'UE et ils apportaient une assurance suffisante quant à leur qualité. Ces solutions de dialyse ont donc été importées du Canada, de Singapour, de Turquie et des États-Unis. Pour répondre aux demandes d'approvisionnement, l'importation sans précédent de solutions DP du Canada, de Turquie et des États-Unis a augmenté. L'usine de production de Singapour n'a été utilisée qu'une fois et n'a plus été considérée comme une solution de remplacement.
Les solutions Monosol et de chlorure de sodium à 0,9 % pour hémodialyse ont été rapidement rappelées du marché, car des solutions de remplacement étaient disponibles.

Étant donné la probabilité d'une utilisation prolongée de grandes quantités de solutions DP non autorisées (importées) sur le marché de l'UE et afin d'assurer un approvisionnement continu de médicaments autorisés pour l'UE, la constitution des ensembles de données nécessaires pour justifier l'inclusion de sites de fabrication supplémentaires a été accélérée et achevée dans le courant de la procédure de saisine en cours au titre l'article 31. Tant que toutes les données nécessaires pour finaliser la procédure au titre de l'article 31 n'étaient pas disponibles, il a été adopté pour l'évaluation une approche par étapes successives, qui ont conduit à l'adoption de plusieurs avis par le CHMP. Deux avis ont été publiés initialement. Le premier relatif à l'inclusion des sites situés au Canada, en Pologne et en Turquie, comme sites complémentaires de fabrication ajoutés aux autorisations de mise sur le marché des solutions de dialyse péritonéale respectives, a été publié par le comité en avril 2011 et la décision correspondante de la Commission a été publiée le 12 mai 2011. Puis un second avis a été publié en mai 2011, pour recommander l'inclusion du site situé aux États-Unis comme site de fabrication complémentaire. La décision correspondante de la Commission a été publiée le 13 juillet 2011.

Le CHMP est maintenant en mesure de publier un troisième avis, final, relatif à la procédure d'examen au titre de l'article 31, portant sur les problèmes du site de Castlebar.

Suite aux résultats hors spécifications concernant la présence d'endotoxines obtenus pour des lots fabriqués dans un des secteurs du site de fabrication de Castlebar, une enquête a été menée pour chercher la cause profonde du problème. Bien qu'aucune protéine ou biofilm n'ait été trouvé après démantèlement de la chaîne de production, des microorganismes Gram positifs et Gram négatifs ont été identifiés. Globalement, une conjugaison de facteurs a pu jouer un rôle pour aboutir aux résultats, par exemple une conception inadaptée des équipements, une défaillance mécanique des équipements (des fissures détectées dans certains réservoirs utilisés sur les chaînes touchées), des méthodes de surveillance microbienne non appliquées de façon systématique et qui ne sont pas à la pointe de la technique, notamment des méthodes dépassées de surveillance des endotoxines, ainsi qu'un protocole inapproprié de nettoyage et de désinfection.
Des améliorations de la chaîne touchée ont été proposées, afin de prévenir la survenue de futurs problèmes de biofilm ou contamination microbienne. Des équipements dont la conception a été revue ont été installés, dans l'intention de minimiser les zones où pourraient se rassembler de l'eau ou des solutions. Il convient d'appliquer sur site des méthodes modernes rapides d'analyse microbienne aux matières premières, aux excipients et au produit fini, afin de réduire la variabilité, améliorer le temps de rotation et la qualité des informations. Une méthode plus sensible de recherche d'endotoxines doit être mise en œuvre et ses limites de détection seront restreintes, à la fois pour le produit fini et pour

les excipients. Cela devrait permettre une détection rapide de faibles concentrations d'endotoxines et une analyse de la tendance, censées constituer une alerte rapide de sécurité. Les procédures de nettoyage et de désinfection ont également été revues et la mise en place et la qualification de toutes ces améliorations doivent être examinées par l'autorité de surveillance dans le cadre d'inspections, avant que des solutions produites sur ces chaînes puissent être libérées pour leur mise sur le marché. Une fois que cette procédure sera terminée, le titulaire des autorisations de mise sur le marché (titulaire des AMM) doit soumettre les modifications aux autorités nationales compétentes, en vue d'actualiser les autorisations de mise sur le marché des solutions de dialyse touchées. Une surveillance pendant 12 mois doit également être mise en œuvre après la qualification. Ce sera une période de surveillance intense visant à établir que le site fonctionne selon des normes acceptables. Toute modification apportée aux procédés, fréquences ou limites résultant de l'évaluation doit également être soumise aux autorités nationales compétentes par le biais de procédures réglementaires appropriées.

Sur la base des mesures proposées, le CHMP a eu l'assurance que des mesures correctives sont mises en œuvre et continueront à faire l'objet d'une surveillance. Le CHMP demande que l'inspection du site de Castlebar soit menée d'ici la fin de décembre 2011 et que le résultat de l'inspection soit transmis aux autorités nationales compétentes.

Au vu des implications globales des résultats obtenus à Castlebar et des améliorations proposées sur ce site de fabrication, un ensemble de mesures correctives et préventives doit être défini et utilisé pour l'audit d'autres sites produisant des solutions de dialyse, y compris ceux autorisés dans le cadre de la présente procédure au moment du premier et du second avis. Le titulaire des AMM a proposé un plan de gestion des modifications concernant le développement des mesures correctives et préventives, que le CHMP a accepté. Le résultat de l'ensemble des mesures correctives et préventives sera transmis aux autorités nationales compétentes et toute modification considérée comme nécessaire doit être mise en place en suivant les protocoles appropriés de gestion des modifications et les procédures réglementaires subséquentes applicables au niveau national.

En plus du programme d'amélioration de la qualité, des étapes ont été développées pour assurer l'approvisionnement futur. Un plan pour la maintenance des sites de fabrication existants, l'enregistrement de sites supplémentaires situés en Italie et au Royaume-Uni, l'extension de différents sites pour augmenter leur capacité et les contingences d'approvisionnement en matières premières avec suffisamment d'autres fournisseurs et/ou de stocks a été accepté. Le titulaire des AMM doit soumettre des modifications pour augmenter la diversité de l'approvisionnement, aux autorités nationales compétentes dans les délais convenus.

Au cours de la procédure au titre de l'article 31, plusieurs mesures ont été mises en place, afin de surveiller le risque de développer une péritonite aseptique, identifié comme risque principal suite à l'utilisation de solutions de dialyse produites sur les chaînes de fabrication touchées à Castlebar. Des rapports hebdomadaires relatifs aux effets indésirables des médicaments et aux données constituant un signal pour les lots ont été produits et il a été procédé à un rappel de lots lorsqu'un signal concernait un lot particulier. Cette pharmacovigilance renforcée a été appliquée aux produits provenant d'autres sites approvisionnant l'Europe. Il a été noté que le risque de péritonite aseptique augmentait lorsqu'un patient utilisait une ou plusieurs poches d'un ou de lots contenant des endotoxines à des concentrations plus élevées. Suite au remplacement du produit fabriqué à Castlebar, principalement terminé en avril 2011, il a été observé une baisse du nombre de cas de péritonite aseptique signalés. Après un examen continu jusqu'en septembre 2011, le CHMP considère maintenant que les rapports hebdomadaires peuvent être arrêtés et le titulaire des AMM doit rapidement informer les autorités nationales compétentes appropriées de toute donnée suggérant un signal pour les solutions de dialyse mises sur le marché.

Les informations sur le produit pour les solutions de dialyse mentionnent le risque de péritonite. Comme mesure complémentaire, il a été soumis un plan consolidé de gestion des risques (PGR) spécifique au relancement des solutions de dialyse fabriquées sur les chaînes de Castlebar touchées par le problème des endotoxines. Les rapports hebdomadaires seront réintroduits pour huit semaines, suivis de rapports tous les quatre mois une fois que les solutions provenant de l'usine de Castlebar utilisant les nouvelles chaînes de fabrication seront produites. D'autres activités de pharmacovigilance renforcée incluent l'audit clinique au cours duquel seront collectées de données sur le nombre d'événements de péritonite observés dans l'UE, ainsi qu'une étude observationnelle visant à évaluer la gravité des épisodes de péritonite (y compris les issues fatales) et l'impact sur les résultats cliniques à plus long terme. Des mesures supplémentaires de minimisation des risques portent sur le signalement des numéros de lots, la communication via une information directe des professionnels de santé et un questionnaire sur les événements indésirables, en complément de mesures de minimisation des risques liés à la qualité. Le CHMP a approuvé les études proposées. Le titulaire des AMM doit présenter

les données correspondantes aux autorités nationales compétentes pour examen, conformément aux étapes convenues pour l'évaluation et la transmission de rapports décrites dans le PGR.

Pour être complet, le CHMP a considéré qu'il convenait de procéder à une inspection de pharmacovigilance. Une attention particulière sera portée à la vérification que les signaux de sécurité sont communiqués en temps utile aux professionnels de santé et aux autorités compétentes, ainsi qu'à la précision et à la cohérence des systèmes en place pour collecter des informations relatives à la sécurité et pour les transmettre aux réseaux réglementaires.

Au vu des éléments ci-dessus, le comité estime que le rapport bénéfice/risque des solutions de dialyse de Baxter produites à Castlebar, après examen dans le cadre de la présente procédure, est positif dans les conditions normales d'utilisation; par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mises sur le marché, sous réserve des conditions exposées à l'annexe III.

Motifs de la modification des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les solutions de dialyse du groupe de sociétés Baxter et des sociétés associées, produites à Castlebar (voir Annexe I);

- le comité a pris en compte toutes les données présentées par le titulaire des AMM, par écrit et lors des explications orales, y compris le rapport global de recherche de la cause profonde du problème, et conclut que le titulaire des AMM a mené une enquête complète sur la cause profonde ayant conduit aux résultats hors spécifications pour les endotoxines dans les solutions de dialyse produites sur des chaînes de fabrication particulières à Castlebar. L'enquête montre qu'une combinaison de facteurs a contribué aux résultats;

- le comité estime que des améliorations cruciales ont été apportées, notamment une nouvelle conception des chaînes touchées, l'introduction de méthodes rapides d'analyse microbienne sur site appliquées aux matières premières, aux excipients et au produit fini, ainsi qu'une méthode plus sensible de recherche d'endotoxines, avec des limites de détection plus restreintes à la fois pour le produit fini et les excipients. Les procédures de nettoyage/désinfection ont également été revues et la mise en place et la qualification de toutes ces améliorations doivent être examinées par l'autorité de surveillance dans le cadre d'une inspection du site de Castlebar. Les solutions de dialyse produites sur les chaînes touchées ne sont pas libérées pour leur mise sur le marché en attendant le résultat de cette inspection. Le titulaire des AMM doit également présenter les modifications appropriées aux autorités nationales compétentes, pour actualiser les autorisations de mise sur le marché des solutions de dialyse touchées, conformément aux plans de gestion des modifications approuvés;

- le comité considère que l'établissement d'une période de surveillance de 12 mois, après la qualification de l'usine de Castlebar par le conseil de médecine d'Irlande (IMB) est approprié. Cette période de surveillance intense donnera plus d'assurance que le site fonctionne selon des normes acceptables. Si cette période de surveillance fait apparaître une nécessité de changements de procédés, de fréquences ou de limites, le titulaire des AMM doit soumettre les modifications appropriées aux autorités nationales compétentes pour actualiser, le cas échéant, les autorisations de mise sur le marché des solutions de dialyse concernées;

- le comité a approuvé le plan de gestion des modifications pour le développement d'un ensemble de mesures correctives et préventives à Castlebar. Le titulaire des AMM doit l'utiliser pour prévenir la contamination par des endotoxines sur d'autres sites produisant des solutions de dialyse pour l'Europe et appliquer toutes les leçons ainsi apprises. Les États membres doivent s'assurer de l'application de mesures conformes à cet ensemble de mesures correctives et préventives, au cours d'inspections des sites situés sur leurs territoires. Il convient de veiller à assurer la cohérence;

- le comité juge le futur programme d'approvisionnement soumis par le titulaire des AMM satisfaisant. Le plan de maintenance du titulaire des AMM pour les sites de fabrication existants, l'enregistrement de sites supplémentaires et l'extension de la capacité de production d'autres sites sont appropriés. Le plan des contingences d'approvisionnement en matières premières avec suffisamment/d'autres fournisseurs/stocks a été accepté. Le titulaire des AMM doit actualiser les autorisations de mise sur le marché existantes et soumettre les modifications aux autorités nationales compétentes conformément au plan gestion des modifications qui a été accepté;

- le comité demande que le titulaire des AMM réalise les études épidémiologiques, l'audit clinique et l'étude observationnelle convenus, ainsi que d'autres mesures précisées dans le plan de gestion des risques;

- le comité estime enfin qu'une inspection de pharmacovigilance doit être effectuée, pour être complet et pour s'assurer que la communication des signaux de sécurité aux professionnels de santé et aux autorités compétentes est appropriée et que les systèmes en place pour collecter des informations sur la sécurité et les transmettre aux réseaux réglementaires sont utilisés avec précision et cohérence,

le comité estime que le rapport bénéfice/risque des solutions de dialyse du groupe des sociétés Baxter et des sociétés associées, produites à Castlebar (voir Annexe I) est positif et recommande par conséquent la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, sous réserve des conditions exposées dans l'annexe III.