

II. melléklet

Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítás indokolása

Tudományos következtetések

A Baxter vállalatcsoport és kapcsolódó vállalatok (lásd I. melléklet) által Castlebar városban gyártott dializáló oldatok tudományos értékelésének átfogó összegzése.

Az Európai Bizottság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztési eljárást kezdeményezett, miután a Baxter vállalatcsoporttól tájékoztatást kapott arról, hogy a Castlebarban előállított dializáló oldatokat érintő, az endotoxinok esetében a termékeltérőstől eltérő eredményekkel kapcsolatos gyártási problémát sem megoldani, sem annak okát meghatározni nem sikerült. Az érintett castlebari gyártósorokon előállított termékek közé tartoznak a Dianeal, az Extraneal, a Nutrineal és Monosol peritoneális dializáló oldatok, valamint a 0,9%-os nátrium-klorid hemodializáló oldat.

Mivel ezek a gyógyszertérmények kritikus fontosságúak és EU-szerte a lehető legrövidebb időn belül biztosítani kellett a betegek számára olyan dializáló oldatok gyártási tételeit, amelyeket nem érint ez a probléma, így alternatívákat kerestek. Mivel a Dianeal, Extraneal és Nutrineal készítményekkel való ellátottság nagymértékben korlátozott és a betegek más peritoneális dializáló oldatra vagy kezelésre történő áttérítése kockázatos, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Baxter által az Európai Gazdasági Térségen (EGT) kívüli gyártóhelyeken előállított, hasonló készítmények alkalmazását kell előtérbe helyezni, minthogy ezeket a termékeket az uniós termékekkel terápiásan egyenértékűnek értékelték, továbbá minőségüket illetően megfelelő biztosítékok mutatkoztak. Ezeket a dializáló oldatokat ennek megfelelően Kanadából, Szingapúrból, Törökországból és az Amerikai Egyesült Államokból importálták. A kereslet kielégítése érdekében a peritoneális dializáló oldatok korábban nem tapasztalt, Kanadából, Törökországból és az Amerikai Egyesült Államokból származó importja megnövekedett. A szingapúri gyártelepet csak egyszer vették igénybe, és az a továbbiakban nem számított alternatívának. A Monosol-t és a 0,9%-os nátrium-klorid hemodializáló oldatot azonnal visszahívták a piacról, mivel esetükben alternatív termékek álltak rendelkezésre.

Figyelembe véve, hogy az EU piacán valószínűleg hosszú távon, nagy mennyiségben fogják alkalmazni az importált peritoneális dializáló oldatokat, továbbá az Európai Unió engedélyezett gyógyszerekkel történő folyamatos ellátásának biztosítása érdekében a 31. cikk szerinti betérjesztési eljárásból az a további gyártóhelyek feltüntetésének alátámasztásához szükséges adatcsomagok sürgős beküldését kérték. Noha nem állt rendelkezésre minden adat a 31. cikk szerinti eljárás véglegesítéséhez, lépésenkénti megközelítést alkalmaztak az értékelés során, amelynek következtében egymás utáni véleményeket fogadott el a CHMP.

Két kezdeti véleményt adtak ki. Az első a bizottság 2011 áprilisában bocsátotta ki a Kanadában, Lengyelországban és Törökországban működő gyártóhelyeknek a szóban forgó peritoneális dializáló oldatok forgalomba hozatali engedélyéhez való hozzáadásáról. A Bizottság erről szóló határozata 2011. május 12-én jelent meg. A második véleményt 2011 májusában bocsátották ki, amelyben javasolják az Amerikai Egyesült Államokban található gyártóhely további gyártóhelyként való felvételét. A Bizottság erről szóló határozata 2011. július 13-án jelent meg.

A CHMP most került abba a helyzetbe, hogy egy harmadik, végső véleményt adhasson ki a 31. cikk szerinti felülvizsgálati eljárással kapcsolatban a castlebari gyártóhelyet érintő kérdésekről.

A castlebari gyártóhely egyik területén előállított tételek termékeltérőstől eltérő endotoxin eredményeivel kapcsolatban vizsgálatot indítottak a kiváltó ok azonosítása céljából. Bár a gyártósor szétszerelésekor fehérje/biofilm réteget nem találtak, Gram-pozitív és Gram-negatív mikroorganizmusokra bukkantak. Összességében megállapítható, hogy több tényező együttesen játszhatott szerepet a mikroorganizmusok megjelenésében; például nem megfelelő berendezések, a berendezések mechanikai meghibásodásai (az érintett gyártósoroknál használt egyes tartályokon repedéseket észleltek), a mikrobiológiai ellenőrzési módszerek nem voltak korszerűek és azokat nem rutinszerűen alkalmazták, többek közt az endotoxinok ellenőrzésére is elavult módszereket alkalmaztak, valamint a tisztítási és fertőtlenítési rendszer sem volt megfelelő.

Az érintett gyártósoron fejlesztések végrehajtását kezdeményezték a jövőbeli biofilm-/mikrobiális szennyeződési problémák megelőzése érdekében. Új, átalakított berendezést szereltek be azzal a szándékkal, hogy a lehető legnagyobb mértékben csökkentsék a víz vagy az oldatok összegyűlésére alkalmas területeket. Korszerű, gyors mikrobiológiai analitikai módszereket kell bevezetni a gyártóhelyen a nyersanyagoktól kezdve, a segédanyagokon át egészen a késztermékekig az uniformitás növelése, az eredmények átfutási idejének (turn-around time) csökkentése és az információminőség javítása érdekében. Az endotoxinok vizsgálatára érzékenyebb módszert kell alkalmazni és alacsonyabb kimutatási határértéket kell bevezetni mind a késztermékek, mind a segédanyagok vonatkozásában. Ezzel lehetővé válna a kis mennyiségben jelentkező endotoxinok korai kimutatása és trendelemzés végzése, amely korai biztonsági figyelmeztetésként szolgálhat. A tisztítási/fertőtlenítési eljárásokat is felülvizsgálták. Az összes ilyen jellegű fejlesztés beszerelését és minősítését a felügyelő hatóságnak kell

elvégeznie, a gyártósorokon előállított oldatok piacra kerülését megelőzően lefolytatott vizsgálatok során. Az eljárás végrehajtását követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles módosításokat benyújtani az illetékes nemzeti hatóságok felé az érintett dializáló oldatok forgalomba hozatali engedélyeinek aktualizálása érdekében. A minősítés során 12 hónapos nyomon követést is kell végezni. Ez egy intenzív nyomon követési időszakot jelent annak megállapítása érdekében, hogy a gyártóhely teljesíti-e a megfelelő követelményeket. Az értékelés eredményeképpen az eljárások, a mintavételi gyakoriságok vagy határértékek vonatkozásában bevezetett összes módosítást is be kell nyújtani az illetékes nemzeti hatóságokhoz a megfelelő eljárások keretében.

A kezdeményezett intézkedések alapján a CHMP biztosítottan látja a korrekciós intézkedések megvalósítását és ezek további nyomon követését. A CHMP kiköti, hogy a castlebari gyártóhely vizsgálatát 2011. december végéig folytassák le, valamint hogy a vizsgálat eredményeit az illetékes nemzeti hatóságokhoz is juttassák el.

A castlebari eredmények, valamint az itt elrendelt fejlesztések globális hatásaira tekintettel más dializáló oldatokat előállító gyártóhelyeket – beleértve az első és a második vélemény kiadásának időpontjában jelen eljárás keretében engedélyezett gyártóhelyeket is – érintő átfogó korrekciós és megelőző intézkedések kidolgozására és alkalmazására van szükség. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a korrekciós és megelőző intézkedések kidolgozását illetően változáskezelési tervet indítványozott, amelyet a CHMP elfogadott. Az átfogó korrekciós és megelőző intézkedések eredményét az illetékes nemzeti hatóságok is kézhez kapják, és minden szükségesnek tartott módosítást a megfelelő változáskezelési protokollokon és a nemzeti szintű szabályozási eljárásokon keresztül kell megvalósítani.

A minőségfejlesztési program mellett a jövőbeli ellátást biztosító lépések kidolgozására is sor került. Elfogadtak továbbá egy tervet, amely a már létező gyártóhelyek karbantartását, Olaszországban és az Egyesült Királyságban található további gyártóhelyek nyilvántartásba vételét, a kapacitás növelése érdekében egyes gyártóhelyek bővítését, valamint elégséges számú alternatív nyersanyag-beszállító/készlet bevonásának lehetőségét tekinti át. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az elfogadott határidőkön belül köteles az illetékes nemzeti hatóságok részére az ellátás diverzifikálására kidolgozott több lehetséges változatot benyújtani.

A 31. cikk szerinti eljárás alatt számos intézkedés született az aszeptikus peritonitisz (hashártyagyulladás) kialakulása kockázatának nyomon követése érdekében, amelyet az érintett castlebari gyártósorokon előállított dializáló oldatok felhasználását követő elsődleges kockázatként azonosítottak. Heti jelentést készítettek a nemkívánatos gyógyszerreakciókról és a felhasznált tételekről, és ha valamely tételnél vészjelzés érkezett, a tételt visszahívták. Ugyanezt az emelt szintű farmakovigilanciát alkalmazták az Európába szállító más gyártóhelyek termékei esetében is. Megfigyelték, hogy az aszeptikus peritonitisz kockázata megnőtt, ha egy beteg egy vagy több magasabb endotoxin-szintű, érintett tételt használt. A Castlebarban előállított termékek helyettesítését követően – amit 2011 áprilisára nagyrészt sikerült megoldani – a jelentett aszeptikus peritonitiszes esetek számának csökkenését figyelték meg. A 2011 szeptemberéig folytatott felülvizsgálatot követően a CHMP mérlegelése szerint a heti jelentések készítése megszüntethető, a forgalomba hozatali engedély jogosultja azonban köteles azonnal tájékoztatni a megfelelő, illetékes nemzeti hatóságokat a piacon lévő dializáló oldatokkal kapcsolatos bármilyen vészjelzésre utaló adatról.

A dializáló oldatok terméktájékoztatójában szerepel a peritonitisz kockázata. További intézkedésként az endotoxin-probléma által érintett castlebari gyártósorokon előállított dializáló oldatok újbóli forgalomba hozatalával kapcsolatban egy konszolidált kockázatkezelési tervet is benyújtottak. Amint a castlebari üzemben az új gyártósorokon előállított oldatok gyártása megkezdődik, nyolc hetes időtartamra újból bevezetik a heti jelentések készítését, amelyet négy havi jelentés követ majd. Az egyéb fokozott farmakovigilanciái intézkedések közé tartozik a klinikai audit, amelynek során adatot gyűjtenek az Európai Unió területén előforduló peritonitiszes esetek számáról és egy megfigyeléses vizsgálat során megállapítják a peritonitiszes esetek (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is) súlyosságát és hosszabb távú klinikai hatását. A minőséget érintő kockázatminimalizáló tevékenységek mellett további kockázatminimalizáló intézkedések a tételszámok jelentésére, az egészségügyi szakemberek felé történő közvetlen kommunikációra és a nemkívánatos hatásokkal kapcsolatos kérdőívekre összpontosítanak. A CHMP egyetértett a javasolt vizsgálatokkal. A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles a releváns adatokat az illetékes nemzeti hatóságoknak megtekintésre benyújtani az kockázatkezelési tervben rögzített és elfogadott értékelési és jelentési szakaszoknak megfelelően.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a teljesség érdekében farmakovigilanciái ellenőrzést kell végrehajtani. Ennek középpontjában a biztonsági jelzések egészségügyi szakemberek és illetékes hatóságok felé történő kommunikációjának időszerűsége, valamint a már működő rendszerek esetében

a biztonsággal kapcsolatos információk összegyűjtésének és a szabályozó hálózatok felé történő továbbításának pontossága és következetessége kell, hogy álljon.

A fentiekre tekintettel a bizottság úgy ítéli meg, hogy a jelen eljárás során felülvizsgált, Castlebarban a Baxter vállalatcsoport által gyártott dializáló oldatok előny-kockázat profilja normál alkalmazási körülmények között kedvező, ezért javasolja a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását. A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó feltételek a III. mellékletben szerepelnek.

A forgalomba hozatali engedélyek módosításának indokolása

Mivel:

- A CHMP mérlegelte a Baxter vállalatcsoport és kapcsolódó vállalatok által Castlebar városában gyártott dializáló oldatokra vonatkozó, a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást (lásd I. melléklet).
- A CHMP áttekintette az összes, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szóban vagy írásban rendelkezésre bocsátott adatot, beleértve a kiváltó ok vizsgálatáról beszámoló átfogó jelentést, és arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja mindenre kiterjedő vizsgálatot folytatott le a castlebari gyártóhely bizonyos gyártósorain előállított dializáló oldatoknál észlelt, termékeltérő endotoxin-szintet eredményező ok feltárására. A vizsgálat alátámasztja, hogy több tényező együttesen okozta a feltárt eredményeket.
- A CHMP figyelembe veszi, hogy jelentős fejlesztések kerültek bevezetésre, köztük az érintett gyártósorok átalakítása, helyszíni rapid mikrobiológiai analitikai módszerek bevezetése az alapanyagok, segédanyagok és késztermékek vonatkozásában, valamint egy érzékenyebb, szigorúbb kimutatási határértékkel rendelkező módszer alkalmazása az endotoxinok szintjének vizsgálatára mind a késztermékek, mind a segédanyagoknál. A tisztítási/fertőtlenítési eljárások felülvizsgálata is megtörtént, a szükséges fejlesztések üzembehelyezését és minősítését a felügyelő hatóságnak kell felülvizsgálnia a castlebari üzemben lefolytatott vizsgálat keretében. Az érintett gyártósorokon előállított dializáló oldatok a vizsgálat kedvező eredményének megszületéséig nem forgalmazhatók. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az elfogadott változáskezelési tervekkel összhangban köteles továbbá benyújtani az illetékes nemzeti hatóságokhoz a megfelelő módosításokat az érintett dializáló oldatok forgalomba hozatali engedélyének aktualizálása céljából.
- A CHMP álláspontja szerint a castlebari üzem író gyógyszerészeti hatóság (IMB) általi minősítését követően egy 12 hónapos nyomon követés megfelelő intézkedés. Ez egy intenzív nyomon követési időszakot jelent, amely további biztosítékot jelent arra, hogy a gyártóhely teljesíti a megfelelő követelményeket. Amennyiben a nyomon követési időszak alatt az eljárások, mintavételi gyakoriságok vagy határértékek vonatkozásában módosításokat vezetnek be, a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles ezeket a módosításokat az illetékes nemzeti hatóságokhoz benyújtani az érintett dializáló oldatok forgalomba hozatali engedélyeinek aktualizálása érdekében.
- A CHMP elfogadta a castlebari üzemet érintő átfogó korrekciós és megelőző intézkedések kidolgozására irányuló változáskezelési tervet. A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles ezt alkalmazni az endotoxin-szennyezés más, Európában forgalmazandó dializáló oldatokat gyártó üzemekben való előfordulásának megelőzése érdekében, illetve köteles alkalmazni a levont tanulságokat. A tagállamok a területükön található üzemekben végzett vizsgálatok során kötelesek meggyőződni arról, hogy az intézkedéseket az átfogó korrekciós és megelőző intézkedéseknek megfelelően vezették be. Gondot kell fordítani a folyamatosság biztosítására.
- A CHMP úgy véli, hogy a forgalmazási engedély jogosultja által benyújtott jövőbeni ellátási program megfelelő. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a már meglévő gyártóhelyek karbantartására, újabb gyártóhelyek hozzáadására és további gyártóhelyek termelési kapacitásának bővítésére vonatkozó terve szintén megfelelő. Elfogadták az alapanyagok megfelelő/alternatív beszállítóira/készleteire vonatkozó készenléti tervet. A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles a meglévő forgalomba hozatali engedélyeket aktualizálni és a módosításokat az illetékes nemzeti hatóságokhoz az elfogadott változáskezelési tervvel összhangban benyújtani.
- A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultjának előírja az elfogadott epidemiológiai vizsgálatok, a klinikai audit és megfigyeléses vizsgálat, valamint a kockázatkezelési tervben részletezett egyéb tevékenységek elvégzését.

- Végül a CHMP farmakovigilanciái ellenőrzés elvégzését rendeli el a teljesség, valamint annak biztosítása érdekében, hogy a biztonsági vészjelzések egészségügyi szakemberek és illetékes hatóságok felé történő kommunikációja megfelelően történjen, illetve hogy a jelenleg is működő rendszereket pontosan és következetesen alkalmazzák a biztonsági információk összegyűjtésére és a szabályozó hálózatok részére történő átadására.

A fentiekre tekintettel a bizottság úgy ítéli meg, hogy a Castlebarban (lásd I. melléklet) előállított, a Baxter vállalatcsoport és kapcsolódó vállalatok által gyártott dializáló oldatok előny-kockázat profilja kedvező, ezért javasolja a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását. A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó feltételek a III. mellékletben szerepelnek.