

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivazioni della modifica dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentate dall'EMA

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica delle soluzioni per dialisi prodotte dal gruppo Baxter e società consociate presso lo stabilimento di Castlebar (cfr. Allegato I)

La Commissione europea (CE) ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE a seguito del ricevimento di informazioni da parte di Baxter indicanti la mancata risoluzione e la mancata identificazione della causa principale del problema produttivo associato a risultati al di fuori delle specifiche relativi alla presenza di endotossine in soluzioni per dialisi prodotte presso lo stabilimento di Castlebar dal gruppo Baxter e società consociate. Tra i prodotti delle linee in questione fabbricati presso tale stabilimento figurano le soluzioni per dialisi peritoneale (PD) Dianeal, Extraneal e Nutrineal nonché Monosol e la soluzione di sodio cloruro 0,9% per l'emodialisi.

Tenendo conto dell'importanza cruciale di questi medicinali e della necessità di rendere disponibili lotti non contaminati di soluzioni per dialisi ai pazienti di tutta l'UE nel periodo più breve possibile, sono state pertanto cercate alternative. In vista delle forti limitazioni della fornitura di Dianeal, Extraneal e Nutrineal e del rischio che poteva comportare il passaggio dei pazienti a soluzioni PD o a terapie alternative, il CHMP ha ritenuto che si dovesse dare la priorità all'uso di prodotti comparabili fabbricati da Baxter presso siti di produzione alternativi all'esterno del SEE (Spazio economico europeo), essendo tali prodotti valutati come equivalenti ai prodotti UE a livello terapeutico ed essendovi sufficienti garanzie in merito alla qualità degli stessi. Queste soluzioni per dialisi sono state dunque importate dal Canada, da Singapore, dalla Turchia e dagli Stati Uniti. Per soddisfare la domanda di fornitura, si è verificato un aumento senza precedenti dell'importazione di soluzioni PD dal Canada, dalla Turchia e dagli Stati Uniti. L'impianto di produzione di Singapore è stato usato solo una volta e non figura più tra le alternative.

Le soluzioni Monosol e sodio cloruro 0,9% per l'emodialisi sono state tempestivamente ritirate dal mercato una volta rese disponibili alternative.

Considerato il probabile uso prolungato di grandi quantitativi di soluzioni PD importate all'interno del mercato dell'UE, e per garantire la fornitura continua di medicinali provvisti di licenza all'UE, sono stati trasmessi, nell'ambito della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31, i pacchetti informativi necessari a sostegno dell'inclusione di siti di produzione aggiuntivi. Anche se non erano disponibili tutti i dati per portare a termine la procedura ai sensi dell'articolo 31, si è seguito un approccio di valutazione graduale, che ha portato alla successiva adozione di pareri da parte del CHMP.

Sono stati emessi due pareri iniziali. Il primo, in merito all'inclusione dei siti in Canada, Polonia e Turchia come siti produttivi aggiuntivi alle autorizzazioni all'immissione in commercio delle rispettive soluzioni PD, è stato emesso dal comitato nell'aprile 2011; la corrispondente decisione della Commissione è stata emanata il 12 maggio 2011. Un secondo parere, volto a raccomandare l'inclusione del sito negli Stati Uniti come sito produttivo aggiuntivo, è stato quindi emesso nel maggio 2011; la corrispondente decisione della Commissione è stata emanata il 13 luglio 2011.

Il CHMP è ora in grado di emettere un terzo e ultimo parere in merito alla procedura di revisione prevista dall'articolo 31, concentrandosi sui problemi relativi al sito di Castlebar.

A seguito dei risultati al di fuori delle specifiche osservati per le endotossine nei lotti prodotti in un'area del sito produttivo di Castlebar, è stata intrapresa un'indagine per scoprirne la causa principale. Sebbene non siano state trovate proteine/biofilm al momento dello smantellamento della linea, sono stati comunque identificati microorganismi Gram-positivi e Gram-negativi. Nel complesso, per i risultati potrebbe avere svolto un ruolo fondamentale una combinazione di fattori, quali attrezzature non adeguatamente progettate, un guasto meccanico delle attrezzature (sono state rilevate crepe in alcuni serbatoi utilizzati nelle linee in questione), metodi di controllo microbico non all'avanguardia e non applicati abitualmente, compresi metodi obsoleti per il controllo delle endotossine, e regimi di pulizia e sterilizzazione inadeguati.

Sono stati pertanto proposti miglioramenti della linea in questione, al fine di prevenire il verificarsi di futuri problemi di contaminazione microbica/biofilm. Nuove apparecchiature riprogettate sono state installate con l'obiettivo di ridurre al minimo le zone in cui è possibile il formarsi di accumuli di acqua/soluzioni. Alle materie prime, agli eccipienti e al prodotto finito devono essere applicati in loco metodi microbici rapidi all'avanguardia, al fine di ridurre la variabilità, migliorare il tempo di risposta e la qualità delle informazioni. Deve essere introdotto un metodo più sensibile per il controllo delle endotossine, con un limite di rilevamento più severo sia per il prodotto finito sia per gli eccipienti. Ciò deve consentire l'individuazione precoce di bassi livelli di endotossine e un'analisi di tendenza in grado di generare un allarme anticipato. Le procedure di pulizia/sterilizzazione sono state altresì riviste. L'installazione e la qualifica di tutte queste migliorie devono essere riesaminate dall'autorità di vigilanza

mediante ispezioni prima dell'immissione in commercio di qualsiasi soluzione prodotta in tali linee. Una volta completato il presente processo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare le modifiche alle autorità nazionali competenti, affinché siano aggiornate le autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni per dialisi in questione. In seguito all'ottenimento della qualifica, deve inoltre essere effettuato un monitoraggio di 12 mesi per stabilire se le prestazioni del sito siano svolte secondo standard accettabili. Tutte le modifiche ai processi, alle frequenze o ai limiti risultanti dalla valutazione devono altresì essere presentate alle autorità nazionali competenti mediante adeguate procedure di regolamentazione.

Sulla base delle misure proposte, il CHMP ha ottenuto le dovute rassicurazioni in merito al fatto che le azioni correttive sono in corso di attuazione e saranno soggette a ulteriori controlli. Il CHMP richiede che l'ispezione presso il sito di Castlebar sia eseguita entro la fine del mese di dicembre 2011 e che il suo esito sia comunicato alle autorità nazionali competenti.

Considerando le implicazioni a livello globale dei risultati pervenuti dal sito di Castlebar e i miglioramenti proposti presso tale sito produttivo, le azioni correttive e preventive (CAPA) a livello globale devono essere elaborate e utilizzate per il controllo di altri siti di produzione di soluzioni per dialisi, compresi quelli autorizzati nel quadro della presente procedura in concomitanza con il primo e il secondo parere. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un piano di gestione del cambiamento in merito allo sviluppo delle CAPA, che è stato approvato dal CHMP. L'esito delle CAPA applicate a livello globale sarà trasmesso alle autorità nazionali competenti. Eventuali modifiche ritenute necessarie dovranno essere presentate mediante gli opportuni protocolli di gestione del cambiamento e le successive procedure di regolamentazione a livello nazionale, secondo quanto applicabile.

In aggiunta al programma di miglioramento della qualità, sono state elaborate fasi per un futuro approvvigionamento sicuro. È stato concordato un piano per la manutenzione dei siti produttivi esistenti, per la registrazione di siti aggiuntivi situati in Italia e nel Regno Unito, per l'espansione di siti differenti al fine di aumentarne le capacità e prevedere un numero sufficiente di fornitori/stock alternativi di materie prime in caso di emergenza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare le modifiche per aumentare la diversificazione degli approvvigionamenti alle autorità nazionali competenti in linea con le scadenze concordate.

Nell'ambito dell'articolo 31 sono state messe in atto numerose misure al fine di controllare il rischio di sviluppo di peritonite asettica, considerata il rischio principale derivante dall'uso di soluzioni per dialisi fabbricate nelle linee di produzione in questione presso il sito di Castlebar. Sono stati pianificati rapporti settimanali su reazioni avverse al farmaco e su segnalazioni relative ai lotti, nonché un richiamo degli stessi in caso di segnalazione di un lotto particolare. Tali misure più rigorose di farmacovigilanza sono state applicate ai prodotti provenienti da siti alternativi che riforniscono l'Europa. È stato osservato un aumento del rischio di peritonite asettica nel caso dei pazienti cui erano state somministrate una o più confezioni provenienti da uno o più lotti contenenti livelli aumentati di endotossine. Con la sostituzione del prodotto fabbricato nel sito produttivo di Castlebar, per lo più completata in aprile 2011, è stata riscontrata una diminuzione dei casi di peritonite asettica. A seguito della revisione continua fino a settembre 2011, il CHMP ora ritiene che i rapporti settimanali possano essere interrotti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve informare tempestivamente le autorità nazionali competenti in merito a qualsiasi dato indicativo di una segnalazione relativa alle soluzioni per dialisi presenti sul mercato.

Le informazioni sul prodotto delle soluzioni per dialisi citano il rischio di peritonite. Come misura aggiuntiva, è stato presentato un piano consolidato di gestione del rischio (RMP) specifico per la nuova immissione in commercio delle soluzioni per dialisi fabbricate nelle linee del sito produttivo di Castlebar interessate dal problema delle endotossine. Una volta che nello stabilimento di Castlebar siano entrate in funzione le nuove linee per la produzione delle soluzioni, saranno reintrodotti i rapporti settimanali per otto settimane, seguiti da quattro relazioni mensili. Altre attività di farmacovigilanza migliorate comprendono l'audit clinico, che raccoglierà dati in merito al numero di eventi di peritonite nell'UE, e uno studio di osservazione finalizzato alla valutazione della gravità degli episodi di peritonite (compresi esiti fatali) e l'impatto sui risultati clinici a lungo termine. Ulteriori attività per ridurre al minimo il rischio si concentrano sulla comunicazione dei numeri di lotto, sulla comunicazione diretta mediante un operatore sanitario e sulla compilazione di un questionario relativo agli eventi avversi, in aggiunta agli interventi previsti a livello della qualità. Il CHMP ha approvato gli studi proposti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i relativi dati alle autorità nazionali competenti per la revisione, in linea con le tappe concordate per la valutazione e la segnalazione, secondo quanto descritto nell'RMP.

Per completezza, il CHMP ritiene necessario lo svolgimento di un'ispezione di farmacovigilanza, incentrata sulla tempestività della comunicazione dei segnali di sicurezza agli operatori sanitari e alle autorità competenti e sulla precisione e la coerenza dei sistemi in atto per la raccolta delle informazioni di sicurezza e la fornitura delle stesse alle reti di regolamentazione.

In considerazione di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischio/beneficio delle soluzioni per dialisi di Baxter prodotte presso il sito produttivo di Castlebar in esame nel contesto della presente procedura sia positivo nelle normali condizioni d'uso e raccomanda pertanto la modifica dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, nel rispetto delle condizioni di cui all'Allegato III.

Motivazioni della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerando che

- il CHMP ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, per soluzioni per dialisi del gruppo Baxter e società consociate, prodotte presso lo stabilimento di Castlebar (cfr. Allegato I);
- il comitato ha preso in considerazione tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sia per iscritto sia verbalmente, compreso il rapporto d'indagine complessivo sulla causa principale, e ha concluso che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha eseguito un'indagine completa sulla causa principale alla base dei livelli di endotossine al di fuori delle specifiche per le soluzioni per dialisi prodotte in particolari linee produttive presso lo stabilimento di Castlebar. L'indagine supporta la tesi secondo cui una combinazione di fattori ha contribuito a tali risultati;
- il comitato ritiene che siano stati introdotti miglioramenti critici fondamentali, tra cui la riprogettazione delle linee in questione, l'introduzione di metodi microbici rapidi e moderni in loco per le materie prime, gli eccipienti e il prodotto finito, e un metodo più sensibile per l'esecuzione di test sulle endotossine, con un limite di rilevamento più restrittivo sia per il prodotto finito sia per gli eccipienti. Le procedure di pulizia/sterilizzazione sono state altresì riviste. L'installazione e la qualifica di tutte queste migliorie devono essere riesaminate dall'autorità di vigilanza mediante ispezioni presso lo stabilimento di Castlebar. Le soluzioni per dialisi prodotte presso le linee in questione non sono state immesse sul mercato in attesa dei risultati di tale ispezione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve altresì presentare le opportune modifiche alle autorità nazionali competenti, affinché siano aggiornate le autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni per dialisi in questione, in accordo con i piani concordati per la gestione del cambiamento;
- il comitato ritiene appropriata l'istituzione di un periodo di controllo di 12 mesi, in seguito all'ottenimento della qualifica dello stabilimento di Castlebar da parte dell'IMB. Tale periodo di controllo intensivo porterà ulteriori rassicurazioni sull'accettabilità del funzionamento del sito. Nel caso in cui, durante tale periodo di controllo, dovessero esserci cambiamenti a processi, frequenze o limiti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare le opportune modifiche alle autorità nazionali competenti, affinché siano aggiornate le autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni per dialisi in questione, secondo quanto applicabile;
- il comitato ha approvato il piano di gestione del cambiamento per lo sviluppo delle azioni correttive e preventive (CAPA) globali presso lo stabilimento di Castlebar. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà utilizzare tali azioni per evitare la contaminazione da endotossine presso altri siti in cui sono prodotte soluzioni per dialisi per l'Europa e applicare tutti gli insegnamenti tratti di conseguenza. Gli Stati membri devono garantire che siano attuate misure in accordo con le CAPA globali durante le ispezioni di siti all'interno dei propri territori, prestando la massima attenzione per garantirne la coerenza;
- il comitato ritiene che il programma di approvvigionamento futuro presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia adeguato. Il piano del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la manutenzione dei siti produttivi esistenti, per la registrazione di siti aggiuntivi e per l'espansione della capacità produttiva degli altri è appropriato. È stato concordato il piano di emergenza per fornitori/stock sufficienti/alternativi di materie prime. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve aggiornare le autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti e presentare le modifiche alle autorità nazionali competenti in accordo con il piano di gestione del cambiamento concordato;
- il comitato richiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eseguire gli studi epidemiologici concordati, l'audit clinico e lo studio di osservazione e le altre misure descritte in dettaglio nel piano di gestione del rischio;
- infine, il comitato ritiene che debba essere eseguita un'ispezione di farmacovigilanza per ragioni di completezza e per garantire una comunicazione adeguata dei segnali di sicurezza agli operatori

sanitari e alle autorità competenti, nonché un'applicazione precisa e coerente dei sistemi in atto per la raccolta delle informazioni di sicurezza e la fornitura delle stesse alle reti di regolamentazione.

In considerazione di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischio/beneficio delle soluzioni per dialisi del gruppo Baxter e società consociate prodotte presso il sito produttivo di Castlebar (cfr. Allegato I) sia positivo e raccomanda pertanto la modifica dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, salvo le condizioni di cui all'Allegato III.