

II pielikums

**EMA iesniegtie zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas
apliecības nosacījumu izmaiņām**

Zinātniskie secinājumi

Baxter uzņēmumu grupas un saistīto uzņēmumu Kāslbārā (*Castlebar*) (skatīt I pielikumu) ražoto dialīzes šķīdumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu pārskatīšanas procedūru ierosināja Eiropas Komisija (EK) pēc tam, kad tika saņemti dati no *Baxter*, kas liecināja, ka ar specifiskajām neatbilstošiem endotoksīnu noteikšanas rezultātiem Kāslbāras ražotajos dialīzes šķīdumos saistītā ražošanas problēma nav atrisināta un tās pamatcēlonis nav identificēts. Attiecīgajās ražošanas līnijās Kāslbārā ražotās zāles ir peritoneālās dialīzes (PD) šķīdumi *Dianeal*, *Extraneal*, *Nutrineal*, *Monosol* un 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums hemodialīzei.

Ņemot vērā šo zāļu svarīgās īpašības un nepieciešamību, lai PD šķīdumu neietekmētās sērijas iespējami agrāk būtu pieejamas pacientiem ES, tika meklētas alternatīvas. Ņemot vērā būtiskus *Dianeal*, *Extraneal* un *Nutrineal* piegādes ierobežojumus un risku, kas saistīts ar pacientu pāreju uz alternatīviem PD šķīdumiem vai terapijām, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) nolēma, ka kā galvenie ir jāizmanto *Baxter* ražotie salīdzināmie produkti, kas tiek ražoti citās ražotnēs ārpus EEZ (Eiropas Ekonomikas zonas), jo šīs zāles novērtēja kā terapeitiskus ekvivalentus ES produktiem, un to kvalitātes atkārtots apliecinājums bija pietiekams. Šos dialīzes šķīdumus importēja no Kanādas, Singapūras, Turcijas un ASV. Lai nodrošinātu atbilstību piegādes prasībām, ievērojami tika palielināts PD šķīdumu importa apjoms no Kanādas, Turcijas un ASV. Singapūras ražotni izmantoja tikai vienreiz, un to vairs neuzskata par alternatīvu.

Monosol un 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums hemodialīzei nekavējoties tika atsaukti no tirgus, jo bija pieejamas alternatīvas.

Ņemot vērā iespējamību, ka ES tirgū ilgstoši lielā apjomā tiks lietoti importēti PD šķīdumi, kā arī, lai nodrošinātu turpmāku licencētu medicīnas produktu piegādi Eiropas Savienībai, papildu ražotņu iekļaušanai nepieciešamie dati tika iesniegti paātrināti saskaņā ar 31. panta pārskatīšanas procedūru. Kamēr visi 31. pantā minētajai procedūrai nepieciešamie dati nebija pieejami, CHMP veica pakāpenisku novērtēšanas procedūru, pieņemot turpmākos atzinumus.

Tika pieņemti divi sākotnējie atzinumi. 2011. gada aprīlī Komiteja izsniedza pirmo atzinumu par Kanādas, Polijas un Turcijas papildu ražotņu iekļaušanu attiecīgo peritoneālās dialīzes šķīdumu reģistrācijas apliecībās un 2011. gada 12. maijā tika izsniegts attiecīgais Komitejas lēmums. 2011. gada maijā tika izsniegts otrs atzinums, iesakot ASV esošās ražotnes kā papildu ražotnes iekļaušanu. Attiecīgais Komitejas lēmums tika izsniegts 2011. gada 13. jūlijā.

Pašreiz CHMP var izsniegt trešo un galīgo atzinumu saskaņā ar 31. panta pārskatīšanas procedūru, vērsot uzmanību uz problēmām Kāslbāras ražotnē.

Līdztekus specifiskajām neatbilstošiem endotoksīnu noteikšanas rezultātiem, kas konstatēti vienā Kāslbāras ražotnes vietā ražotajās sērijās, tika uzsākta pamatcēloņa izmeklēšana. Kaut gan pēc ražošanas līnijas demontāžas netika konstatēti proteīni/bioplēve, tika identificēti grampozitīvi un gramnegatīvi mikroorganismi. Kopumā šajā atradē var būt nozīme faktoru kombinācijai, piemēram, neatbilstoši izveidotām iekārtām (tika konstatētas plaisas dažās tvertnēs, ko izmantoja attiecīgajās ražošanas līnijās), mikrobiālā piesārņojuma kontrole netika veikta regulāri un tās metodes nebija mūsdienīgas, tostarp tika izmantotas novecojušas endotoksīnu kontroles metodes un neatbilstošs tīrīšanas un sanācijas režīms.

Tika ieteikts uzlabot attiecīgo ražošanas līniju, lai novērstu ar bioplēves/mikrobiāla piesārņojuma rašanos saistītas turpmākas problēmas. Tika uzstādītas jaunas, pilnveidotas konstrukcijas iekārtas, lai tajās būtu pēc iespējas mazāk vietu, kur varētu uzkrāties ūdens/šķīdumi. Ražotnē jāizmanto modernas, ātras metodes izejmateriālu, palīgvielu un galaproduktu mikrobiālajai pārbaudei, lai samazinātu variabilitāti, saīsinātu procesa ilgumu un uzlabotu informācijas kvalitāti. Jāievieš jutīgākas endotoksīnu pārbaudes metodes un jāsašaurina to noteikšanas robežas gan galaproduktam, gan palīgvielām. Tas ļautu agrīni konstatēt zemu endotoksīnu līmeņus un veikt tendenču analīzi, kas sniegtu agrīnu brīdinājumu par drošumu. Tika pārskatītas arī tīrīšanas/sanācijas procedūras, un visu šo uzlabojumu ieviešana un kvalificēšana jāpārskata uzraudzības iestādei, veicot inspekcijas, pirms katrs šājs ražošanas līnijās ražotais šķīdums tiek izlaists tirgū. Kad šis process būs pabeigts, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāiesniedz izmaiņas nacionālajām kompetentajām iestādēm, lai atjaunotu ietekmēto dialīzes šķīdumu reģistrācijas apliecībās. Pēc līnijas apstiprināšanas jāveic arī 12 mēnešus ilga uzraudzība, ciešas novērošanas periods, lai pārliecinātos, ka ražotne atbilst pieņemamiem

standartiem. Visas procesu, biežumu vai robežvērtību izmaiņas, kas radušās izvērtēšanas rezultātā, arī jāiesniedz nacionālajām kompetentajām iestādēm saskaņā ar attiecīgajām reglamentējošām procedūrām.

Pamatojoties uz ieteiktajiem pasākumiem, *CHMP* atkārtoti tika garantēts, ka tiks veiktas korektīvas darbības un turpmāka uzraudzība. *CHMP* pieprasa, lai inspekcija Kāslbāras ražotnē tiktu veikta līdz 2011. gada decembra beigām un ka inspekcijas rezultāti jāiesniedz nacionālajām kompetentajām iestādēm.

Nemot vērā Kāslbāras ražotnē konstatēto problēmu globālo ietekmi un šajā ražotnē ieteiktos uzlabojumus, ir jāizstrādā vispārējas korektīvas un profilaktiskās darbības (*CAPA*), lai pārbaudītu citas ražotnes, kas ražo dialīzes šķīdumus, tostarp tās, kas ir licencētas šīs procedūras ietvaros pirmā un otrā atzinuma laikā. RAĪ ieteica mainīt pārvaldības plānu, kam *CHMP* piekrita. Vispārējo *CAPA* rezultāti tiks iesniegti attiecīgajās vietējās iestādēs, un jebkuras izmaiņas, kas tiks uzskatītas par nepieciešamām, jāuzsāk saskaņā ar atbilstošiem izmaiņu pārvaldības protokoliem un attiecīgajām reglamentējošām procedūrām valsts līmenī, ja piemērojams.

Papildus kvalitātes uzlabošanas programmai tika izveidoti turpmāki nodrošinātas piegādes posmi. Tika apstiprināts plāns, lai saglabātu esošās ražotnes, reģistrētu papildu ražotnes Itālijā un Lielbritānijā, paplašinātu dažādas ražotnes, lai pietiekami palielinātu to jaudu un iespējas alternatīviem izejmateriālu piegādātājiem/krājumiem. RAĪ jāiesniedz nacionālajām kompetentajām iestādēm izmaiņas, lai palielinātu piegādes dažādošanu, iekļaujoties saskaņotajā grafikā.

31. panta pārskatīšanas procedūras laikā tika veikti vairāki pasākumi, lai novērotu aseptiska peritonīta attīstības risku, ko noteica kā primāro risku pēc dialīzes šķīdumu lietošanas, kas ražoti minētajās ražošanas līnijās Kāslbārā. Tika ieviesti iknedēļas ziņojumi par zāļu nevēlamām blakusparādībām un sēriju signāldatiem, un, ja par konkrētu sēriju tika saņemts signāls, tika veikta sērijas atsauksana. Šī paaugstinātā farmakovigilance attiecās uz zālēm, ko Eiropā piegādāja no alternatīvām ražotnēm. Tika atzīmēts, ka aseptiska peritonīta risks paaugstinājās pacientiem, kuri lietoja vienu no vairākiem ietekmētās sērijas/ietekmēto sēriju maisiem, kas saturēja paaugstinātu endotoksīnu līmeni. Pēc Kāslbārā ražoto zāļu aizvietošanas, ko galvenokārt veica 2011. gada aprīlī, novēroja aseptiska peritonīta gadījumu skaita samazināšanos. Pēc papildu pārskatīšanas, kas ilga līdz 2011. gada septembrim, *CHMP* tagad uzskata, ka iknedēļas ziņojumus var pārtraukt, un RAĪ nekavējoties jāinformē nacionālās kompetentās iestādēs par jebkādiem datiem, kas liecina par brīdinājumu attiecībā uz tirgū esošajiem dialīzes šķīdumiem.

Dialīzes šķīdumu zāļu aprakstos ir iekļauts peritonīta risks. Kā papildu pasākums ir iesniegts konsolidēts riskvadības plāns (RVP), kas ir specifisks endotoksīnu problēmas skartajās Kāslbāras ražošanas līnijās ražoto dialīzes šķīdumu atkārtotai laišanai tirgū. Iknedēļas ziņojumi tiks ieviesti astoņu nedēļu posmā, kam sekos četri ikmēneša ziņojumi, kad šķīdumi tiks ražoti Kāslbārā, izmantojot jaunās ražošanas līnijas. Vēl viens paaugstinātās farmakovigilances pasākums ir klīniskais audits, kurā tiks iegūti dati par peritonīta gadījumu skaitu ES, un novērošanas pētījums, lai novērtētu peritonīta gadījumu smaguma pakāpi (ieskaitot letālus gadījumus) un ietekmi uz ilglaicīgu klīnisko iznākumu. Papildu riska samazināšanas pasākumi ir vērsti uz sērijas numuru ziņošanu, sazināšanos ar veselības aprūpes speciālistiem tiešā ceļā un blakusparādību anketas, papildus kvalitātes riska samazināšanas pasākumiem. *CHMP* piekrita ierosinātajiem pētījumiem. RAĪ jāiesniedz būtiskie dati izvērtēšanai nacionālajām kompetentajām iestādēm atbilstoši saskaņotajiem izvērtēšanas un ziņošanas punktiem, kas raksturoti RVP.

Lai process būtu pilnīgs, *CHMP* uzskatīja, ka ir jāveic farmakovigilances inspekcija. Jākoncentrējas uz laikiem, kādos notiek sazināšanās ar veselības aprūpes speciālistiem un kompetentajām iestādēm par drošuma signāliem, un uz esošo sistēmu precizitāti un atbilstību, ievācot drošuma informāciju un sniedzot to reglamentējošām iestādēm.

Nemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka izvērtēšanā esošo Kāslbārā ražoto *Baxter* dialīzes šķīdumu ieguvuma un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva, tādēļ iesaka reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas saskaņā ar III pielikumā iekļautajiem nosacījumiem.

Pamatojums reģistrācijas apliecību izmaiņām

Ņemot vērā to, ka:

- Komiteja izvērtēja procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam par Kāslbārā ražotajiem *Baxter* uzņēmumu grupas un saistīto uzņēmumu dialīzes šķīdumiem (skatīt I pielikumu);
- Komiteja izvērtēja visus RAĪ iesniegtos datus, rakstveida un mutvārdu skaidrojumus, tostarp vispārējo pamatcēloņa izmeklēšanas ziņojumu, un secināja, ka RAĪ ir veicis plašu izmeklēšanu, lai noteiktu pamatcēloni, kas radīja specifiskajām neatbilstošus endotoksīnu noteikšanas rezultātus noteiktās ražošanas līnijās Kāslbārā ražotajos dialīzes šķīdumos. Izmeklēšana apstiprina, ka šo problēmu izraisīja vairāku faktoru kombinācija;
- Komiteja uzskata, ka ir veikti būtiski uzlabojumi, tostarp ietekmēto ražošanas līniju konstrukcijas atjaunošana, mūsdienīgu, ātru metožu ieviešana mikrobu noteikšanai izejmateriālos, palīgvielās un galaproduktā, jutīgāka metode endotoksīnu pārbaudei ar precīzākām noteikšanas robežām gan galaproduktā, gan palīgvielās. Tika pārskatītas arī tīrīšanas/sanācijas procedūras, un visu šo uzlabojumu ieviešana un kvalificēšana jāpārskata uzraudzības iestādei, veicot inspekciju Kāslbāras ražotnē. Attiecīgajās ražošanas līnijās ražotie dialīzes šķīdumi nedrīkst tikt laisti tirgū, pirms nav iegūti šīs inspekcijas rezultāti. RAĪ jāiesniedz izmaiņas nacionālajām kompetentajām iestādēm, lai atjaunotu ietekmēto dialīzes šķīdumu reģistrācijas apliecībās saskaņā ar izmaiņu pārvaldības plānu;
- Komiteja uzskata, ka Kāslbāras ražotnē ir lietderīgs 12 mēnešu ilgs novērošanas periods pēc apstiprināšanas, ko veic IBM. Tas būs intensīvas novērošanas periods, lai pārliecinātos, ka ražotne atbilst pieņemamajiem standartiem. Visas procesu, biežumu vai robežvērtību izmaiņas, kas radušās izvērtēšanas rezultātā, RAĪ jāiesniedz nacionālajām kompetentajām iestādēm, lai atjaunotu ietekmēto dialīzes šķīdumu reģistrācijas apliecībās, ja piemērojams;
- Komiteja piekrita izmaiņu pārvaldības plānam, lai attīstītu vispārējās korektīvas un profilaktiskās darbības (CAPA) Kāslbārā. RAĪ tas jāizmanto, lai novērstu piesārņojumu ar endotoksīniem citās ražotnēs, kas ražo dialīzes šķīdumus Eiropai, un atbilstoši jāizmanto visas iegūtās mācības. Dalībvalstīm jānodrošina, lai viņu teritorijās esošajās ražotnēs inspekciju laikā pasākumi tiktu ieviesti saskaņā ar vispārējām KUPD. Jāpievērš uzmanība atbilstības nodrošināšanai;
- Komiteja uzskata, ka RAĪ iesniegtā turpmākā piegādes programma ir piemērota. RAĪ plāns, lai saglabātu esošās ražotnes, reģistrētu papildu ražotnes un palielinātu ražošanas jaudu citās ražotnēs, ir piemērots. Tika apstiprināts ārkārtas rīcības plāns par pietiekamiem/alternatīviem izejmateriālu piegādātājiem/krājumiem. RAĪ jāatjauno esošās reģistrācijas apliecības un jāiesniedz nacionālajām kompetentajām iestādēm izmaiņas saskaņā ar izmaiņu pārvaldības plānu;
- Komiteja pieprasa, lai RAĪ veiktu saskaņotus epidemioloģiskos pētījumus, klīnisko auditu un novērošanas pētījumu, kā arī citus pasākumus, kas noteikti izmaiņu pārvaldības plānā;
- visbeidzot, Komiteja uzskata, ka ir jāveic farmakovigilances inspekcija, lai process būtu pilnīgs un lai nodrošinātu atbilstošu drošuma signālu paziņošanu veselības aprūpes speciālistiem un kompetentajām iestādēm, un lai tiktu izmantotas precīzas un atbilstīgas sistēmas drošuma informācijas ievākšanai un tās nosūtīšanai reglamentēšanas iestādēm.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka *Baxter* uzņēmumu grupas un saistīto uzņēmumu dialīzes šķīdumu Kāslbārā ražoto dialīzes šķīdumu ieguvumu un riska attiecība (skatīt I pielikumu) ir pozitīva, tādēļ iesaka reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas saskaņā ar III pielikumā iekļautajiem nosacījumiem.