Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ippreżentati mill-EMA

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika tas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi mill-grupp ta' kumpaniji Baxter u kumpaniji assoċjati prodotti f'Castlebar (ara Anness I)

Il-Kummissjoni Ewropea (KE) bdiet proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE wara li rċeviet tagħrif mingħand Baxter li kien jindika li l-problema ta' manifattura tagħhom relatata mar-riżultati mhux fl-ispeċifikazzjonijiet għal endotossini fis-soluzzjonijiet għad-dijaliżi prodotti f'Castlebar ma kinitx solvuta u li l-kawża ewlenija ma kinitx ġiet identifikata. Il-prodotti mmanifatturati fil-linji affettwati f'Castlebar kienu jinkludu s-soluzzjonijiet għad-dijaliżi peritoneali (PD) Dianeal, Extraneal u Nutrineal; u Monosol u 0.9 % klorur tas-sodju għall-emodijaliżi.

Minħabba n-natura kruċjali ta' dawn il-prodotti mediċinali, u l-ħtieġa li lottijiet mhux affettwati ta' soluzzjonijiet għad-dijaliżi jitpoġġew għad-dispożizzjoni tal-pazjenti fl-UE kollha fl-inqas żmien possibbli, tfittxew alternattivi. Minħabba l-limitazzjonijiet severi ta' provvista għal Dianeal, Extraneal u Nutrineal u r-riskju tal-qlib tal-pazjenti għal soluzzjonijiet jew terapiji alternattivi għall-PD, is-CHMP qies li l-użu ta' prodotti komparabbli magħmula minn Baxter f'siti alternattivi tal-manifattura barra miż-ŻEE (Żona Ekonomika Ewropea) għandu jingħata prijorità, peress li dawn il-prodotti kienu vvalutati bħala terapewtikament ekwivalenti għall-prodotti tal-UE, u kien hemm biżżejjed assigurazzjoni rigward il-kwalità tagħhom. Dawn is-soluzzjonijiet għad-dijaliżi għalhekk ġew impurtati mill-Kanada, Singapor, it-Turkija u l-Istati Uniti tal-Amerika. Sabiex jiġu ssodisfati t-talbiet għall-provvista, żdiedet l-importazzjoni bla preċedent ta' soluzzjonijiet għall-PD mill-Kanada, it-Turkija u l-Istati Uniti tal-Amerika. L-impjant tal-manifattura Singaporjan intuża darba biss u m'għadux meqjus bħala alternattiva.
Il-monosol u 0.9 % klorur tas-sodju għas-soluzzjonijiet emodijaliżi tneħħew mis-suq minnufih minħabba li kien hemm alternattivi disponibbli.

Minħabba l-probabbiltà tal-użu fit-tul ta' kwantitajiet kbar ta' soluzzjonijiet għall-PD impurtati fis-suq tal-UE, u sabiex ikun assigurat il-forniment kontinwu ta' prodotti mediċinali liċenzjati lill-Unjoni Ewropea, il-pakketti tad-dejta meħtieġa sabiex isostnu l-inklużjoni ta' siti addizzjonali tal-manifattura nbiegħu fi ħdan il-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 31. Filwaqt li d-dejta kollha sabiex jiġi ffinalizzat l-Artikolu 31 ma kinitx disponibbli, ġie segwit approċċ gradwali għall-valutazzjoni, li wassal biex jiġu adottati opinjonijiet sussegwenti mis-CHMP.
Inħarġu żewġ opinjonijiet inizjali. L-ewwel waħda dwar l-inklużjoni tas-siti li jinsabu fil-Kanada, il-Polonja u t-Turkija bħala siti addizzjonali ta' manifattura mal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tas-soluzzjonijiet rispettivi għad-dijaliżi peritoneali nħarġet mill-Kumitat f'April 2011, u d-deċiżjoni korrispondenti tal-Kummissjoni nħarġet fit-12 ta' Mejju 2011. Imbagħad inħarġet opinjoni oħra f'Mejju 2011 sabiex tirrakkomanda l-inklużjoni tas-sit li jinsab fl-Istati Uniti tal-Amerika bħala sit addizzjonali ta' manifattura. Id-deċiżjoni korrispondenti mill-Kummissjoni nħarġet fit-13 ta' Lulju 2011.

Is-CHMP issa jinsab f'qagħda li joħroġ it-tielet u l-aħħar opinjoni dwar il-proċedura ta' eżami skont l-Artikolu 31 li tiffoka fuq il-kwistjonijiet fis-sit ta' Castelbar.

Wara r-riżultati mhux fl-ispeċifikazzjonijiet għal endotossini osservati f'lottijiet immanifatturati f'żona partikolari tas-sit ta' manifattura ta' Castlebar, saret investigazzjoni biex tinstab il-kawża ewlenija. Għalkemm ma nstabitx proteina/biofilm meta żżarmat il-linja, ġew identifikati mikroorganiżmi Gram pożittivi u Gram negattivi. B'mod ġenerali, taħlita ta' diversi fatturi setgħu kellhom rwol fis-sejbiet, bħal tagħmir iddisinjat b'mod inadegwat, ħsara mekkanika fit-tagħmir (instabu xquq f'xi wħud mit-tankijiet użati fil-linji affettwati), metodi ta' monitoraġġ għall-mikrobi mhux applikati b'mod regolari u mhux avvanzati, inklużi metodi antikwati għall-monitoraġġ tal-endotossini, u sistema inadegwata ta' tindif u ta' ħarsien tas-saħħa.
Ġie propost titjib fil-linja affettwata sabiex jiġu evitati problemi ta' kontaminazzjoni minn biofilm/mikrobi fil-futur. Ġie installat tagħmir iddisinjat mill-ġdid bl-għan li jonqsu ż-żoni fejn jistgħu jinġabru ilma jew soluzzjonijiet. Metodi moderni u rapidi kontra l-mikrobi għandhom ikunu applikati fis-sit fuq il-materja prima, fuq l-eċċipjenti u l-prodott lest, sabiex tonqos il-varjabbiltà, jitjieb il-ħin tal-proċess u titjieb il-kwalità tal-informazzjoni. Metodu aktar sensittiv ta' ttestjar tal-endotossini għandu jkun implimentat u l-limitu ta' detezzjoni tiegħu għandu jkun aktar strett kemm għall-prodott lest kif ukoll għall-eċċipjenti. Dan għandu jippermetti detezzjoni bikrija ta' livelli baxxi ta' endotossina u analiżi tat-tendenza li għandha tipprovdi twissija bikrija ta' sigurtà. Il-proċeduri ta' tindif u ta' ħarsien tas-saħħa ġew ivvalutati ukoll u l-installazzjoni u l-kwalifikazzjoni ta' dan it-titjib kollu għandu jkun rivedut mill-awtorità ta' sorveljanza permezz ta' spezzjonijiet qabel ma kwalunkwe soluzzjoni prodotta f'dawn il-linji tista' titqiegħed fis-suq. Ladarba dan il-proċess ikun lest, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jissottometti l-varjazzjonijiet lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti sabiex jaġġornaw l-

awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi affettwati. Kif issir il-kwalifikazzjoni, għandu jsir monitoraġġ ta' 12-il xahar. Dan ikun perjodu intensiv ta' monitoraġġ sabiex jiġi stabbilit li s-sit qed jaħdem fuq standards aċċettabbli. Il-bidliet kollha fil-proċessi, fil-frekwenzi jew fil-limiti li jirriżultaw mill-evalwazzjoni għandhom jiġu sottomessi ukoll lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti permezz ta' proċeduri regolatorji xierqa.

Fuq il-bażi tal-miżuri proposti, is-CHMP kien assigurat li qegħdin jiġu implimentati azzjonijiet korrettivi u li dawn sejrin ikunu soġġetti għal aktar monitoraġġ. Is-CHMP qed jitlob li l-ispezzjoni tas-sit ta' Castlebar issir sal-aħħar ta' Diċembru 2011 u li r-riżultat tal-ispezzjoni jiġi ppreżentat lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti.

Minħabba l-implikazzjonijiet globali tas-sejbiet f'Castlebar, u t-titjib propost f'dan is-sit ta' manifattura, azzjonijiet globali korrettivi u preventivi (global corrective and preventive actions - CAPA) għandhom jiġu mfassla u użati għall-verifika ta' siti oħrajn li jipproduċu soluzzjonijiet għad-dijaliżi, inklużi dawk awtorizzati fil-qafas ta' din il-proċedura fi żmien l-ewwel u t-tieni opinjoni. Il-MAH ippropona pjan ta' ġestjoni tal-bidla dwar l-iżvilupp tal-CAPA li s-CHMP qabel miegħu. L-eżitu tal-CAPA globali ser jiġi ppreżentat lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti u kwalunkwe bidla li titqies meħtieġa għandha tkun indirizzata permezz tal-protokolli ta' ġestjoni tal-bidla xierqa u proċeduri regolatorji sussegwenti f'livell nazzjonali, kif applikabbli.

Minbarra l-programm ta' titjib fil-kwalità, ġew żviluppati passi futuri ta' provvista assigurati. Sar qbil dwar pjan għall-manutenzjoni ta' siti ta' manifattura eżistenti, għar-reġistrazzjoni ta' siti addizzjonali li jinsabu fl-Italja u fir-Renju Unit, għat-tkabbir ta' diversi siti sabiex tiżdied il-kapaċità tagħhom u għall-kontinġenza għal forniturі/ħażniet alternattivi suffiċjenti għall-materja prima. Il-MAH għandu jissottometti l-varjazzjonijiet sabiex iżid id-diversità tal-provvista, lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti fiż-żmien miftiehem.

Matul l-Artikolu 31, ġew stabbiliti diversi miżuri sabiex ikun issorveljat ir-riskju ta' żvilupp ta' peritonite asettika, identifikata bħala r-riskju prinċipali wara l-użu ta' soluzzjonijiet għad-dijaliżi mmanifatturati fil-linji ta' manifattura affettwati f'Castlebar. Saru rapporti kull ġimgħa dwar ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina u dwar id-dejta ta' sinjali tal-lott, u ġew irtirati lottijiet f'każ ta' sinjal f'lott partikolari. Din iż-żieda fil-farmakoviġilanza ġiet applikata għal prodotti minn siti alternattivi li jfornu lill-Ewropa. Kien innutat li r-riskju ta' peritonite asettika kien akbar jekk pazjent kien qed juża borża waħda jew aktar ta' lott/lottijiet affettwati li kien fihom livelli għoljin ta' endotossina. Wara s-sostituzzjoni tal-prodott minn Castlebar, li l-parti l-kbira tagħha tlestiet f'April 2011, ġie osservat tnaqqis fl-għadd ta' każijiet ta' peritonite asettika rrappurtati. Wara analiżi kontinwa sa Settembru 2011, is-CHMP issa jqis li r-rapporti ta' kull ġimgħa jistgħu jieqfu, u l-MAH għandu minnufih jinforma lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rigward kwalunkwe dejta li tissuġġerixxi xi sinjal fis-soluzzjonijiet għad-dijaliżi fis-suq.

L-informazzjoni tal-prodott għas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi tinkludi r-riskju ta' peritonite. Bħala miżura addizzjonali, ġie ppreżentat pjan ta' ġestjoni tar-riskju (risk management plan - RMP) ikkonsolidat speċifiku għat-tnedija mill-ġdid tas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi mmanifatturati fil-linji ta' Castlebar affettwati mill-kwistjoni tal-endotossina. Ir-rapporti kull ġimgħa sejrin ikunu introdotti mill-ġdid għal tmien ġimgħat segwiti minn rapport kull erba' xhur ladarba jkunu prodotti s-soluzzjonijiet mill-impjant ta' Castlebar permezz tal-linji ta' manifattura l-ġodda. Attivitajiet ta' farmakoviġilanza mtejba oħrajn jinkludu l-verifika klinika li sejra tiġbor id-dejta dwar l-għadd ta' każijiet ta' peritonite fl-UE u studju ta' osservazzjoni li jevalwa s-severità tal-episodji ta' peritonite (inklużi eżiti fatali) u l-impatt fuq l-eżitu kliniku fit-tul. Attivitajiet oħrajn ta' tnaqqis tar-riskju jiffukaw fuq ir-rappurtar tan-numri tal-lottijiet, il-komunikazzjoni permezz ta' komunikazzjoni professjonali diretta tal-kura tas-saħħa u kwestjonarju dwar l-avvenimenti avversi minbarra attivitajiet ta' tnaqqis tar-riskju tal-kwalità. Is-CHMP qabel mal-istudji proposti. Il-MAH għandu jissottometti d-dejta rilevanti lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti għall-analiżi, f'konformità mal-miri miftiehma għall-evalwazzjoni u r-rappurtar kif deskritt fl-RMP.

Għall-kompletezza, is-CHMP ikkunsidra li għandha ssir spezzjoni tal-farmakoviġilanza. Għandha tingħata attenzjoni lill-puntwalità fil-komunikazzjoni tas-sinjali tas-sigurtà lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa u lill-awtoritajiet kompetenti, u l-eżattezza u l-konsistenza tas-sistemi stabbiliti għall-ġbir tal-informazzjoni tas-sigurtà u t-twassil tagħha lin-netwerks regolatorji.

Fid-dawl ta' dan, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju tas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi minn Baxter prodotti f'Castlebar taħt analiżi permezz ta' din il-proċedura, huwa pożittiv taħt il-kundizzjonijiet normali ta' użu u għaldaqstant jirrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, soġġett għall-kundizzjonijiet stipulati fl-Anness III.

Raġunijiet għall-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, għas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi mill-grupp ta' kumpaniji Baxter u kumpaniji assoċjati prodotti f'Castlebar (ara Anness I).

- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha sottomessa mill-MAH, bil-miktub u waqt spjegazzjonijiet orali, inkluż ir-rapport ta' investigazzjoni tal-kawża ewlenija ġenerali, u jikkonkludi li l-MAH wettaq investigazzjoni komprensiva tal-kawża ewlenija li wasslet għar-riżultati mhux fl-ispeċifikazzjonijiet għal endotossini fis-soluzzjonijiet għad-dijaliżi prodotti f'linji partikolari ta' manifattura f'Castlebar. L-investigazzjoni turi li taħlita ta' diversi fatturi kkontribwixxiet għas-sejbiet.

- Il-Kumitat jikkunsidra li ġie introdott tibdil kritiku, inkluż id-disinn mill-ġdid tal-linji affettwati, l-introduzzjoni ta' metodi moderni u rapidi kontra l-mikrobi fil-materja prima fuq is-sit, fl-eċċipjenti u fil-prodott lest, u metodu aktar sensittiv ta' ttestjar għall-endotossini, b'limitu ta' detezzjoni strett kemm għall-prodott lest kif ukoll għall-eċċipjenti. Il-proċeduri ta' tindif/ħarsien tas-saħħa ġew riveduti ukoll u l-installazzjoni u l-kwalifikazzjoni ta' dan it-titjib kollu għandha tkun analizzata mill-awtorità ta' sorveljanza permezz ta' spezzjoni fuq is-sit ta' Castlebar. Is-soluzzjonijiet għad-dijaliżi prodotti fil-linji affettwati m'humiex qegħdin ikunu rilaxxati fuq is-suq sakemm joħorġu r-riżultati ta' din l-ispezzjoni. Il-MAH għandu jissottometti ukoll il-varjazzjonijiet xierqa lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti sabiex jiġu aġġornati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi affettwati, f'konformità mal-pjanijiet ta' ġestjoni tal-bidla.

- Il-Kumitat jikkunsidra li l-istabbiliment ta' perjodu ta' monitoraġġ ta' 12-il xahar, mal-kwalifika tal-impjant ta' Castlebar mill-IMB, huwa xieraq. Dan il-perjodu ta' monitoraġġ intensiv iżid l-assigurazzjoni li s-sit qed jaħdem fuq standards aċċettabbli. Jekk minn dan il-perjodu ta' monitoraġġ joħorġu bidliet fil-proċessi, fil-frekwenzi jew fil-limiti, il-MAH għandu jissottometti l-varjazzjonijiet xierqa lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti sabiex jiġu aġġornati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi affettwati, kif applikabbli.

- Il-Kumitat qabel mal-pjan ta' ġestjoni tal-bidla għall-iżvilupp ta' azzjonijiet globali korrettivi u preventivi (CAPA) f'Castlebar. Il-MAH għandu juża dan il-pjan sabiex jipprevjeni l-kontaminazzjoni minn endotossini f'siti oħrajn li jipproduċu s-soluzzjonijiet għad-dijaliżi għall-Ewropa, u japplika l-lezzjonijiet kollha miksuba kif xieraq. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-miżuri jiġu implimentati skont il-CAPA ġenerali waqt l-ispezzjonijiet tas-siti li jinsabu fit-territorji tagħhom. Għandha tingħata attenzjoni għall-konsistenza.

- Il-Kumitat jikkunsidra li l-programm ta' provvista futura sottomess mill-MAH huwa adegwat. Il-pjan tal-MAH għall-manutenzjoni tas-siti ta' manifattura eżistenti, ir-reġistrazzjoni ta' siti addizzjonali u t-tkabbir tal-kapaċità ta' produzzjoni ta' oħrajn huwa xieraq. Kien hemm qbil dwar il-pjan ta' kontinġenza għal forniturі/ħażniet suffiċjenti/alternattivi għall-materja prima. Il-MAH għandu jaġġorna l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti u jissottometti l-varjazzjonijiet lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti f'konformità mal-pjan ta' ġestjoni tal-bidla miftiehem.

- Il-Kumitat jeżiġi li l-MAH iwettaq l-istudji epidemjoloġiċi miftiehma, il-verifika klinika u l-istudju ta' osservazzjoni, u miżuri oħrajn kif deskritt fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskju.

- Fl-aħħar nett, il-Kumitat jikkunsidra li għandha ssir spezzjoni tal-farmakoviġilanza għall-kompletezza u sabiex ikun żgurat li l-komunikazzjoni tas-sinjali ta' sigurtà lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa u lill-awtoritajiet kompetenti hija adegwata, u li s-sistemi stabbiliti għall-ġbir ta' informazzjoni dwar is-sigurtà u t-twassil tagħha lin-netwerks regolatorji ikunu applikati b'mod eżatt u konsistenti.

Fid-dawl ta' dan, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju tas-soluzzjonijiet għad-dijaliżi mill-grupp ta' kumpaniji Baxter u kumpaniji assoċjati prodotti f'Castlebar (ara Anness I) huwa pożittiv u għaldaqstant jirrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, soġġett għall-kundizzjonijiet stipulati fl-Anness III.