

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de toevoeging van drie productielocaties aan de vergunningen voor het in de handel brengen en wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters, opgesteld door het EMA

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van de toevoeging van extra locaties aan de bestaande vergunningen voor dialyseoplossingen (Dianeal, Extraneal en Nutrineal) geproduceerd door de Baxter-bedrijvengroep en gelieerde bedrijven (zie bijlage I)

Door de Europese Commissie (EC) werd een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, in gang gezet na meldingen van buiten de specificaties vallende resultaten voor endotoxinen in dialyseoplossingen geproduceerd in Castlebar door de Baxter-bedrijvengroep en gelieerde bedrijven.

Deze procedure had met name betrekking op de oplossingen voor peritoneale dialyse (PD) Dianeal, Extraneal en Nutrineal. Rekening houdend met de cruciale aard van deze middelen moesten er binnen het kortst mogelijke tijdsbestek onbesmette partijen beschikbaar komen voor patiënten binnen de EU en dus werd er naar alternatieven gezocht. Met het oog op ernstige leveringsbeperkingen voor Dianeal, Extraneal en Nutrineal en het risico van overschakelen van patiënten op andere PD-oplossingen of -therapieën was het CHMP van oordeel dat prioriteit moest worden verleend aan het gebruik van vergelijkbare, door Baxter op andere productielocaties buiten de EER (Europese Economische Ruimte) vervaardigde producten. Deze dialyseoplossingen werden dus geïmporteerd uit Canada, Singapore, Turkije en de VS. Om te voldoen aan de vraag nam de ongekennde import van PD-oplossingen uit Canada, Turkije en de VS toe. De Singaporese productiefaciliteit werd slechts één keer ingeschakeld en wordt niet langer als alternatief beschouwd.

Gezien het waarschijnlijke langdurige gebruik van grote hoeveelheden niet-goedgekeurde (geïmporteerde) PD-oplossingen op de EU-markt en om een continue levering van goedgekeurde middelen naar de EU te garanderen, werden de datasets die noodzakelijk zijn voor ondersteuning van de toevoeging van extra productielocaties versneld beoordeeld binnen de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31.

De beschikbare gegevens voor ondersteuning van de toevoeging van locaties waarvandaan momenteel producten worden geïmporteerd (Canada, Turkije en de VS) aan de bestaande handelsvergunningen voor de PD-oplossingen werden ingediend. De noodzakelijke datasets voor ondersteuning van de toevoeging van nog een extra, in Europa gelegen productielocatie (Polen), die naar verwachting binnen afzienbare tijd volledig operationeel zal zijn, werden eveneens versneld beoordeeld. In het licht van de huidige onzekerheid over de onderliggende oorzaak en de toekomstige hervatting van de levering uit Castlebar, werd met de toevoeging van productielocaties aan de handelsvergunningen beoogd toekomstige leveringsproblemen die zich aandienen voor PD-oplossingen in Europa te verlichten, zodat ervoor wordt zorg gedragen dat er voldoende PD-oplossingen beschikbaar zijn.

Het CHMP beoordeelde alle beschikbare gegevens voor elk van de vier betreffende locaties. In deze fase van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 zijn er voldoende gegevens beschikbaar voor de aanbeveling van een wijziging van de handelsvergunningen bestaande uit de toevoeging van Canada, Polen en Turkije als extra productielocaties, aangezien op deze locaties geen belangrijke kwaliteitsproblemen werdenesignaleerd. In afwachting van de uitkomst van een recente, op deze locatie uitgevoerde inspectie is momenteel de beschikbare informatie over de Amerikaanse locatie ontoereikend om over toevoeging van deze locatie een beslissing te nemen. Daarbij kan het advies inzake de locatie in Castlebar niet in deze fase worden afgerond aangezien bepaalde problemen nog niet door de houder van de handelsvergunning zijn opgelost.

De beoordeling van de in Castlebaresignaleerde problemen leidde, met de onderbreking van de levering vanaf deze locatie, tot de noodzaak extra productielocaties goed te keuren om de levering van PD-oplossingen in Europa veilig te stellen. Zolang niet alle gegevens beschikbaar zijn om de lopende procedure krachtens artikel 31 af te ronden, wordt voor de beoordeling een stapsgewijze benadering toegepast, resulterend in opeenvolgende adviezen die door het CHMP worden aangenomen.

Daarom oordeelt het CHMP, behoudens de lopende procedure krachtens artikel 31, dat er voldoende informatie beschikbaar is voor een eerste advies voor deze procedure krachtens artikel 31 waarbij de toevoeging wordt aanbevolen van productielocaties in Canada, Polen en Turkije aan de bestaande handelsvergunningen voor PD-oplossingen, afhankelijk van de in bijlage IV weergegeven voorwaarden. In het algemeen moet rekening worden gehouden met het volgende:

- alle geneesmiddelbestanddelen moeten worden ondersteund door 'active substance master files' (ASMF's) of de juiste gegevens en voldoen aan de vereisten van de Europese Farmacopee;

- alle uitgangsmaterialen (inclusief hulpstoffen) moeten worden onderworpen aan toereikende standaardcontrole van microbiële besmetting en, tenzij ongerechtvaardigd, getest op endotoxinen;

- water voor injecties, en andere hulpstoffen, moeten – waar van toepassing – geheel voldoen aan de eisen van de Europese Farmacopee-monografie;

- de huidige minimumnormen voor essentiële procesparameters en limieten, bv. voor eindsterilisatie, moeten worden beoordeeld en verbeterd, overeenkomstig de procescapaciteiten en beste praktijkvoering. De eindsterilisatie moet worden uitgedrukt als een minimale blootstellingstijd aan een minimale temperatuur overeenkomstig de Europese Farmacopee en moet op alle betreffende locaties worden geharmoniseerd. Bijgevolg moeten ook de specificaties voor de biobelasting van de gevulde verpakkingen worden geharmoniseerd.

De sterilisatieprocedure moet opnieuw worden gevalideerd met gebruikmaking van biologische indicatoren overeenkomstig de Europese Farmacopee.

Alle producten die worden vrijgegeven onder de voorwaarden van de EU-handelsvergunningen, moeten standaard door een gekwalificeerde persoon (QP) worden vrijgegeven; de QP's moeten er met name van overtuigd zijn dat de werkzame bestanddelen in overeenstemming met de EU-eisen voor GMP (goede productiemethode) worden geproduceerd.

In afwachting van de conclusie van de lopende procedure krachtens artikel 31 wordt verwacht dat de houder van de handelsvergunning op alle locaties de uitkomst implementeert uit de lessen getrokken uit de bevindingen in Castlebar om een veilige productlevering te garanderen. Er moet bijgevolg een sensitievere kinetische turbidimetrische limulus-amoebocytenlysaatmethode (LAL-methode) voor het testen op endotoxinen worden ingevoerd en de volledige beschrijving van de productieprocessen voor alle locaties moet samen met deze kritische beoordeling opnieuw worden ingediend. Voor deze locaties kan vervolgens om aanvullende maatregelen worden gevraagd, maar in afwachting van de afronding van de lopende procedure krachtens artikel 31 kunnen deze nog niet worden geformuleerd.

Het CHMP vindt het uitermate belangrijk de coördinatie in handen te houden van de beoordeling van de voorwaarden zoals deze nu zijn vastgesteld voor de locaties in Canada, Polen en Turkije. Een geharmoniseerde Europese aanpak van de levering is al van toepassing sinds het probleem in Castlebar werd gesignaleerd en de procedure krachtens artikel 31 blijft van kracht zolang de problemen nog niet zijn verholpen. Het huidige advies is het eerste in een reeks met elkaar samenhangende adviezen, die vervolgens kunnen leiden tot de aanvraag van aanvullende maatregelen voor de locaties die het onderwerp zijn van het huidige advies. De gecoördineerde beoordeling van de voorwaarden door het CHMP maakt de juiste harmoniserende aanpassingen mogelijk met een minimale impact op de levering van PD-oplossingen voor de EU-markt.

Redenen voor de toevoeging van drie productielocaties aan de vergunningen voor het in de handel brengen en wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing heeft bestudeerd krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor dialyseoplossingen geproduceerd in Castlebar door de Baxter-bedrijvengroep en gelieerde bedrijven;
- de beoordeling van de in Castlebar gesignaleerde problemen nog niet is afgerond en er geen oplossingen voor peritoneale dialyse worden vrijgegeven van deze productiefaciliteit, die de belangrijkste leverancier in Europa is van de houder van de handelsvergunning;
- op de kortst mogelijke termijn niet-besmette partijen van oplossingen voor peritoneale dialyse voor patiënten in de EU beschikbaar moesten komen en er dus prioriteit werd verleend aan andere, door Baxter op alternatieve productielocaties buiten de Europese Economische Ruimte geproduceerde PD-oplossingen;
- het CHMP van oordeel is dat er voldoende gegevens inzake de kwaliteit beschikbaar zijn voor de aanbeveling van de toevoeging van productielocaties in Canada, Polen en Turkije aan de bestaande handelsvergunningen voor oplossingen voor peritoneale dialyse,

adviseert het CHMP de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen betreffende de toevoeging van drie productielocaties (Canada, Turkije en Polen) waarvoor de relevante wijzigingen van de rubrieken van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters worden weergegeven in bijlage III voor door de Baxter-bedrijvengroep en gelieerde bedrijven geproduceerde dialyseoplossingen (zie bijlage I). De voorwaarden betreffende de handelsvergunningen worden weergegeven in bijlage IV van het advies.