

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen, opgesteld door het EMA

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van dialyseoplossingen van de Baxter-bedrijvengroep en gelieerde bedrijven, geproduceerd in Castlebar (zie bijlage I)

Door de Europese Commissie (EC) werd een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet na ontvangst van informatie van Baxter waaruit bleek dat hun productieprobleem met betrekking tot de buiten de specificaties vallende resultaten voor endotoxinen in dialyseoplossingen die in Castlebar waren geproduceerd, niet was opgelost en dat de onderliggende oorzaak niet was geïdentificeerd. Producten die in de betrokken lijnen in Castlebar werden vervaardigd, waren de oplossingen voor peritoneale dialyse (PD) Dianeal, Extraneal en Nutrineal; en Monosol en de 0,9% natriumchlorideoplossing voor hemodialyse.

Rekening houdend met de cruciale aard van deze geneesmiddelen en de noodzaak dat er binnen de kortst mogelijke tijd onbesmette partijen beschikbaar zouden komen voor patiënten binnen de EU, werd naar alternatieven gezocht. Met het oog op ernstige leveringsbeperkingen voor Dianeal, Extraneal en Nutrineal en het risico dat patiënten op andere PD-oplossingen of -therapieën zouden overschakelen, was het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (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, omdat men van mening was dat deze producten therapeutisch gelijkwaardig zijn aan de EU-producten, en er voldoende zekerheid bestond over de kwaliteit. Deze dialyseoplossingen werden derhalve uit Canada, Singapore, Turkije en de VS geïmporteerd. Om aan de vraag te voldoen nam de ongekende import van PD-oplossingen uit Canada, Turkije en de VS toe. De Singaporese productiefaciliteit werd slechts één keer ingeschakeld en wordt niet langer als een alternatief beschouwd. Monosol en de 0,9% natriumchlorideoplossing voor hemodialyse werden onmiddellijk uit de handel genomen, omdat er alternatieven beschikbaar waren.

Gezien het waarschijnlijk langdurige gebruik van grote hoeveelheden geïmporteerde PD-oplossingen op de EU-markt en om continue levering van goedgekeurde oplossingen naar de EU te garanderen, werden de datasets die noodzakelijk waren voor ondersteuning van de toevoeging van extra productielocaties versneld beoordeeld binnen de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31. Omdat nog niet alle gegevens om de artikel 31-procedure af te ronden beschikbaar waren, werd voor de beoordeling een stapsgewijze aanpak gehanteerd, wat ertoe leidde dat het CHMP achtereenvolgende adviezen uitbracht.

In eerste instantie werden twee adviezen uitgebracht. Het eerste advies betreffende de toevoeging van de locaties in Canada, Polen en Turkije als extra productiefaciliteiten in de handelsvergunningen van de respectievelijke oplossingen voor peritoneale dialyse werd in april 2011 door het CHMP uitgebracht en het hiermee corresponderende besluit van de Commissie werd op 12 mei 2011 uitgevaardigd. In mei 2011 werd een tweede advies uitgebracht, waarin werd aanbevolen om de in de VS gelegen locatie als extra productielocatie toe te voegen. Het hiermee corresponderende besluit van de Commissie werd op 13 juli 2011 uitgevaardigd.

Het CHMP kan nu een derde en laatste advies uitbrengen in het kader van de beoordelingsprocedure krachtens artikel 31, gericht op de problemen op de locatie Castlebar.

Naar aanleiding van de buiten de specificaties vallende resultaten voor endotoxinen die werden gezien voor partijen die in één ruimte van de productiefaciliteit in Castlebar werden vervaardigd, werd een onderzoek naar de onderliggende oorzaak ingesteld. Hoewel na ontmanteling van de lijnen geen proteïne-/biofilm werd gevonden, werden wel grampositieve en gramnegatieve micro-organismen geïdentificeerd. Over het geheel genomen heeft waarschijnlijk een combinatie van factoren een rol gespeeld in de bevindingen, zoals een ontoereikend ontwerp van de apparatuur, mechanisch falen van apparatuur (in enkele tanks die in de betrokken lijnen werden gebruikt, zijn scheurtjes gevonden), methoden van microbiële monitoring die niet routinematig werden toegepast en die niet aan de modernste eisen voldeden, zoals ouderwetse methoden voor het monitoren van endotoxinen en een tekortschietend regime voor reiniging en sanitisatie.

Om te voorkomen dat in de toekomst problemen zouden optreden door een biofilm/microbiële besmetting werden verbeteringen van de betrokken lijnen voorgesteld. Er werd nieuw ontworpen apparatuur geïnstalleerd, met de bedoeling om de gebieden te minimaliseren waar water/oplossingen zich kunnen ophopen. Op de locatie dienen moderne, snelle microbiële methoden te worden toegepast op grondstoffen, hulpstoffen en het eindproduct, teneinde de variatie te verminderen, de doorlooptijd te verbeteren en de kwaliteit van de informatie te bevorderen. Er moet een gevoeligere methode voor het testen op endotoxinen worden geïmplementeerd en de detectielimieten zullen voor zowel het eindproduct als de hulpstoffen worden aangescherpt. Dit moet vroege detectie van lage

endotoxinespiegels mogelijk maken, alsmede een trendanalyse die als een vroegtijdig waarschuwingssysteem dient te fungeren. Ook de reinigings-/sanitatieprocedures werden opnieuw bekeken, en de superviserende autoriteit moet door middel van inspecties beoordelen of deze verbeteringen zijn doorgevoerd en aan de voorwaarden voldoen, voordat oplossingen die in deze lijnen worden geproduceerd op de markt kunnen worden toegelaten. Nadat dit proces is afgerond, dient de houder van de handelsvergunning wijzigingen aan de nationale bevoegde instanties voor te leggen, zodat de vergunningen voor het in de handel brengen van de betrokken dialyseoplossingen kunnen worden geactualiseerd. Na goedkeuring dient tevens gedurende 12 maanden monitoring plaats te vinden. Dit zal een periode van intensieve monitoring zijn, waarin wordt vastgesteld of de locatie aan acceptabele standaarden voldoet. Ook alle veranderingen van processen, frequenties of grenswaarden die het gevolg zijn van de beoordeling, dienen aan de nationale bevoegde instanties te worden voorgelegd via toepasselijke registratieprocedures.

Het CHMP was er op grond van de voorgestelde maatregelen gerust op dat verbeteringen zullen worden geïmplementeerd en aan nadere monitoring zullen worden onderworpen. Het CHMP wil dat de inspectie van de locatie Castlebar eind december 2011 plaatsvindt en dat de uitkomst van de inspectie aan de nationale bevoegde instanties wordt gemeld.

Wat de wereldwijde implicaties van de bevindingen in Castlebar en de voorgestelde verbeteringen op deze productielocatie betreft dienen wereldwijde correctieve en preventieve acties (CAPA's) te worden geformuleerd, die dienen te worden gebruikt om andere locaties waar dialyseoplossingen worden geproduceerd te auditeren, met inbegrip van de locaties die in het kader van deze procedure ten tijde van het eerste en tweede advies zijn goedgekeurd. Inzake de ontwikkeling van de CAPA's stelde de houder van de handelsvergunning een managementplan voor veranderingen voor, dat door het CHMP akkoord werd bevonden. De uitkomst van de wereldwijde CAPA's zullen aan de nationale bevoegde instanties worden overgelegd, en elke verandering die noodzakelijk wordt geacht, dient te worden afgehandeld volgens de managementprotocollen die voor die verandering van toepassing zijn, en is vervolgens aan de registratieprocedures op nationaal niveau onderworpen, voor zover van toepassing.

Naast het programma voor kwaliteitsverbetering werden stappen ontwikkeld om de levering in de toekomst te garanderen. Er werd een plan overeengekomen voor de instandhouding van bestaande productielocaties, registratie van aanvullende locaties in Italië en het VK, uitbreiding van verschillende locaties om de capaciteit en contingentie voor voldoende alternatieve leveranciers/voorraden van grondstoffen te vergroten. De houder van de handelsvergunning dient veranderingen om de diversiteit van de bevoorrading te vergroten aan de nationale bevoegde instanties voor te leggen, conform de overeengekomen tijdlijnen.

Tijdens de artikel 31-procedure werd het risico op de ontwikkeling van aseptische peritonitis, dat was geïdentificeerd als het belangrijkste risico na het gebruik van dialyseoplossingen die in de betrokken productielijnen in Castlebar waren geproduceerd, op verschillende manieren gevolgd. Er vonden wekelijkse rapportages plaats van bijwerkingen en waarschuwingsgegevens van partijen, en als voor een bepaalde partij een waarschuwingsteken verscheen, werd de partij teruggedroepen. Deze verhoogde farmacovigilantie werd toegepast bij producten van alternatieve locaties die Europa bevoorraden. Het risico op aseptische peritonitis bleek toegenomen indien een patiënt een of meer aangedane zakken of partij(en) met een verhoogde endotoxinespiegel had gebruikt. In reactie op de vervanging van het product van Castlebar, die voor het grootste deel in april 2011 plaatsvond, werd een afname van het aantal gemelde gevallen van aseptische peritonitis gezien. Na voortgezette beoordeling tot september 2011 is het CHMP nu van mening dat met de wekelijkse rapportering kan worden gestopt. De houder van de handelsvergunning dient de toepasselijke, nationale bevoegde instanties onmiddellijk in kennis te stellen van gegevens die mogelijk een waarschuwingsteken zijn van de dialyseoplossingen die op de markt zijn.

In de productinformatie van de dialyseoplossingen is het risico van peritonitis opgenomen. Als aanvullende maatregel is een versterkt risicomanagementplan (RMP) ingediend, specifiek voor de herlancering van dialyseoplossingen die worden geproduceerd in de Castlebar-lijnen waar het endotoxineprobleem zich heeft voorgedaan. Zodra in de fabriek in Castlebar met de nieuwe productielijnen oplossingen worden geproduceerd, zullen de wekelijkse rapportages gedurende acht weken worden hervat, gevolgd door vier maandelijkse rapportages. Andere activiteiten voor een betere farmacovigilantie zijn de klinische audit, waarbij gegevens over het aantal gevallen van peritonitis in de EU zullen worden verzameld, alsmede een observationeel onderzoek om de ernst van peritonitis-episoden (inclusief fatale afloop) en de invloed op de klinische uitkomsten op de lange termijn te beoordelen. Naast de activiteiten om het kwaliteitsrisico zo klein mogelijk te maken, zijn er aanvullende risicominimaliserende activiteiten, bestaande uit het rapporteren van partijnummers, directe communicatie met gezondheidswerkers en een vragenlijst over bijwerkingen. Het CHMP ging

akkoord met de voorgestelde studies. De houder van de handelsvergunning dient de relevante gegevens ter beoordeling aan de nationale bevoegde instanties te overleggen, conform de overeengekomen mijlpalen voor de beoordeling en rapportering zoals beschreven in het RMP.

Het CHMP was van mening dat voor de volledigheid een farmacovigilantie-inspectie dient plaats te vinden. Er dient speciaal op te worden gelet dat veiligheidssignalen tijdig aan gezondheidswerkers worden doorgegeven, en dat de systemen die van kracht zijn om veiligheidsinformatie te verzamelen en aan de registratienetwerken te verstrekken accuraat en consistent zijn.

Gezien het bovenstaande is het Comité van mening dat de baten/risicoverhouding van dialyseoplossingen van Baxter die in Castlebar worden geproduceerd en die in het kader van deze procedure worden beoordeeld, onder normale gebruiksomstandigheden positief is. Het Comité adviseert derhalve om de voorwaarden te wijzigen van de handelsvergunningen die onderworpen zijn aan de bepalingen die in bijlage III zijn beschreven.

Redenen voor de wijziging van de handelsvergunningen

Overwegingen

- Het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG bestudeerd voor dialyseoplossingen van de Baxter-bedrijvengroep en gelieerde bedrijven, geproduceerd in Castlebar (zie bijlage I).
- Het Comité heeft alle gegevens bestudeerd die door de houder van de handelsvergunning werden ingediend, schriftelijk en bij de mondelinge toelichtingen, met inbegrip van het algemene onderzoeksrapport over de onderliggende oorzaak, en komt tot de conclusie dat de houder van de handelsvergunning een uitgebreid onderzoek heeft verricht naar de onderliggende oorzaak van de buiten de specificaties vallende resultaten voor endotoxinen in dialyseoplossingen die in bepaalde productielijnen in Castlebar werden geproduceerd. Het onderzoek ondersteunt dat een combinatie van factoren aan de bevindingen heeft bijgedragen.
- Het Comité is van mening dat essentiële verbeteringen zijn doorgevoerd, bestaande uit het opnieuw ontwerpen van de betrokken lijnen, de invoering van moderne, snelle microbiële methoden die op de locatie worden toegepast voor grondstoffen, hulpstoffen en het eindproduct, en een gevoeliger methode voor het testen op endotoxinen, met aangescherpte detectielimieten voor zowel het eindproduct als de hulpstoffen. Ook de reinigings-/sanisatieprocedures werden opnieuw bekeken, en de superviserende autoriteit moet door middel van inspectie van de locatie in Castlebar beoordelen of deze verbeteringen zijn doorgevoerd en aan de voorwaarden voldoen. De dialyseoplossingen die in de betrokken lijnen worden geproduceerd, worden hangende de uitkomst van deze inspectie niet vrijgegeven voor de markt. De houder van de handelsvergunning dient toepasselijke wijzingen tevens aan de nationale bevoegde instanties te overleggen, zodat de vergunningen voor het in de handel brengen van de betrokken dialyseoplossingen kunnen worden geüpdatet, overeenkomstig de managementplannen voor veranderingen.
- Het Comité is van mening dat het goed is om een monitoringperiode van 12 maanden in te stellen, nadat de fabriek in Castlebar door de Irish Medicines Board (IMB) geschikt is bevonden. Deze periode van intensieve monitoring zal verdere garanties opleveren dat de locatie volgens acceptabele standaarden presteert. Indien uit deze periode van monitoring veranderingen van processen, frequenties of grenswaarden voortkomen, dient de houder van de handelsvergunning de toepasselijke veranderingen bij de nationale bevoegde instanties in te dienen, zodat de vergunningen voor het in de handel brengen van de betrokken dialyseoplossingen kunnen worden geactualiseerd, voor zover van toepassing.
- Het Comité is akkoord gegaan met het managementplan voor veranderingen ten behoeve van de ontwikkeling van de wereldwijde correctieve en preventieve acties (CAPA's) in Castlebar. De houder van de handelsvergunning moet deze CAPA's gebruiken om besmetting met endotoxinen te voorkomen op andere locaties die dialyseoplossingen voor Europa produceren, en alle geleerde lessen dienovereenkomstig in de praktijk brengen. Tijdens inspecties van de locaties die tot hun territorium behoren, dienen de lidstaten te controleren dat maatregelen in overeenstemming met de wereldwijde CAPA's worden geïmplementeerd. Er moet goed op worden gelet dat er consistentie is.
- Het Comité is van mening dat het programma voor toekomstige leveringen dat door de houder van de handelsvergunning is ingediend, toereikend is. Het plan van de houder van de handelsvergunning om bestaande productielocaties in bedrijf te houden, extra locaties te registreren en de productiecapaciteit van andere locaties uit te breiden, is doelmatig. Het contingentieplan voor voldoende alternatieve leveranciers/voorraden van grondstoffen werd akkoord bevonden. De houder van de handelsvergunning dient de bestaande handelsvergunningen te actualiseren en de veranderingen aan de nationale bevoegde instanties voor te leggen in overeenstemming met het overeengekomen managementplan voor veranderingen.
- Het Comité stelt als eis dat de houder van de handelsvergunning het afgesproken epidemiologische onderzoek (klinische audit en een observationeel onderzoek) en de andere maatregelen uitvoert die in het risicomanagementplan zijn beschreven.
- Het Comité is tot slot van mening dat een farmacovigilantie-inspectie moet plaatsvinden, voor de volledigheid en om erop toe te zien dat de communicatie van veiligheidssignalen naar de gezondheidswerkers en bevoegde instanties adequaat gebeurt en dat de systemen die van kracht

zijn om veiligheidsinformatie te verzamelen en aan de registratienetwerken te verstrekken accuraat en consistent worden gebruikt.

Gezien het bovenstaande is het Comité van mening dat de baten/risicoverhouding van dialyseoplossingen van Baxter die in Castlebar worden geproduceerd en die in het kader van deze procedure worden beoordeeld, onder normale gebruiksomstandigheden positief is. Het Comité adviseert derhalve om de voorwaarden te wijzigen van de handelsvergunningen die onderworpen zijn aan de bepalingen die in bijlage III zijn beschreven.