Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawione przez EMA

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej roztworów do dializy wytwarzanych przez grupę firm Baxter i firmy z nią związane w Castlebar (patrz aneks I).

Komisja Europejska rozpoczęła procedurę arbitrażową z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE po otrzymaniu informacji od firmy Baxter wskazującej, że problem w procesie wytwarzania związany z wynikami niespełniającymi wymogów specyfikacji w odniesieniu do endotoksyn w roztworach do dializy wytwarzanych w Castlebar nie został jeszcze rozwiązany, a pierwotna przyczyna nie została jeszcze wykryta. Produkty wytwarzane na wadliwych liniach w Castlebar to roztwory do dializy otrzewnowej Dianeal, Extraneal i Nutrineal oraz Monosal i 0,9% roztwór chlorku sodu do hemodializy.

Z uwagi na kluczowe znaczenie tych produktów leczniczych i zaistniałą potrzebę zapewnienia dostępności niezmienionych roztworów do dializy otrzewnowej w najkrótszym możliwym czasie pacjentom w całej Unii Europejskiej, poszukiwano alternatywnych produktów leczniczych. W świetle poważnych ograniczeń w dostawach produktów Dianeal, Extraneal i Nutrineal oraz ryzyka związanego ze zmianą roztworów do dializy otrzewnowej lub zmianą sposobu leczenia CHMP uznał, że w pierwszej kolejności należało wykorzystać porównywalne produkty wytwarzane przez firmę Baxter w innych ośrodkach usytuowanych poza Europejskim Obszarem Gospodarczym (EOG), ponieważ te produkty zostały ocenione jako terapeutycznie równoważne do produktów europejskich i ich jakość została potwierdzona w stopniu wystarczającym. Rozpoczęto więc import roztworów do dializy z Kanady, Singapuru, Stanów Zjednoczonych i Turcji. Aby zaspokoić popyt, zwiększono ten bezprecedensowy import roztworów do dializy otrzewnowej z Kanady, Stanów Zjednoczonych i Turcji. Ośrodek wytwarzania w Singapurze został wykorzystany tylko raz i nie był więcej brany pod uwagę. Produkty Monosal i 0,9% roztwór chlorku sodu do hemodializy zostały szybko wycofane z rynku ze względu na dostępność innych alternatywnych środków.

Z uwagi na prawdopodobieństwo przedłużonego stosowania dużych ilości importowanych roztworów do dializy otrzewnowej na rynku UE oraz w celu zapewnienia ciągłych dostaw zatwierdzonych produktów leczniczych do Unii Europejskiej, w trybie przyspieszonym zgromadzono niezbędne zestawy danych na poparcie włączenia dodatkowych ośrodków wytwarzania w ramach trwającej procedury arbitrażu na mocy art. 31. Z uwagi na brak wszystkich danych niezbędnych do zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31, przyjęto strategię stopniowych ocen, w wyniku których wydawane są kolejne opinie CHMP.
Dwie wstępne opinie zostały wydane. Pierwsza decyzja dotycząca włączenia ośrodków usytuowanych w Kanadzie, Polsce i Turcji jako dodatkowych ośrodków wytwarzania do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla odpowiednich roztworów do dializy otrzewnowej została wydana przez Komitet w kwietniu 2011 r., a odpowiednia decyzja Komisji została wydana w dniu 12 maja 2011 r. Druga opinia zalecająca włączenie ośrodka usytuowanego w Stanach Zjednoczonych jako dodatkowego ośrodka wytwarzania została wydana w maju 2011 r. Odpowiednia decyzja Komisji została wydana w dniu 13 lipca 2011 r.

Obecnie CHMP ma wydać trzecią i ostateczną opinię w następstwie procedury oceny z art. 31 dotyczącej problemów w ośrodku w Castlebar.

Po zauważeniu wyników niespełniających wymogów specyfikacji w odniesieniu do endotoksyn w seriach produktów wytwarzanych w jednym sektorze ośrodka wytwarzania w Castlebar podjęto dochodzenie w celu wykrycia pierwotnej przyczyny. Chociaż nie wykryto białka/materiału biologicznego w zdemontowanej linii produkcyjnej, wykryto bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Na ten stan rzeczy złożyło się prawdopodobnie kilka czynników: nieodpowiednio zaprojektowany sprzęt; wada mechaniczna sprzętu (wykryto pęknięcia w niektórych zbiornikach stosowanych w wadliwych liniach); użycie metod kontroli mikrobiologicznej niestosowanych rutynowo i nie najnowocześniejszych; stosowanie przestarzałych metod kontroli endotoksyn i nieodpowiedni schemat oczyszczania i dezynfekcji.
Zaproponowano ulepszenia wadliwej linii produkcyjnej mające na celu zapobieżenie występowaniu problemów z zanieczyszczeniami materiałem biologicznym/drobnoustrojami. Zainstalowano nowy, przekonstruowany sprzęt w celu ograniczenia miejsc, w których może dochodzić do zbierania się wody/roztworów. W ośrodku wdrożone zostaną nowoczesne szybkie metody mikrobiologiczne dla surowych materiałów, substancji pomocniczych i produktu końcowego, aby zmniejszyć zmienność, poprawić obrót w czasie i zwiększyć jakość danych. Zostanie wdrożona bardziej precyzyjna metoda badania na obecność endotoksyn z węższym zakresem wykrywalności dla produktu końcowego i substancji pomocniczych. To powinno umożliwić wczesne wykrycie niskich poziomów endotoksyn i nadać bieg analizie, zapewniając wczesne ostrzeżenie o zagrożeniu. Oceniono także procedury oczyszczania i dezynfekcji, a wprowadzenie i określenie zdatności wszystkich tych ulepszeń zostanie

ocenione przez nadrzędne władze w ramach kontroli przed wypuszczeniem na rynek jakiegokolwiek produktu wytwarzanego na tych liniach produkcyjnych. Po zakończeniu procesu podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawi zmiany właściwym organom krajowym w celu uaktualnienia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wadliwych roztworów do dializy. Zostanie także przeprowadzone 12-miesięczne monitorowanie po ocenie zdatności ośrodka. Będzie to okres intensywnej kontroli w celu ustalenia, że ośrodek spełnia dopuszczalne standardy. Wszystkie zmiany w procesach, częstotliwościach lub zakresach wynikające z oceny zostaną także przedstawione właściwym organom krajowym w drodze odpowiednich procedur regulacyjnych.

Na podstawie proponowanych środków CHMP upewnił się, że wdrażane są działania naprawcze, które będą przedmiotem kolejnych kontroli. CHMP zaleca, aby kontrola w Castlebar została przeprowadzona do końca grudnia 2011 r., a wyniki tej kontroli zostały przedstawione właściwym organom krajowym.

Biorąc pod uwagę globalne następstwa odkryć w Castlebar i proponowane ulepszenia w tym ośrodku wytwarzania, należy zaplanować ogólnoświatowe działania naprawcze i zapobiegawcze i wykorzystać je do kontroli innych ośrodków wytwarzających roztwory do dializy, w tym także zatwierdzonych w ramach tej procedury w czasie wydania pierwszej i drugiej opinii. Podmiot odpowiedzialny zaproponował plan zarządzania zmianami dotyczący opracowania działań naprawczych i zapobiegawczych, który został zaakceptowany przez CHMP. Wyniki globalnych działań naprawczych i zapobiegawczych zostaną przedstawione właściwym organom krajowym i jakiekolwiek zmiany uznane za konieczne powinny zostać wprowadzone poprzez odpowiednie protokoły zarządzania zmianami, a następnie procedury regulacyjne na poziomie krajowym w razie potrzeby.

Poza programem poprawy jakości opracowano dodatkowe kroki w celu zagwarantowania dostaw. Uzgodniono plan utrzymania istniejących ośrodków wytwarzania, rejestracji dodatkowych ośrodków usytuowanych we Włoszech i w Wielkiej Brytanii, rozwoju różnych ośrodków w celu zwiększenia ich wydajności i możliwości wykorzystania w sytuacji awaryjnej alternatywnych dostawców/wystarczających zapasów surowych materiałów. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić właściwym organom krajowym zmiany mające na celu zwiększenie zróżnicowania dostaw w uzgodnionych ramach czasowych.

Podczas procedury z art. 31 wdrożono wiele działań mających na celu monitorowanie ryzyka rozwoju aseptycznego zapalenia otrzewnej, które uznano za podstawowe ryzyko związane ze stosowaniem roztworów do dializy wytwarzanych na wadliwych liniach produkcyjnych w Castlebar. Przyjęto cotygodniowe raportowanie dotyczące działań niepożądanych oraz danych sygnalizujących dla serii i w przypadku pojawienia się sygnału dotyczącego jakiejś serii była ona wycofywana. To wzmocnienie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych zostało zastosowane w stosunku do produktów z alternatywnych ośrodków dostaw w Europie. Zauważono, że ryzyko aseptycznego zapalenia otrzewnej wzrastało, jeśli pacjent użył jednego wadliwego worka lub kilku z serii zawierającej zwiększony poziom endotoksyn. Po zastąpieniu produktu z Castlebar, zrealizowanym głównie w kwietniu 2011 r., zaobserwowano, że liczba zgłaszanych przypadków aseptycznego zapalenia otrzewnej zmniejszyła się. Po ocenie kontynuowanej do września 2011 r. CHMP obecnie jest zdania, że można przerwać cotygodniowe raporty, a podmiot odpowiedzialny powinien niezwłocznie zawiadomić właściwe organy krajowe o jakichkolwiek danych wskazujących na problem z roztworami do dializy na rynku.

W informacji o produkcie dla roztworów do dializy zamieszczono ryzyko zapalenia otrzewnej. Jako dodatkowy środek przedstawiono skonsolidowany plan zarządzania ryzykiem ustalony specjalnie dla ponownego wprowadzenia do obrotu roztworów do dializy wytwarzanych w ośrodku Castlebar na liniach dotkniętych problemem z endotoksynami. Gdy tylko rozpocznie się produkcja roztworów w fabryce w Castlebar na nowych liniach produkcyjnych, na osiem tygodni zostaną ponownie wprowadzone cotygodniowe raporty, po czym raporty będą składane co cztery miesiące. Innymi działaniami w zakresie zwiększenia nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych będą: kontrola kliniczna, podczas której zbierane będą dane dotyczące liczby przypadków zapalenia otrzewnej w UE i badanie obserwacyjne do oceny ciężkości epizodów zapalenia otrzewnej (w tym zgonów) i wpływu na długoterminowe rokowanie kliniczne. Dodatkowe działania ograniczające ryzyko, poza działaniami ukierunkowanymi na minimalizację ryzyka związanego z jakością, skupiają się na zgłaszaniu numerów serii, powiadomienia za pomocą bezpośrednich pism informacyjnych do pracowników służby zdrowia, a także na zastosowaniu kwestionariuszy zdarzeń niepożądanych. CHMP zgodził się na proponowane badania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić odpowiednie dane do oceny przez właściwe organy krajowe zgodnie z uzgodnionymi etapami oceny i raportowania przedstawionymi w planie zarządzania ryzykiem.

Dla dopełnienia postępowania CHMP uznał, że należy prowadzić kontrolę systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych. Należy skupić się na ramach czasowych powiadamiania pracowników służby zdrowia i właściwych organów o sygnałach dotyczących bezpieczeństwa oraz trafności i zgodności wdrożonych systemów do zbierania informacji i przedstawić to systemom regulacyjnym.

W świetle powyższych uwag Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla roztworów do dializy firmy Baxter wytwarzanych w Castlebar objętych oceną w ramach tej procedury jest korzystny w normalnych warunkach stosowania i dlatego zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z warunkami przedstawionymi w aneksie III.

Podstawy do zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą roztworów do dializy wytwarzanych przez grupę firm Baxter i firmy z nią związane w ośrodku w Castlebar (patrz aneks I).
- Podczas wyjaśnień ustnych i pisemnych Komitet rozpatrzył wszystkie dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny, w tym pełny raport z badania pierwotnej przyczyny i uznaje, że podmiot odpowiedzialny przeprowadził szczegółowe dochodzenie dotyczące pierwotnej przyczyny prowadzącej do wyników niespełniających wymogów specyfikacji w odniesieniu do endotoksyn w roztworach do dializy wytwarzanych na pewnych liniach produkcyjnych w fabryce w Castlebar. Dochodzenie potwierdza, że na odkrycie to złożyły się różne czynniki.
- Komitet uważa, że wprowadzono zasadnicze ulepszenia, takie jak przekonstruowanie wadliwych linii, wprowadzenie nowoczesnych szybkich metod mikrobiologicznych dla surowych materiałów, substancji pomocniczych i produktu końcowego, a także zastosowanie bardziej precyzyjnej metody badania na obecność endotoksyn z węższym zakresem wykrywalności dla produktu końcowego i substancji pomocniczych. Oceniono także procedury oczyszczania i dezynfekcji, a wprowadzenie i określenie zdatności wszystkich tych ulepszeń zostanie ocenione przez nadrzędne władze w ramach kontroli ośrodka w Castlebar. Do momentu uzyskania wyników tej kontroli roztwory do dializy wytwarzane na wadliwych liniach nie zostaną wypuszczone na rynek. Podmiot odpowiedzialny powinien także przedstawić odpowiednie zmiany właściwym organom krajowym w celu uaktualnienia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworów do dializy, według uzgodnionego planu zarządzania zmianami.
- Zdaniem Komitetu właściwe jest ustanowienie 12-miesięcznego okresu monitorowania po ocenie zdatności fabryki w Castlebar przez organ nadzorujący (IMB). Okres intensywnej kontroli dostarczy kolejnego potwierdzenia, że ośrodek spełnia dopuszczalne standardy. Jeśli w czasie tego okresu kontroli pojawią się zmiany w procesach, częstotliwościach lub zakresach, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić odpowiednie poprawki właściwym organom krajowym w celu aktualizacji pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworów do dializy, jeśli to stosowne.
- Komitet zatwierdził plan zarządzania zmianą do opracowania globalnych działań naprawczych i zapobiegawczych w Castlebar. Podmiot odpowiedzialny powinien to wykorzystać, aby zapobiec występowaniu zanieczyszczeń endotoksynami w innych ośrodkach wytwarzania roztworów do dializy w Europie i odpowiednio zastosować wszystkie zdobyte doświadczenia. Podczas kontroli ośrodków usytuowanych na swym terytorium państwa członkowskie powinny upewnić się, że zastosowano środki zgodne z globalnymi działaniami naprawczymi i zapobiegawczymi. Należy dołożyć starań, aby zapewnić zgodność.
- Komitet uznał, że przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny program przyszłych dostaw jest odpowiedni. Plan podmiotu odpowiedzialnego polegający na utrzymaniu istniejących ośrodków wytwarzania, zarejestrowaniu dodatkowych ośrodków i rozszerzenia możliwości produkcyjnych innych ośrodków jest odpowiedni. Uzgodniono plan możliwości wykorzystania w sytuacji awaryjnej alternatywnych dostawców/wystarczających zapasów surowych materiałów. Podmiot odpowiedzialny powinien uaktualnić obecnie istniejące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i przedstawić poprawki właściwym organom krajowym zgodnie z zatwierdzonym planem zarządzania zmianą.
- Komitet wymaga, aby podmiot odpowiedzialny przeprowadził ustalone badania epidemiologiczne, kontrolę kliniczną i badanie obserwacyjne, a także zastosował inne środki wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem.

- Ponadto Komitet uważa, że dla dopełnienia postępowania należy przeprowadzić kontrolę systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, aby zadbać o to, by informowanie pracowników służby zdrowia i właściwych organów krajowych o sygnałach związanych z bezpieczeństwem było odpowiednie, a wdrożone systemy zbierania danych dotyczących bezpieczeństwa i przekazywania ich systemom regulacyjnym były stosowane właściwie i konsekwentnie.

W świetle powyższego Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla roztworów do dializy wytwarzanych przez grupę firm Baxter i firmy z nią związane w Castlebar (patrz aneks I) jest korzystny i dlatego zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z warunkami przedstawionymi w aneksie III.