Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica relativa a soluções de diálise do grupo de empresas Baxter e empresas associadas produzidas em Castlebar (ver Anexo I)

Após a Baxter ter enviado informações que indicam que os problemas de fabrico relacionados com resultados fora das especificações relativos aos níveis de endotoxinas em soluções de diálise produzidas em Castlebar não foram resolvidos e que a causa subjacente não foi identificada, a Comissão Europeia (CE) iniciou um processo de arbitragem ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE. Os medicamentos produzidos nas linhas afectadas de Castlebar incluem as soluções de diálise peritoneal (DP) Dianeal, Extraneal e Nutrineal, bem como o Monosol e cloreto de sódio a 0,9 % para hemodiálise.

Tendo em conta a natureza crucial destes medicamentos, e a necessidade de disponibilizar o mais rapidamente possível lotes não afectados de soluções de diálise aos doentes na UE, foram analisadas as alternativas existentes. Atendendo às graves limitações no fornecimento de Dianeal, Extraneal e Nutrineal, e ao risco para os doentes da utilização de terapêuticas ou soluções de DP alternativas, o CHMP considerou prioritária a utilização de medicamentos comparáveis produzidos pela Baxter noutras fábricas fora do EEE (Espaço Económico Europeu), uma vez que estes medicamentos eram considerados terapeuticamente equivalentes aos medicamentos produzidos na UE e existiam garantias suficientes quanto à sua qualidade. Assim, foram importadas soluções de diálise do Canadá, de Singapura, da Turquia e dos EUA. De forma a responder às necessidades de fornecimento, aumentou-se a importação de soluções de DP do Canadá, Turquia e EUA, até então nunca efectuada. Recorreu-se à fábrica de Singapura apenas uma vez, tendo esta posteriormente deixado de ser considerada uma alternativa. As soluções Monosol e cloreto de sódio a 0,9 % para hemodiálise foram prontamente recolhidas do mercado, dado que existiam alternativas disponíveis.

Sendo elevada a probabilidade de utilização prolongada de grandes quantidades de soluções de DP importadas no mercado europeu, e de forma a garantir o fornecimento contínuo de medicamentos autorizados à UE, a informação necessária à inclusão de fábricas adicionais foi integrada no processo de arbitragem em curso ao abrigo do artigo 31.º. Não estando ainda disponíveis todos os dados necessários para finalizar o processo ao abrigo do artigo 31.º, a avaliação tem sido efectuada de forma faseada, resultando na adopção de pareceres subsequentes pelo CHMP.

Foram emitidos dois pareceres iniciais. O primeiro parecer do Comité foi emitido em Abril de 2011 e referia-se à inclusão das fábricas do Canadá, da Polónia e da Turquia como instalações de fabrico adicionais nas Autorizações de Introdução no Mercado das soluções de diálise peritoneal, tendo a Decisão correspondente da Comissão sido emitida em 12 de Maio de 2011. Um segundo parecer foi emitido em Maio de 2011 e recomendava a inclusão da fábrica dos EUA como instalações de fabrico adicionais. A decisão correspondente da Comissão foi emitida em 13 de Julho de 2011.

O CHMP encontra-se agora em posição de emitir um terceiro e último parecer sobre o procedimento de revisão nos termos do artigo 31.º, centrado nas questões identificadas nas instalações de Castlebar.

Na sequência dos resultados observados em lotes produzidos numa área das instalações de fabrico de Castlebar, relativos a níveis de endotoxinas fora das especificações, foi realizada uma investigação sobre as causas subjacentes. Apesar de a desmontagem da linha não ter revelado a formação de proteína/biopelícula, foram identificados microrganismos Gram positivos e Gram negativos. Em geral, um conjunto de factores poderá ter contribuído para os resultados, incluindo equipamento com um desenho inapropriado, falha mecânica do equipamento (foram detectadas fissuras em alguns dos tanques utilizados nas linhas afectadas), métodos desactualizados de monitorização microbiológica e não aplicados regularmente, métodos desactualizados de monitorização de endotoxinas e um regime de limpeza e higienização inadequado.

Foram propostas melhorias na linha afectada para prevenir a ocorrência de problemas futuros relacionados com a contaminação microbiana/biopelícula. Instalaram-se novos equipamentos redesenhados, com a intenção de minimizar áreas onde possa ocorrer a acumulação de água/soluções. Deverão ser aplicados métodos microbiológicos modernos e rápidos no local, às matérias-primas, aos excipientes e ao medicamento acabado, que reduzam a variabilidade, melhorem o tempo de cada ciclo e a qualidade da informação. Deverá implementar-se um método de teste de endotoxinas mais sensível, sendo o limite de detecção mais apertado, tanto no que respeita ao produto acabado, como aos excipientes. Este método deverá permitir a detecção precoce de níveis baixos de endotoxinas e a análise de tendências, que deverão proporcionar um alarme de segurança precoce. Os procedimentos de limpeza e higienização foram também revistos. A instalação e qualificação de todas estas melhorias deverão ser revistas pelas autoridades de supervisão através de inspecções, antes que qualquer solução produzida nestas linhas possa ser introduzida no mercado. Logo que este processo esteja terminado, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá submeter pedidos de

alteração às autoridades nacionais competentes, de modo a actualizar as Autorizações de Introdução no Mercado das soluções de diálise afectadas. Uma monitorização de 12 meses deverá também ser realizada após a qualificação. Esta irá corresponder a um período intenso de monitorização para estabelecer que o desempenho das instalações corresponde aos padrões aceitáveis. Todas as alterações aos processos, frequências ou limites resultantes da avaliação deverão ser igualmente submetidas às autoridades nacionais competentes, através de procedimentos regulamentares apropriados.

Com base nas medidas propostas, o CHMP ficou tranquilizado de que as acções correctivas estão a ser implementadas e serão sujeitas a monitorização adicional. O CHMP solicita que a inspecção das instalações de Castlebar seja realizada até ao final de Dezembro de 2011 e que o resultado da inspecção seja fornecido às autoridades nacionais competentes.

Considerando as implicações globais dos resultados de Castlebar e as melhorias propostas nestas instalações de fabrico, deverá elaborar-se um conjunto global de acções correctivas e preventivas (CAPA) a utilizar em auditorias a outras instalações que produzam soluções de diálise, incluindo as autorizadas no âmbito do presente procedimento na altura do primeiro e do segundo parecer. O titular da AIM propôs um plano de gestão de alteração no desenvolvimento do CAPA, o qual foi aprovado pelo CHMP. O resultado do CAPA global será fornecido às autoridades nacionais competentes e quaisquer alterações consideradas necessárias deverão ser rectificadas através dos protocolos de gestão de alteração apropriados e procedimentos reguladores subsequentes a nível nacional, conforme aplicável.

Para além do programa de melhoria da qualidade, foram desenvolvidos passos para a garantia de fornecimento futuro. Foi aprovado um plano para a manutenção das instalações de fabrico existentes, o registo de instalações adicionais localizadas em Itália e no Reino Unido, a expansão de diferentes instalações para aumentar a sua capacidade e a contingência para a existência de fornecedores/stocks alternativos de matérias-primas suficientes. O titular da AIM deverá submeter pedidos de alteração às autoridades nacionais competentes, em linha com os prazos estabelecidos, com vista a aumentar a diversidade do fornecimento.

Durante o processo nos termos do artigo 31.º foram implementadas várias medidas para a monitorização do risco de desenvolvimento de peritonite asséptica, o principal risco identificado na sequência da utilização de soluções de diálise fabricadas nas linhas afectadas das instalações de Castlebar. Foram implementados relatórios semanais de reacções adversas ao medicamento e de dados de sinalização de lotes, tendo-se procedido a uma recolha dos lotes caso surgisse algum sinal relacionado com um lote em particular. Esta farmacovigilância mais apertada foi aplicada aos medicamentos provenientes de instalações de fabrico alternativas que forneciam a Europa. Observou-se que o risco de peritonite asséptica aumentava nos doentes a utilizar um ou vários sacos de um lote/lotos contendo níveis elevados de endotoxinas. Na sequência da substituição do medicamento de Castlebar, concluída na sua maior parte em Abril de 2011, observou-se uma diminuição do número de casos de peritonite asséptica notificados. Na sequência da continuação da revisão até Setembro de 2011, o CHMP considera que os relatórios semanais podem ser suspensos e que o titular da AIM deverá informar prontamente as autoridades nacionais competentes sobre quaisquer dados que sugiram um sinal relativo às soluções de diálise introduzidas no mercado.

A informação do medicamento relativa às soluções de diálise inclui o risco de peritonite. Como medida adicional, foi submetido um plano consolidado específico de gestão dos riscos (PGR) para a reintrodução no mercado das soluções de diálise fabricadas nas linhas afectadas pelo problema das endotoxinas em Castlebar. Logo que as soluções da fábrica de Castlebar sejam produzidas com as novas linhas de fabrico, serão reintroduzidos relatórios semanais durante oito semanas, seguidos por quatro relatórios mensais. Outras actividades de farmacovigilância mais apertadas incluem uma auditoria clínica na qual serão recolhidos dados sobre o número de casos de peritonite na UE e um estudo de observação que avalie a gravidade dos episódios de peritonite (incluindo casos fatais) e o impacto sobre o resultado clínico a longo prazo. As actividades adicionais de minimização do risco consistem em comunicação dos números de lotes, comunicação dirigida aos profissionais de saúde e num questionário relativo a acontecimentos adversos, para além das actividades de minimização do risco ao nível da qualidade. O CHMP concorda com os estudos propostos. O titular da AIM deverá submeter os dados relevantes para revisão às autoridades nacionais competentes, em conformidade com os marcos acordados para avaliação e comunicação, tal como descrito no PGR.

Para completar as informações, o CHMP considerou que deverá ser levada a cabo uma inspecção de farmacovigilância. Deverá ter-se em especial atenção a rapidez da comunicação dos sinais de segurança aos profissionais de saúde e às autoridades competentes, bem como a exactidão e a

coerência dos sistemas implementados para a recolha de informação de segurança e a sua transmissão às redes de autoridades reguladoras.

Tendo em conta o acima referido, o Comité considera que a relação risco-benefício das soluções de diálise da Baxter produzidas em Castlebar que se encontram em revisão através do presente procedimento é positiva nas condições normais de utilização e, por conseguinte, recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado, sujeita às condições referidas no Anexo III.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, relativamente às soluções de diálise produzidas em Castlebar pelo grupo de empresas Baxter e empresas associadas (ver anexo I).
- O Comité teve em conta todos os dados submetidos pelo titular da AIM, por escrito e em explicações orais, incluindo o relatório geral relativo à investigação da causa subjacente, tendo concluído que o titular da AIM realizou uma investigação detalhada da causa subjacente dos níveis de endotoxinas fora das especificações existentes nas soluções de diálise produzidas em determinadas linhas da fábrica de Castlebar. A investigação confirma que uma combinação de factores contribuiu para os resultados.
- O Comité considera que foram introduzidas melhorias decisivas, incluindo o novo desenho das linhas afectadas, a introdução de métodos microbiológicos modernos e rápidos no local para controlar as matérias-primas, os excipientes e o produto acabado, bem como um método mais sensível para os testes de endotoxinas, com um limite de detecção mais apertado, tanto para o medicamento acabado como para os excipientes. Os procedimentos de limpeza/higienização também foram revistos e a instalação e qualificação de todas estas melhorias deverão ser revistas pela autoridade supervisora através de uma inspecção das instalações de Castlebar. As soluções de diálise produzidas nas linhas afectadas não serão introduzidas no mercado antes do resultado da referida inspecção. O titular da AIM deverá igualmente submeter pedidos de alteração às autoridades nacionais competentes para actualização das Autorizações de Introdução no Mercado relativas às soluções de diálise afectadas, em conformidade com os planos de gestão de alteração acordados.
- O Comité considera apropriado o estabelecimento de um período de monitorização de 12 meses, após a qualificação da fábrica de Castlebar pelo IMB. Este período de monitorização intensa trará uma garantia adicional de que a fábrica está a produzir de acordo com os padrões aceitáveis. Caso surjam alterações aos processos, frequências ou limites durante este período de monitorização, o titular da AIM deverá submeter pedidos de alteração apropriados às autoridades nacionais competentes, de modo a actualizar as Autorizações de Introdução no Mercado relativas às soluções de diálise afectadas, conforme aplicável.
- O Comité aprovou o plano de gestão de alteração para o desenvolvimento de acções correctivas e preventivas globais (CAPA) em Castlebar. O titular da AIM deverá usá-lo para a prevenção de contaminação por endotoxinas noutras instalações que produzam soluções de diálise para a Europa, e aplicar todas as lições aprendidas em conformidade. Os Estados-Membros deverão assegurar que as medidas são implementadas de acordo com as CAPA globais durante as inspecções das instalações localizadas nos seus territórios. É necessário garantir a coerência.
- O Comité considera que o programa de fornecimento futuro submetido pelo titular da AIM é adequado. O plano do titular da AIM para a manutenção das instalações de fabrico existentes, o registo de instalações adicionais e a expansão da capacidade de produção de outras é apropriado. Foi aprovado o plano de contingência para garantir fornecedores/stocks suficientes/alternativos de matérias-primas. O titular da AIM deverá actualizar as Autorizações de Introdução no Mercado e submeter pedidos de alteração às autoridades nacionais competentes, em conformidade com o plano de gestão de alteração aprovado.

- O Comité exige que o titular da AIM realize os estudos epidemiológicos, a auditoria clínica e o estudo de observação acordados, bem como as outras medidas detalhadas no plano de gestão dos riscos.
- Por fim, o Comité considera que, para completar as informações e assegurar que a comunicação dos sinais de segurança aos profissionais de saúde e às autoridades competentes é adequada, bem como para assegurar que os sistemas implementados para a recolha de informação de segurança e para a sua transmissão às redes reguladoras são aplicados de forma correcta e consistente, deverá realizar-se uma inspecção de farmacovigilância.

Tendo em conta o acima referido, o Comité considera que a relação risco-benefício das soluções de diálise produzidas em Castlebar pelo grupo de empresas Baxter e empresas associadas (ver Anexo I) é positiva e, por conseguinte, recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado, sujeita às condições referidas no Anexo III.