Anexa II

Concluzii ştiinţifice şi motive pentru modificarea termenilor autorizaţiilor de punere pe piaţă prezentate de EMA

Concluzii ştiinţifice

Rezumat general al evaluării ştiinţifice a soluţiilor de dializă produse la Castlebar de grupul de societăţi Baxter şi societăţile asociate (vezi Anexa I)

O procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE a fost iniţiată de Comisia Europeană (CE) în urma primirii de informaţii de la Baxter, care indicau că nu a fost rezolvată problema de fabricaţie a acesteia legată de rezultatele în afara specificaţiilor pentru endotoxine în soluţiile de dializă produse la Castlebar şi că nu a fost identificată cauza de fond. Produsele fabricate pe liniile afectate de la Castlebar includeau soluţiile pentru dializă peritoneală (DP) Dianeal, Extraneal şi Nutrineal, precum şi Monosol şi soluţia de clorură de sodiu de 0,9% pentru hemodializă.

Având în vedere caracterul vital al acestor produse medicamentoase şi necesitatea ca loturi neafectate de soluţii de dializă să fie puse la dispoziţia pacienţilor de pe întreg teritoriul UE în cât mai scurt timp, au fost căutate alternative. Având în vedere limitările de furnizare severe pentru Dianeal, Extraneal şi Nutrineal şi riscul trecerii pacienţilor pe soluţii DP sau terapii alternative, CHMP a considerat că ar trebui să devină o prioritate utilizarea de produse comparabile fabricate de Baxter la unităţi de producţie alternative din afara SEE (Spaţiul Economic European), întrucât aceste produse au fost evaluate ca fiind echivalente din punct de vedere terapeutic cu produsele UE şi existau suficiente garanţii în ceea ce priveşte calitatea acestora. Aceste soluţii de dializă au fost astfel importate din Canada, Singapore, Turcia şi SUA. Pentru a răspunde cererilor de aprovizionare, importul fără precedent de soluţii DP din Canada, Turcia şi SUA a crescut. Unitatea de producţie din Singapore a fost utilizată doar o singură dată, după care nu a mai fost considerată o alternativă.
Monosol şi clorura de sodiu de 0,9% pentru soluţii de hemodializă au fost retrase imediat de pe piaţă, întrucât erau disponibile alternative.

Ţinând cont de probabilitatea utilizării prelungite a unor cantităţi mari de soluţii DP din import pe piaţa UE şi pentru a asigura o aprovizionare continuă a Uniunii Europene cu produse medicamentoase autorizate, au fost trimise pachetele de date necesare pentru justificarea includerii unităţilor de producţie suplimentare în cadrul procedurii de sesizare iniţiate în temeiul articolului 31. Deşi nu sunt disponibile toate datele pentru finalizarea procedurii iniţiate în temeiul articolului 31, o abordare treptată a fost urmată pentru evaluare, conducând la adoptarea de avize ulterioare de către CHMP.
Au fost emise două avize iniţiale. Primul, referitor la includerea unităţilor situate în Canada, Polonia şi Turcia ca unităţi suplimentare de producţie în autorizaţiile de punere pe piaţă ale soluţiilor respective pentru dializă peritoneală, a fost emis de comitet în aprilie 2011, iar decizia corespunzătoare a Comisiei a fost emisă la 12 mai 2011. Un al doilea aviz a fost apoi emis în mai 2011, recomandând includerea unităţii situate în SUA ca unitate suplimentară de producţie. Decizia corespunzătoare a Comisiei a fost emisă la 13 iulie 2011.

CHMP se află acum în poziţia de a emite un al treilea şi ultim aviz referitor la procedura de evaluare iniţiată în temeiul articolului 31, concentrându-se asupra problemelor de la unitatea din Castlebar.

În urma rezultatelor în afara specificaţiilor observate pentru endotoxine în loturile fabricate într-o zonă a unităţii de producţie de la Castlebar, a fost desfăşurată o investigaţie a cauzei de fond. Deşi nu s-au constatat proteine/biofilm în urma dezafectării liniei, au fost identificate microorganisme gram-pozitive şi gram-negative. Per ansamblu, este posibil ca o combinaţie de factori să fi jucat un rol în aceste constatări, cum ar fi echipamente proiectate inadecvat, defecţiuni mecanice ale echipamentelor (au fost detectate fisuri în unele rezervoare utilizate pe liniile afectate), metode de monitorizare microbiană neaplicate cu regularitate şi nefiind de ultimă generaţie, inclusiv metode învechite de monitorizare a endotoxinelor, şi un regim inadecvat de curăţare şi igienizare.
Au fost propuse îmbunătăţiri ale liniei afectate pentru a preveni apariţia viitoarelor probleme de contaminare microbiană/biofilm. Au fost instalate noi echipamente reproiectate, cu intenţia de a reduce la minimum zonele în care s-ar putea produce acumularea de apă/soluţii. Metode microbiene rapide şi moderne trebuie aplicate la amplasament asupra materiilor prime, a excipienţilor şi a produsului finit, pentru a reduce variabilitatea, scurta timpul de execuţie şi îmbunătăţi calitatea informaţiilor. O metodă mai sensibilă de testare a endotoxinelor trebuie pusă în aplicare, limita de detecţie a acesteia urmând a fi restrânsă atât pentru produsul finit, cât şi pentru excipienţi. Aceasta ar trebui să permită detectarea din timp a nivelurilor scăzute de endotoxine şi analiza tendinţelor, care ar trebui să asigure un avertisment timpuriu referitor la siguranţă. Procedurile de curăţare/igienizare au fost, de asemenea, reexaminate, iar instituirea şi aplicabilitatea tuturor acestor îmbunătăţiri trebuie evaluate de autoritatea de supraveghere prin inspecţii înainte de introducerea pe piaţă a oricăror soluţii produse pe aceste linii. După încheierea acestui proces, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) trebuie să prezinte autorităţilor naţionale competente variaţii în vederea actualizării autorizaţiilor de punere pe

piaţă pentru soluţiile de dializă afectate. De asemenea, trebuie efectuată o monitorizare de 12 luni în urma autorizării. Aceasta va fi o perioadă de monitorizare intensivă pentru a stabili dacă unitatea funcţionează la standarde acceptabile. Orice modificări ale proceselor, frecvenţelor sau limitelor rezultate în urma evaluării trebuie, de asemenea, prezentate autorităţilor naţionale competente prin proceduri de reglementare adecvate.

Pe baza măsurilor propuse, CHMP a primit asigurări că acţiuni corective sunt în curs de aplicare şi vor face obiectul unei monitorizări suplimentare. CHMP solicită ca inspectarea unităţii din Castlebar să fie efectuată până la sfârşitul lunii decembrie 2011, iar rezultatul inspecţiei să fie pus la dispoziţia autorităţilor naţionale competente.

Având în vedere implicaţiile globale ale constatărilor de la Castlebar şi îmbunătăţirile propuse la această unitate de producţie, trebuie elaborate şi utilizate acţiuni corective şi preventive (CAPA) globale pentru auditarea altor unităţi care produc soluţii de dializă, inclusiv a celor autorizate în cadrul prezentei proceduri în momentul primului şi celui de-al doilea aviz. DAPP a propus un plan de gestionare a schimbărilor privind dezvoltarea acţiunilor CAPA, care a fost acceptat de CHMP. Rezultatele acţiunilor CAPA globale vor fi puse la dispoziţia autorităţilor naţionale competente şi orice modificări considerate necesare trebuie abordate prin intermediul protocoalelor corespunzătoare de gestionare a schimbărilor şi al procedurilor de reglementare ulterioare de la nivel naţional, după caz.

Pe lângă programul de îmbunătăţire a calităţii, au fost elaborate măsuri de aprovizionare viitoare asigurată. A fost stabilit un plan vizând întreţinerea unităţilor de producţie existente, înregistrarea unor unităţi suplimentare situate în Italia şi Regatul Unit, extinderea diferitelor unităţi pentru a le mări capacitatea şi rezerve pentru furnizori/stocuri alternativi(e) suficienţi (suficiente) de materii prime. DAPP trebuie să prezinte autorităţilor naţionale competente variaţii vizând creşterea diversităţii surselor de aprovizionare, în conformitate cu termenele stabilite.

În cadrul procedurii iniţiate în temeiul articolului 31, au fost instituite mai multe măsuri de monitorizare a riscului de dezvoltare a peritonitei aseptice, identificate drept principal risc în urma utilizării soluţiilor de dializă fabricate pe liniile de producţie afectate de la Castlebar. Au fost realizate raportări săptămânale privind reacţiile adverse la medicamente şi datele referitoare la semnale pe loturi şi o retragere a loturilor a fost efectuată în cazul apariţiei unui semnal în legătură cu un anumit lot. Această farmacovigilenţă intensificată a fost aplicată produselor de la unităţi alternative care aprovizionează Europa. S-a observat că riscul de peritonită aseptică creşte dacă pacientul utilizează una sau mai multe pungi afectate din lotul/loturile conţinând niveluri crescute de endotoxine. În urma înlocuirii produsului de la Castlebar, măsură finalizată în mare parte în aprilie 2011, s-a observat o scădere a numărului de cazuri de peritonită aseptică raportate. În urma continuării evaluării până în septembrie 2011, CHMP consideră în prezent că raportările săptămânale pot înceta şi că DAPP ar trebui să informeze prompt autorităţile naţionale competente în cauză cu privire la orice date care sugerează un semnal în legătură cu soluţiile de dializă de pe piaţă.

Informaţiile despre produs pentru soluţiile de dializă includ riscul de peritonită. Ca măsură suplimentară, a fost prezentat un plan consolidat de management al riscurilor (PMR) specific pentru relansarea soluţiilor de dializă fabricate pe liniile de la Castlebar afectate de problema endotoxinelor. Raportările săptămânale vor fi reintroduse timp de opt săptămâni, urmate de patru raportări lunare după producerea soluţiilor de la fabrica din Castlebar care utilizează noile linii de producţie. Alte activităţi de farmacovigilenţă intensificate includ auditul clinic, care va colecta date privind numărul de evenimente de peritonită din UE, şi un studiu observaţional de evaluare a severităţii episoadelor de peritonită (inclusiv a rezultatelor fatale) şi a impactului asupra rezultatului clinic pe termen mai lung. Activităţi suplimentare de reducere la minimum a riscurilor vizează raportarea numerelor de lot, comunicarea prin intermediul unei comunicări directe către profesioniştii din domeniul sănătăţii şi un chestionar privind reacţiile adverse pe lângă activităţile de reducere la minimum a riscurilor legate de calitate. CHMP a fost de acord cu studiile propuse. DAPP trebuie să prezinte spre evaluare datele relevante autorităţilor naţionale competente, în concordanţă cu reperele stabilite de evaluare şi raportare, astfel cum sunt descrise în PMR.

Din motive de completitudine, CHMP a considerat că ar trebui efectuată o inspecţie de farmacovigilenţă. Atenţia trebuie îndreptată asupra comunicării la timp a semnalelor de siguranţă către profesioniştii din domeniul sănătăţii şi autorităţile competente şi asupra preciziei şi consecvenţei sistemelor instituite pentru colectarea informaţiilor de siguranţă şi furnizarea acestora către reţelele de reglementare.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul risc/beneficiu al soluţiilor de dializă produse de Baxter la Castlebar, evaluate prin prezenta procedură, este pozitiv în condiţii normale de utilizare şi, prin urmare, recomandă modificarea termenilor autorizaţiilor de punere pe piaţă, cu respectarea condiţiilor prevăzute la Anexa III.

Motive pentru modificarea autorizaţiilor de punere pe piaţă

Întrucât

- CHMP a analizat procedura iniţiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru soluţiile de dializă produse la Castlebar de grupul de societăţi Baxter şi societăţile asociate (vezi Anexa I).

- Comitetul a analizat toate datele prezentate de DAPP, în scris şi în cadrul explicaţiilor verbale, inclusiv raportul general de investigare a cauzei de fond, şi concluzionează că DAPP a desfăşurat o investigaţie exhaustivă a cauzei de fond care a condus la rezultate în afara specificaţiilor pentru endotoxine în soluţiile de dializă produse pe anumite linii de producţie de la Castlebar. Investigaţia confirmă că la aceste constatări a contribuit o combinaţie de factori.

- Comitetul consideră că au fost introduse îmbunătăţiri vitale, inclusiv reproiectarea liniilor afectate, introducerea de metode microbiene rapide şi moderne la amplasament asupra materiilor prime, a excipienţilor şi a produsului finit şi o metodă mai sensibilă de testare a endotoxinelor, cu limită restrânsă de detecţie atât pentru produsul finit, cât şi pentru excipienţi. Procedurile de curăţare/igienizare au fost, de asemenea, reexaminate, iar instituirea şi aplicabilitatea tuturor acestor îmbunătăţiri trebuie evaluate de autoritatea de supraveghere prin inspectarea unităţii din Castlebar. Soluţiile de dializă produse pe liniile afectate nu sunt puse pe piaţă înainte de obţinerea rezultatului acestei inspecţii. De asemenea, DAPP trebuie să prezinte variaţiile corespunzătoare autorităţilor naţionale competente, în vederea actualizării autorizaţiilor de punere pe piaţă ale soluţiilor de dializă afectate, în conformitate cu planurile stabilite de gestionare a schimbărilor.

- Comitetul consideră că este indicată instituirea unei perioade de monitorizare de 12 luni, în momentul autorizării fabricii de la Castlebar de către IMB. Această perioadă de monitorizare intensă va aduce asigurări suplimentare privind faptul că unitatea funcţionează la standarde acceptabile. Dacă intervin modificări ale proceselor, frecvenţelor sau limitelor în urma acestei perioade de monitorizare, DAPP trebuie să prezinte variaţiile corespunzătoare autorităţilor naţionale competente, în vederea actualizării autorizaţiilor de punere pe piaţă ale soluţiilor de dializă afectate, după caz.

- Comitetul a fost de acord cu planul de gestionare a schimbărilor pentru dezvoltarea de acţiuni corective şi preventive (CAPA) globale la Castlebar. DAPP trebuie să utilizeze acest plan pentru a preveni contaminarea cu endotoxine la alte unităţi care produc soluţii de dializă pentru Europa şi să aplice corespunzător toate învăţămintele trase. Statele membre trebuie să se asigure că sunt puse în aplicare măsuri în conformitate cu acţiunile CAPA globale în timpul inspecţiilor efectuate la unităţile situate pe teritoriul acestora. Trebuie avut grijă să se asigure coerenţa.

- Comitetul consideră că programul de aprovizionare viitoare prezentat de DAPP este adecvat. Planul DAPP vizând întreţinerea unităţilor de producţie existente, înregistrarea unor unităţi suplimentare şi extinderea capacităţii de producţie a altora este corespunzător. Planul de rezervă pentru furnizori/stocuri suficienţi (suficiente)/alternativi(e) de materii prime a fost acceptat. DAPP trebuie să actualizeze autorizaţiile de punere pe piaţă existente şi să prezinte variaţiile autorităţilor naţionale competente, în conformitate cu planul stabilit de gestionare a schimbărilor.

- Comitetul solicită DAPP să efectueze studiile epidemiologice convenite, auditul clinic şi studiul observaţional, precum şi alte măsuri detaliate în planul de management al riscurilor.

- La final, comitetul consideră că trebuie efectuată o inspecţie de farmacovigilenţă din motive de completitudine şi pentru a asigura caracterul adecvat al comunicării semnalelor de siguranţă către profesioniştii din domeniul sănătăţii şi autorităţile competente şi aplicarea exactă şi consecventă a sistemelor instituite pentru colectarea informaţiilor de siguranţă şi transmiterea acestora către reţelele de reglementare.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul risc/beneficiu al soluţiilor de dializă produse la Castlebar de grupul de societăţi Baxter şi societăţile asociate (vezi Anexa I) este pozitiv şi, prin urmare, recomandă modificarea termenilor autorizaţiilor de punere pe piaţă, cu respectarea condiţiilor prevăzute la Anexa III.