Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh predložené agentúrou EMA

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia dialyzačných roztokov, ktoré vyrábajú skupina spoločností Baxter a súvisiace spoločnosti v Castlebare (pozri prílohu I)

Európska komisia (EK) začala konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na základe prijatia informácií od spoločnosti Baxter, z ktorých vyplynulo, že problém s výrobou týkajúci sa výsledkov mimo špecifikácií pre endotoxíny v dialyzačných roztokoch vyrobených v Castlebare sa nevyriešil a hlavná príčina sa nezistila. Produkty vyrobené na dotknutých linkách v Castlebare zahŕňali roztoky na peritoneálnu dialýzu (PD) Dianeal, Extraneal a Nutrineal, ako aj Monosol a 0,9 % chlorid sodný na hemodialýzu.

Vzhľadom na kľúčový charakter týchto liekov a potrebu sprístupniť pacientom v celej EÚ v čo najkratšom možnom čase nedotknuté šarže dialyzačných roztokov sa hľadali alternatívy. Vzhľadom na závažné obmedzenia dodávok liekov Dianeal, Extraneal a Nutrineal a vzhľadom na riziko spojené s prechodom pacientov na alternatívne roztoky alebo terapie na peritoneálnu dialýzu výbor CHMP usúdil, že sa má uprednostniť použitie porovnateľných produktov, ktoré vyrába spoločnosť Baxter na iných výrobných miestach mimo krajín Európskeho hospodárskeho priestoru (ďalej len „krajiny EHP"), pretože tieto produkty sa považujú za terapeuticky ekvivalentné s produktmi EÚ a ich kvalita sa dostatočne potvrdila. Tieto dialyzačné roztoky boli preto dovezené z Kanady, Singapuru, Turecka a USA. V snahe splniť požiadavky týkajúce sa dodávok sa nesmierne zvýšil dovoz roztokov na peritoneálnu dialýzu z Kanady, Turecka a USA. Výrobná továreň v Singapure sa použila len raz a už sa nepovažuje za alternatívu.
Z trhu boli urýchlene stiahnuté roztoky Monosol a 0,9 % chlorid sodný na hemodialýzu, pretože k dispozícii boli alternatívne lieky.

Vzhľadom na pravdepodobnosť dlhodobého používania veľkého množstva dovezených roztokov na peritoneálnu dialýzu na trhu v EÚ a s cieľom zabezpečiť nepretržité zásobovanie povolenými liekmi v Európskej únii boli v rámci prebiehajúceho konania podľa článku 31 zaslané potrebné balíky údajov na podporu pridania ďalších výrobných miest. Hoci nie sú dostupné všetky údaje na dokončenie prebiehajúceho konania podľa článku 31, posudzovanie sa uskutočňuje postupne, výsledkom čoho bude prijatie stanovísk výborom CHMP.
Boli vydané dve pôvodné stanoviská. Prvé stanovisko týkajúce sa pridania miest v Kanade, Poľsku a Turecku ako ďalších výrobných miest v povoleniach na uvedenie na trh pre príslušné roztoky na peritoneálnu dialýzu vydal výbor v apríli 2011, pričom zodpovedajúce rozhodnutie Komisie bolo vydané 12. mája 2011. V máji 2011 bolo vydané druhé stanovisko, v ktorom sa odporúča uviesť miesto v USA ako ďalšie výrobné miesto. Zodpovedajúce rozhodnutie Komisie bolo vydané 13. júla 2011.

Výbor CHMP sa v súčasnosti chystá vydať tretie a konečné stanovisko ku konaniu podľa článku 31 zameriavajúce sa na problémy na mieste v Castelbare.

Pokiaľ ide o výsledky mimo špecifikácie pre endotoxín zistené v šaržách vyrobených v jednej oblasti výrobného miesta v Castlebare, začalo sa skúmanie hlavnej príčiny. Hoci sa po demontovaní linky nezistil proteínový/biologický film, zistili sa grampozitívne a gramnegatívne mikroorganizmy. Pri týchto zisteniach mohlo hrať úlohu celkovo viac faktorov, napríklad neprimerane navrhnuté zariadenie, mechanické zlyhanie zariadenia (v niektorých nádržiach používaných na dotknutých linkách sa zistili praskliny), zvyčajne sa nepoužívali metódy mikrobiálneho sledovania, nehovoriac o technike vrátane zastaraných metód sledovania endotoxínov a neprimeraného režimu čistenia a dezinfekcie.
Aby sa v budúcnosti predišlo vzniku problémov spojených s biofilmom/mikrobiálnou kontamináciou, boli navrhnuté vylepšenia dotknutej linky. Nainštalovalo sa novonavrhnuté zariadenie s cieľom minimalizovať oblasti, kde sa môže vyskytnúť voda/roztoky z viacerých zdrojov. Na mieste spracovania surovín, pomocných látok a konečného produktu sa majú používať moderné rýchle mikrobiálne metódy na zníženie variability, zlepšenie doby obehu a zlepšenie kvality informácií. Má sa zaviesť citlivejšia metóda testovania endotoxínov a jej limit zistenia sa zúži pre konečný produkt aj pomocné látky. To by malo umožniť včasné zistenie nízkych hladín endotoxínu a analýzu trendu, čo by mohlo poskytnúť včasné upozornenie týkajúce sa bezpečnosti. Preskúmali sa tiež postupy čistenia/dezinfekcie a dozorný úrad má preskúmať zavedenie a účinnosť všetkých týchto zlepšení prostredníctvom kontrol predtým, ako sa akékoľvek roztoky vyrobené na týchto linkách uvoľnia na trh. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má po ukončení tohto procesu predložiť príslušným vnútroštátnym úradom zmeny s cieľom aktualizovať povolenia na uvedenie na trh pre dotknuté dialyzačné roztoky. Na základe schválenia sa má tiež stanoviť sledovanie v dĺžke 12 mesiacov. To bude intenzívna doba sledovania na zistenie, či miesto funguje podľa prijateľných noriem. Prostredníctvom náležitých regulačných postupov sa majú príslušným vnútroštátnym úradom predložiť aj všetky zmeny v procesoch, frekvenciách alebo limitoch vyplývajúce z hodnotenia.

Výbor CHMP bol na základe navrhnutých opatrení ubezpečený, že sa zavádzajú nápravné opatrenia, ktoré budú predmetom ďalšieho sledovania. Výbor CHMP požaduje, aby sa do konca decembra 2011 uskutočnila kontrola na mieste v Castlebare a aby bol výsledok kontroly predložený príslušným vnútroštátnym úradom.

Vzhľadom na celkové následky zistení v Castlebare a vzhľadom na navrhnuté zlepšenia na tomto výrobnom mieste sa majú vytvoriť všeobecné nápravné a preventívne opatrenia (CAPA), ktoré sa použijú na kontrolu iných miest vyrábajúcich dialyzačné roztoky vrátane miest schválených v rámci tohto konania v čase vydania prvého a druhého stanoviska. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol plán riadenia zmien pre vytvorenie opatrení CAPA, ktorý výbor CHMP schválil. Výsledok všeobecných opatrení CAPA bude predložený príslušným vnútroštátnym úradom a všetky zmeny, ktoré sa považujú za nevyhnutné, sa majú v prípade potreby riešiť prostredníctvom príslušných protokolov pre riadenie zmien a následných regulačných postupov na vnútroštátnej úrovni.

Pokiaľ ide o program zlepšenia kvality, vytvorili sa zabezpečené opatrenia týkajúce sa dodávok v budúcnosti. Bol schválený plán na údržbu existujúcich výrobných miest, registráciu ďalších miest v Taliansku a Spojenom kráľovstve, rozšírenie iných miest na zvýšenie kapacity a možností vhodných alternatívnych poskytovateľov/zásob surovín. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má príslušným vnútroštátnym úradom predložiť zmeny týkajúce sa rozšírenia možností zásobovania v súlade so schváleným časovým harmonogramom.

Počas konania podľa článku 31 bolo zavedených niekoľko opatrení na sledovanie rizika vzniku aseptickej peritonitídy ako primárneho rizika v dôsledku použitia dialyzačných roztokov vyrobených na dotknutých výrobných linkách v Castlebare. Stanovilo sa týždenné podávanie hlásení o nežiaducich liekových reakciách a signálnych údajoch o šaržách a v prípade, že sa objaví signál týkajúci sa konkrétnej šarže, šarža bude stiahnutá. Takýto zvýšený dohľad nad liekmi sa uplatnil na produkty z iných miest zásobujúcich Európu. Zaznamenalo sa, že riziko aseptickej peritonitídy sa zvýšilo, keď pacient užil jedno alebo viac dotknutých vrecúšok šarže/šarží obsahujúcej/obsahujúcich zvýšenú hladinu endotoxínu. Po nahradení produktu z Castlebaru, ktoré bolo zväčša ukončené v apríli 2011, bolo hlásených menej prípadov aseptickej peritonitídy. Na základe skúmania, ktoré pokračovalo až do septembra 2011, výbor CHMP v súčasnosti usudzuje, že týždenné hlásenia sa už nemusia podávať a držiteľ povolenia na uvedenie na trh má urýchlene informovať príslušné vnútroštátne úrady o akýchkoľvek údajoch naznačujúcich signál týkajúci sa dialyzačných roztokov, ktoré sú na trhu.

Informácia o produkte pre dialyzačné roztoky uvádza riziko peritonitídy. Ako ďalšie opatrenie bol predložený konsolidovaný plán riadenia rizika (RMP) pre opätovné uvedenie dialyzačných roztokov vyrobených na linkách v Castlebare, ktoré mali problém s endotoxínom. Keď budú roztoky z továrne v Castlebare vyrobené na nových výrobných linkách, znova sa zavedú týždenné hlásenia počas ôsmich týždňov a potom budú nasledovať štyri mesačné hlásenia. K ďalším činnostiam zlepšeného dohľadu nad liekmi patrí klinická kontrola, v rámci ktorej sa budú zbierať údaje o počte prípadov peritonitídy v EÚ, a pozorovacia štúdia na vyhodnotenie závažnosti epizód peritonitídy (vrátane smrteľných prípadov) a vplyvu na dlhodobejší klinický výsledok. Popri činnostiach zameraných na minimalizáciu rizík kvality sa ďalšie činnosti na minimalizáciu rizík zameriavajú na podávanie hlásenie o počtoch šarží, komunikáciu prostredníctvom priamej komunikácie so zdravotníckymi odborníkmi a dotazník o nežiaducich udalostiach. Výbor CHMP súhlasil s navrhnutými štúdiami. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má príslušným vnútroštátnym úradom predložiť na preskúmanie príslušné údaje v súlade so schválenými medzníkmi pre hodnotenie a podávanie hlásení opísané v pláne RMP.

Výbor CHMP pre úplnosť usúdil, že sa má uskutočniť kontrola dohľadu nad liekmi. Treba sa zamerať na časové harmonogramy pre komunikáciu so zdravotníckymi odborníkmi a príslušnými úradmi týkajúcu sa signálov bezpečnosti a na presnosť a zhodu zavedených systémov na získavanie informácií o bezpečnosti a ich poskytovanie regulačným sieťam.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika dialyzačných roztokov od spoločnosti Baxter vyrobených v Castlebare, ktoré boli predmetom preskúmania tohto postupu, je za normálnych podmienok používania pozitívny, a preto odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie lieku na trh podliehajúcu podmienkam uvedeným v prílohe III.

Odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Keďže

- • výbor vzal do úvahy konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre dialyzačné roztoky, ktoré v Castlebare vyrába skupina spoločností Baxter a súvisiace spoločnosti (pozri prílohu I),

- • výbor vzal do úvahy všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústnych vysvetlení vrátane celkového hlásenia o skúmaní hlavnej príčiny, a dospel k záveru, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil rozsiahly výskum hlavnej príčiny vedúci k výsledkom mimo špecifikácií pre endotoxíny v dialyzačných roztokoch vyrobených v určitých výrobných linkách v Castlebare. Toto skúmanie podporuje skutočnosť, že k zisteniam prispelo viac faktorov,

- • výbor usudzuje, že sa zaviedli dôležité zlepšenia vrátane opätovného návrhu dotknutých liniek, zavedenia moderných rýchlych mikrobiálnych metód na mieste spracovania surovín, pomocných látok a konečného produktu a citlivejšej metódy na testovanie endotoxínu so zúženým limitom zistenia konečného produktu aj pomocných látok. Preskúmali sa tiež postupy čistenia/dezinfekcie a dozorný úrad by mal prostredníctvom kontroly na mieste v Castlebare preskúmať zavedenie a účinnosť všetkých týchto zlepšení. Dialyzačné roztoky vyrobené na dotknutých linkách nebudú uvoľnené na trh, kým nebude k dispozícii výsledok tejto kontroly. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má príslušným vnútroštátnym úradom predložiť aj náležité zmeny s cieľom aktualizovať povolenia na uvedenie na trh pre dotknuté dialyzačné roztoky v súlade so schválenými plánmi riadenia zmien,

- • výbor usudzuje, že stanovená doba sledovania v dĺžke 12 mesiacov je na základe schválenia továrne v Castlebare prostredníctvom IMB vhodná. Táto doba intenzívneho sledovania prinesie ďalšie ubezpečenie, že miesto funguje podľa prijateľných noriem. Ak v tomto období sledovania vzniknú zmeny v procesoch, frekvenciách alebo limitoch, držiteľ povolenia na uvedenie na trh má v prípade potreby predložiť príslušným vnútroštátnym úradom náležité zmeny s cieľom aktualizovať povolenia na uvedenie na trh pre dotknuté dialyzačné roztoky,

- • výbor súhlasil s plánom riadenia zmien pre vytvorenie všeobecných nápravných a preventívnych opatrení (CAPA) v Castlebare. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má využiť na prevenciu kontaminácie endotoxínom na iných miestach vyrábajúcich dialyzačné roztoky pre Európu a v súlade s tým uplatniť všetky získané ponaučenia. Členské štáty majú zabezpečiť, aby sa počas kontrol miest výroby nachádzajúcich sa na ich území opatrenia zavádzali v súlade so všeobecnými opatreniami CAPA. Treba dávať pozor na zabezpečenie súladu,

- • výbor usudzuje, že program pre zásobovanie v budúcnosti, ktorý predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je adekvátny. Plán držiteľa povolenia na uvedenie na trh na údržbu existujúcich výrobných miest, registráciu ďalších miest a rozšírenie výrobnej kapacity iných miest je vhodný. Bol schválený plán pre možnosti vhodných/alternatívnych poskytovateľov/zásob surovín. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má aktualizovať existujúce povolenia na uvedenie na trh a príslušným vnútroštátnym úradom predložiť zmeny v súlade so schváleným plánom riadenia zmien,

- • výbor požaduje, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil schválené epidemiologické štúdie, klinickú kontrolu a pozorovaciu štúdiu, ako aj ďalšie opatrenia, ktoré sú podrobne opísané v pláne riadenia rizík,

- • výbor napokon usudzuje, že pre úplnosť sa má uskutočniť kontrola dohľadu nad liekmi a malo by sa zabezpečiť, aby komunikácia so zdravotníckymi odborníkmi a príslušnými úradmi týkajúca sa signálov bezpečnosti bola primeraná a aby sa zavedené systémy na získavanie informácií o bezpečnosti a ich poskytovanie regulačným sieťam uplatňovali náležite a dôsledne.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti sa výbor domnieva, že pomer prínosu a rizika dialyzačných roztokov od skupiny spoločností Baxter a súvisiacich spoločností vyrobených v Castlebare (pozri prílohu I) je pozitívny, a preto odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie lieku na trh podliehajúcu podmienkam uvedeným v prílohe III.