

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja dializnih raztopin, ki jih proizvaja skupina družb in povezanih družb Baxter v obratu Castlebar (glejte Prilogo I)

Evropska komisija je po prejemu informacij od družbe Baxter, ki so kazale, da težave v zvezi z rezultati zunaj specifikacijskih meja za endotoksine v dializnih raztopinah, proizvedenih v Castlebaru, niso bile odpravljene ter da glavni vzrok za njihovo pojavljanje ni bil ugotovljen, sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Med zdravili, ki so se proizvajala na okuženih linijah v Castlebaru, so bile raztopine za peritonealno dializo (PD) Dianeal, Extraneal in Nutrineal, zdravilo Monosol ter 0,9 % natrijev klorid za hemodializo.

Ob upoštevanju pomena teh zdravil in potrebe, da so neokužene serije dializnih raztopin v najkrajšem možnem času na voljo bolnikom po vsej EU, so se iskala nadomestna zdravila. Zaradi hudih omejitev oskrbe z zdravili Dianeal, Extraneal in Nutrineal ter tveganja za bolnike zaradi zamenjave zdravila z nadomestnimi raztopinami ali terapijami za PD, je CHMP menil, da je uporaba primerljivih zdravil, ki jih proizvaja družba Baxter v drugih proizvodnih obratih zunaj EGS (Evropskega gospodarskega prostora), prednostna, saj je bilo ocenjeno, da so ta zdravila terapevtsko enakovredna zdravilom iz EU, obstajala pa so tudi ustrezna zagotovila glede njihove kakovosti. Te dializne raztopine so bile tako uvožene iz Kanade, Singapurja, Turčije in ZDA. Za zadovoljitev povpraševanja se je uvoz raztopin za PD iz Kanade, Turčije in ZDA povečal na raven brez primere. Proizvodni obrat v Singapurju je bil uporabljen samo enkrat in ne velja več kot nadomestna možnost. Zdravilo Monosol in 0,9 % natrijev klorid za raztopine za hemodializo sta bila takoj umaknjena s trga, saj so bila na voljo druga nadomestna zdravila.

Ob upoštevanju verjetnosti podaljšane uporabe večjih količin uvoženih raztopin za PD na trgu EU in za zagotovitev nemotene oskrbe z odobrenimi zdravili v Evropski uniji so bili v okviru napotitvenega postopka iz člena 31 v podporo vključitvi dodatnega proizvodnega obrata pospešeno poslani potrebni podatkovni paketi. Dokler niso bili na voljo vsi podatki za dokončanje postopka po členu 31, je vrednotenje in posledično izdajanje mnenj CHMP potekalo postopoma. Izdani sta bili dve prvotni mnenji. Prvo mnenje glede vključitve obratov v Kanadi, na Poljskem in v Turčiji kot dodatnih proizvodnih obratov v dovoljenje za promet z zdravilom za zadevne raztopine za peritonealno dializo je Odbor izdal aprila 2011, Komisija pa je ustrezno odločitev izdala dne 12. maja 2011. Drugo mnenje je bilo nato izdano maja 2011, v njem pa je bila priporočena vključitev proizvodnega obrata v ZDA kot dodatnega proizvodnega obrata. Ustrezna odločitev Komisije je bila izdana 13. julija 2011.

CHMP lahko zdaj izda tretje in končno mnenje v zvezi s postopkom pregleda v skladu s členom 31, s poudarkom na težavah v proizvodnem obratu v Castlebaru.

Poleg rezultatov zunaj specifikacijskih meja za endotoksine, ki so bili opaženi v serijah, proizvedenih na določenem območju proizvodnega obrata v Castlebaru, je bila izvedena tudi preiskava glavnega vzroka. Čeprav pri razstavitvi linije niso odkrili nobenih beljakovin/biofilma, pa so ugotovili prisotnost grampozitivnih in gramnegativnih mikroorganizmov. Na splošno je na te ugotovitve verjetno vplivala kombinacija različnih dejavnikov, kot so neustrezno izdelana oprema, mehanske napake opreme (v nekaterih rezervoarjih, ki so se uporabljali v okuženih linijah, so bile odkrite razpoke), metode mikrobne nadziranja niso bile sodobne in se niso rutinsko izvajale, kar velja tudi za zastarelo metodo nadziranja endotoksinov, ter neustrezni sistem čiščenja in sanacije. Predlagane so bile izboljšave okužene linije za preprečevanje pojavljanja biofilma/težav z mikrobno kontaminacijo v prihodnje. Nameščena je bila nova, preoblikovana oprema, s katero so želeli čim bolj omejiti območja, kjer bi se lahko zbirala voda/raztopine. V obratih je treba za surovine, pomožne snovi in končna zdravila uvesti sodobne hitre mikrobiološke metode, da bi se zmanjšala variabilnost, skrajšal čas obtoka in izboljšala kakovost informacij. Uvesti je treba natančnejšo metodo za testiranje endotoksinov, pri kateri se bo meja zaznavanja znižala tako za končna zdravila kot pomožne snovi. To naj bi omogočilo zgodnje odkrivanje nizkih ravni endotoksina in analizo trenda, ki naj bi zagotovila zgodnje varnostno opozorilo. Pregledani so bili tudi postopki čiščenja/sanacije, nadzorni organ pa naj bi z inšpekcijskimi pregledi pregledal tudi postavitev in kvalifikacijo vseh navedenih izboljšav, šele nato pa bi bilo mogoče na trg sprostiti katero koli raztopino, proizvedeno na teh linijah. Po zaključku tega postopka mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pristojnim nacionalnim organom predložiti spremembe za posodobitev dovoljenj za promet z zdravilom za oporečne dializne raztopine. Po kvalifikaciji je treba izvesti tudi 12-mesečno spremljanje. To bo obdobje intenzivnega spremljanja, da se ugotovi, ali obrat deluje v skladu s sprejemljivimi standardi. Vse spremembe postopkov, pogostnosti ali omejitev, ki bodo posledica ocenjevanja, se morajo prav tako predložiti pristojnim nacionalnim organom v skladu z ustreznimi regulativnimi postopki.

Predlagani ukrepi so CHMP zagotovili, da se izvajajo ustrezni korektivni ukrepi, ki se bodo preverjali z nadaljnjim spremljanjem. CHMP zahteva, da se inšpekcijski pregled obrata v Castlebaru izvede do konca decembra 2011 in da se izid pregleda predloži pristojnim nacionalnim organom.

Ob upoštevanju celovitih posledic ugotovitev v Castlebaru in predlaganih izboljšav tega proizvodnega obrata je treba oblikovati celovite korektivne in preventivne ukrepe ter jih uporabiti tudi za pregled drugih proizvodnih obratov, v katerih se proizvajajo dializne raztopine, vključno s tistimi, ki so bili odobreni v okviru tega postopka v prvem in drugem izdanem mnenju. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal načrt upravljanja sprememb pri oblikovanju celovitih korektivnih in preventivnih ukrepov, kar je potrdil tudi CHMP. Izid celovitih korektivnih in preventivnih ukrepov bo predložen pristojnim nacionalnim organom, kakršne koli spremembe, ki naj bi bile potrebne, pa je treba reševati z ustreznimi protokoli za upravljanje sprememb in naknadnimi regulativnimi postopki na nacionalni ravni.

Poleg programa za izboljšanje kakovosti so bili oblikovani tudi postopki za zagotovitev oskrbe v prihodnje. Potrjen je bil tudi načrt za ohranitev obstoječih proizvodnih obratov, registracijo dodatnih obratov v Italiji in Združenem kraljestvu ter razširitev različnih obratov za povečanje zmogljivosti in razpoložljivosti za zadostne nadomestne ponudnike/zaloge za surovine. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pristojnim nacionalnim organom v skladu z dogovorjenim časovnim načrtom predložiti spremembe za povečanje raznovrstnosti oskrbe.

Med postopkom v skladu s členom 31 je bilo vzpostavljenih več ukrepov za spremljanje tveganja za razvoj aseptičnega peritonitisa, za katerega so ugotovili, da je primarno tveganje po uporabi dializnih raztopin, proizvedenih na okuženih proizvodnih linijah v Castlebaru. Pripravljala so se tedenska poročila o neželenih učinkih zdravil in opozorilni podatki o seriji, v primeru pojavljanja opozorilnih znakov pri določeni seriji pa je bila ta umaknjena. Farmakovigilanca je bila poostrena tudi za vsa zdravila, ki so se dobavljala v Evropo in so bila proizvedena v nadomestnih proizvodnih obratih. Ugotovljeno je bilo, da se je tveganje za aseptični peritonitis povečalo, če je bolnik uporabil eno ali več okuženih vrečk iz serije/serij, ki so vsebovale povečane ravni endotoksina. Opaženo je bilo, da je po zamenjavi zdravil, proizvedenih v Castlebaru, ki je bila večinoma izvedena aprila 2011, število primerov aseptičnega peritonitisa, o katerih so poročali, upadlo. Po nadaljnjih pregledih, ki so potekali do septembra 2011, je CHMP menil, da tedenska poročila niso več potrebna, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa mora pristojne nacionalne organe nemudoma obvestiti o kakršnih koli podatkih, ki bi kazali na opozorila v zvezi z dializnimi raztopinami na trgu.

Informacije o zdravilu za dializne raztopine vključujejo tveganje za peritonitis. Kot dodatni ukrep je bil predložen tudi celovit načrt za obvladovanje tveganja, pripravljen posebej za ponovno sproščanje dializnih raztopin, proizvedenih na linijah v Castlebaru, okuženih z endotoksinom. Za obdobje osmih tednov bodo ponovno uvedena tedenska poročila, po začetku izdelave raztopin na novih proizvodnih linijah v obratu v Castlebaru pa bodo sledila štiri mesečna poročila. Preostala ukrepa za povečano farmakovigilanco sta klinična presoja, pri kateri bodo zbrani podatki o številu dogodkov peritonitisa v EU, ter opazovalna študija za oceno resnosti epizod peritonitisa (vključno s smrtnimi izidi) in učinka na klinični izid v daljšem časovnem obdobju. Poleg ukrepov za zmanjševanje tveganja v zvezi s kakovostjo dajejo dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja poseben poudarek na poročanje o številkah serij, poročanje prek neposrednih obvestil za zdravstvene delavce in vprašalnik o neželenih učinkih. CHMP je predlagane študije potrdil. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v skladu s potrjenimi mejniki za ocenjevanje in poročanje, opisanimi v načrtu za obvladovanje tveganja, pristojnim nacionalnim organom v pregled predložiti zadevne podatke.

CHMP je menil, da je za zagotovitev celovitosti treba izvesti farmakovigilančni pregled. Poseben poudarek je treba nameniti pravočasnemu obveščanju zdravstvenih delavcev in pristojnih organov o varnostnih znakih ter natančnosti in doslednosti uvedenih sistemov pri zbiranju varnostnih podatkov in njihovem posredovanju regulativnim omrežjem.

Ob upoštevanju navedenega je Odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi dializnih raztopin družbe Baxter, proizvedenih v Castlebaru, ki so bile pregledane v tem postopku, pod normalnimi pogoji uporabe pozitivno, zato je priporočil spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili v skladu s pogoji, navedenimi v Prilogi III.

Podlaga za spremembo dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za dializne raztopine, ki jih proizvaja skupina družb in povezanih družb Baxter v obratu Castlebar (glejte Prilogo I).
- Odbor je upošteval vse podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki jih je ta predložil v pisni obliki in med ustnimi pojasnili, vključno s celotnim poročilom za preučitev glavnega vzroka, in sklenil, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel celovito preiskavo glavnega vzroka, ki je povzročal rezultate zunaj specifikacijskih meja za endotoksine v dializnih raztopinah, proizvedenih na določenih proizvodnih linijah v Castlebaru. Preiskava potrjuje, da je na ugotovitve vplivala kombinacija različnih dejavnikov.
- Odbor meni, da so bile uvedene najpomembnejše izboljšave, vključno s preureditvijo okuženih linij, uvedbo hitrih sodobnih mikrobioloških metod na mestu za surovine, pomožne snovi in končno zdravilo ter natančnejšim načinom testiranja za endotoksine z nižjo mejo zaznavanja tako za končna zdravila kot za pomožne snovi. Pregledani so bil tudi postopki čiščenja/sanacije, nadzorni organ pa naj z inšpekcijskimi pregledi obrata v Castlebaru pregledal tudi postavitve in kvalifikacijo vseh navedenih izboljšav. Dializne raztopine, proizvedene na okuženih linijah, se pred izidom tega pregleda ne sprostajo na trg. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v skladu z dogovorjenimi načrti upravljanja sprememb pristojnim nacionalnim organom predložiti tudi ustrezne spremembe za posodobitev dovoljenj za promet z zadevnimi dializnimi raztopinami.
- Odbor meni, da je ustrezno, da nadzorni organ (IMB) izvaja 12-mesečno obdobje spremljanja po kvalifikaciji obrata v Castlebaru. To obdobje intenzivnega spremljanja bo še dodatno potrdilo, da obrat deluje v skladu s sprejemljivimi standardi. Če bodo v obdobju intenzivnega spremljanja sprejete kakršne koli spremembe postopkov, pogostnosti ali meja, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pristojnemu nacionalnemu organu po potrebi predložiti ustrezne spremembe za posodobitev dovoljenj za promet z zadevnimi dializnimi raztopinami.
- Odbor je potrdil načrt upravljanja sprememb za oblikovanje celovitih korektivnih in preventivnih ukrepov v Castlebaru. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora to uporabiti tudi v drugih obratih, kjer proizvaja dializne raztopine za Evropo, da bi preprečil kontaminacijo z endotoksini, in v skladu s tem upoštevati vse pridobljene izkušnje. Države članice morajo zagotoviti, da se med inšpekcijskimi pregledi obratov na njihovem ozemlju izvajajo ukrepi v skladu s celovitimi korektivnimi in preventivnimi ukrepi. Posebno pozornost je treba nameniti zagotavljanju doslednosti.
- Odbor ocenjuje, da je program oskrbe v prihodnosti, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, primeren. Načrt imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za ohranitev obstoječih proizvodnih obratov, registracijo dodatnih proizvodnih obratov in povečanje proizvodnih zmogljivosti drugih obratov je ustrezen. Potrjen je bil načrt ukrepov za zadostno/nadomestno oskrbo/zalogo za surovine. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora posodobiti obstoječa dovoljenja za promet z zdravilom in v skladu z dogovorjenim načrtom upravljanja sprememb pristojnim nacionalnim organom predložiti spremembe.
- Odbor zahteva, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvede dogovorjene epidemiološke študije, klinično presojo in opazovalno študijo ter druge ukrepe, opisane v načrtu za obvladovanje tveganja.
- CHMP meni, da je za celovitost in zagotovitev ustreznega poročanja o varnostnih opozorilih zdravstvenim delavcem in pristojnim organom treba izvesti farmakovigilanci pregled ter zagotoviti, da se uvedeni sistemi za zbiranje varnostnih podatkov in njihovo posredovanje regulativnim omrežjem izvajajo natančno in dosledno.

Ob upoštevanju navedenega Odbor meni, da je razmerje med tveganji in koristmi za dializne raztopine, ki jih proizvaja skupina družb in povezanih družb Baxter v obratu Castlebar, pod normalnimi pogoji uporabe pozitivno, zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom v skladu s pogoji, navedenimi v Prilogi III.