

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av dialysvätskor från Baxterkoncernen och närstående bolag, tillverkade vid Castlebar (se bilaga I)

Ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG inleddes av Europeiska kommissionen efter rapporter från Baxter om att företagets tillverkningsproblem som lett till resultat som låg utanför specifikationerna för endotoxiner i dialysvätskor tillverkade vid Castlebar inte hade lösts och att man inte hade lyckats finna den underliggande orsaken. Produkter som tillverkats vid de berörda linjerna i Castlebar var peritonealdialysvätskorna (PD-vätskorna) Dianeal, Extraneal och Nutrineal, samt Monosol och 0,9 % natriumklorid för hemodialys.

Med hänsyn till dessa läkemedels kritiska karaktär måste opåverkade tillverkningsfaktorer av dialysvätskor göras tillgängliga för patienter i hela EU på kortast möjliga tid och därför söktes alternativ. Med tanke på allvarliga leveransbegränsningar för Dianeal, Extraneal och Nutrineal och risken med att låta patienter övergå till alternativa PD-vätskor eller behandlingar, ansåg CHMP att användning av likvärdiga produkter som tillverkas av Baxter på alternativa produktionsanläggningar utanför EES (Europeiska ekonomiska samarbetsområdet) skulle prioriteras, eftersom dessa produkter ansågs vara terapeutiskt likvärdiga med EU-produkterna och det fanns tillräckliga garantier för deras kvalitet. Dessa dialysvätskor importerades därför från Kanada, Singapore, Turkiet och USA. För att tillgodose leveransbehoven ökade den nya importen av PD-vätskor från Kanada, Turkiet och USA. Produktionsanläggningen i Singapore användes endast en gång och betraktas inte längre som ett alternativ. Monosol och 0,9 % natriumklorid för hemodialysvätskor återkallades omgående från marknaden när alternativ fanns tillgängliga.

Med tanke på sannolikheten för långvarig användning av stora mängder importerade PD-vätskor på EU-marknaden, och för att säkerställa fortsatt leverans av licensierade läkemedel till EU, påskyndades de nödvändiga datapaketerna som gav stöd för inkludering av ytterligare produktionsanläggningar inom hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31. Eftersom alla data för att slutföra förfarandet enligt artikel 31 inte var tillgängliga användes en stegvis metod för bedömningen, vilket medförde att flera yttranden fick antas av CHMP.

Två inledande yttranden avgavs. Det första yttrandet om tillägg av anläggningar i Kanada, Polen och Turkiet som ytterligare produktionsplatser i godkännandena för försäljning av de respektive peritonealdialysvätskorna avgavs av kommittén i april 2011. Motsvarande beslut från kommissionen fattades den 12 maj 2011. Ett andra yttrande avgavs i maj 2011 där man rekommenderade att anläggningen i USA läggs till som ytterligare en produktionsanläggning. Motsvarande beslut från kommissionen fattades den 13 juli 2011.

CHMP anser att det nu är möjligt att avge ett tredje och slutligt yttrande i detta förfarande enligt artikel 31 om problemen vid Castlebar-anläggningen.

Med hänvisning till resultaten utanför specifikationerna som man upptäckt i satser tillverkade inom ett område av produktionsanläggningen i Castlebar, genomfördes en undersökning för att utröna orsaken till problemet. Man fann inget protein och ingen biofilm när man monterade ner linjen, men däremot grampositiva och gramnegativa mikroorganismer. En kombination av faktorer kan ha spelat en roll i dessa fynd, t.ex. bristfälligt utformad utrustning, mekaniska fel på utrustningen (sprickor har upptäckts i en del behållare i de berörda linjerna), rutinerna för kontroll av mikroorganismer tillämpades inte rutinemässigt och inte i enlighet med senaste rön och man använde omoderna metoder för att kontrollera endotoxininnehållet samt hade otillräckliga rengörings- och hygienprogram. Förbättringar av den berörda linjen föreslogs för att förhindra framtida problem med kontaminering av biofilm eller mikroorganismer. Ny utrustning med modern design installerades för att minska områden där vatten eller vätskor skulle kunna ansamlas. Moderna och snabba metoder för mikroorganismanalyser ska tillämpas i anläggningen på utgångsmaterial, hjälpämnen och den färdiga produkten för att minska variationerna, förbättra omloppstiden och förbättra informationens kvalitet. En känsligare metod för endotoxintestning ska införas och gränsvärdena för detektering kommer att sänkas för både den färdiga produkten och hjälpämnena. Detta borde möjliggöra tidig upptäckt av låga endotoxinnivåer och trendanalys som skulle ge en tidig säkerhetsvarning. Rengörings- och hygienåtgärder sågs också över och införandet och lämpligheten av alla dessa förbättringar ska granskas av tillsynsmyndigheten genom inspektioner innan någon vätska som tillverkats i dessa linjer får släppas ut på marknaden. När denna process är avslutad ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in ändringar till de nationella behöriga myndigheterna för uppdatering av godkännandena för försäljning av de berörda dialysvätskorna. Efter godkännande ska en 12 månader lång övervakningsperiod genomföras. Det kommer att bli en intensiv övervakningsperiod för att fastställa att anläggningen håller godtagbar standard. Alla ändringar av processer, frekvenser och

gränsvärden som följer av utvärderingen ska också inlämnas till de nationella behöriga myndigheterna genom lämpliga regleringsförfaranden.

Grundat på de föreslagna åtgärderna ansåg CHMP att korrigerande åtgärder vidtas, vilka kommer att omfattas av fortsatt övervakning. CHMP kräver att Castlebaranläggningen ska inspekteras senast den 31 december 2011 och att resultatet av inspektionen ska meddelas nationella behöriga myndigheter.

Med tanke på den globala betydelsen av resultaten vid Castlebar och de föreslagna förbättringarna vid denna produktionsanläggning, bör globala korrigerande och förebyggande åtgärder upprättas och användas för granskning av andra anläggningar där dialysvätskor tillverkas, även anläggningar som har godkänts inom ramen för detta förfarande när det första och andra yttrandet avgavs. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en ändringshanteringsplan för de korrigerande och förebyggande åtgärderna, vilken godkändes av CHMP. Resultatet av de globala korrigerande och förebyggande åtgärderna ska översändas till de nationella behöriga myndigheterna och alla ändringar som anses nödvändiga ska vidtas genom lämpliga ändringshanteringsprotokoll och i lämpliga fall efterföljande regleringsförfaranden på nationell nivå.

Förutom programmet för kvalitetsförbättring tog man fram stegvisa åtgärder för att säkerställa framtida leveranser. Man enades om en plan för underhåll av befintliga tillverkningsanläggningar, registrering av ytterligare anläggningar i Italien och Storbritannien, utbyggnad av olika anläggningar för att öka kapaciteten och beredskap för tillräckliga alternativa leverantörer/lager av utgångsmaterial. Innehavaren av godkännande för försäljning ska inom överenskomna tidsgränser till behöriga nationella myndigheter inlämna ändringar för en mer diversifierad försörjning av dialysvätskor.

Under förfarandet enligt artikel 31 infördes flera åtgärder för att övervaka risken för utveckling av aseptisk peritonit, vilket är den största risken med användning av dialysvätskor som tillverkats vid den berörda tillverkningslinjen i Castlebar. Veckorapporter om läkemedelsbiverkningar och signaler från olika satsar infördes, och en sats återkallades om en signal avgavs för denna. Denna förstärkta säkerhetsövervakning tillämpades på produkter som levererades till Europa från de alternativa anläggningarna. Man noterade att risken för aseptisk peritonit ökade om en patient använde en eller flera påverkade påsar från en sats eller satsar som innehöll förhöjda nivåer av endotoxin. Efter utbytet av produkter från Castlebar, som till största delen avslutats i april 2011, har en minskning av antalet rapporterade fall av aseptisk peritonit observerats. Efter kontinuerlig granskning till och med september 2011 anser CHMP nu att man kan upphöra med veckorapporterna och att innehavaren av godkännande för försäljning snarast ska informera lämpliga nationella behöriga myndigheter om sådana uppgifter som tyder på en signal om läkemedelsbiverkning av de dialysvätskor som finns på marknaden.

I produktinformationen för dialysvätskor anges risken för peritonit. Som en ytterligare åtgärd har en konsoliderad riskhanteringsplan, som specifikt gäller den återupptagna försäljningen av dialysvätskorna från de endotoxinpåverkade Castlebar-linjerna, lämnats in. Veckorapporter kommer att återinföras under åtta veckor, åtföljt av fyra månadsrapporter, när vätskor från Castlebarfabrikens nya tillverkningslinjer börjar produceras. Andra förstärkta säkerhetsåtgärder är den kliniska revisionen där man kommer att samla in data om antalet peritonitfall i EU samt en observationsstudie för att bedöma svårighetsgraden av peritonitepisoderna (inklusive dödlig utgång) och inverkan på det kliniska resultatet på lång sikt. Ytterligare riskminimerande åtgärder inriktas på rapportering av satsnummer, direktmeddelanden till sjukvårdspersonal och ett frågeformulär om biverkningar samt åtgärder för att minimera kvalitetsriskerna. CHMP godkände de föreslagna studierna. Innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in relevanta uppgifter till nationella behöriga myndigheter för granskning, i enlighet med de överenskomna milstolparna för utvärdering och rapportering som beskrivs i riskhanteringsplanen.

För fullständighetens skull ansåg CHMP att en säkerhetsinspektion bör genomföras. Fokus bör läggas vid att meddelanden om säkerhetssignaler till sjukvårdspersonal och behöriga myndigheter sker i god tid, och att de system som införts på ett korrekt och enhetligt sätt samlar in säkerhetsinformation och översänder denna till nätverken för läkemedelstillsyn.

Med hänsyn till ovanstående anser kommittén att nytta-riskförhållandet för dialysvätskor från Baxter tillverkade vid Castlebar under granskning genom detta förfarande är positivt under normala användningsförhållanden. Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning, förutsatt att villkoren i bilaga III är uppfyllda.

Skäl till ändring av godkännandena för försäljning

Av nedanstående skäl anser CHMP att nytta-riskförhållandet för dialysvätskor från Baxterkoncernen och närstående bolag tillverkade vid Castlebaranläggningen (se bilaga I) är positivt och rekommenderar därför att villkoren för godkännande för försäljning ändras av följande skäl och under förutsättning att villkoren i bilaga III är uppfyllda.

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för dialysvätskor från Baxterkoncernen och närstående bolag, tillverkade vid Castlebar (se bilaga I).
- Kommittén beaktade samtliga data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, såväl skriftliga data som muntliga förklaringar, inklusive utredningsrapporten avseende orsaken till problemet, och drog slutsatsen att innehavaren av godkännande för försäljning har genomfört en omfattande utredning av orsaken till att endotoxinvärdena i dialysvätskor som tillverkats vid några linjer i Castlebaranläggningen låg utanför specifikationerna. Utredningen visar att en kombination av faktorer har bidragit till detta.
- Kommittén anser att viktiga förbättringar har införts, såsom ombyggnad av de berörda linjerna, införande av moderna och snabba mikrobiologiska analysmetoder för utgångsmaterial, hjälpämnen och färdig produkt som genomförs på plats, och en känsligare metod för endotoxintestning, med snävrare gränsvärden för detektering i både färdig produkt och hjälpämnen. Rengörings- och hygienåtgärder sågs också över och införande och lämplighet av alla dessa förbättringar ska granskas av tillsynsmyndigheten genom inspektioner på Castlebaranläggningen. Dialysvätskor som tillverkats vid de berörda linjerna släpps inte ut på marknaden förrän resultatet av denna inspektion är klar. Innehavaren av godkännande för försäljning ska även lämna in lämpliga ändringar till nationella behöriga myndigheter för att uppdatera godkännandena för försäljning av dialysvätskorna, i enlighet med överenskomna ändringshanteringsplaner.
- Kommittén anser att införandet av en 12 månaders övervakningsperiod, efter tillsynsmyndighetens godkännande av Castlebarfabriken, är lämplig. Denna period med intensiv övervakning kommer att ge ytterligare garantier för att anläggningen håller godtagbar standard. Om man under denna övervakningsperiod finner att ändringar av processer, frekvenser eller gränsvärden behöver göras ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in lämpliga ändringar till de nationella behöriga myndigheterna för uppdatering av godkännandena för försäljning av de berörda dialysvätskorna.
- Kommittén godkände ändringshanteringsplanen för de globala korrigerande och förebyggande åtgärderna vid Castlebar. Innehavaren av godkännande för försäljning ska använda denna för att förhindra endotoxinkontaminering vid andra anläggningar som tillverkar dialysvätskor för Europamarknaden och därvid tillämpa alla nya lärdomar. Medlemsstaterna ska säkerställa att åtgärder införs i enlighet med de globala korrigerande och förebyggande åtgärderna vid inspektion av anläggningarna inom deras territorier. Särskild omsorg bör ägnas åt att garantera enhetlighet.
- Kommittén anser att den framtida leveransplanen som inlämnats av innehavaren av godkännande för försäljning är tillfredsställande. Innehavaren av godkännande för försäljnings underhållsplan för de befintliga tillverkningsanläggningarna, registrering av ytterligare anläggningar och utbyggnad av tillverkningskapacitet för övriga är godtagbar. Beredskapsplanen för tillräckliga volymer, alternativa leverantörer och lager av utgångsmaterial godkändes. Innehavaren av godkännande för försäljning ska uppdatera de befintliga godkännandena för försäljning och lämna in ändringar till nationella behöriga myndigheter i enlighet med den överenskomna ändringshanteringsplanen.
- Kommittén kräver att innehavaren av godkännande för försäljning genomför de överenskomna epidemiologiska studierna, den kliniska revisionen och observationsstudien, samt övriga åtgärder som anges i riskhanteringsplanen.
- Slutligen anser kommittén att en säkerhetsinspektion ska genomföras för fullständighetens skull och för att säkerställa att meddelanden om säkerhetssignaler till sjukvårdspersonal och behöriga myndigheter är adekvata, och att de system som införts för att samla in säkerhetsinformation och översända denna till nätverken för läkemedelstillsyn tillämpas på ett korrekt och enhetligt sätt.