

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for tilføjelsen af tre produktionssteder til markedsføringstilladelse og ændring af produktresuméerne og indlægssedlerne fremlagt af EMA**

## Videnskabelige konklusioner

### **Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af medtagelsen af yderligere produktionssteder i de eksisterende tilladelser for dialysevæsker (Dianeal, Extraneal og Nutrineal) fremstillet af Baxter-koncernen og tilknyttede virksomheder (se bilag I)**

Europa-Kommissionen indledte en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, efter rapporterne om resultater uden for specifikationsområdet for endotoksiner i dialysevæsker fremstillet i Castlebar af Baxter-koncernen og tilknyttede virksomheder. Navnlig peritonealdialysevæskerne (PD) Dianeal, Extraneal og Nutrineal blev berørt af denne procedure.

I betragtning af disse lægemidlers vigtighed var det nødvendigt at gøre uberørte batcher af PD-væsker tilgængelige for patienter i hele EU hurtigst muligt, og derfor ledte man efter alternativer. I betragtning af de alvorlige forsyningsbegrænsninger for Dianeal, Extraneal og Nutrineal samt risikoen ved at lade patienter skifte til alternative PD-løsninger eller -behandlinger var CHMP af den opfattelse, at man burde prioritere brugen af tilsvarende lægemidler fremstillet af Baxter på andre produktionssteder uden for EØS (Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde). Disse dialysevæsker blev således importeret fra Canada, Singapore, Tyrkiet og USA. For at imødekomme efterspørgslen blev den hidtil usete import af PD-væsker fra Canada, Tyrkiet og USA forøget. Produktionsanlægget i Singapore blev kun anvendt én gang og blev ikke længere betragtet som et alternativ.

I betragtning af sandsynligheden af længerevarende brug af store mængder ikke-godkendte (importerede) PD-væsker på EU's marked og for at sikre en fortsat levering af godkendte lægemidler til EU blev de nødvendige datapakker til støtte for medtagelsen af yderligere produktionssteder fremskyndet med den igangværende indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31.

De tilgængelige data til støtte for medtagelsen af de produktionssteder, som lægemidlerne i øjeblikket importeres fra (Canada, Tyrkiet og USA), i de eksisterende marketingstilladelser for PD-væsker blev fremlagt. De nødvendige datapakker til støtte for medtagelsen af et yderligere produktionssted i Europa (Polen), som forventes snart at blive fuldt operationelt, blev ligeledes fremskyndet. I lyset af den nuværende usikkerhed omkring hovedårsagen og den kommende genoptagelse af levering fra Castlebar tog tilføjelsen af produktionssteder i markedsføringstilladelserne sigte på at afhjælpe kommende leveringsproblemer for PD-væsker i Europa ved at sikre, at der er tilstrækkeligt med PD-væsker tilgængelige.

CHMP gennemgik alle de tilgængelige data for hvert af de fire pågældende produktionssteder. På dette stadium af vurderingsproceduren i henhold til artikel 31 er der tilstrækkelige data tilgængelige til at anbefale en ændring af markedsføringstilladelserne, der består i medtagelsen af Canada, Polen og Tyrkiet som yderligere produktionssteder, eftersom der ikke blev identificeret nogen større kvalitetsproblemer på disse produktionssteder. Som det er nu, er den tilgængelige information om USA-produktionsstedet utilstrækkelig til at konkludere, at det skal medtages. Det afhænger af resultatet af en nylig inspektion, der blev foretaget på dette produktionssted. Desuden kan udtalelsen om Castlebar-produktionsstedet endnu ikke færdiggøres på nuværende tidspunkt, eftersom der stadig er spørgsmål, som indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har løst.

Gennemgangen af de problemer, der blev identificeret i Castlebar, og afbrydelsen af leveringerne fra dette produktionssted gjorde det nødvendigt at godkende yderligere produktionssteder for at sikre leveringerne af PD-væsker i Europa. Idet alle data til afslutningen af den igangværende vurderingsprocedure i henhold til artikel 31 ikke er tilgængelige, er der blevet anvendt en trinvis tilgang til vurderingen, som har ført til, at CHMP har vedtaget de følgende udtalelser.

Med forbehold af den igangværende procedure i henhold til artikel 31 er CHMP af den opfattelse, at der er tilstrækkeligt med information tilgængelig til at afgive den første udtalelse i denne procedure i henhold til artikel 31, hvor det anbefales, at produktionsstederne i Canada, Polen og Tyrkiet medtages

i de eksisterende markedsføringstilladelser for PD-væsker på de betingelser, der fremgår af bilag IV. Samlet set skal der tages højde for følgende:

- Alle lægemiddelstoffer skal støttes af master files eller passende data om de aktive stoffer og være i overensstemmelse med kravene i Den Europæiske Farmakopé.
- Alle udgangsmaterialer (herunder hjælpestoffer) skal være genstand for en tilfredsstillende rutinekontrol af mikrobiel kontaminering og, medmindre andet er begrundet, test for endotoksin.
- Vand til injektionsvæsker og andre hjælpestoffer skal være i fuldstændig overensstemmelse med kravene i Den Europæiske Farmakopé, hvis relevant.
- De aktuelle minimumsstandarder for kritiske procesparametre og begrænsninger for f.eks. terminalsterilisering skal evalueres og forbedres i overensstemmelse med proceskapaciteter og bedste praksis. Terminalsterilisering skal udtrykkes som en minimumseksponeeringstid for en minimumstemperatur i henhold til Den Europæiske Farmakopé og skal harmoniseres på alle berørte produktionssteder. Følgelig skal specifikationerne for de fyldte beholderes mikrobielle belastning ligeledes harmoniseres. Sterilisationsprocessen skal valideres på ny ved hjælp af biologiske indikatorer i henhold til Den Europæiske Farmakopé.

En standarderklæring fra en sagkyndig person skal gælde for alle lægemidler, der frigives på betingelserne i EU-markedsføringstilladelser. De sagkyndige personer skal navnlig erklære, at de aktive stoffer fremstilles i overensstemmelse med EU's krav til god fremstillingspraksis (GMP).

Mens man afventer afslutningen på den igangværende procedure i henhold til artikel 31, forventes det, at indehaveren af markedsføringstilladelsen implementerer den viden, man har fået fra fundene i Castlebar, på alle sine produktionssteder for at garantere en sikker lægemiddelforsyning. Der skal således indføres en mere følsom kinetisk, turbidimetrisk LAL-metode (limulus amøbocyt lysat) til test for endotoksin, og den fuldstændige beskrivelse af fremstillingsprocesserne for alle produktionssteder skal indsendes igen sammen med en kritisk gennemgang. Der kan kræves yderligere foranstaltninger efterfølgende for disse produktionssteder, men de kan ikke identificeres, så længe den igangværende procedure i henhold til artikel 31 ikke er afsluttet.

CHMP anser det for at være af yderste vigtighed at sørge for en koordineret gennemgang af de betingelser, der nu er identificeret for produktionsstederne i Canada, Polen og Tyrkiet. Der har eksisteret en harmoniseret europæisk tilgang til leveringen, siden problemet blev identificeret i Castlebar, og proceduren i henhold til artikel 31 fortsætter, indtil de udestående spørgsmål er blevet løst. Nærværende udtalelse er den første i en række sammenhængende udtalelser, som efterfølgende kan resultere i et krav om yderligere foranstaltninger for de produktionssteder, der er genstand for denne udtalelse. CHMP's koordinerede gennemgang af betingelserne vil muliggøre hensigtsmæssige, harmoniske justeringer med en minimal indvirkning på leveringen af PD-væsker til EU's marked.

## **Begrundelser for tilføjelsen af tre produktionssteder til markedsføringstilladelse og ændring af produktresuméerne og indlægssedlerne**

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for dialysevæsker fremstillet i Castlebar af Baxter-koncernen og tilknyttede virksomheder.
- Gennemgangen af de problemer, der blev identificeret i Castlebar, er endnu ikke afsluttet, og der frigives ikke peritonealdialysevæsker fra dette produktionsanlæg, som er hovedindehaveren af markedsføringstilladelsens leverandør i Europa.
- Det var nødvendigt at gøre uberørte batcher af peritonealdialysevæsker tilgængelige for patienter i hele EU hurtigst muligt, og derfor prioriterede man andre PD-væsker fremstillet af Baxter på andre produktionssteder uden for EØS (Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde).
- CHMP er af den opfattelse, at der er tilstrækkelige kvalitetsdata tilgængelige til at anbefale medtagelsen af produktionssteder i Canada, Polen og Tyrkiet i de eksisterende markedsføringstilladelser for peritonealdialysevæsker.

anbefaler CHMP ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse, hvad angår tilføjelsen af tre produktionssteder (Canada, Polen og Tyrkiet), og for hvilke de relevante ændringer af punkterne i produktresuméerne og indlægssedlerne fremgår af bilag III for dialysevæsker fremstillet af Baxter-koncernen og tilknyttede virksomheder (se bilag I). De betingelser, der berører markedsføringstilladelse, fremgår af udtalelsens bilag IV.