

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi dell'aggiunta di tre siti di produzione alle autorizzazioni all'immissione in commercio e della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei foglietti illustrativi presentati dall'EMA**

## Conclusioni scientifiche

### **Sintesi generale della valutazione scientifica sull'inclusione di un sito aggiuntivo nelle licenze esistenti di soluzioni per dialisi (Dianeal PD4 ed Extraneal) del gruppo Baxter e società consociate** (cfr. allegato I)

La Commissione europea (CE) ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, a seguito del rilevamento di risultati al di fuori delle specifiche relativi a endotossine presenti in soluzioni per dialisi del gruppo Baxter e società consociate, prodotte presso lo stabilimento di Castlebar.

Questa procedura ha interessato in particolare i prodotti per dialisi peritoneale (PD) Dianeal, Extraneal e Nutrineal. Tenuto conto dell'importanza cruciale di questi medicinali, era necessario rendere disponibili lotti non contaminati di soluzioni PD per i pazienti all'interno dell'Unione europea nel lasso di tempo più breve possibile e sono state pertanto cercate alternative. In considerazione delle forti limitazioni di fornitura di Dianeal, Extraneal e Nutrineal e del rischio che poteva comportare il passaggio dei pazienti a soluzioni PD o a terapie alternative, il CHMP ha ritenuto che si dovesse dare la priorità all'uso di prodotti comparabili fabbricati dalla Baxter presso siti di produzione alternativi all'esterno del SEE (Spazio economico europeo). Queste soluzioni per dialisi sono state dunque importate dal Canada, da Singapore, dalla Turchia e dagli Stati Uniti. Per soddisfare la domanda di fornitura, si è verificato un aumento dell'importazione di soluzioni PD dal Canada, dalla Turchia e dagli Stati Uniti senza precedenti. L'impianto di produzione di Singapore è stato usato solo una volta e non è più annoverato tra le alternative.

Considerato il probabile uso prolungato di grandi quantitativi di soluzioni PD senza licenza (importate) all'interno del mercato dell'UE, e per garantire la fornitura continua di medicinali provvisti di licenza nell'UE, sono stati trasmessi, nell'ambito della procedura di deferimento in corso ai sensi dell'articolo 31, i pacchetti informativi necessari a sostegno dell'inclusione di siti di produzione aggiuntivi. Sono stati presentati i dati disponibili a sostegno dell'inclusione di siti dai quali i prodotti vengono attualmente importati (Canada, Turchia e Stati Uniti) nelle autorizzazioni all'immissione in commercio di soluzioni PD esistenti. Sono stati inoltre trasmessi i pacchetti informativi necessari a sostegno dell'inclusione di un sito di produzione aggiuntivo in Europa (Polonia) che si prevede diventi presto pienamente operativo. Alla luce dell'incertezza attuale circa la causa originaria e il futuro reinserimento della fornitura proveniente dallo stabilimento di Castlebar, l'aggiunta di siti di produzione alle autorizzazioni all'immissione in commercio era volta a evitare che in Europa si verificassero futuri problemi di fornitura di soluzioni PD, garantendo la disponibilità di quantitativi sufficienti di tali soluzioni.

Il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili relativi a ciascuno dei siti interessati. Nell'aprile del 2011 il Comitato ha ritenuto che fossero disponibili informazioni sufficienti per emettere un primo parere per la presente procedura ex articolo 31, con cui si raccomandava l'aggiunta dei siti di produzione in Canada, Polonia e Turchia alle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti delle soluzioni PD. La corrispondente decisione della Commissione è stata emanata il 12 maggio 2011.

In questa fase della procedura ai sensi dell'articolo 31 sono disponibili dati sufficienti per raccomandare la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio che prevede l'inclusione del sito di produzione situato negli Stati Uniti quale sito di produzione aggiuntivo, dato che non sono stati individuati problemi significativi in termini di qualità. Il parere sul sito di Castlebar non può essere reso definitivo in questa fase dato che rimangono alcuni problemi che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve risolvere.

L'esame dei problemi individuati a Castlebar, con l'interruzione della fornitura dei prodotti provenienti da questo sito, ha reso necessaria l'autorizzazione di siti di produzione aggiuntivi per garantire la fornitura di soluzioni PD in Europa. Anche se non sono disponibili tutti i dati per portare a termine la procedura in corso ai sensi dell'articolo 31, si segue un approccio di valutazione graduale, che porta alla successiva adozione di pareri da parte del CHMP.

Di conseguenza, fatta salva la procedura in corso ai sensi dell'articolo 31, il CHMP ritiene che siano disponibili informazioni sufficienti per emettere un secondo parere relativo a questa procedura ai sensi dell'articolo 31 per raccomandare l'aggiunta del sito di produzione negli Stati Uniti alle pertinenti autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni PD, subordinatamente alle condizioni stabilite nell'allegato IV. Nel complesso, è necessario tenere in considerazione quanto segue:

- tutte le sostanze presenti nel farmaco devono essere supportate da master file della sostanza attiva o da dati adeguati ed essere conformi alle prescrizioni della farmacopea europea.

- tutti i materiali di partenza (compresi gli eccipienti) devono essere sottoposti a controlli regolari soddisfacenti per quanto riguarda la contaminazione microbica e, a meno che non sia giustificato, a test sulle endotossine.

- acqua per iniezioni e altri eccipienti devono essere pienamente conformi alle prescrizioni monografiche della farmacopea europea, ove applicabile.

- gli attuali standard minimi relativi a parametri di processo e limiti critici, per esempio per la sterilizzazione terminale, devono essere rivisti e migliorati, conformemente alle capacità di processo e alle migliori prassi. La sterilizzazione terminale deve essere espressa come tempo minimo di esposizione a una temperatura minima secondo la farmacopea europea e deve essere armonizzata presso tutti i siti interessati. Di conseguenza, è necessario armonizzare anche le specifiche relative alla carica batterica dei contenitori riempiti.

Il processo di sterilizzazione deve essere ri-validato usando gli indicatori biologici previsti dalla farmacopea europea.

L'emissione di QP standard deve essere applicata a tutti i prodotti immessi sul mercato secondo i termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dell'UE. In particolare, è necessario il rispetto delle QP che prevedono che i principi attivi siano fabbricati secondo le prescrizioni di buona pratica di fabbricazione dell'UE.

In attesa della conclusione della procedura in corso ai sensi dell'articolo 31, si prevede che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio applichi presso tutti i propri siti gli insegnamenti tratti da quanto scoperto a Castlebar, per garantire la fornitura di un prodotto sicuro. È necessario introdurre un metodo del lisato degli amebociti del limulus (LAL) turbidimetrico cinetico più sensibile per condurre test sulle endotossine e presentare nuovamente l'intera descrizione dei processi di produzione di tutti i siti con la relativa revisione critica. Successivamente possono essere richieste misure aggiuntive per questi siti, ma in attesa della conclusione della procedura in corso ai sensi dell'articolo 31, queste non possono essere individuate.

Il CHMP giudica di estrema importanza mantenere il coordinamento della revisione delle condizioni attualmente identificate per il sito negli Stati Uniti. Un approccio europeo armonizzato alla fornitura è stato applicato a partire dall'identificazione dei problemi di Castlebar, e la procedura ai sensi dell'articolo 31 prosegue in attesa di una risoluzione dei problemi in sospeso. Il presente parere rappresenta il secondo di una serie di pareri collegati, che possono portare successivamente alla richiesta di misure aggiuntive per il sito che costituisce l'oggetto del presente parere. La revisione coordinata delle condizioni da parte del CHMP consentirà l'applicazione di modifiche armoniose adeguate con un impatto minimo sulla fornitura di soluzioni PD nel mercato dell'UE.

### **Motivi dell'aggiunta di tre siti di produzione alle autorizzazioni all'immissione in commercio e della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei foglietti illustrativi**

Considerato che

- il CHMP ha preso in esame il deferimento richiesto ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, come modificata, per soluzioni per dialisi del gruppo Baxter e società consociate, prodotte presso lo stabilimento di Castlebar;
- l'esame dei problemi identificati a Castlebar è in corso, e soluzioni per dialisi peritoneale provenienti da questo stabilimento di produzione, che è il principale fornitore del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa, non vengono attualmente immesse sul mercato;
- poiché si è reso necessario rendere disponibili ai pazienti nell'Unione europea lotti non contaminati di soluzioni per dialisi peritoneale nel lasso di tempo più breve possibile, è stata data la priorità a soluzioni PD alternative prodotte da Baxter presso siti di produzione alternativi all'esterno del SEE (Spazio economico europeo);
- il CHMP ritiene che siano disponibili dati sulla qualità sufficienti per raccomandare l'inclusione del sito di produzione negli Stati Uniti nelle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti delle soluzioni per dialisi peritoneale, se del caso.

il CHMP raccomanda la modifica dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio in relazione all'aggiunta del sito di produzione negli Stati Uniti, le cui modifiche pertinenti delle sezioni dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei foglietti illustrativi sono definite nell'allegato III per soluzioni per dialisi del gruppo Baxter e società consociate (cfr. allegato I), prodotte presso lo stabilimento di Castlebar. Le condizioni riguardanti le autorizzazioni all'immissione in commercio sono definite nell'allegato IV del parere.