

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy dodania ośrodka wytwarzania do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz wprowadzenia zmiany do charakterystyk produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawione przez EMA**

## Wnioski naukowe

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej włączenia dodatkowego ośrodka do istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworów do dializy (Dianeal PD4 i Extraneal) grupy firm Baxter i firm z nią związanych (patrz aneks I)**

Procedura arbitrażu na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami została zapoczątkowana przez Komisję Europejską po zgłoszeniach wyników niespełniających wymogów specyfikacji w odniesieniu do endotoksyn w roztworach do dializy grupy Baxter i firm z nią związanych, wytwarzanych w Castlebar.

W szczególności procedura dotyczyła roztworów do dializy otrzewnowej Dianeal, Extraneal i Nutrineal. Z uwagi na kluczowe znaczenie tych produktów leczniczych i zaistniałą potrzebę zapewnienia dostępności niezmiennych roztworów do dializy otrzewnowej w najkrótszym możliwym czasie pacjentom w całej Unii Europejskiej, poszukiwano alternatywnych produktów leczniczych. W świetle poważnych ograniczeń w dostawach produktów Dianeal, Extraneal i Nutrineal oraz ryzyka związanego ze zmianą roztworów do dializy otrzewnowej lub zmianą sposobu leczenia, CHMP uznał, że w pierwszej kolejności należało wykorzystać porównywalne produkty wytwarzane przez firmę Baxter w innych ośrodkach usytuowanych poza Europejskim Obszarem Gospodarczym (EOG). Rozpoczęto więc import roztworów do dializy z Kanady, Singapuru, Stanów Zjednoczonych i Turcji. Aby zaspokoić popyt, zwiększono ten bezprecedensowy import roztworów do dializy otrzewnowej z Kanady, Stanów Zjednoczonych i Turcji. Ośrodek wytwarzania w Singapurze został wykorzystany tylko raz i nie był więcej brany pod uwagę.

Z uwagi na prawdopodobieństwo przedłużonego stosowania dużych ilości niezatwierdzonych (importowanych) roztworów do dializy otrzewnowej na rynku UE oraz w celu zapewnienia ciągłych dostaw zatwierdzonych produktów leczniczych do UE, w trybie przyspieszonym zgromadzono niezbędne zestawy danych na poparcie włączenia dodatkowych ośrodków wytwarzania w ramach trwającej procedury arbitrażu na mocy art. 31.

Przedstawiono dostępne dane na poparcie włączenia ośrodków, z których produkty lecznicze są obecnie importowane (Kanada, Stany Zjednoczone i Turcja) do istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworów do dializy otrzewnowej. W przyspieszonym trybie złożono także niezbędne zestawy danych na poparcie dodania jeszcze jednego ośrodka wytwarzania zlokalizowanego w Europie (w Polsce), który wkrótce ma być w pełni operacyjny. W świetle aktualnie istniejącej niepewności co do głównej przyczyny i przywrócenia dostaw z Castlebar w przyszłości dodanie ośrodków wytwarzania do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu miałoby na celu uniknięcie przyszłych problemów w dostawach roztworów do dializy otrzewnowej w Europie poprzez dopilnowanie, aby dostępna była wystarczająca ilość roztworów do dializy otrzewnowej.

CHMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dla każdego z proponowanych ośrodków wytwarzania. W kwietniu 2011 r. Komitet uznał, że dostępne informacje są wystarczające, aby wydać pierwszą opinię w ramach procedury na mocy art. 31, w której zaleca się dodanie ośrodków wytwarzania w Kanadzie, Polsce i Turcji do istniejących pozwoleń na dopuszczenie roztworów do dializy otrzewnowej do obrotu. Komisja wydała odnośną decyzję w dniu 12 maja 2011 r.

Na tym etapie procedury na mocy art. 31 dostępne są wystarczające dane, aby zalecić zmianę w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu polegającą na dodaniu ośrodka w Stanach Zjednoczonych jako dodatkowego ośrodka wytwarzania, ponieważ nie wykryto żadnych poważnych problemów dotyczących jakości. Na tym etapie nie można sfinalizować opinii dotyczącej ośrodka w Castlebar, ponieważ nadal pozostają pewne kwestie do rozwiązania przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Ocena problemów wykrytych w Castlebar i przerwanie dostaw z tego ośrodka doprowadziły do potrzeby zatwierdzenia dodatkowych ośrodków wytwarzania w celu zapewnienia dostawy roztworów do dializy otrzewnowej w Europie. Z uwagi na brak wszystkich danych niezbędnych do zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31, przyjęto strategię stopniowych ocen, w wyniku których wydawane są kolejne opinie CHMP.

Zatem bez względu na wynik obecnie trwającej procedury na mocy art. 31 CHMP uznał, że istniejące dane są wystarczające do wydania drugiej opinii w tej procedurze na mocy art. 31, zalecającej dodanie ośrodka wytwarzania w Stanach Zjednoczonych do właściwych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworów do dializy otrzewnowej, zgodnie z warunkami wymienionymi w aneksie IV. Ogólnie rzecz biorąc, należy wziąć pod uwagę następujące kwestie:

- Wszystkie substancje lecznicze powinny być poparte dokumentacją DMF (ang. drug master file) dla substancji czynnej lub odpowiednimi danymi i spełniać wymogi Farmakopei Europejskiej.

- Wszystkie materiały wyjściowe (w tym substancje pomocnicze) powinny zostać poddane należytej rutynowej kontroli pod kątem zanieczyszczeń drobnoustrojami i, w uzasadnionych przypadkach, badaniom na zawartość endotoksyn.

- Woda do wstrzykiwań oraz inne substancje pomocnicze powinny spełniać wszystkie wymagania monografii Farmakopei Europejskiej, jeśli dotyczy.

- Należy ocenić i poprawić, zgodnie z możliwościami danego procesu i najlepszą praktyką, aktualne minimalne standardy i zakresy dla kluczowych parametrów i zakresów tego procesu, np. sterylizacji końcowej. Sterylizacja końcowa musi być wyrażona jako czas minimalnej ekspozycji na minimalną temperaturę zgodnie z Farmakopeą Europejską i należy ujednoczyć ten proces we wszystkich przedmiotowych ośrodkach wytwarzania. W związku z tym należy również ujednoczyć specyfikacje dotyczące obciążenia biologicznego wypełnionych zbiorników.

Należy ponownie zatwierdzić proces sterylizacji z zastosowaniem wskaźników biologicznych zgodnie z Farmakopeą Europejską.

Standardowa deklaracja osoby wykwalifikowanej dotycząca uwalniania produktu powinna dotyczyć wszystkich produktów uwalnianych na podstawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE. W szczególności osoby wykwalifikowane muszą być przekonane, że substancje czynne są wytwarzane zgodnie z unijnymi wymogami w zakresie dobrej praktyki wytwarzania (ang. Good Manufacturing Practice, GMP).

Do czasu zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31 oczekuje się, że podmiot odpowiedzialny, w celu zapewnienia dostarczania bezpiecznego produktu, we wszystkich swoich ośrodkach wytwarzania zastosuje wnioski z doświadczeń nabytych w Castlebar. Należy więc wprowadzić bardziej czułą metodę kinetyczno-turbidymetryczną z użyciem lisztu amebocytów skrzypłocza (test LAL) do badań na obecność endotoksyn i ponownie przedstawić pełny opis procesu wytwarzania dla wszystkich ośrodków wraz z jego oceną krytyczną. W dalszej kolejności konieczne może okazać się przedsięwzięcie dodatkowych środków we wszystkich przedmiotowych miejscach wytwarzania, jednak do czasu zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31 nie można ich zdefiniować.

CHMP uważa, że niezwykle ważne jest zachowanie koordynacji podczas oceny obecnych warunków wytwarzania w ośrodku w Stanach Zjednoczonych. Od momentu wykrycia problemu w Castlebar wdrożono jednolite podejście europejskie do dostaw, i procedura na mocy art. 31 będzie trwać do czasu rozwiązania nierozstrzygniętych kwestii. Obecna opinia jest drugą z serii powiązanych ze sobą opinii, które w dalszej kolejności mogą doprowadzić do konieczności przedsięwzięcia dodatkowych środków w ośrodku będącym przedmiotem aktualnej opinii. Skoordinowany przegląd warunków wytwarzania prowadzony przez CHMP umożliwi jednolite przeprowadzenie odpowiednich zmian z minimalnym wpływem na dostawy roztworów do dializy otrzewnowej na rynkach UE.

### **Podstawy dodania dodatkowego ośrodka wytwarzania do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz wprowadzenia zmiany do charakterystyk produktu leczniczych i ulotek dla pacjenta**

Zważywszy, że:

- CHMP uznał procedurę arbitrażu na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, dotyczącą roztworów do dializy grupy Baxter i firm z nią związanych, wytwarzanych w Castlebar;
- obecnie trwa ocena problemów rozpoznanych w Castlebar i z tego ośrodka, który jest głównym dostawcą podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Europie, roztwory do dializy otrzewnowej nie są uwalniane;
- należało zapewnić dostępność niezmiennych serii roztworów do dializy otrzewnowej dla pacjentów w UE w możliwie najkrótszym czasie, dlatego w pierwszej kolejności wykorzystano alternatywne roztwory do dializy otrzewnowej wytwarzane przez firmę Baxter w innych ośrodkach usytuowanych poza Europejskim Obszarem Gospodarczym (EOG);
- CHMP uznał, że dostępne dane dotyczące jakości są wystarczające, aby zalecić włączenie ośrodka wytwarzania usytuowanego w Stanach Zjednoczonych do obecnie istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworów do dializy otrzewnowej, jeśli dotyczy;

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dotyczącej dodania ośrodka wytwarzania w Stanach Zjednoczonych, dla których odpowiednie zmiany w punktach charakterystyk produktu leczniczego i ulotkach dla pacjenta przedstawiono w aneksie III dla roztworów do dializy grupy Baxter i firm z nią związanych, wytwarzanych w Castlebar (patrz aneks I). Warunki dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zamieszczono w aneksie IV do tej opinii.