

ANNEXE I
LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LE DOSAGE DES
MEDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS/TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES

État membre de l'UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Autriche	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Belgique	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgique	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Danemark	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Danemark	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Finlande	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finlande	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
France	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale.	voie intrapéritonéale
Allemagne	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Allemagne	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale

Grèce	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Grèce	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Irlande	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Royaume-Uni	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Italie	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italie	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Luxembourg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgique	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Pays-Bas	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Pays-Bas	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Portugal	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale

Espagne	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Espagne	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Suède	Baxter AB Box 63 16494 Kista Suède	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale
Royaume-Uni	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Royaume-Uni	Extraneal	Icodextrine 7.5%	Solution pour dialyse péritonéale	voie intrapéritonéale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉES PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'EXTRANEAL

Introduction

Extraneal est une solution isotonique à 7,5 % d'icodextrine. Le produit contient également comme principes actifs du lactate de sodium, du chlorure de sodium, du chlorure de calcium et du chlorure de magnésium. Il se présente sous forme de solution stérile en poches de 1,5, 2,0 et 2,5 litres et il est destiné à la dialyse péritonéale.

Extraneal est recommandé en remplacement d'un seul échange de solution de glucose par jour, dans le cadre d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou d'une dialyse péritonéale automatisée (DPA), dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les patients ayant une perte d'ultrafiltration avec les solutions de glucose, car il permet de prolonger le traitement par DPCA chez ces patients.

Suite à l'augmentation du nombre de cas de péritonite aseptique (PA) signalés en 2002, puis en 2007, Baxter s'est engagé auprès de l'État membre de référence (EMR), le Royaume-Uni, à modifier l'autorisation de mise sur le marché afin d'inclure un test de recherche de peptidoglycanes dans les spécifications du produit. En conséquence, la demande de modification a été soumise pour mettre à jour les spécifications du produit fini en incluant le test de recherche de peptidoglycanes (PG). Auparavant, cette limite ne faisait pas partie des spécifications du produit fini.

Le Royaume-Uni en tant qu'EMR avait clairement souligné les limites associées à la méthode proposée, à savoir son manque de sensibilité l'empêchant de contrôler la teneur en PG dans le produit fini de façon significative, compte tenu du fait que la limite de PG proposée dans le produit fini était supérieure à la concentration de toxines observée dans le groupe de PA de 2007. Les Pays-Bas ont porté à l'attention du Royaume-Uni, vers la fin de la procédure, l'existence d'une version plus sensible de la méthode SLP (SLP-HS), qui permettrait de détecter des teneurs en PG à partir de 0,5 ng/ml dans le produit fini. De plus, les Pays-Bas ont demandé que le procédé de fabrication du principe actif (icodextrine) soit amélioré, afin de limiter une éventuelle contamination future par des peptidoglycanes et l'apparition associée d'une péritonite stérile. Les deux problèmes ont été considérés comme représentant des risques potentiels graves pour la santé publique et ont constitué les motifs du lancement de la saisine.

Les Pays-Bas n'ayant pas approuvé en date du 9 juillet 2009 le projet de décision de l'EMR, la procédure a été transmise au CHMP, conformément à l'article 6, paragraphe 12, et la procédure de saisine a commencé le 23 juillet 2009 avec l'adoption d'une liste de questions du CHMP auxquelles les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) devaient répondre.

Aspects de qualité

Les investigations ont révélé que la présence de taux élevés de peptidoglycanes (PG) dans des lots d'Extraneal était associée aux signalements de cas de péritonite aseptique. Tous les lots étaient à base d'icodextrine fournie par le même fabricant. Les peptidoglycanes provenaient de la dégradation de la paroi cellulaire de bactéries thermophiles Gram positives, couramment présentes dans la maltodextrine, un dérivé d'amidon de maïs utilisé comme matière première pour la fabrication de l'icodextrine.

La méthode d'analyse proposée pour déterminer la teneur en peptidoglycanes (PG) dans le produit fini utilisant la méthode Wako au plasma de larves de vers à soie (SLP, *Silk Worm Larvae Plasma*) a été évaluée. Il a été conclu que la méthode d'analyse ne permettait pas de détecter la teneur en PG de façon précise, exacte et cohérente et qu'elle ne supporte donc pas la limite proposée dans le produit fini. Un contrôle plus strict des PG dans le produit fini peut être obtenu en contrôlant le principe actif. Historiquement, la cause de péritonites induites par les PG a toujours été associée à un principe actif

contaminé. Des contrôles effectués sur le principe actif étaient donc susceptibles de limiter la survenue de péritonites et d'assurer un meilleur contrôle du produit fini. La modification visant à inclure une limite pour les PG dans le produit fini a été jugée bénéfique au vu de la possibilité d'une augmentation inattendue de la teneur en PG dans le produit fini.

La limite proposée par le demandeur était supérieure à la teneur en PG observée et considérée comme étant liée au groupe de PA de 2007; il y avait donc une preuve clinique que la limite proposée pour la spécification du produit fini était trop élevée. Il est devenu manifeste qu'une méthode analytique plus sensible est disponible, à savoir le test Wako haute sensibilité au plasma de larves de vers à soie ou méthode SLP-HS. Cette méthode permet de détecter des quantités plus faibles de PG (0,5 ng/ml) dans le produit fini. Le demandeur a donc été invité à fixer des limites acceptables pour les PG avec la méthode améliorée.

Baxter a accepté de fixer une limite de spécification plus stricte pour les PG dans le produit fini, en même temps qu'une limite plus faible de PG dans le principe actif, pour assurer aux patients des marges de sécurité appropriées. De plus, la nouvelle méthode SLP-HS sera mise en œuvre à partir de fin décembre 2009.

Étant donné les circonstances, la limite proposée pour les peptidoglycanes dans le principe actif a été considérée comme acceptable jusqu'à la fin de l'année. Elle correspond à la limite de quantification du test SLP actuel. On s'attend à ce que les teneurs en peptidoglycanes soient également contrôlées indirectement dans le médicament, dans la mesure où le principe actif semble actuellement être la seule source de cette contamination. Néanmoins, pour écarter une contamination par des PG provenant de sources autres que l'ingrédient pharmaceutique actif, les teneurs en peptidoglycanes doivent être contrôlées au niveau le plus faible possible également dans le médicament.

En outre, le TAMM s'est engagé à mettre en œuvre le test SLP-HS plus sensible à partir de la fin de l'année, afin de mieux contrôler la qualité du principe actif et du produit fini. Il devrait permettre d'atteindre une limite de peptidoglycanes dans le médicament qui est considérée comme suffisamment faible du point de vue pharmaco-chimique et toxicologique.

De plus, comme il a été impossible d'améliorer à court terme le procédé de fabrication du principe actif sur l'un des sites de fabrication actuellement approuvés, ce site sera retiré à la fin de l'année pour le marché européen et à l'échelle mondiale à la fin de l'année prochaine. Le problème a été résolu du point de vue pharmaco-chimique. Cependant, compte tenu de la diminution des risques établie par des mesures d'atténuation, le TAMM doit déployer tous les efforts possibles pour minimiser les problèmes de disponibilité. La non satisfaction de la demande des patients est inacceptable. Le TAMM doit faire tout son possible pour améliorer la production pour éviter une pénurie.

La conclusion générale est que la proposition de plan présentée par Baxter est acceptable. Le TAMM a accepté de mettre en œuvre le test plus sensible de façon opportune, a accepté de cesser d'utiliser le principe actif provenant du site de production où le procédé de fabrication n'a pas pu être amélioré.

Au moment où le CHMP a adopté son avis, il subsistait des problèmes mineurs de qualité non résolus, qui n'influent pas sur le rapport bénéfice/risque du produit. Le demandeur a fourni une lettre d'engagement pour la résolution de ces problèmes dans le cadre d'une mesure de suivi après adoption de l'avis, dans un délai convenu.

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE
D'UTILISATION**

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales, retenues pendant la procédure du groupe de Coordination.

ANNEXE IV

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence, devront s'assurer que les conditions suivantes, liées à des aspects qualitatifs, sont remplies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les délais spécifiés:

- les modifications visant à ajouter la nouvelle méthode SLP-HS ainsi que les limites au principe actif (API) et aux spécifications du produit fini seront soumises au plus tard fin décembre 2009;
- le site de fabrication de Roquette Frères pour le principe actif sera retiré des licences de l'UE via la procédure appropriée de modification en février 2010.