

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'ajout d'un site de fabrication aux autorisations de mise sur le marché et de la modification des résumés des caractéristiques du produit et des notices, présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de l'inclusion d'un site supplémentaire dans les autorisations existantes pour des solutions de dialyse (Dianeal PD4 et Extraneal) du groupe des sociétés Baxter et des sociétés associées (voir Annexe I)

Une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée a été engagée par la Commission européenne (CE) à la suite de rapports de résultats hors spécifications pour des endotoxines dans les solutions de dialyse du groupe des sociétés Baxter et des sociétés associées, produites à Castlebar.

Les solutions de dialyse péritonéale (DP) Dianeal, Extraneal et Nutrineal étaient notamment concernées par cette procédure. Compte tenu de la nature cruciale de ces médicaments, les lots non touchés de solution DP devaient être mis à la disposition des patients dans toute l'UE dans les délais les plus brefs possibles et il a donc fallu chercher des solutions de remplacement. Au vu des restrictions sévères d'approvisionnement en Dianeal, Extraneal et Nutrineal et du risque de devoir faire passer les patients à d'autres solutions DP ou à d'autres traitements, le CHMP a estimé qu'il fallait accorder la priorité à l'utilisation de médicaments comparables produits par Baxter sur d'autres sites de fabrication en dehors de l'EEE (Espace économique européen). Ces solutions de dialyse ont donc été importées du Canada, de Singapour, de Turquie et des États-Unis. Pour répondre aux demandes d'approvisionnement, l'importation sans précédent de solutions DP du Canada, de Turquie et des États-Unis a augmenté. L'usine de production de Singapour n'a été utilisée qu'une fois et n'a plus été considérée comme une solution de remplacement.

Étant donné la probabilité d'une utilisation prolongée de grandes quantités de solutions DP non autorisées (importées) sur le marché de l'UE, et afin d'assurer un approvisionnement continu de médicaments autorisés pour l'UE, la constitution des ensembles de données nécessaires pour justifier l'inclusion de sites de fabrication supplémentaires a été accélérée et achevée dans le courant de la procédure de saisine en cours au titre l'article 31.

Les données disponibles pour justifier l'inclusion des sites à partir desquels les médicaments sont actuellement importés (Canada, Turquie et États-Unis) dans les autorisations de mise sur le marché des solutions DP existantes ont été présentées. La constitution des ensembles de données nécessaires pour justifier l'inclusion d'un site de fabrication supplémentaire localisé en Europe (Pologne), qui doit devenir entièrement opérationnel sous peu, a également été accélérée. À la lumière de l'incertitude actuelle concernant la cause profonde du problème et du rétablissement futur de l'approvisionnement par le site de Castlebar, l'ajout de sites de fabrication dans les autorisations de mise sur le marché visait à atténuer les futurs problèmes d'approvisionnement en solutions DP en Europe, en assurant qu'une quantité suffisante de solutions DP sera disponible.

Le CHMP a examiné toutes les données disponibles pour chacun des sites concernés. En avril 2011, le comité a considéré que des données suffisantes étaient disponibles pour émettre un premier avis relatif à cette procédure de saisine formée au titre de l'article 31, recommandant l'ajout des sites de fabrication du Canada, de la Pologne et de la Turquie, dans les autorisations de mise sur le marché des solutions DP. La décision correspondante de la Commission a été publiée le 12 mai 2011.

À ce stade de la procédure au titre de l'article 31, des données suffisantes sont disponibles pour recommander la modification des autorisations de mise sur le marché consistant à inclure le site localisé aux États-Unis comme site de fabrication supplémentaire, dans la mesure où aucun problème majeur de qualité n'a été identifié. L'avis sur le site de Castlebar ne peut être finalisé à ce stade, car il reste des questions à résoudre par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

L'examen des problèmes identifiés à Castlebar, avec l'interruption de l'approvisionnement à partir de ce site, a conduit à la nécessité d'autoriser des sites de fabrication supplémentaires afin d'assurer l'approvisionnement en solutions DP en Europe. Tant que toutes les données requises pour finaliser la procédure au titre de l'article 31 en cours ne sont pas disponibles, une approche par étapes est adoptée pour l'évaluation, aboutissant à l'adoption subséquente d'avis par le CHMP.

Par conséquent, sans préjudice pour la procédure au titre de l'article 31 en cours, le CHMP considère que suffisamment d'informations sont disponibles pour émettre un second avis pour cette procédure au titre de l'article 31, recommandant l'ajout du site de fabrication des États-Unis aux autorisations de mise sur le marché correspondantes pour les solutions DP, sous réserve des conditions exposées à l'annexe IV. Globalement, il convient de tenir compte des points suivants:

- pour toutes les substances médicamenteuses, des dossiers permanents relatifs à la substance active ou des données appropriées doivent être présentés et les substances doivent répondre aux exigences de la Ph. Eur.;

- toutes les matières de départ (y compris les excipients) doivent faire l'objet d'un contrôle de routine satisfaisant de la contamination microbienne et, sauf justification, à un test de recherche d'endotoxines;

- l'eau pour préparations injectables et autres excipients doivent être totalement conformes aux exigences des monographies de la Ph. Eur., le cas échéant;

- les normes minimales actuelles pour les paramètres de procédés et les limites critiques, p. ex. pour la stérilisation finale, doivent être revues et améliorées, en conformité avec les possibilités des procédés et les meilleures pratiques. La stérilisation finale doit être exprimée en termes d'exposition minimale à une température minimale conformément à la Ph. Eur. et doit être harmonisée sur tous les sites concernés. En conséquence, les spécifications de la biocharge des contenants remplis doivent également être harmonisées.

Le procédé de stérilisation doit être re-validé, en utilisant des indicateurs biologiques conformément à la Ph. Eur.

La libération standard par une personne qualifiée doit s'appliquer à tous les produits libérés selon les termes des autorisations de mise sur le marché de l'UE; en particulier, les personnes qualifiées doivent être convaincues que les substances actives sont produites conformément aux exigences des BPF de l'UE.

Dans l'attente de la conclusion de la procédure au titre de l'article 31 en cours, il est attendu que le titulaire de l'AMM mette en œuvre sur tous ses sites les enseignements tirés des résultats obtenus à Castlebar, afin d'assurer la fourniture d'un produit sûr. L'introduction d'une méthode cinétique turbidimétrique plus sensible de dosage des endotoxines par le lysat d'améboocytes de limule (LAL) et la re-soumission de la description complète des procédés de fabrication pour tous les sites, accompagnée de son examen critique, doivent donc être entreprises. Des mesures complémentaires peuvent être demandées par la suite pour ces sites, mais en attendant la conclusion de la procédure au titre de l'article 31 en cours, ces mesures ne peuvent être identifiées.

Le CHMP estime qu'il est d'une très grande importance de conserver la coordination de l'examen des conditions actuellement identifiées pour le site des Etats-Unis. Une approche européenne harmonisée de l'approvisionnement est en place depuis l'identification du problème à Castlebar et la procédure au titre de l'article 31 se poursuit en attendant la résolution des questions en suspens. Le présent avis est le second d'une série d'avis liés entre eux, qui peuvent aboutir par la suite à une demande de mesures complémentaires pour le site faisant l'objet du présent avis. L'examen coordonné des conditions par le CHMP permettra de procéder aux ajustements harmonieux appropriés avec un impact minimal sur l'approvisionnement en solutions DP du marché de l'UE.

Motifs de l'ajout d'un site de fabrication supplémentaire dans les autorisations de mise sur le marché et de la modification des résumés des caractéristiques du produit et des notices

Considérant que

- le CHMP a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée pour les solutions de dialyse du groupe des sociétés Baxter et des sociétés associées, produites à Castlebar;
- l'examen des problèmes identifiés à Castlebar est en cours et les solutions de dialyse péritonéale ne sont pas mises en vente par l'usine de production qui est le fournisseur principal du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en Europe;
- les lots non concernés de solutions de dialyse péritonéale devaient être mis à la disposition des patients dans toute l'UE dans les plus brefs délais possibles et par conséquent priorité a été donnée à des solutions DP de remplacement produites par Baxter sur d'autres sites de fabrication en dehors de l'EEE (Espace économique européen);
- le CHMP considère que des données de qualité suffisantes sont disponibles pour recommander l'inclusion du site de fabrication localisé aux Etats-Unis dans les autorisations de mise sur le marché existantes pour les solutions de dialyse péritonéale, le cas échéant,

le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché concernant l'ajout du site de fabrication des Etats-Unis et pour laquelle les modifications correspondantes des rubriques des résumés des caractéristiques du produit et des notices figurent à l'Annexe III pour les solutions du groupe des sociétés Baxter et des sociétés associées, produites à Castlebar (voir Annexe I). Les conditions applicables aux autorisations de mise sur le marché sont exposées à l'Annexe IV du présent avis.