

Informacja Prezesa Urzędu z dnia 9 marca 2022 r. w sprawie posiedzenia grupy koordynacyjnej CMDh w dniach 22-23 lutego 2022 r.

Submitted by m.koszewski on Fri, 11/03/2022 - 17:42



PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Cessak

Informacja Prezesa Urzędu z dnia 9 marca 2022 r. w sprawie posiedzenia grupy koordynacyjnej CMDh w dniach 22-23 lutego 2022 r.

1. CMDh position on PASS results according to Art. 107q of Directive 2001/83/EC concerning hydroxyethyl-starch solutions for infusion

Grupa koordynacyjna CMDh, po rozpatrzeniu zalecenia i raportu oceniającego komitetu PRAC, a także biorąc pod uwagę dodatkowe informacje przedstawione przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodziła się większością głosów, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla roztworów hydroksyetyloskrobi (HES) do infuzji powinny zostać zawieszone w całej Unii Europejskiej. Produkty te zostały dopuszczone do obrotu jako uzupełnienie innych metod leczenia w celu uzupełnienia objętości osocza spowodowanej ostrą (nagłą) utratą krwi.

Bezpieczeństwo stosowania roztworów HES do infuzji zostało poddane przeglądowi w ramach dwóch oddzielnych procedur w 2013 r. i wprowadzono wówczas szereg ograniczeń i środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka uszkodzenia nerek i zgonu u niektórych pacjentów (chorych w stanie krytycznym, z oparzeniami lub z sepsą).

W wyniku trzeciego przeglądu przeprowadzonego w 2018 r. stosowanie roztworów HES do infuzji zostało dodatkowo ograniczone do akredytowanych szpitali, a pracownicy służby zdrowia przepisujący lub podający te leki musieli zostać przeszkoleni w zakresie ich właściwego stosowania. Ponadto w informacjach o produkcie wprowadzono kolejne ostrzeżenia, aby przypomnieć pracownikom służby zdrowia, że leków tych nie wolno stosować u pacjentów z sepsą lub zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów wymagających szczególnej opieki, takich jak pacjenci w stanie krytycznym. Środki te zostały wprowadzone w celu zapewnienia, że roztwory HES do infuzji nie będą stosowane u pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko szkody. Firmy wprowadzające do obrotu roztwory HES do infuzji zostały również poproszone o przeprowadzenie badania dotyczącego stosowania leków w celu sprawdzenia, czy ograniczenia te są przestrzegane w praktyce klinicznej, oraz o przedstawienie wyników tego badania EMA.

Komitet PRAC dokonał analizy wyników badania, które pokazały, że roztwory HES do infuzji są nadal stosowane niezgodnie z zaleceniami zawartymi w informacji o produkcie. Komitet stwierdził, że dalsze ograniczenia wprowadzone w 2018 r. nie zapewniły w wystarczającym stopniu bezpiecznego stosowania leków oraz że roztwory HES są nadal stosowane w pewnych grupach pacjentów, u których wykazano poważną szkodliwość.

Ponieważ przestrzeganie uzgodnionych w 2018 r. środków minimalizacji ryzyka było warunkiem bezpiecznego stosowania roztworów HES do infuzji, a badanie wykazało, że tak się nie stało,

korzyści ze stosowania tych leków nie są już uważane za przewyższające ryzyko. Komitet PRAC przeanalizował możliwość wprowadzenia dodatkowych środków w celu zapewnienia, że roztwory HES są stosowane zgodnie z informacją o produkcie, ale doszedł do wniosku, że nie ma innych nowych środków, które byłyby wykonalne i wystarczające do ochrony pacjentów.

W związku z poważnym ryzykiem, na jakie nadal narażone są niektóre grupy pacjentów, Komitet PRAC zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji w UE. Zalecenia PRAC zostały przekazane do CMDh, która zatwierdziła je podczas spotkania w lutym 2022 roku. Ponieważ stanowisko CMDh przyjęło większością głosów, zostanie ono teraz przekazane do Komisji Europejskiej, która w odpowiednim czasie podejmie prawnie wiążącą decyzję w całej UE.

2. Impurity G in alprazolam confirmed positive in bacterial mutagenicity test

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się opublikować list skierowany do podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających alprazolam, aby poinformować ich, że test Ames (test mutagenności bakterii) przeprowadzony na zanieczyszczeniach G w alprazolamie (7-chloro-1-metylo-5-fenilo[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinolin-4-amina) dał wynik pozytywny, co oznacza, że jest to zanieczyszczenie klasy 2 zgodnie z ICH M7.

Na podstawie tej klasyfikacji specyfikacje dla produktów leczniczych zawierających alprazolam nie byłyby prawidłowe i dlatego należy dokonać przeglądu limitów ustanowionych dla zanieczyszczenia G we wszystkich lekach zawierających alprazolam we wszystkich jego mocach.

Wobec braku dodatkowych informacji pochodzących z badań in vitro lub in vivo oraz w oczekiwaniu na wyniki dalszych badań, należy zapewnić kontrolę zanieczyszczenia G w alprazolamie na odpowiednim dopuszczalnym poziomie, jak określono w ICH M7 dla znanych mutagenów o nieznanym potencjale rakotwórczym (klasa 2) poprzez odpowiednią strategię kontroli.

Dalsze informacje dotyczące ustanowienia specyfikacji i odpowiedniej strategii kontroli zawarte są w piśmie, które zostanie opublikowane na stronie internetowej CMDh w zakładce „Advice from CMDh”.

3. Medicinal products containing estragole as active substance or excipient

Na stronie internetowej (<https://www.ema.europa.eu/en/use-herbal-medicinal-products-containing-estragole> [1]) HMPC opublikowała oświadczenie w sprawie stosowania produktów leczniczych roślinnych zawierających estragol.

Zgodnie z ww. oświadczeniem należy unikać, w jak największym stopniu, stosowania substancji pomocniczych zawierających estragol w tradycyjnych produktach leczniczych roślinnych, a narażenie na estragol powinno być tak niskie, jak to jest praktycznie osiągalne, ze względu na ogólnie uznane dowody na jego genotoksyczne działanie rakotwórcze. W przypadku stosowania substancji pomocniczych zawierających estragol w tradycyjnych produktach leczniczych roślinnych, zawartość estragolu powinna być zmniejszona za pomocą odpowiednich środków do zawartości poniżej wartości orientacyjnej wynoszącej odpowiednio 0,05 mg na osobę dziennie dla dorosłych i młodzieży oraz 1,0 µg/kg masy ciała dla dzieci.

Grupa koordynacyjna CMDh w porozumieniu z Komitetem CHMP ustaliła, że wyżej wskazana wartość orientacyjna dla estragolu ma zastosowanie do wszystkich produktów leczniczych.

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz posiadacze wpisu do rejestru (MAH/RH) dla tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych lub preparatów, które zawierają estragol, zarówno jako substancję czynną, jak i substancję pomocniczą, powinny sprawdzić, czy ich produkty lecznicze są zgodne z tą wartością orientacyjną. W razie konieczności, w ciągu dwóch lat należy podjąć odpowiednie działania regulacyjne. W przypadku przewidywanej

zmiany, zaleca się, w miarę możliwości, złożenie zmiany w oparciu o procedurę podziału pracy. W miarę możliwości należy także zastąpić substancje pomocnicze. MAH/RH powinni przedstawić uzasadnienie jeśli zastąpienie tych substancji pomocniczych nie jest możliwe.

Zgodnie z wytyczną odnośnie klasyfikacji zmian, zmiany dotyczące składu (substancje pomocnicze) produktu końcowego należą do kategorii B.II.a.3.

Jeżeli substancja pomocnicza zawierająca estragol jest środkiem aromatyzującym, wymagana jest zmiana typu IA, w przypadku substancji pomocniczych o innych funkcjach wymagana jest zmiana typu IB, polegająca na zastąpieniu lub zmniejszeniu ilości tych substancji pomocniczych.

Zmiany w parametrach specyfikacji lub limitach substancji pomocniczej należą do kategorii B.II.c.1, np. B.II.c.1 f) "w wyniku kwestii bezpieczeństwa" (zmiana typu IB).

4. SWP response to CMDh questions regarding genotoxic medicinal products and contraception duration period

W nawiązaniu do komunikatów prasowych grupy koordynacyjnej CMDh z kwietnia i lipca 2021 r. oraz po zmianach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne, grupa CMDh zwróciła się do grupy roboczej ds. bezpieczeństwa (ang. *Safety Working Party*, SWP) o wyjaśnienie zakresu ich wcześniejszych zaleceń dotyczących genotoksycznych produktów leczniczych i okresu stosowania antykoncepcji. SWP wyjaśniła, że zalecenia powinny mieć zastosowanie do każdej genotoksycznej substancji czynnej niezależnie od wskazania terapeutycznego. Zalecenia te nie powinny jednak dotyczyć substancji czynnych, o których mechanizmie genotoksyczności wiadomo, że mają próg, którego osiągnięcia u pacjentów nie należy się spodziewać.

Opublikowane zalecenia SWP zostaną zaktualizowane w odpowiednim czasie. Podmioty odpowiedzialne powinny wziąć pod uwagę zaktualizowane zalecenie podczas przeglądu w kontekście konieczności aktualizacji informacji o produkcie leczniczym.

Ponadto grupa CMDh zgodziła się, że w przypadkach, w których przedkładane jest obliczenie czasu trwania antykoncepcji, konieczna jest ocena i dlatego takie przypadki należy również przedkładać jako zmiany typu II. Jeżeli obliczenia zostały przejęte z innego produktu i nie są wymagane nowe obliczenia, złożenie zmiany typu IB jest wystarczające

5. Applicant's response - new template and update of guidance

Grupa koordynacyjna CMDh uzgodniła nowy szablon, według którego wnioskodawcy będą udzielać odpowiedzi podczas procedur DCP. Nowy szablon pozwala wnioskodawcom przedstawić odpowiedzi na kwestie kliniczne, niekliniczne, jakościowe i dotyczące modułu I w jednym wspólnym dokumencie lub jako oddzielne dokumenty dla każdego modułu. Dokument z odpowiedziami powinien być złożony zarówno w formacie pdf w module I, jak i w formacie word w folderze roboczym (working.doc). W dokumencie zawarto wskazówki dotyczące korzystania z nowego szablonu. Wytyczna CMDh „Applicant's response document in MRP and DCP for MAAs” również zostanie odpowiednio zaktualizowany, by uwzględnić informacje o stosowaniu nowego dokumentu. Przewiduje się, że stosowanie nowego szablonu ułatwi pracę wnioskodawców i referencyjnych państw członkowskich.

Nowy szablon będzie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce „Templates > Assessment Reports > DCP”, a zaktualizowane wytyczne w zakładce „Procedural Guidance > Applicant's responses”.

Stosowanie szablonu będzie obowiązkowe od **1 kwietnia 2022 r.** dla wszystkich odpowiedzi, również dla już trwających procedur. Do tego czasu szablon odpowiedzi może być stosowany dobrowolnie.

6. Regulation (EC) No 1234/2008 on variations

Grupa koordynacyjna CMDh omawiała zalecenia dotyczące klasyfikacji zmian nieprzewidzianych zgłoszonych do Europejskiej Agencji Leków dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej. Grupa CMDh uzgodniła z EMA, że proponowana zmiany „Deletion of one manufacturing process of a non-pharmacopoeial excipient (when described in the dossier) or a novel excipient” powinna być zgłoszona jako zmiana typu IA, nr B.II.c.4.z. (zastosowanie mają określone warunki. Ustalenia zostaną włączone do listy zaleceń CMDh zgodnie z art. 5 i opublikowane na stronie internetowej CMDh w zakładce „Procedural Guidance > Variation> Article 5 recommendations”.

Ponadto grupa koordynacyjna CMDh uzgodniła aktualizację przewodnika po najlepszych praktykach w zakresie zaleceń CMDh dotyczących nieprzewidzianych zmian (Rozdział 8 BPG: Submission and Processing of Variations in MRP). Aktualizacja uwzględnia fakt, że zgodnie z rozporządzeniem w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych (Regulation (EU) 2019/6) grupa CMDv nie jest już dłużej aktywnie zaangażowana w zalecenia na podstawie art. 5 dotyczące nieprzewidzianych zmian. Wyniki takich zaleceń będą udostępniane grupie CMDv w celach informacyjnych. Zaktualizowany dokument zostanie opublikowany na stronie CMDh w zakładce „Procedural Guidance > Variation”.

7. Update of RMS Validation Checklist for Human Medicinal Products in DCP

Grupa koordynacyjna CMDh zatwierdziła aktualizację dokumentu RMS Validation Checklist in DCP. Lista kontrolna została zmieniona, by uwzględnić zaktualizowany formularz wniosku w kwestiach dotyczących wyrobów medycznych i diagnostyki towarzyszącej oraz by uwzględnić najnowsze informacje dotyczące Brexitu zgodnie z obwieszczeniem Komisji 2021/C 524/02.

Zaktualizowany dokument zostanie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce „Procedural Guidance > Application for MA”.

8. Summary of CMDh activities in 2021

Grupa koordynacyjna CMDh opublikuje na stronie internetowej podsumowanie głównych działań prowadzonych przez grupę CMDh i jej grupy robocze w 2021 roku w celu zapewnienia transparentności. Lista nowych i zmienionych dokumentów opublikowanych w 2021 roku przez grupę koordynacyjną CMDh znajduje się w załączniku do dokumentu, który zostanie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce „About CMDh > CMDh reports”.

9. CMDh positions following PSUSA procedures for nationally authorised products only

Grupa koordynacyjna CMDh, po rozpatrzeniu zaleceń i raportów oceniających PRAC, zatwierdziła przez konsensus zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne:

- nimesulid (postacie do stosowania ogólnoustrojowego),
- tiagabina.

Szczegółowe informacje zostaną opublikowane na stronie internetowej EMA.

10. EU Work-sharing Articles 45 & 46 of the Paediatric Regulation - Public Assessment Reports

Grupa koordynacyjna CMDh zatwierdziła ocenę badań pediatrycznych złożonych zgodnie z art. 45

rozporządzenia pediatrycznego dla:

- alfa-tokoferolu,
- diltiazemu,

w których mogą znajdować się zalecenia do aktualizacji druków informacyjnych.

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych z tą samą substancją aktywną i postacią farmaceutyczną proszone są o złożenie odpowiednich zmian celem zamieszczenia tych informacji w drukach informacyjnych swoich produktów leczniczych w ciągu 90 dni od publikacji publicznego raportu oceniającego (ang. *Paediatric assessment report*, PAR), zgodnie z Best Practice Guide on Article 45 and 46 - EU work-sharing procedure.

PAR zostanie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce „Paediatric Regulation, Assessment reports”.

Sporządzone na podstawie raportu dostępnego pod adresem: <https://www.hma.eu/249.html> [2]

Prezes Urzędu Rejestracji

Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych

/-/ Grzegorz Cessak

Source URL: <https://archiwum.urpl.gov.pl/en/node/6874>

Links

[1] <https://www.ema.europa.eu/en/use-herbal-medicinal-products-containing-estragole>

[2] <https://www.hma.eu/249.html>