

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Pharmaceutics International Inc. (PII), der har hovedsæde i Maryland, USA, er anført som fremstiller i markedsføringstilladelsen for fire lægemidler, der er godkendt i EU; det drejer sig om det centralt godkendte lægemiddel Ammonaps og de tre nationalt godkendte lægemidler Lutinus, Dutasteride Actavis og SoliCol D3.

Ved en fælles inspektion foretaget af den britiske lægemiddelstyrelse (MHRA) og det amerikanske kontor for kontrol med fødevarer og medicin (FDA) i februar 2016 blev der fundet kritiske og alvorlige mangler, og det blev konkluderet, at PII ikke opfyldte de lovkrav og/eller de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis (GMP - Good Manufacturing Practice), som EU-retten foreskriver.

Følgende mangler blev identificeret:

- Kritiske mangler i form af manglende organisatoriske og tekniske tiltag til minimering af risikoen for krydskontaminering mellem farlige og ikkefarlige produkter, der fremstilles på det samme anlæg og med det samme udstyr, samt kvalitetssikringssystemets mangelfulde sikring af kvalitetssikringssystemets funktion;
- Alvorlige mangler i form af mangelfuld organisatorisk dataforvaltning, mangelfulde sterilisations- og depyrogeneringsprocesser og utilstrækkelig kontrol af aseptiske procedurer til opnåelse af det påkrævede sterilitetssikringsniveau.

Den 15. juni 2016 udstedte MHRA en erklæring om GMP-non-compliance (manglende overholdelse af retningslinjerne for god fremstillingspraksis) for PII, hvori det anbefales, at der iværksættes restriktioner for leverancerne i EU, og at de lægemidler, der er fremstillet på det omtalte fremstillingssted, trækkes tilbage, medmindre de vurderes at være af afgørende betydning for den offentlige sundhed. MHRA har udstedt et tilsvarende GMP-certifikat for PII, der kun omfatter lægemidler, som de nationale kompetente myndigheder vurderer er af afgørende betydning for den offentlige sundhed. GMP-certifikatet er gyldigt indtil den 30. juni 2017.

Et lægemiddel kan anses for at være kritisk nødvendigt, hvis det vurderes, at der foreligger et uopfyldt medicinsk behov, idet der skal tages højde for tilgængeligheden af andre egnede lægemidler i den pågældende medlemsstat samt, hvis det er relevant, arten af den sygdom, der skal behandles.

Den 17. juni 2016 indledte Europa-Kommissionen en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede Det Europæiske Lægemiddelagentur om at vurdere, hvilken betydning manglerne kunne have for kvaliteten, sikkerheden og benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der er godkendt af Europa-Kommissionen og medlemsstaterne. CHMP blev anmodet om at afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er fremstillet på ovennævnte sted, skal opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

## Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

### Ammonaps

Ammonaps er et centralt godkendt lægemiddel, der indeholder det aktive stof natriumphenylbutyrat. Det er indiceret til behandling af patienter med forstyrrelser i urinstofcyklussen, som involverer mangel på karbamylfosfatsyntetase, ornithintranskarnbamilase eller argininosuccinatsyntetase. Det er indiceret til alle patienter med neonatalt indsættende sygdom (komplet enzymmangel, som viser sig inden for 28 dage post partum). Det er også indiceret til patienter med sent indsættende sygdom (partiel enzymmangel, som viser sig efter den første måned post partum), som har tidligere tilfælde af hyperammonæmisk encefalopati.

Ammonaps fås som hvide, ovale tabletter (500 mg) og som granulat (940 mg/g). PII er det eneste fremstillingssted, der er registreret i markedsføringstilladelsen til fremstillingen af det færdige produkt.

Den gavnlige effekt af Ammonaps i den godkendte indikation, forstyrrelser i urinstofcyklussen, er almindeligt anerkendt. Der er tale om en alvorlig sygdom, og et betydeligt antal patienter behandles med Ammonaps i EU. Derudover skal patienterne have livslang behandling, og de øvrige tilgængelige behandlingsmuligheder synes at være begrænsede, da forsyningen af alternative lægemidler kan være problematisk, og da nogle af disse ikke kan administreres gennem næsesonder/gastrostomisonder, hvilket ofte er nødvendigt hos disse patienter. På baggrund af sygdommens art og det forhold, at alternative behandlinger ikke er tilgængelige i alle medlemsstater, anser CHMP produktet Ammonaps for at være kritisk nødvendigt.

Sikkerhedsprofilen for Ammonaps ved forstyrrelser i urinstofcyklussen er velkendt. De ekstra risici, som skyldes manglende overholdelse af god fremstillingspraksis, kan potentielt føre til krydskontaminering med andre lægemidler, der fremstilles på stedet, herunder hormoner, cytotoksiske midler og teratogene stoffer. Der er ikke rapporteret om krydskontaminering efter markedsføringen, men i betragtning af, at der er tale om en alvorligt syg og meget lille patientpopulation (da forekomsten af sygdommen er meget lav), giver fraværet af indberetninger kun begrænset dokumentation for sikkerheden. Sikkerhedsdatabasens pålidelighed, hvad angår påvisning af sikkerhedshændelser, er meget lav. Desuden kan det være, at væsentlige sikkerhedshændelser først udvikler sig efter lang tid.

Det anerkendes, at flytningen af fremstillingen af Ammonaps til et dedikeret område med anvendelse af dedikeret udstyr giver en vis sikkerhed, og risikoen for krydskontaminering efter denne flytning vurderes at være lav. Men kvalitetssikringssystemet på fremstillingsstedet har stadig væsentlige mangler, hvad angår ændrings- og kvalitetskontrollen. Den manglende opfyldelse af god fremstillingspraksis udgør en ikke-kvantificerbar risiko, som ikke kan afdækkes pålideligt ved hjælp af data fra brug efter markedsføringen. Det faktum, at der ikke er rapporteret om væsentlige hændelser, giver således ikke tilstrækkeligt belæg for sikkerheden ved de batcher, der er fremstillet hos PII. Den konsekvente og bestandige mangel på relevant kvalitetssikring før 2015 udgør derfor et alvorligt problem.

Ud over de tiltag, der allerede er iværksat efter den britiske lægemiddelstyrelses indledende inspektion i juni 2015, er man i øjeblikket i færd med at gennemføre yderligere kvalitetstiltag for at forbedre kvalitetssikringssystemerne på fremstillingsstedet. Tiltagene omfatter involvering af erfarne eksterne specialister i kvalitetsstyring, og at den sagkyndige person skal sikre bedre kontrol af batchdokumenterne på det sted i EØS, der er ansvarlig for batchfrigivelse. Det er også fastsat, at lægemidlet skal testes yderligere efter importen til EU, idet der inden frigivelsen skal genereres et nyt sæt analyseresultater.

I betragtning af, at der ikke foreligger rapporter om krydskontaminering, at lægemidlet er kritisk nødvendigt, og at der er sket forbedringer i fremstillingen, der har nedsat risikoen for krydskontaminering, anbefales det, at leverancerne af Ammonaps fra PII til den patientpopulation, som ikke har andre behandlingsmuligheder, bibeholdes. Ammonaps bør dog ikke anvendes, hvis det er muligt at give patienten en anden, egnede behandling. Anvendelsen af Ammonaps-granulat bør desuden begrænses til patienter, der kræver administration gennem en næsesonde eller en gastrostomisonde, medmindre der ikke findes andre behandlingsmuligheder.

PII's nugældende GMP-certifikat er gyldigt til og med den 30. juni 2017. Hver gang en milepæl er nået, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen i henhold til de aftalte frister indsende en rapport med angivelse af, hvordan det går med indsatsen for at genetablere en god fremstillingspraksis på fremstillingsstedet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal senest den 30. juni 2017 indsende dokumentation for, at fremstillingsprocessen opfylder kravene i Kommissionens direktiv 2003/94/EF

(med ændringer), hvad angår principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis, jf. artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, da dette er en forudsætning for markedsføringstilladelsen.

Uanset ovenstående noterer CHMP sig erklæringen om GMP-non-compliance for PII, der blev udstedt af tilsynsmyndigheden, som anbefaler, at alle batcher af Ammonaps fra Pharmaceuticals Internationals Inc. trækkes tilbage i medlemsstater, hvor produktet ikke anses for kritisk nødvendigt for den offentlige sundhed, og at der nedlægges leveringsforbud. Erklæringen om GMP-non-compliance for PII gør det klart, at indehaverne af markedsføringstilladelsen anmodes om at kontakte den pågældende kompetente nationale myndighed for at undersøge, om deres produkter anses for at være en medicinsk nødvendighed for den offentlige sundhed i deres territorium. I overensstemmelse med denne erklæring om non-compliance skal den nationale tilsynsmyndighed vurdere den kritiske nødvendighed af produkter, der leveres af PII og træffe foranstaltninger for at sikre fortsat levering, hvis det er nødvendigt.

CHMP anbefaler desuden, at der snarligt sendes breve ud til sundhedspersoner for at gøre opmærksom på resultatet af denne gennemgang og konklusionerne med hensyn til anvendelsen af Ammonaps. Brevene skal fremsendes i henhold til den aftalte kommunikationsplan.

### **Lutinus (og relaterede navne)**

Lutinus er en vaginaltablett, der indeholder 100 mg progesteron, og som er indiceret til luteal støtte som led i et behandlingsprogram for infertile kvinder. Lægemidlet er godkendt i EU gennem en decentral procedure med deltagelse af alle 28 medlemsstater og med Sverige som referencemedlemsstat. Indkøb af Lutinus fra PII standsede i 2014, og fremstillingen af lægemidlet blev flyttet fuldstændig til et andet fremstillingssted, der blev registreret i december 2013.

Ved en grundig gennemgang af alle markedsføringstilladelsesindehaverens indberetninger om produktklager fra de seneste 5 år fandt man ingen klager, der kunne forbindes med krydskontaminering. En grundig gennemgang af kumulative sikkerhedsdata om Lutinus frem til 31. maj 2016 gav heller ikke anledning til væsentlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder relateret til manglende opfyldelse af god fremstillingspraksis. Men den manglende opfyldelse af god fremstillingspraksis udgør en ikke-kvantificerbar risiko, som ikke kan afdækkes pålideligt ved hjælp af data fra brug efter markedsføringen. Det faktum, at der ikke er rapporteret om væsentlige hændelser, giver således ikke tilstrækkeligt belæg for sikkerheden ved de batcher, der er fremstillet hos PII.

Da alle medlemsstaterne i øjeblikket får Lutinus-forsyninger, der er fremstillet på det nye fremstillingssted, forventes der ikke at blive mangel på lægemidlet.

I betragtning af den erklæring om GMP-non-compliance, der blev udstedt for Pharmaceuticals International Inc. den 15. juni 2016, vurderer CHMP desuden, at de oplysninger og dokumenter, der er foreskrevet i artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er misvisende, og at markedsføringstilladelsesbetingelserne for Lutinus (og relaterede navne) bør ændres, så Pharmaceuticals International Inc. fjernes fra listen over fremstillingssteder.

Udover ovennævnte konklusioner bemærkede CHMP, at tilsynsmyndighederne i erklæringen om GMP-non-compliance for PII anbefaler, at alle batcher af Lutinus fra Pharmaceuticals Internationals Inc. trækkes tilbage, og at der nedlægges leveringsforbud.

### **Dutasteride Actavis (og relaterede navne)**

Dutasteride Actavis er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof dutasterid, en tredobbelt 5 $\alpha$ -reduktase-hæmmer. Dutasteride Actavis er indiceret til behandling af benign prostataforstørrelse og blev første gang godkendt i EU den 3. juni 2015 gennem en decentral procedure med Danmark som referencemedlemsstat.

Ingen kommercielle batcher af lægemidlet er fremstillet hos PII eller frigivet på EU's marked. Alle de Dutasteride Actavis-midler, der i øjeblikket er tilgængelige på EU's marked, er fremstillet på et andet fremstillingssted, som allerede var registreret i markedsføringstilladelsen på tidspunktet for godkendelse.

I betragtning af den erklæring om GMP-non-compliance, der blev udstedt for Pharmaceuticals International Inc. den 15. juni 2016, vurderer CHMP, at de oplysninger og dokumenter, der er foreskrevet i artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er misvisende, og at markedsføringstilladelsesbetingelserne for Dutasteride Actavis (og relaterede navne) bør ændres, så Pharmaceuticals International Inc. fjernes fra listen over fremstillingssteder.

### **SoliCol D3**

SoliCol D3-tabletter med 20.000 IE og SoliCol D3-tabletter med 50.000 IE er lægemidler, der indeholder 20.000 eller 50.000 IE colecalciferol (vitamin D3-analog) som aktivt stof. SoliCol D3 blev godkendt i Storbritannien gennem en national procedure den 18. december 2015.

Lægemidlet er endnu ikke markedsført, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har bekræftet, at ingen kommercielle batcher af lægemidlet er fremstillet hos PII.

Der er ikke registreret en anden fremstiller i markedsføringstilladelsen for SoliCol D3. I betragtning af den erklæring om GMP-non-compliance, der er udstedt for Pharmaceuticals International Inc., vurderer CHMP, at de oplysninger og dokumenter, der er foreskrevet i artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er misvisende, og at markedsføringstilladelsen for SoliCol D3 derfor bør suspenderes, jf. artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

Hvis suspenderingen af markedsføringstilladelsen for SoliCol D3 skal kunne ophæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen dokumentere, at fremstillingsprocessen opfylder kravene i Kommissionens direktiv 2003/94/EF (med ændringer), hvad angår principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis, jf. artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

### **Begrundelse for CHMP's udtalelse**

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP henviser til proceduren i artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår lægemidler, hvor Pharmaceuticals International Inc, Maryland, USA, står anført som fremstillingssted i markedsføringstilladelsen
- CHMP har gennemgået tilsynsmyndighedens inspektionsrapport, (med)rapportørens vurderingsrapport og de tilgængelige data, som markedsføringsindehaverne har indsendt skriftligt som svar på CHMP's spørgsmål
- CHMP har i sin vurdering medtaget den erklæring om GMP-non-compliance for Pharmaceuticals International Inc., som den britiske lægemiddelstyrelse udstedte den 15. juni 2016 med en anbefaling om, at der iværksættes restriktioner for leverancerne i EU, og at de lægemidler, der er fremstillet på dette fremstillingssted, trækkes tilbage, medmindre de vurderes at være kritisk nødvendige for patienterne
- CHMP har i sin vurdering medtaget det restriktionsbehæftede GMP-certifikat for Pharmaceuticals International Inc., som den britiske lægemiddelstyrelse udstedte den 15. juni 2016 for lægemidler, der vurderes at være kritisk nødvendige for patienterne, og som er gyldigt indtil den 30. juni 2017.

## **Ammonaps**

- Der er ikke registreret andre fremstillingssteder i markedsføringstilladelsen for Ammonaps
- I betragtning af sygdommens art og de manglende alternativer i alle medlemsstater, vurderer CHMP, at Ammonaps er kritisk nødvendig for den offentlige sundhed

CHMP vurderer således, at benefit/risk-forholdet for Ammonaps er gunstigt ved kritisk nødvendig brug, og anbefaler, at markedsføringstilladelsen ændres, under forudsætning af at indehaveren af markedsføringstilladelsen for Ammonaps senest den 30. juni 2017 dokumenterer, at fremstillingsprocessen opfylder kravene i Kommissionens direktiv 2003/94/EF, hvad angår principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis, jf. artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

## **Lutinus (og relaterede navne)**

- Lutinus bliver i øjeblikket fremstillet på et andet fremstillingssted, der er registreret i markedsføringstilladelsen
- CHMP har noteret, at batcher af Lutinus fra Pharmaceutics international Inc. i øjeblikket kan fås på EU's marked
- I betragtning af, at fremstillingsstedet Pharmaceutics International Inc. ikke opfylder betingelserne for god fremstillingspraksis, vurderer CHMP, at oplysningerne og dokumenterne vedrørende Lutinus, jf. artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er misvisende.

Derfor anbefaler CHMP, at markedsføringstilladelsen for Lutinus (og relaterede navne) ændres, så Pharmaceutics International Inc. fjernes fra listen over fremstillingssteder.

## **Dutasteride (og relaterede navne)**

- Dutasteride Actavis bliver i øjeblikket fremstillet på et andet fremstillingssted, der er registreret i markedsføringstilladelsen
- CHMP noterer, at der ikke er nogen batcher af Dutasteride Actavis fra Pharmaceutics International Inc. på EU's marked
- I betragtning af, at fremstillingsstedet Pharmaceutics International Inc. ikke opfylder betingelserne for god fremstillingspraksis, vurderer CHMP, at oplysningerne og dokumenterne vedrørende Dutasteride Actavis, jf. artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er misvisende.

Derfor anbefaler CHMP, at markedsføringstilladelsen for Dutasteride Actavis (og relaterede navne) ændres, så Pharmaceutics International Inc. fjernes fra listen over fremstillingssteder.

## **SoliCol D3**

- Der er ikke registreret andre fremstillingssteder i markedsføringstilladelsen for SoliCol D3, og CHMP noterer, at der i øjeblikket ikke er nogen batcher af SoliCol D3 på EU's marked
- CHMP vurderer, at de oplysninger og dokumenter, der er foreskrevet i artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er misvisende.

CHMP mener derfor, at markedsføringstilladelsen for SoliCol D3 bør suspenderes, jf. artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

Hvis suspenderingen af markedsføringstilladelsen for SoliCol D3 skal kunne ophæves, skal indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen dokumentere, at fremstillingsprocessen opfylder kravene i Kommissionens direktiv 2003/94/EF, hvad angår principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis, jf. artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.