

## **Anhang II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Das Unternehmen Pharmaceuticals International, Inc. (PII) mit Sitz im Bundesstaat Maryland, USA, ist als Hersteller in der Genehmigung für das Inverkehrbringen von vier in der EU zugelassenen Arzneimitteln aufgeführt; dazu gehören das zentral zugelassene Arzneimittel Ammonaps und drei national zugelassene Arzneimittel: Lutinus, Dutasteride Actavis und SoliCol D3.

Im Februar 2016 wurde bei einer gemeinsam von der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA; medizinische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel in Großbritannien) und der US Food and Drug Administration (FDA; Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde in den USA) durchgeführten Inspektion kritische und schwerwiegende Mängel festgestellt und der Schluss gezogen, dass PII die gesetzlichen Anforderungen und/oder Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) gemäß Unionsrecht nicht einhält.

Es wurden folgende Mängel festgestellt:

- kritische Mängel in Bezug auf den Umstand, dass organisatorische und technische Maßnahmen das Risiko einer Kreuzkontamination zwischen gefährlichen und nicht gefährlichen Arzneimitteln, die in denselben Produktionsanlagen mithilfe gemeinsam genutzter Ausrüstung hergestellt werden, nicht zu minimieren imstande sind, sowie hinsichtlich der Tatsache, dass die Qualitätsabteilung nicht in der Lage ist, die wirksame Arbeitsweise des Qualitätssystems sicherzustellen;
- schwerwiegende Mängel in Bezug auf Fehler beim organisatorischen Datenqualitätsmanagement, Sterilisations- und Entpyrogenisierungsprozesse sowie eine unzureichende Kontrolle der aseptischen Vorgänge zur Gewährleistung der erforderlichen Sterilisationssicherheit.

Am 15. Juni 2016 stellte die MHRA eine „GMP Statement of Non-Compliance“ (Erklärung über die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis; SNC) für PII aus und empfahl eine Einschränkung der Belieferung der EU sowie den Rückruf der an diesem Standort hergestellten Arzneimittel, sofern diese nicht als für die öffentliche Gesundheit unverzichtbar angesehen werden. Die MHRA stellte ein entsprechendes Zertifikat zum Nachweis der GMP-Konformität für den Standort aus, begrenzt auf Arzneimittel, bei denen die nationalen zuständigen Behörden eine Unverzichtbarkeit für die öffentliche Gesundheit bestätigt haben. Das Zertifikat zum Nachweis der GMP-Konformität ist bis zum 30. Juni 2017 gültig.

Ein Arzneimittel kann aufgrund eines möglichen unbefriedigten medizinischen Bedarfs, der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter alternativer Arzneimittel in dem betreffenden Mitgliedstaat und ggf. der Natur der zu behandelnden Krankheit als unverzichtbar angesehen werden.

Am 17. Juni 2016 leitete die Europäische Kommission ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und bat die Agentur, die potenziellen Auswirkungen der Mängel auf die Qualität, die Sicherheit und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der von der Europäischen Kommission und den Mitgliedstaaten zugelassenen Arzneimittel zu beurteilen. Der CHMP wurde um ein Gutachten zu der Frage ersucht, ob Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die am vorstehend genannten Standort hergestellt werden, aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung**

#### **Ammonaps**

Ammonaps ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel, das den Wirkstoff Natriumphénylbutyrat enthält. Es wird zur Behandlung von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus (Urea Cycle Disorders; UCD) angewendet, die mit einem Mangel an Carbamylphosphat-Synthetase, Ornithin-Transcarbamylase oder

Argininosuccinat-Synthetase einhergehen. Es ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich die Störung bereits im Neugeborenenalter manifestiert hat (kompletter Enzymmangel, der sich innerhalb der ersten 28 Lebensstage manifestiert). Außerdem besteht eine Indikation für Patienten mit einer spätmanifesten Form der Störung (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert), die eine hyperammonämische Enzephalopathie in der Anamnese haben.

Ammonaps ist als weiße ovale Tabletten (500 mg) sowie als Granulat (940 mg/g) erhältlich. PII ist der einzige Produktionsstandort, der in der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Herstellung der Fertigarzneimittel registriert ist.

Der Nutzen von Ammonaps in seiner zugelassenen Indikation der Harnstoffzyklusstörungen ist eindeutig nachgewiesen. Es handelt sich hierbei um eine schwere Erkrankung, und in der EU wird eine beträchtliche Anzahl von Patienten mit Ammonaps behandelt. Des Weiteren müssen Patienten ein Leben lang behandelt werden, und andere Behandlungsoptionen sind anscheinend nur in begrenztem Umfang verfügbar, weil Bedenken bezüglich der Versorgung mit Alternativen bestehen, sowie aufgrund der Tatsache, dass manche dieser Alternativen nicht über transnasale Magensonden/Gastrostomiesonden verabreicht werden können. Letzteres ist bei diesen Patienten häufig notwendig. Auf Grundlage der Natur der Krankheit und der Tatsache, dass therapeutische Alternativen nicht in allen Mitgliedstaaten erhältlich sind, betrachtet der CHMP das Arzneimittel Ammonaps als unverzichtbar.

Das Sicherheitsprofil von Ammonaps bei Harnstoffzyklusstörungen ist gut dokumentiert. Die zusätzlichen Risiken aufgrund einer Nichteinhaltung der GMP können zu einer potenziellen Kreuzkontamination mit anderen an diesem Standort hergestellten Arzneimitteln führen, einschließlich Hormonen, Zytotoxika und Teratogenen. Obwohl nach der Markteinführung keine Fälle von Kreuzkontaminationen gemeldet wurden, bietet der Mangel an solchen Meldungen unter Berücksichtigung der Zielpopulation, die schwer krank ist, sowie angesichts des kleinen Patientenkollektivs (aufgrund der sehr geringen Prävalenz der Erkrankung) nur in geringem Maße eine Rückversicherung. Die Zuverlässigkeit der Sicherheitsdatenbank bei der Feststellung einer solchen Auswirkung ist sehr gering. Darüber hinaus können signifikante sicherheitsrelevante Ereignisse unter Umständen erst nach langer Zeit auftreten.

Es ist einzuräumen, dass die Verlagerung der Herstellung von Ammonaps in einen eigens dafür vorgesehenen Bereich mit speziell dafür verwendeter Ausrüstung eine gewisse Rückversicherung bietet und dass das Risiko einer Kreuzkontamination nach dieser Änderung als gering betrachtet wird. Ungeachtet dessen weist das Qualitätssystem am Produktionsstandort nach wie vor erhebliche Mängel hinsichtlich der Änderungskontrolle und der Qualitätsüberwachung auf. Die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis geht mit einem gewissen nicht quantifizierbaren Risiko einher, das sich anhand von nach der Markteinführung gewonnenen Daten nicht zuverlässig feststellen lässt; daher kann der Mangel an wesentlichen Bedenken keine ausreichende Rückversicherung hinsichtlich der Sicherheit der bei PII hergestellten Chargen bieten. Der gleichbleibende und kontinuierliche Mangel an hinreichender Qualitätssicherung seit dem Zeitraum vor 2015 gibt daher Anlass zu ernsthaften Bedenken.

Zusätzlich zu den infolge der ursprünglichen MHRA-Inspektion im Juni 2015 bereits umgesetzten Maßnahmen werden derzeit weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung umgesetzt, um die am Produktionsstandort bestehenden Qualitätssysteme zu verbessern. Diese Maßnahmen sehen unter anderem die Hinzuziehung von erfahrenen, auf Qualitätsmanagement spezialisierten externen Sachverständigen sowie eine erweiterte Kontrolle der Chargendokumente durch die sachkundige Person an dem für die Chargenfreigabe verantwortlichen Standort im EWR vor. Des Weiteren wurden weitere Prüfungen des Arzneimittels bei der Einfuhr in die EU umgesetzt, wobei vor der Freigabe neue analytische Ergebnisse generiert werden.

Angesichts des Mangels an Meldungen über Kreuzkontaminationen und angesichts der Unverzichtbarkeit des Arzneimittels und der Verbesserungen des Herstellungsprozesses, durch die das

Risiko einer Kreuzkontamination auf ein geringes Niveau gesenkt werden konnte, wird empfohlen, die Versorgung mit Ammonaps von PII für jene Patientenpopulation aufrechtzuerhalten, für die keine anderen Behandlungsoptionen verfügbar sind. Darüber hinaus sollte Ammonaps nicht angewendet werden, wenn eine alternative Behandlungsoption verfügbar und für den Patienten angemessen ist. Darüber hinaus sollte die Anwendung von Ammonaps-Granulat auf Patienten beschränkt werden, denen das Arzneimittel über eine transnasale Magensonde/Gastrostomiesonde verabreicht werden muss, es sei denn, es sind keine alternativen Optionen für Patienten verfügbar.

Das aktuelle Zertifikat zur Bestätigung der GMP-Konformität von PII wird nach dem 30. Juni 2017 nicht mehr gültig sein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte nach jedem identifizierten Meilenstein gemäß dem vereinbarten Zeitplan Fortschrittsberichte vorlegen, um über den Fortschritt der Maßnahmen zur Wiederherstellung der GMP-Konformität des Standorts zu informieren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte bis zum 30. Juni 2017 den Nachweis erbringen, dass der Herstellungsprozess den Anforderungen der Richtlinie 2003/94/EG (in der jeweils gültigen Fassung) der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG entspricht, da dies eine Bedingung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist.

Ungeachtet der obigen Ausführungen nimmt der CHMP die Erklärung der Aufsichtsbehörde über die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis durch PII zur Kenntnis. Die Aufsichtsbehörde empfiehlt, in Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel nicht als für die öffentliche Gesundheit unverzichtbar angesehen wird, alle Chargen von Ammonaps von Pharmaceutics Internationals Inc. zurückzurufen und die Lieferung von diesem Produktionsstandort aus zu verbieten. Die Erklärung über die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis durch PII stellt klar, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert sind, sich mit der zuständigen nationalen Behörde in Verbindung zu setzen, um zu überprüfen, ob ihre Arzneimittel in ihrem Land als medizinisch unverzichtbar angesehen werden. Gemäß dieser Erklärung über die Nichteinhaltung sollte die zuständige nationale Behörde die Unverzichtbarkeit der von PII gelieferten Arzneimittel beurteilen und gegebenenfalls Maßnahmen zur Sicherstellung der weiteren Versorgung erlassen.

Des Weiteren empfahl der CHMP, zu gegebener Zeit entsprechende Mitteilungen herauszugeben, und schlug „Direct Healthcare Professional Communications“ (DHPC) vor, um über das Ergebnis der Überprüfung und die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung von Ammonaps zu informieren. Die DHPC sind gemäß dem vereinbarten Kommunikationsplan zu versenden.

### **Lutinus (und zugehörige Bezeichnungen)**

Lutinus ist eine Vaginaltablette, die 100 mg Progesteron enthält und zur Unterstützung der Lutealfunktion im Rahmen eines Behandlungsschemas für unfruchtbare Frauen angewendet wird. Dieses Arzneimittel wurde in der EU über ein dezentralisiertes Verfahren unter Einschluss aller 28 Mitgliedstaaten zugelassen, wobei Schweden als Referenzmitgliedstaat fungierte. Die Beschaffung von Lutinus über PII wurde im Jahr 2014 eingestellt, und die Herstellung des Arzneimittels wurde vollständig auf einen alternativen Standort umgestellt, der im Dezember 2013 registriert wurde.

Im Rahmen einer vom MAH vorgelegten detaillierten Beurteilung aller Reklamationsberichte der letzten 5 Jahre wurde keine Reklamation ermittelt, die mit einer potenziellen Kreuzkontamination in Verbindung gebracht werden könnte. Außerdem wurde eine detaillierte Beurteilung der kumulativen Sicherheitsdaten zu Lutinus bis zum 31. Mai 2016 durchgeführt, wobei sich keine wesentlichen Sicherheitsbedenken bezüglich einer möglichen Nichteinhaltung der GMP herausstellten. Die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis geht jedoch mit einem gewissen nicht quantifizierbaren Risiko einher, das sich anhand von nach der Markteinführung gewonnenen Daten nicht zuverlässig feststellen lässt; daher kann der Mangel an wesentlichen Bedenken keine ausreichende Rückversicherung hinsichtlich der Sicherheit der bei PII hergestellten Chargen bieten.

Da derzeit alle EU-Mitgliedstaaten mit am alternativen Produktionsstandort hergestelltem Lutinus versorgt werden, ist mit keiner Knappheit dieses Arzneimittels zu rechnen.

Darüber hinaus war der CHMP angesichts der Erklärung über die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis, die für Pharmaceuticals International, Inc. am 15. Juni 2016 ausgestellt wurde, der Auffassung, dass die gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Angaben und Dokumente unrichtig sind und dass die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lutinus (und zugehörigen Bezeichnungen) geändert werden sollten, um Pharmaceuticals International, Inc. als Produktionsstandort zu entfernen.

Zusätzlich zu den obigen Schlussfolgerungen nahm der CHMP die Empfehlungen der Aufsichtsbehörde in der Erklärung über die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis durch PII zur Kenntnis, alle Chargen von Lutinus von Pharmaceuticals International, Inc. zurückzurufen und die Lieferung von diesem Produktionsstandort aus zu verbieten.

### **Dutasteride Actavis (und zugehörige Bezeichnungen)**

Dutasteride Actavis ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Dutasterid enthält, einen Inhibitor der 5 $\alpha$ -Reduktase-Isoenzyme vom Typ 1, 2 und 3. Dutasteride Actavis wird für die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie angewendet und wurde in der EU erstmals am 3. Juni 2015 über ein dezentralisiertes Verfahren zugelassen, wobei Dänemark als Referenzmitgliedstaat fungierte.

Von PII wurden kommerzielle Chargen des Arzneimittels weder hergestellt noch auf dem EU-Markt in Verkehr gebracht. Alle derzeit auf dem EU-Markt erhältlichen Dutasteride Actavis-Arzneimittel wurden an einem alternativen Produktionsstandort hergestellt, der zum Zeitpunkt der Zulassung bereits in der Genehmigung für das Inverkehrbringen registriert war.

Angesichts der Erklärung über die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis, die für Pharmaceuticals International, Inc. am 15. Juni 2016 ausgestellt wurde, war der CHMP der Auffassung, dass die gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Angaben und Dokumente unrichtig sind und dass die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Dutasteride Actavis (und zugehörigen Bezeichnungen) geändert werden sollten, um Pharmaceuticals International, Inc. als Produktionsstandort zu entfernen.

### **SoliCol D3**

SoliCol D3 Tabletten mit 20 000 I.E. und SoliCol D3 Tabletten mit 50 000 I.E. sind Arzneimittel, die 20 000 I.E. bzw. 50 000 I.E. Cholecalciferol (Vitamin-D3-Analogon) als Wirkstoff enthalten. SoliCol D3 wurde im Vereinigten Königreich am 18. Dezember 2015 über ein nationales Verfahren zugelassen.

Das Arzneimittel wurde bis dato noch nicht in den Verkehr gebracht, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat bestätigt, dass bei PII keine kommerziellen Chargen des Arzneimittels hergestellt worden waren.

In der Genehmigung für das Inverkehrbringen von SoliCol D3 sind keine alternativen Hersteller registriert. Angesichts der Erklärung über die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis, die für Pharmaceuticals International, Inc. ausgestellt wurde, war der CHMP der Auffassung, dass die gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Angaben und Dokumente unrichtig sind und dass daher die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von SoliCol D3 gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG auszusetzen sind.

Um die Aussetzung von SoliCol D3 aufzuheben, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von SoliCol D3 den Nachweis erbringen, dass der Herstellungsprozess den Anforderungen der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission (in der jeweils gültigen Fassung) zur

Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG entspricht.

### **Begründung für das Gutachten des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel berücksichtigt, für die Pharmaceuticals International, Inc. im Bundesstaat Maryland, USA, in der Genehmigung für das Inverkehrbringen als Produktionsstandort aufgeführt ist.
- Der CHMP hat den von der Aufsichtsbehörde vorgelegten Inspektionsbericht, die Beurteilungsberichte des (Mit-)Berichterstatters und die verfügbaren Daten, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen als Antwort auf die vom CHMP thematisierten Fragen vorgelegt wurden, geprüft.
- Der CHMP hat die Erklärung über die Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis für Pharmaceuticals International, Inc., die von der MHRA am 15. Juni 2016 ausgestellt wurde und in der eine Einschränkung der Belieferung der EU und der Rückruf der an diesem Standort hergestellten Arzneimittel (sofern diese nicht als für die öffentliche Gesundheit unverzichtbar angesehen werden) empfohlen wurde, berücksichtigt.
- Der CHMP hat das bis zum 30. Juni 2017 gültige Zertifikat zur Bestätigung der GMP-Konformität für Pharmaceuticals International, Inc., das am 15. Juni 2016 von der MHRA ausgestellt wurde und auf Arzneimittel beschränkt ist, die als für die öffentliche Gesundheit unverzichtbar angesehen werden, berücksichtigt.

### **Ammonaps**

- In der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ammonaps ist kein alternativer Produktionsstandort registriert.
- Angesichts der Natur der Krankheit und der Tatsache, dass Alternativen nicht in allen Mitgliedstaaten erhältlich sind, sieht der CHMP Ammonaps als für die öffentliche Gesundheit unverzichtbar an.

Der CHMP ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ammonaps für die unverzichtbare Anwendung weiterhin positiv ist, und empfiehlt daher, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen geändert und der Bedingung unterworfen werden, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ammonaps bis zum 30. Juni 2017 den Nachweis erbringt, dass der Herstellungsprozess den Anforderungen der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der GMP gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG entspricht.

### **Lutinus (und zugehörige Bezeichnungen)**

- Lutinus wird derzeit an einem alternativen Produktionsstandort hergestellt, der in der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels registriert ist.
- Der CHMP stellte fest, dass derzeit auf dem EU-Markt Lutinus-Chargen von Pharmaceuticals International, Inc. erhältlich sind.
- Der CHMP ist der Ansicht, dass angesichts der Nichteinhaltung der GMP durch den Produktionsstandort Pharmaceuticals International, Inc. die in Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Angaben und Dokumente für Lutinus unrichtig sind.

Daher empfiehlt der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lutinus (und zugehörigen Bezeichnungen) zu ändern, um Pharmaceutics International, Inc. als Produktionsstandort aus den Genehmigungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels zu entfernen.

#### **Dutasteride (und zugehörige Bezeichnungen)**

- Dutasteride Actavis wird derzeit an einem alternativen Produktionsstandort hergestellt, der in der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels registriert ist.
- Der CHMP stellte fest, dass derzeit auf dem EU-Markt keine Dustasteride Actavis-Chargen von Pharmaceutics International, Inc. erhältlich sind.
- Der CHMP ist der Ansicht, dass angesichts der Nichteinhaltung der GMP durch den Produktionsstandort Pharmaceutics International, Inc. die gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Angaben und Dokumente für Dutasteride Actavis unrichtig sind.

Daher empfiehlt der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Dutasteride Actavis (und zugehörigen Bezeichnungen) zu ändern, um Pharmaceutics International, Inc. als Produktionsstandort aus den Genehmigungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels zu entfernen.

#### **SoliCol D3**

- In der Genehmigung für das Inverkehrbringen von SoliCol D3 ist kein alternativer Produktionsstandort registriert, und der CHMP stellte fest, dass derzeit keine Chargen von SoliCol D3 auf dem EU-Markt erhältlich sind.
- Der CHMP gelangt zu dem Schluss, dass die gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Angaben und Dokumente derzeit unrichtig sind.

Daher ist der CHMP der Ansicht, dass gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von SoliCol D3 auszusetzen sind.

Um die Aussetzung von SoliCol D3 aufzuheben, muss/müssen der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von SoliCol D3 den Nachweis erbringen, dass der Herstellungsprozess den Anforderungen der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG entspricht.