

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Pharmaceutics International Inc. (PII), localizado en Maryland, EE.UU., figura como fabricante en la autorización de comercialización de cuatro productos autorizados en la UE, incluido el producto aprobado por el procedimiento centralizado Ammonaps y tres productos aprobados mediante un procedimiento nacional: Lutilus, Dutasteride Actavis y SoliCol D3.

En febrero de 2016, una inspección conjunta de la Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) y la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense detectó deficiencias críticas y graves, y concluyó que PII no cumplía los requisitos legales ni los principios y directrices de las buenas prácticas de fabricación (BPF) establecidos por la legislación de la Unión.

Se identificaron las deficiencias siguientes:

- Deficiencias críticas relacionadas con la ausencia de medidas organizativas y técnicas para reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada entre los productos peligrosos y no peligrosos fabricados en las mismas instalaciones utilizando un equipo compartido, y los fallos de la unidad de calidad a la hora de garantizar un funcionamiento eficaz del sistema de calidad.
- Deficiencias graves relacionadas con fallos organizativos de la gobernanza de datos, procesos de esterilización y despirogenización, y control insuficiente de las operaciones asépticas para conseguir el nivel requerido de garantía de la esterilidad.

El 15 de junio de 2016, la MHRA emitió una declaración de incumplimiento (SNC) de las BPF por PII, en la que se recomendaba una restricción del suministro en la UE y la retirada de los medicamentos fabricados en ese centro a menos que se considerasen de vital importancia para la salud pública. La MHRA emitió un certificado correspondiente de cumplimiento de las BPF para el centro, limitado a los medicamentos que, según las autoridades competentes nacionales, son de vital importancia para la salud pública. Este certificado de cumplimiento de las BPF es válido hasta el 30 de junio de 2017.

Un medicamento puede considerarse como de vital importancia si se cree que existen posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si es el caso, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse.

El 17 de junio de 2016, la Comisión Europea (CE) inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó a la Agencia que evaluase la posible repercusión de las deficiencias en la calidad, la seguridad y la relación beneficio-riesgo de los medicamentos autorizados por la Comisión Europea y los Estados miembros. Se pidió al CHMP que considerase si las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que incluyesen el centro mencionado anteriormente debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

Resumen general de la evaluación científica

Ammonaps

Ammonaps es un producto autorizado por el procedimiento centralizado que contiene el principio activo fenilbutirato de sodio. Está indicado para tratar a los pacientes con trastornos del ciclo de la urea (TCU), que presentan carencias de la carbamilfosfato sintasa, la ornitina transcarbamilasa o la argininosuccinato sintasa. Está indicado en todos los pacientes con enfermedad de aparición neonatal (carencias enzimáticas completas en los 28 primeros días de vida). Está indicado también en pacientes con enfermedad de aparición tardía (carencias enzimáticas parciales que se manifiestan después del primer mes de vida) y antecedente de encefalopatía hiperamoniaquémica.

Ammonaps se presenta en comprimidos ovalados de color blanco (500 mg) y como granulado (940 mg/g). PII es el único centro de fabricación registrado en la autorización de comercialización para la fabricación de los productos terminados.

Los efectos beneficiosos de Ammonaps en su indicación aprobada de trastornos del ciclo de la urea están bien demostrados. Se trata de una enfermedad grave y un número significativo de pacientes reciben tratamiento con Ammonaps en la UE. Además, los pacientes necesitan tratamiento de por vida y las demás opciones terapéuticas disponibles parecen ser limitadas debido a los problemas de suministro y a que algunas de ellas no se pueden administrar mediante sondas nasogástricas o de gastrostomía, lo que a menudo es necesario en estos pacientes. Por tanto, Basándose en la naturaleza de la enfermedad y en el hecho de que no existen alternativas terapéuticas en todos los Estados miembros de la UE, el CHMP considera que el medicamento Ammonaps es de vital importancia.

El perfil de seguridad de Ammonaps en los trastornos del ciclo de la urea está demostrado. Los riesgos adicionales resultantes del incumplimiento de las BPF podrían originar una contaminación cruzada con otros fármacos fabricados en el centro, como hormonas y productos citotóxicos y teratógenos. No se han notificado casos de contaminación cruzada después de la comercialización, pero teniendo en cuenta la población destinataria, formada por enfermos graves, y la reducida población de pacientes (ya que la prevalencia de la enfermedad es muy baja), la ausencia de tales casos permite tan solo un optimismo limitado. La fiabilidad de la base de datos de seguridad para detectar un efecto de este tipo es muy baja. Además, los acontecimientos de seguridad importantes a veces se manifiestan solamente después de un largo periodo.

Se reconoce que el desplazamiento de la fabricación de Ammonaps a una zona específica en la que se utilice un equipo especializado permite cierta tranquilidad; por otro lado, el riesgo de contaminación cruzada después de este cambio se considera bajo. No obstante, el sistema de calidad en el centro de fabricación sigue mostrando una carencia significativa de control de los cambios y supervisión de la calidad. El incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación supone un grado de riesgo no cuantificable que no se puede detectar con fiabilidad examinando los datos posteriores a la comercialización; por tanto, la inexistencia de problemas importantes no es suficientemente tranquilizadora con respecto a la seguridad de los lotes fabricados en PII. Por consiguiente, la falta sistemática y constante de un sistema de garantía de la calidad suficiente desde antes de 2015 es un problema grave.

Aparte de las medidas ya aplicadas tras la inspección inicial de la MHRA en junio de 2015, se han tomado más medidas relacionadas con la calidad para mejorar los sistemas de calidad existentes en el centro de fabricación. Estas medidas consisten en el uso de ayuda de especialistas externos con experiencia en gestión de la calidad y un refuerzo del control de los documentos de los lotes por la persona cualificada en el centro del EEE responsable de la liberación de los lotes. También se hicieron más ensayos del producto antes de su importación a la UE y se generó un nuevo grupo de resultados analíticos antes de la liberación.

Dada la ausencia de informes de contaminación cruzada y teniendo en cuenta la vital importancia del producto y las mejoras de la fabricación, que han reducido el riesgo de contaminación cruzada hasta un nivel bajo, se recomienda mantener el suministro de Ammonaps por PII para la población de pacientes que no dispongan de otra opción de tratamiento. Además, Ammonaps no se debe usar si se dispone de una opción de tratamiento alternativa que sea adecuada para el paciente. Asimismo, a menos que no se disponga de opciones alternativas para los pacientes, el uso de Ammonaps granulado se debe limitar a los pacientes en los que el producto deba administrarse a través de sonda nasogástrica o gastrostomía.

El certificado actual de cumplimiento de las BPF de PII dejará de ser válido después del 30 de junio de 2017. El TAC debe elaborar informes que detallen la progresión de las medidas adoptadas para

restablecer el cumplimiento de las BPF en el centro después de cada hito identificado, de conformidad con los plazos acordados. El TAC debe aportar pruebas antes del 30 de junio de 2017 de que el proceso de fabricación cumple los requisitos de la Directiva 2003/94/CE de la Comisión (y sus modificaciones) que establece los principios y las directrices de BPF presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE, ya que esta es una condición para la autorización de comercialización.

Sin perjuicio de lo anterior, el CHMP toma nota de la declaración de incumplimiento de las BPF por parte de PII hecha por la autoridad de supervisión, que recomienda que en los Estados miembros donde el producto no se considere de vital importancia para la salud pública, todos los lotes de Ammonaps de Pharmaceutics Internationals Inc. se retiren del mercado y se prohíba el suministro a partir de este centro de fabricación. En la declaración de no cumplimiento de las BPF por parte de PII se aclara que los titulares de las autorizaciones de comercialización deberán contactar con la autoridad nacional competente a fin de comprobar si sus productos se consideran de vital importancia médica para la salud pública en su territorio. De conformidad con la declaración de no conformidad, la ANC deberá evaluar el grado de importancia vital de los productos suministrados por PII y poner en práctica medidas destinadas a garantizar la continuidad del suministro, en su caso.

Además, el CHMP recomendó que, a su debido tiempo, se deben emitir comunicaciones adecuadas y propuso la distribución de comunicaciones directas a los profesionales sanitarios (DHPC) a fin de informar sobre el resultado de la revisión y las conclusiones alcanzadas en relación con el uso de Ammonaps. Las DHPC se deberán enviar de conformidad con el plan de comunicación acordado.

Lutinus (y denominaciones asociadas)

Lutinus es un comprimido vaginal que contiene 100 mg de progesterona, indicado para apoyo lúteo como parte del programa de tratamiento de las mujeres infértiles. Este producto se aprobó en la UE mediante un procedimiento descentralizado con inclusión de los 28 Estados miembros, en el que Suecia actuó como Estado miembro de referencia. El suministro de Lutinus por PII se suspendió en 2014 y la fabricación del producto se trasladó íntegramente a un centro alternativo registrado en diciembre de 2013.

Una evaluación detallada de todos los informes de reclamaciones del producto en los últimos 5 años realizada por el TAC no reveló ninguna reclamación que se pudiese relacionar con una posible contaminación cruzada. Se hizo también una evaluación detallada de los datos de seguridad acumulados de Lutinus hasta el 31 de mayo de 2016, la cual no reveló ningún problema de seguridad importante que tuviese que ver con incumplimiento de la BPF. Sin embargo, el incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación supone un grado de riesgo no cuantificable que no se puede detectar con fiabilidad examinando los datos posteriores a la comercialización; por tanto, la inexistencia de problemas importantes no es suficientemente tranquilizadora con respecto a la seguridad de los lotes fabricados en PII.

Dado que todos los Estados miembros de la UE reciben actualmente Lutinus fabricado en el centro alternativo, no se prevé que haya escasez de este producto.

Asimismo, a la vista de la declaración de incumplimiento emitida para Pharmaceutics International Inc. el 15 de junio de 2016, el CHMP consideró que los datos y documentos presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE son incorrectos y que los términos de la autorización de comercialización de Lutinus (y denominaciones asociadas) se deben modificar para eliminar a Pharmaceutics International Inc. como centro de fabricación.

Además de las conclusiones anteriores, el CHMP tomó nota de las recomendaciones hechas por la autoridad de supervisión en la declaración de no conformidad con las BPF de PII, en el sentido de que se retiren todos los lotes de Lutinus fabricados por Pharmaceutics Internationals Inc. y se prohíba el suministro a partir de este centro de fabricación.

Dutasteride Actavis (y denominaciones asociadas)

Dutasteride Actavis es un medicamento que contiene el principio activo dutasterida, un inhibidor triple de la 5 α -reductasa. Dutasteride Actavis está indicado para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y se aprobó por primera vez en la UE el 3 de junio de 2015 mediante un procedimiento descentralizado, en el que Dinamarca actuó como Estado miembro de referencia.

No se han fabricado lotes comerciales del producto por PII ni se han liberado en el mercado de la UE. Todos los medicamentos de Dutasteride Actavis disponibles actualmente en el mercado de la UE se han fabricado en un centro alternativo ya registrado en la autorización de comercialización en el momento de la aprobación.

A la vista de la declaración de incumplimiento emitida para Pharmaceuticals International Inc. el 15 de junio de 2016, el CHMP consideró que los datos y documentos presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE son incorrectos y que los términos de la autorización de comercialización de Dutasteride Actavis (y denominaciones asociadas) se deben modificar para eliminar a Pharmaceuticals International Inc. como centro de fabricación.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 UI en comprimidos y SoliCol D3 50 000 UI en comprimidos son medicamentos que contienen 20 000 o 50 000 UI de colecalciferol (análogo de la vitamina D3) como principio activo. SoliCol D3 fue aprobado en el Reino Unido mediante un procedimiento nacional el 18 de diciembre de 2015.

El producto no se ha comercializado todavía y el TAC ha confirmado que no se han fabricado lotes comerciales del producto en PII.

No hay ningún fabricante alternativo registrado en la autorización de comercialización de SoliCol D3. A la vista del certificado de incumplimiento de las BPF emitido para Pharmaceuticals International, Inc., el CHMP consideró que los datos y documentos presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE son incorrectos y, por tanto, conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, se deben suspender las autorizaciones de comercialización de SoliCol D3.

Para levantar la suspensión de SoliCol D3, el titular de la autorización de comercialización deberá aportar pruebas de que el proceso de fabricación cumple los requisitos de la Directiva 2003/94/CE de la Comisión (y sus modificaciones) por la que se establecen los principios y directrices de BPF presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente

- El CHMP tuvo en cuenta el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos para uso humano, según el cual Pharmaceuticals International Inc, Maryland, EE.UU., está incluido en la autorización de comercialización como centro de fabricación;
- El CHMP revisó el informe de inspección facilitado por la autoridad de supervisión, los informes de evaluación del componente y los datos disponibles presentados por los TAC cuando redactó su respuesta a las preguntas formuladas por el CHMP;
- El CHMP tuvo en cuenta la declaración de incumplimiento de las BPF por Pharmaceuticals International Inc. emitida por la MHRA el 15 de junio de 2016, en la que se recomendaba restringir el suministro en la UE y retirar los medicamentos fabricados en este centro, a menos que se considerasen de vital importancia para la salud pública;

- El CHMP tuvo en cuenta el certificado de cumplimiento de las BPF para Pharmaceuticals International Inc. emitido por la MHRA el 15 de junio de 2016, restringido a los medicamentos considerados de vital importancia para la salud pública y válido hasta el 30 de junio de 2017;

Ammonaps

- No existe ningún centro de fabricación alternativo registrado en la autorización de comercialización de Ammonaps;
- A la vista de la naturaleza de la enfermedad y del hecho de que no existen alternativas en todos los Estados miembros, El CHMP considera Ammonaps de vital importancia para la salud pública;

En consecuencia, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de Ammonaps sigue siendo favorable para el uso de vital importancia y recomienda, por tanto, que la autorización de comercialización se modifique y esté sujeta a la condición de que el titular de la autorización de Ammonaps aporte pruebas el 30 de junio de 2017 de que el proceso de fabricación cumple los requisitos de la Directiva 2003/94/CE de la Comisión que establecen los principios y directrices de BPF presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE.

Lutinus (y denominaciones asociadas)

- Lutinus se fabrica actualmente en un centro alternativo registrado en su autorización de comercialización;
- El CHMP señaló que hay lotes de Lutinus de Pharmaceuticals International Inc. disponibles actualmente en el mercado de la UE.
- El CHMP considera que, dado el incumplimiento de las BPF por el centro de fabricación Pharmaceuticals International Inc., los datos y los documentos presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE para Lutinus son incorrectos.

Por consiguiente, el CHMP recomienda la modificación de la autorización de comercialización de Lutinus (y denominaciones asociadas) para eliminar a Pharmaceutical International Inc. como centro de fabricación de sus autorizaciones de comercialización.

Dutasteride (y denominaciones asociadas)

- Dutasteride Actavis se fabrica actualmente en un centro alternativo registrado en su autorización de comercialización;
- El CHMP señaló que no hay lotes de Dutasteride Actavis de Pharmaceuticals International Inc. en el mercado de la UE.
- El CHMP considera que, dado el incumplimiento de las BPF por el centro de fabricación Pharmaceuticals International Inc., los datos y los documentos presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE para Dutasteride Actavis son incorrectos.

Por consiguiente, el CHMP recomienda la modificación de la autorización de comercialización de Dutasteride Actavis (y denominaciones asociadas) para eliminar a Pharmaceutical International Inc. como centro de fabricación de sus autorizaciones de comercialización.

SoliCol D3

- No hay ningún centro de fabricación alternativo registrado en la autorización de comercialización de SoliCol D3 y el CHMP señaló que no hay lotes de SoliCol D3 disponibles actualmente en el mercado de la UE;

- El CHMP considera que, a día de hoy, los datos y documentos presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE son incorrectos.

Por tanto, el CHMP opina que, conforme al Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, se deben suspender las autorizaciones de comercialización de SoliCol D3.

Para levantar la suspensión de SoliCol D3, el titular de la autorización de comercialización deberá aportar pruebas de que el proceso de fabricación cumple los requisitos de la Directiva 2003/94/CE de la Comisión por la que se establecen los principios y directrices de BPF presentados conforme al apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE.