

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Pharmaceutics International Inc. (PII), établi dans le Maryland aux USA, figure sur la liste d'autorisation de mise sur le marché en tant que fabricant de quatre produits autorisés dans l'Union européenne (UE), y compris Ammonaps, un produit approuvé selon la procédure centralisée, ainsi que trois produits approuvés selon une procédure nationale: Lutinus, Dutasteride Actavis et SoliCol D3.

En février 2016, une inspection conjointe réalisée par la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA, Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé) et la Food and Drug Administration américaine (FDA, Administration des médicaments et des produits alimentaires) a relevé des manquements critiques et des manquements majeurs et a conduit à la conclusion que PII ne satisfaisait pas aux exigences légales requises ni aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication (BPF) prévus par la législation de l'Union européenne.

Les manquements suivants ont été identifiés:

- manquements critiques au niveau des mesures techniques et organisationnelles pour minimiser le risque de contamination croisée entre les produits dangereux et les produits non dangereux fabriqués dans les mêmes installations de fabrication en utilisant le même équipement, ainsi que défaillances de l'unité de qualité censée assurer le fonctionnement efficace du système de qualité;
- manquements majeurs au niveau de la gouvernance des données organisationnelles, des processus de stérilisation et de dépyrogénéation, et contrôle insuffisant des procédures aseptiques pour obtenir le niveau requis de garantie de la stérilité.

Le 15 juin 2016, la MHRA a émis une déclaration de non-conformité aux BPF pour PII, recommandant une restriction de la distribution de ses produits dans l'UE et le rappel des médicaments fabriqués dans ce site, sauf si ces médicaments sont considérés comme critiques pour la santé publique. La MHRA a émis un certificat de conformité aux BPF pour le site, limité aux médicaments déclarés par les Autorités nationales compétentes comme étant critiques pour la santé publique. Ce certificat de conformité aux BPF est valable jusqu'au 30 juin 2017.

Un médicament peut être considéré comme critique sur la base de l'évaluation des éventuels besoins médicaux non satisfaits, compte tenu de la disponibilité de médicaments de substitution appropriés dans le ou les États membres concernés et, le cas échéant, de la nature de la maladie à traiter.

Le 17 juin 2016, la Commission européenne (CE) a entamé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et a demandé à l'Agence d'évaluer l'impact potentiel de ces manquements sur la qualité, la sécurité et le rapport bénéfice/risque des médicaments ayant bénéficié d'une autorisation de la Commission européenne et des États membres. Le CHMP a été invité à émettre un avis indiquant si les autorisations de mise sur le marché des médicaments fabriqués dans le site mentionné ci-dessus doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou révoquées.

## Résumé général de l'évaluation scientifique

### Ammonaps

Ammonaps est un produit autorisé selon une procédure centralisée. Il contient la substance active phénylbutyrate de sodium. Il est indiqué pour traiter les patients ayant des troubles du cycle de l'urée impliquant des déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase. Il est indiqué chez tous les patients dont la maladie apparaît pendant la période néonatale (déficits enzymatiques complets dont les symptômes se manifestent au cours des 28 premiers jours après la naissance). Il est également indiqué chez les patients dont la maladie

apparaît plus tardivement (déficits enzymatiques partiels dont les symptômes se manifestent après le premier mois de vie) et ayant des antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

Ammonaps est disponible sous la forme de comprimés ovales blancs (500 mg) et de granules (940 mg/g). PII est le seul fabricant enregistré sur l'autorisation de mise sur le marché pour la fabrication des produits finis.

Les bénéfices d'Ammonaps dans son indication approuvée de troubles du cycle de l'urée sont bien établis. Il s'agit d'une affection sévère et un nombre significatif de patients sont traités par Ammonaps au sein de l'UE. De plus, les patients nécessitent un traitement à vie et les autres options thérapeutiques disponibles semblent limitées en raison d'inquiétudes relatives à l'approvisionnement en médicaments de substitution mais aussi car l'administration de certains de ces médicaments ne peut pas s'effectuer par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique/de gastrostomie, un mode d'administration souvent nécessaire chez ces patients. Compte tenu de la nature de la maladie et du fait que des alternatives thérapeutiques ne sont pas disponibles dans tous les États membres, le CHMP considère que le médicament Ammonaps est critique. Le profil de sécurité d'Ammonaps au cours des troubles du cycle de l'urée est bien établi. Les risques additionnels liés à la non-conformité aux BPF peuvent potentiellement entraîner une contamination croisée potentielle avec d'autres médicaments produits sur le site, notamment des médicaments hormonaux, des cytotoxiques et des médicaments tératogènes. Même si aucun cas de contamination croisée n'a été signalé après la commercialisation du médicament, si l'on tient compte de la population cible, qui est gravement malade, et de la petite taille de la population (car la prévalence de l'affection est très faible), l'absence de cas signalés ne peut fournir qu'un faible niveau de garantie. La fiabilité de la base de données de sécurité pour détecter un tel effet est très faible. De plus, des problèmes significatifs de sécurité peuvent mettre longtemps à se développer.

On estime que le déplacement du processus de fabrication d'Ammonaps vers une zone spécifiquement dédiée à cet effet et l'utilisation d'un équipement réservé à sa seule production offrent une certaine garantie. Après ces changements, le risque de contamination croisée est considéré comme faible. Néanmoins, le système de qualité au site de fabrication présente toujours des manquements significatifs au niveau du contrôle et de la qualité. La non-conformité aux bonnes pratiques de fabrication implique un degré de risque non quantifiable qu'il est impossible de détecter d'une manière fiable au moyen des données post-commercialisation; c'est pourquoi l'absence de problèmes significatifs ne permet pas d'obtenir une garantie suffisante concernant la sécurité des lots fabriqués sur le site de PII. Le manque régulier et continu d'une assurance qualité adéquate datant d'avant 2015 constitue donc un grave problème.

En plus des mesures déjà appliquées suite à l'inspection initiale de la MHRA en juin 2015, d'autres actions sont actuellement entreprises en vue d'améliorer les systèmes de qualité en place sur le site de fabrication. Ces mesures comprennent notamment le recours à l'assistance de spécialistes externes expérimentés dans la gestion de la qualité, et un contrôle renforcé des documents relatifs à un lot par la personne qualifiée responsable de la libération des lots au niveau de l'EEE. La réalisation de tests supplémentaires du produit destiné à l'importation dans l'UE a également été mise en place grâce à un nouvel ensemble de résultats analytiques qui sont fournis avant la libération des lots.

En raison de l'absence de cas signalés de contamination croisée et en tenant compte du caractère critique du produit et des améliorations du processus de fabrication qui ont permis de ramener le risque de contamination croisée à un niveau faible, il est recommandé de maintenir la distribution du médicament Ammonaps fourni par PII pour la population de patients ne disposant d'aucune autre option thérapeutique. De plus, Ammonaps ne doit pas être utilisé si l'on dispose d'une autre option thérapeutique adéquate pour le patient. De même, sauf si l'on ne dispose d'aucune autre option thérapeutique pour les patients, l'utilisation des granules d'Ammonaps doit se limiter aux patients

nécessitant une administration par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique ou d'une sonde de gastrostomie.

L'actuel certificat de conformité aux BPF accordé à PII ne sera plus valable après le 30 juin 2017. Le TAMM doit fournir des rapports d'évolution donnant des informations sur l'évolution des actions entreprises pour rétablir la conformité aux BPF du site après l'identification de chaque point important à améliorer dans les délais convenus. Pour le 30 juin 2017, le TAMM doit fournir des éléments attestant que le processus de fabrication satisfait aux exigences requises par la directive 2003/94/CE de la Commission (telle que modifiée) établissant les principes et lignes directrices de BPF prévus dans l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, car il s'agit d'une condition pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

Sans préjudice des éléments qui précèdent, le CHMP prend acte de la déclaration de non-conformité aux BPF délivrée pour PII par l'autorité de contrôle, qui recommande que, dans les États membres où le médicament n'est pas considéré comme critique pour la santé publique, tous les lots d'Ammonaps fabriqués par Pharmaceuticals International Inc. fassent l'objet d'un rappel et que l'approvisionnement à partir de ce site de fabrication soit interdit. La déclaration de non-conformité aux BPF délivrée pour PII établit clairement que les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont tenus de s'adresser à l'autorité nationale compétente (ANC) concernée afin de vérifier si leurs médicaments sont considérés comme critiques d'un point de vue médical pour la santé publique sur leurs territoires respectifs. Conformément à cette déclaration de non-conformité, l'ANC doit évaluer le caractère critique des médicaments distribués par PII et mettre en œuvre des mesures en vue de garantir la continuité de l'approvisionnement, le cas échéant.

De plus, le CHMP a recommandé la diffusion de communications adéquates en temps voulu. Il a également proposé l'utilisation de DHPC (Direct Healthcare Professional Communications, Communications directes aux professionnels de la santé) afin de fournir des informations sur l'évolution de la situation et les conclusions tirées concernant l'utilisation d'Ammonaps. Les DHPC doivent être envoyées selon le plan de communication convenu.

### **Lutinus (et noms associés)**

Lutinus est un comprimé vaginal contenant 100 mg de progestérone, indiqué pour le soutien de la phase lutéale dans le cadre d'un programme de traitement chez les femmes infertiles. Ce produit a été approuvé selon une procédure décentralisée dans les 28 États membres de l'UE, avec la Suède comme État membre de référence. L'approvisionnement de Lutinus par PII s'est arrêté en 2014 et la fabrication du produit a été totalement déplacée vers un autre site enregistré en décembre 2013.

Une évaluation détaillée de tous les cas de plaintes liées au produit fournis par le TAMM au cours des cinq dernières années n'a révélé aucune plainte liée au produit susceptible d'être associée à une contamination croisée potentielle. Une évaluation détaillée des données cumulatives de sécurité sur Lutinus, collectées jusqu'au 31 mai 2016, a également été réalisée mais n'a révélé aucun problème significatif de sécurité lié à une non-conformité aux BPF. Cependant, la non-conformité aux bonnes pratiques de fabrication implique un degré de risque non quantifiable qu'il est impossible de détecter d'une manière fiable au moyen des données post-commercialisation; c'est pourquoi l'absence de problèmes significatifs ne permet pas d'obtenir une garantie suffisante concernant la sécurité des lots fabriqués sur le site de PII.

Compte tenu du fait que tous les États membres de l'UE ont actuellement reçu le produit Lutinus fabriqué dans l'autre site de fabrication, aucune pénurie n'est prévue pour ce produit.

En raison de la déclaration de non-conformité délivrée pour Pharmaceuticals International Inc. le 15 juin 2016, le CHMP a également estimé que les renseignements et documents fournis dans le cadre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE sont incorrects et que les conditions de

L'autorisation de mise sur le marché de Lutinus (et noms associés) doivent être modifiées afin de supprimer la mention de Pharmaceuticals International Inc. en tant que site de fabrication.

Outre les conclusions précitées, le CHMP a pris acte des recommandations formulées par l'autorité de contrôle dans la déclaration de non-conformité aux BPF délivrée pour PII, selon lesquelles tous les lots de Lutinus distribués par Pharmaceuticals International Inc. doivent faire l'objet d'un rappel et l'approvisionnement à partir de ce site de fabrication doit être interdit.

### **Dutasteride Actavis (et noms associés)**

Dutasteride Actavis est un médicament contenant la substance active dutastéride, un triple inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase. Dutasteride Actavis est indiqué pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate et a été approuvé pour la première fois dans l'UE le 3 juin 2015 selon une procédure décentralisée, avec le Danemark comme État membre de référence.

Aucun lot commercial du produit n'a été fabriqué par PII ni distribué sur le marché européen. Tous les médicaments Dutasteride Actavis actuellement disponibles sur le marché européen ont été fabriqués dans un autre site de fabrication déjà enregistré dans l'autorisation de mise sur le marché au moment de l'approbation.

En raison de la déclaration de non-conformité délivrée pour Pharmaceuticals International Inc. le 15 juin 2016, le CHMP estime que les renseignements et documents fournis dans le cadre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE sont incorrects et que les conditions de l'autorisation de mise sur le marché de Dutasteride Actavis (et noms associés) doivent être modifiées afin de supprimer la mention de Pharmaceuticals International Inc. en tant que site de fabrication.

### **SoliCol D3**

SoliCol D3 20 000 UI comprimés et SoliCol D3 50 000 UI comprimés sont des médicaments contenant 20 000 ou 50 000 UI de la substance active cholécalciférol (analogue de la vitamine D3). SoliCol D3 a été approuvé au Royaume-Uni le 18 décembre 2015 selon une procédure nationale.

Le produit n'a pas encore été lancé sur le marché et le TAMM a confirmé qu'aucun lot commercial du produit n'a été fabriqué sur le site de PII.

Aucun autre fabricant n'est enregistré dans l'autorisation de mise sur le marché de SoliCol D3. Compte tenu de la déclaration de non-conformité délivrée pour Pharmaceuticals International Inc., le CHMP a estimé que les renseignements et documents fournis dans le cadre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE sont incorrects et que, par conséquent, en application de l'article 116 de la directive 2001/83/CE, les autorisations de mise sur le marché de SoliCol D3 doivent être suspendues.

En vue d'obtenir la levée de la suspension de SoliCol D3, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir des éléments attestant que le processus de fabrication satisfait aux exigences requises par la directive 2003/94/CE de la Commission (telle que modifiée) établissant les principes et lignes directrices de BPF prévus à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant que:

- le CHMP a pris en considération la procédure prévue à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments dont le site de fabrication mentionné sur l'autorisation de mise sur le marché est Pharmaceuticals International Inc, Maryland, USA;
- le CHMP a examiné le rapport d'inspection fourni par l'Autorité de contrôle, les rapports d'évaluation du (co-)rapporteur et les données disponibles présentées par écrit par les TAMM en réponse aux questions posées par le CHMP;

- Le CHMP a pris en considération la déclaration de non-conformité aux BPF émise par la MHRA pour Pharmaceuticals International Inc. le 15 juin 2016, qui recommande une restriction de la distribution dans l'UE et le rappel des médicaments fabriqués dans ce site de fabrication, sauf s'ils sont considérés critiques pour la santé publique;
- le CHMP a pris en considération le certificat de conformité aux BPF émis par la MHRA pour Pharmaceuticals International Inc. le 15 juin 2016, limité aux médicaments considérés critiques pour la santé publique et valable jusqu'au 30 juin 2017.

#### **Ammonaps**

- Aucun autre site de fabrication n'est enregistré dans l'autorisation de mise sur le marché d'Ammonaps;
- compte tenu de la nature de la maladie et du fait que des alternatives thérapeutiques ne sont pas disponibles dans tous les États membres, le CHMP considère qu'Ammonaps est critique pour la santé publique.

En conséquence, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque d'Ammonaps reste favorable pour une utilisation critique et recommande donc que l'autorisation de mise sur le marché soit modifiée et soumise à la condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour Ammonaps fournisse pour le 30 juin 2017 des éléments attestant que le processus de fabrication satisfait aux exigences requises par la directive 2003/94/CE de la Commission établissant les principes et lignes directrices de BPF prévus à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

#### **Lutinus et noms associés**

- Lutinus est actuellement fabriqué dans un autre site de fabrication enregistré dans l'autorisation de mise sur le marché de ces produits.
- Le CHMP a noté que les lots de Lutinus produits par Pharmaceuticals international Inc. sont actuellement disponibles sur le marché européen.
- Le CHMP estime qu'en l'absence de conformité aux BPF du site de fabrication de Pharmaceuticals International Inc., les renseignements et les documents fournis dans le cadre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE pour Lutinus sont incorrects.

En conséquence, le CHMP recommande de modifier l'autorisation de mise sur le marché pour Lutinus (et noms associés) en vue d'enlever la mention de Pharmaceutical International Inc. en tant que site de fabrication sur l'autorisation de mise sur le marché de ces produits.

#### **Dutasteride Actavis (et noms associés)**

- Dutasteride Actavis est actuellement fabriqué dans un autre site de fabrication enregistré dans l'autorisation de mise sur le marché de ces produits.
- Le CHMP a noté qu'il n'existe, sur le marché européen, aucun lot de Dutasteride Actavis produit par Pharmaceuticals international Inc.
- Le CHMP estime qu'en l'absence de conformité aux BPF du site de fabrication de Pharmaceuticals International Inc., les renseignements et les documents fournis dans le cadre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE pour Dutasteride Actavis sont incorrects.

En conséquence, le CHMP recommande de modifier l'autorisation de mise sur le marché pour Dutasteride Actavis (et noms associés) en vue d'enlever la mention de Pharmaceutical International Inc. en tant que site de fabrication sur l'autorisation de mise sur le marché de ces produits.

### **SoliCol D3**

- Aucun autre site de fabrication n'est enregistré dans l'autorisation de mise sur le marché de SoliCol D3 et le CHMP a noté qu'aucun lot de SoliCol D3 n'est actuellement disponible sur le marché européen.
- Le CHMP estime qu'à l'heure actuelle, les renseignements et documents fournis dans le cadre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE sont incorrects.

En conséquence, le CHMP est d'avis que, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, les autorisations de mise sur le marché de SoliCol D3 doivent être suspendues.

En vue d'obtenir la levée de la suspension de SoliCol D3, le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché devra/devront fournir des éléments attestant que le processus de fabrication satisfait aux exigences requises par la directive 2003/94/CE de la Commission (telle que modifiée) établissant les principes et lignes directrices de BPF prévus dans l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.