

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Pharmaceutics International Inc. (PII), gevestigd in Maryland, VS, wordt vermeld als fabrikant in de vergunning voor het in de handel brengen van vier producten die in de EU zijn goedgekeurd, waaronder het centraal goedgekeurde product Ammonaps en drie nationaal goedgekeurde producten: Lutinus, Dutasteride Actavis en SoliCol D3.

In februari 2016 kwamen bij een gezamenlijke inspectie door de Britse Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) kritische en belangrijke tekortkomingen aan het licht en werd geconcludeerd dat PII niet voldeed aan de wettelijke voorschriften en/of de beginselen en richtsnoeren voor goede productiepraktijken (GMP) die zijn vastgelegd door de EU.

De volgende tekortkomingen werden vastgesteld:

- kritische tekortkomingen met betrekking tot falende organisatorische en technische maatregelen om het risico op kruisbesmetting tussen gevaarlijke en niet-gevaarlijke producten die op dezelfde productielocatie worden geproduceerd met behulp van gemeenschappelijke apparatuur, tot een minimum te beperken, alsook het feit dat de afdeling kwaliteit niet in staat is het doeltreffend functioneren van het kwaliteitssysteem te garanderen;
- belangrijke tekortkomingen met betrekking tot organisatorische data governance, sterilisatie en depyrogenatieprocessen en onvoldoende controle bij aseptische operaties om het vereiste niveau van steriliteitsgarantie te kunnen bieden.

Op 15 juni 2016 publiceerde de MHRA een verklaring van non-compliance (SNC) met GMP voor PII, waarin een aanbeveling werd gedaan voor beperking van de levering in de EU en terugroeping van de geneesmiddelen die op deze locatie worden geproduceerd tenzij deze van cruciaal belang geacht worden voor de volksgezondheid. De MHRA publiceerde een overeenkomstige verklaring van GMP-compliance voor de locatie, die beperkt was tot geneesmiddelen die volgens de nationale bevoegde instanties van cruciaal belang geacht worden voor de volksgezondheid. Deze verklaring van GMP-compliance is geldig tot 30 juni 2017.

Een geneesmiddel kan van cruciaal belang geacht worden op basis van een beoordeling van de potentiële onvervulde medische behoefte, daarbij de beschikbaarheid van geschikte alternatieve geneesmiddelen in de respectieve lidstaat of lidstaten en, waar van toepassing, de aard van de te behandelen ziekte in aanmerking nemende.

Op 17 juni 2016 zette de Europese Commissie (EC) een verwijzingsprocedure in gang krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, en verzocht zij het Geneesmiddelenbureau een beoordeling uit te voeren van het potentiële effect van de tekortkomingen op de kwaliteit, veiligheid en de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die door de Europese Commissie en de lidstaten zijn goedgekeurd. Het CHMP werd verzocht advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen waarin de bovengenoemde locatie is opgenomen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Ammonaps

Ammonaps is een centraal goedgekeurd geneesmiddel dat de werkzame stof natriumfenylbutyraat bevat. Het is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten die ureumcyclusdefecten (UCD) hebben, waarbij carbamylfosfaatsynthetase-, ornithinetranscarbamylase- of argininosuccinaatsynthetase-deficiëntie optreedt. Het is geïndiceerd bij alle neonatale vormen van de aandoening (volledige enzymtekorten die

zich manifesteren tijdens de eerste 28 levensdagen). Het is ook geïndiceerd bij patiënten bij wie de aandoening pas later optreedt (gedeeltelijke enzymtekorten die zich manifesteren na de eerste levensmaand) met een voorgeschiedenis van hyperammonemische encefalopathie.

Ammonaps is verkrijgbaar in de vorm van witte ovale tabletten (500 mg) en granulaat (940 mg). PII is de enige productielocatie die is opgenomen in de handelsvergunning voor de productie van de eindproducten.

De voordelen van Ammonaps bij de goedgekeurde indicatie van ureumcyclusdefecten zijn algemeen erkend. Dit is een ernstige aandoening en een significant aantal patiënten in de EU wordt met Ammonaps behandeld. Verder dienen patiënten levenslang te worden behandeld en blijken er beperkte andere behandelingsopties beschikbaar te zijn, vanwege bezorgdheid over de levering van alternatieven en het feit dat sommige hiervan niet kunnen worden toegediend via een nasogastrische sonde of gastrostomiesonde, wat bij deze patiënten vaak nodig is. Gezien de aard van de ziekte en het feit dat niet in alle lidstaten therapeutische alternatieven beschikbaar zijn, achtte het CHMP Ammonaps van cruciaal belang. Het veiligheidsprofiel van Ammonaps bij ureumcyclusdefecten is algemeen erkend. De extra risico's wegens de non-compliance met GMP kan mogelijk leiden tot potentiële kruisbesmetting met andere geneesmiddelen die op de locatie worden geproduceerd, waaronder hormonen, cytotoxinen en teratogenen. Hoewel er geen gevallen van kruisbesmetting zijn gemeld nadat het middel in de handel werd gebracht, daarbij rekening houdend met de doelpopulatie, d.w.z. ernstig zieke patiënten en een kleine patiëntenpopulatie (aangezien de incidentie zeer laag is), biedt het ontbreken van dergelijke meldingen slechts een beperkte garantie. De betrouwbaarheid van de veiligheidsdatabase om een dergelijk effect op te sporen, is zeer laag. Bovendien zullen significante veiligheidsrisico's pas na een lange periode optreden.

Er wordt erkend dat de verschuiving van de productie van Ammonaps naar een hiervoor aangewezen locatie met behulp van daarvoor aangewezen apparatuur enige garantie biedt en het risico op kruisbesmetting na deze aanpassing wordt laag geacht. Desalniettemin vertoont het kwaliteitssysteem op de productielocatie nog steeds tekortkomingen in termen van wijzigingsbeheer en kwaliteitstoezicht. De non-compliance met goede productiepraktijken levert een zeker niet-kwantificeerbaar risico op dat niet op betrouwbare wijze kan worden vastgesteld met behulp van gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen; het ontbreken van significante bezorgdheid biedt dan ook niet voldoende garantie met betrekking tot de veiligheid van de partijen die op de productielocatie van PII worden geproduceerd. Het consequente en voortdurende ontbreken van voldoende kwaliteitsgarantie sinds vóór 2015 is derhalve een reden voor grote bezorgdheid.

Naast de maatregelen die reeds werden getroffen na de eerste MHRA-inspectie in juni 2015 worden er momenteel verdere stappen genomen op het gebied van de kwaliteit om de kwaliteitssystemen op de productielocatie te verbeteren. Deze maatregelen bestaan onder andere uit de inzet van ervaren externe deskundigen op het gebied van kwaliteitsbeheer en verbeterde controle van de batchdocumenten door de bevoegde persoon op de EER-locatie die verantwoordelijk is voor de vrijgifte. Er werden ook verdere tests met het product bij invoer in de EU geïmplementeerd, waarbij voorafgaand aan de vrijgifte een nieuwe reeks analytische resultaten wordt gegenereerd.

Gezien het ontbreken van meldingen van kruisbesmetting en rekening houdend met de criticiteit van het product en de verbeteringen op het gebied van de productie die ertoe hebben geleid dat het risico op kruisbesmetting laag is, wordt aanbevolen de levering van Ammonaps van PII te handhaven voor de patiëntenpopulatie voor wie geen andere behandelingsoptie beschikbaar is. Bovendien mag Ammonaps niet worden gebruikt indien er een alternatieve behandelingsoptie beschikbaar is die geschikt is voor de patiënt. Daarnaast dient het gebruik van Ammonaps in korrelvorm te worden beperkt tot patiënten bij wie toediening via een nasogastrische sonde of gastrostomiesonde noodzakelijk is, tenzij er geen alternatieve opties voor patiënten beschikbaar zijn.

De huidige verklaring van GMP-compliance van PII is na 30 juni 2017 niet geldig meer. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient voortgangsrapportages te overleggen waarin na iedere bereikte mijlpaal overeenkomstig het overeengekomen tijdschema verslag wordt gedaan van de voortgang op het gebied van de maatregelen die zijn genomen om de GMP-compliance van de locatie te herstellen. De vergunninghouder dient uiterlijk 30 juni 2017 bewijs te overleggen waaruit blijkt dat het productieproces voldoet aan de eisen van Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie (als gewijzigd) waarin de beginselen en richtsnoeren voor GMP zijn vastgelegd zoals bepaald in artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG, aangezien dit een voorwaarde is bij de handelsvergunning.

Niettegenstaande het voorgaande neemt het CHMP nota van de verklaring van de toezichthoudende instantie inzake de non-compliance met GMP voor PII, waarin wordt geadviseerd in lidstaten waar het product niet van cruciaal belang wordt geacht voor de volksgezondheid, alle partijen Ammonaps van Pharmaceuticals International Inc. terug te roepen en de levering vanuit deze productielocatie te verbieden. In de verklaring van non-compliance met GMP voor PII wordt duidelijk gesteld dat vergunninghouders wordt verzocht contact op te nemen met de nationale bevoegde instantie om na te gaan of hun producten medisch van cruciaal belang worden geacht voor de volksgezondheid op hun grondgebied. Overeenkomstig de verklaring van non-compliance moet de nationale bevoegde instantie afwegen of door PII geleverde producten van cruciaal belang zijn en indien nodig maatregelen vaststellen om een ononderbroken levering te garanderen.

Verder adviseerde het CHMP tijdig passende mededelingen te doen en stelde het voor informatieve brieven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (Direct Healthcare Professional Communications - DHPC) te verspreiden waarin informatie wordt gegeven over de uitkomst van de beoordeling en de conclusies over het gebruik van Ammonaps. De DHPC's dienen te worden verzonden overeenkomstig het overeengekomen communicatieplan.

Lutinus (en verwante namen)

Lutinus is een vaginale tablet die 100 mg progesteron bevat, geïndiceerd voor luteale ondersteuning als onderdeel van een behandelingsprogramma voor onvruchtbare vrouwen. Dit product werd in de EU goedgekeurd via een gedecentraliseerde procedure waarbij alle 28 lidstaten waren betrokken, met Zweden als rapporterende lidstaat. De aankoop van Lutinus van PII werd in 2014 stopgezet en de productie van het product werd volledig verlegd naar een alternatieve locatie die in december 2013 werd geregistreerd.

Een gedetailleerde beoordeling van alle klachtenrapporten inzake producten met betrekking tot de afgelopen vijf jaar die de vergunninghouder overlegde, bracht geen klachten over producten aan het licht die in verband konden worden gebracht met potentiële kruisbesmetting. Er werd ook een gedetailleerde beoordeling uitgevoerd van cumulatieve veiligheidsgegevens over Lutinus tot 31 mei 2016, waaruit geen significante veiligheidsrisico's met betrekking tot non-compliance met GMP bleken. De non-compliance met goede productiepraktijken levert echter een zeker niet-kwantificeerbaar risico op dat niet op betrouwbare wijze kan worden vastgesteld met behulp van gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen; het ontbreken van significante bezorgdheid biedt dan ook niet voldoende garantie met betrekking tot de veiligheid van de partijen die op de productielocatie van PII worden geproduceerd.

Aangezien momenteel aan alle EU-lidstaten Lutinus wordt geleverd die is geproduceerd op de alternatieve productielocatie, worden voor dit product geen tekorten voorzien.

Wegens de verklaring van non-compliance die op 15 juni 2016 werd gepubliceerd voor Pharmaceuticals International Inc. was het CHMP tevens van mening dat de ondersteunende bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bij de aanvraag zijn gevoegd, onjuist zijn en dat de voorwaarden van de handelsvergunning van Lutinus (en verwante namen) dienen te worden gewijzigd door de vermelding van Pharmaceuticals International Inc. als productielocatie te verwijderen.

Naast de bovenstaande conclusies merkte het CHMP ook op dat de toezichhoudende instantie in haar verklaring van non-compliance met GMP voor PII adviseert alle partijen Lutinus van Pharmaceuticals International Inc. terug te roepen en de levering vanuit deze productielocatie te verbieden.

Dutasteride Actavis (en verwante namen)

Dutasteride Actavis is een geneesmiddel dat de werkzame stof dutasteride, een drievoudige 5 α -reductaseremmer, bevat. Dutasteride Actavis is geïndiceerd voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie en werd op 3 juni 2015 voor het eerst in de EU goedgekeurd via een gedecentraliseerde procedure, met Denemarken als rapporterende lidstaat.

Er zijn geen commerciële partijen van het product door PII geproduceerd noch vrijgegeven voor de markt in de EU. Alle partijen Dutasteride Actavis die momenteel in de EU in de handel zijn, werden geproduceerd op een alternatieve productielocatie die op het moment van de goedkeuring reeds in de handelsvergunning was opgenomen.

Wegens de verklaring van non-compliance die op 15 juni 2016 werd gepubliceerd voor Pharmaceuticals International Inc. was het CHMP van mening dat de ondersteunende bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bij de aanvraag zijn gevoegd, onjuist zijn en dat de voorwaarden van de handelsvergunning van Dutasteride Actavis (en verwante namen) dienen te worden gewijzigd door de vermelding van Pharmaceuticals International Inc. als productielocatie te verwijderen.

SoliCol D3

Tabletten SoliCol D3 20 000 IE en tabletten SoliCol D3 50 000 IE zijn geneesmiddelen die 20 000 of 50 000 IE colecalciferol (vitamine D3-analoog) als werkzame stof bevatten. SoliCol D3 werd op 18 december 2015 in het Verenigd Koninkrijk goedgekeurd via een nationale procedure.

Het product is nog niet op de markt gebracht en de vergunninghouder bevestigde dat er geen commerciële partijen van het product op de productielocatie van PII zijn geproduceerd.

In de handelsvergunning voor SoliCol D3 is geen alternatieve fabrikant opgenomen. Wegens de verklaring van non-compliance met GMP die werd gepubliceerd voor Pharmaceuticals International Inc. was het CHMP van mening dat de ondersteunende bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bij de aanvraag zijn gevoegd, onjuist zijn en dat de handelsvergunningen van SoliCol D3 krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG derhalve dienen te worden geschorst.

Voor opheffing van de schorsing van SoliCol D3 dient de vergunninghouder bewijs te overleggen waaruit blijkt dat het productieproces voldoet aan de eisen van Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie (als gewijzigd) waarin de beginselen en richtsnoeren voor GMP zijn vastgelegd zoals bepaald in artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen waarvoor Pharmaceuticals International Inc., Maryland, VS, in de handelsvergunning is opgenomen, in acht genomen;
- het CHMP bestudeerde het door de toezichhoudende instantie verstrekte inspectierapport, de beoordelingsrapporten van de (co-)rapporteurs en de door de houders van de handelsvergunningen in reactie op door het CHMP gestelde vragen schriftelijk overgelegde beschikbare gegevens;
- het CHMP beoordeelde de verklaring van non-compliance (SNC) met GMP voor Pharmaceuticals International Inc. die de MHRA op 15 juni 2016 publiceerde, waarin een aanbeveling werd gedaan

voor beperking van de levering in de EU en terugroeping van de geneesmiddelen die op deze locatie worden geproduceerd tenzij deze van cruciaal belang geacht worden voor de volksgezondheid;

- het CHMP beoordeelde de verklaring van non-compliance (SNC) met GMP voor Pharmaceuticals International Inc. die de MHRA op 15 juni 2016 publiceerde, die beperkt is tot geneesmiddelen die van cruciaal belang geacht worden voor de volksgezondheid en die geldig is tot 30 juni 2017;

Ammonaps

- in de handelsvergunning voor Ammonaps is geen alternatieve productielocatie opgenomen;
- gezien de aard van de ziekte en het feit dat niet in alle lidstaten alternatieven beschikbaar zijn, acht het CHMP Ammonaps van cruciaal belang voor de volksgezondheid;

is het CHMP derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Ammonaps gunstig blijft voor kritische toepassingen en adviseert het derhalve dat de handelsvergunningen worden gewijzigd en afhankelijk worden gesteld van de voorwaarde dat de vergunninghouder voor Ammonaps uiterlijk 30 juni 2017 bewijs overlegt waaruit blijkt dat het productieproces voldoet aan de eisen van Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie waarin de beginselen en richtsnoeren voor GMP zijn vastgelegd zoals bepaald in artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.

Lutinus (en verwante namen)

- Lutinus wordt momenteel geproduceerd op een alternatieve productielocatie die in hun handelsvergunning is opgenomen;
- het CHMP merkte op dat er in de EU momenteel partijen Lutinus van Pharmaceuticals International Inc. in de handel zijn;
- wegens het ontbreken van GMP-compliance van de productielocatie van Pharmaceuticals International Inc. is het CHMP van mening dat de ondersteunende bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bij de aanvraag voor Lutinus zijn gevoegd, onjuist zijn;

adviseert het CHMP derhalve de handelsvergunning voor Lutinus (en verwante namen) te wijzigen door de vermelding van Pharmaceuticals International Inc. als productielocatie uit hun handelsvergunningen te verwijderen.

Dutasteride (en verwante namen)

- Dutasteride Actavis wordt momenteel geproduceerd op een alternatieve productielocatie die in hun handelsvergunning is opgenomen;
- het CHMP merkte op dat er in de EU geen partijen Dutasteride Actavis van Pharmaceuticals International Inc. in de handel zijn;
- wegens het ontbreken van GMP-compliance van de productielocatie van Pharmaceuticals International Inc. is het CHMP van mening dat de ondersteunende bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bij de aanvraag voor Dutasteride Actavis zijn gevoegd, onjuist zijn;

adviseert het CHMP derhalve de handelsvergunning voor Dutasteride Actavis (en verwante namen) te wijzigen door de vermelding van Pharmaceuticals International Inc. als productielocatie uit hun handelsvergunningen te verwijderen.

SoliCol D3

- in de handelsvergunning voor SoliCol D3 is geen alternatieve productielocatie opgenomen en het CHMP merkte op dat er in de EU momenteel geen partijen SoliCol D3 in de handel zijn;
- het CHMP is van mening dat op dit moment de ondersteunende bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bij de aanvraag zijn gevoegd, onjuist zijn;

is het CHMP derhalve van oordeel dat de handelsvergunningen voor SoliCol D3 krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG moeten worden geschorst.

Voor opheffing van de schorsing van SoliCol D3 dient of dienen de vergunninghouder(s) bewijs te overleggen waaruit blijkt dat het productieproces voldoet aan de eisen van Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie waarin de beginselen en richtsnoeren voor GMP zijn vastgelegd zoals bepaald in artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.