

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Firma Pharmaceuticals International Inc. (PII), z siedzibą w Maryland (USA) jest wymieniona jako wytwórca w pozwoleniu na dopuszczenia do obrotu dla czterech produktów dopuszczonych do obrotu w UE, w tym zarejestrowanego w ramach procedury scentralizowanej produktu Ammonaps oraz trzech produktów dopuszczonych do obrotu w ramach procedury krajowej: Lutinus, Dutasteride Actavis i SoliCol D3.

W lutym 2016 r. w wyniku wspólnej kontroli przeprowadzonej przez Brytyjską Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) zauważono krytyczne i istotne braki i stwierdzono, że PII nie spełnia wymagań prawnych oraz zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania (GMP) przewidzianych przez prawo Unii.

Wskazano następujące braki:

- Krytyczne braki związane z zaniedbaniem środków organizacyjnych i technicznych w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego między produktami niebezpiecznymi i nie będącymi niebezpiecznymi wytwarzanymi w tych samych pomieszczeniach produkcyjnych z wykorzystaniem wspólnych urządzeń, jak również zaniedbania dotyczące jednostki ds. jakości w zakresie zapewnienia efektywnego działania systemu jakości;
- Istotne braki dotyczące zaniedbań w zakresie zarządzania danymi organizacyjnymi, procesami sterylizacji i depirogenizacji oraz niewystarczającej kontroli operacji aseptycznych dla zapewnienia wymaganego poziomu gwarantowanej jałowości.

W dniu 15 czerwca 2016 r. MHRA wydała oświadczenie dotyczące niezgodności z GMP (Statement of Non-Compliance, SNC) dla PII, w którym zaleciła ograniczenie dostaw w UE i wycofanie produktów leczniczych wytwarzanych w tym zakładzie, o ile nie zostaną one uznane za krytyczne dla zdrowia publicznego. MHRA wydała odpowiedni certyfikat zgodności z GMP dla tego zakładu, ograniczony do produktów leczniczych, w przypadku których właściwe organy krajowe potwierdziły krytyczne znaczenie dla zdrowia publicznego. Certyfikat zgodności z GMP obowiązuje do 30 czerwca 2017 r.

Produkt leczniczy może zostać uznany za krytyczny w oparciu o ocenę potencjalnych niezaspokojonych potrzeb leczniczych, z uwzględnieniem dostępności odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim i, jeżeli dotyczy, charakteru danej choroby.

W dniu 17 czerwca 2016 r. Komisja Europejska (KE) zainicjowała procedurę arbitrażową na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do Agencji o ocenę potencjalnego wpływu braków na jakość, bezpieczeństwo i stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przez Komisję Europejską i państwa członkowskie. CHMP zażądał wydania opinii w kwestii, czy świadectwa dopuszczenia do obrotu dla produktów leczniczych obejmujące powyższy zakład powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Ammonaps

Ammonaps jest produktem dopuszczonym do obrotu w ramach procedury scentralizowanej, zawierającym substancję czynną fenylomaślan sodu. Jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, transkarbamylazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej. Jest wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym (całkowite niedobory enzymów, pojawiające się w ciągu pierwszych 28 dni życia). Jest także wskazany u pacjentów, u których choroba

ujawniła się w okresie późniejszym (częściowe niedobory enzymów, pojawiające się po upływie pierwszego miesiąca życia), z encefalopatią hiperamonemiczną w wywiadzie.

Ammonaps jest dostępny w postaci białych owalnych tabletek (500 mg) i w postaci granulatu (940 mg/g). PII jest jedynym miejscem produkcji zarejestrowanym na świadectwie dopuszczenia do obrotu dla wytwarzania wyrobów gotowych.

Korzyści ze stosowania produktu Ammonaps w zatwierdzonym wskazaniu – zaburzeniach cyklu mocznikowego – są dobrze ugruntowane. Jest to ciężka choroba i w UE produktem Ammonaps leczona jest znaczna liczba pacjentów. Ponadto pacjenci wymagają leczenia przez całe życie i inne opcje terapeutyczne wydają się być ograniczone, w związku z obawami o dostawy leków alternatywnych oraz faktem, że niektórych z nich nie można podawać przez sondy nosowo-żołądkowe/gastrostomię, co jest często konieczne u tych pacjentów. W związku z charakterem choroby i faktem, że alternatywy lecznicze nie są dostępne we wszystkich państwach członkowskich, CHMP uznał, że produkt Ammonaps ma krytyczne znaczenie.

Profil bezpieczeństwa produktu Ammonaps w zaburzeniach cyklu mocznikowego jest dobrze ugruntowany. Dodatkowe zagrożenia spowodowane nieprzestrzeganiem GMP mogą potencjalnie prowadzić do zanieczyszczenia krzyżowego innymi lekami produkowanymi w zakładzie, w tym hormonami, lekami cytotoksycznymi i teratogennymi. Pomimo że po wprowadzeniu produktu na rynek nie donoszono o zanieczyszczeniu krzyżowym, to biorąc pod uwagę populację docelową, która jest poważnie chora i niewielki rozmiar populacji pacjentów (ze względu na bardzo niską częstość występowania schorzenia), brak takich doniesień daje jedynie niski stopień gwarancji. Wiarygodność bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie wykrywania takiego wpływu jest bardzo niska. Dodatkowo wszelkie istotne zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa mogą występować dopiero po długim czasie.

Potwierdzono, że przeniesienie wytwarzania produktu Ammonaps do przeznaczonego do tego celu obszaru przy użyciu dedykowanych urządzeń daje pewną gwarancję i ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego po tej zmianie jest uznawane za niskie. Mimo to system jakości w miejscu produkcji wciąż posiada znaczne braki w zakresie kontroli zmian i nadzoru nad jakością. Niezgodność z dobrą praktyką wytwarzania stanowi niewymierne ryzyko, którego nie można w sposób wiarygodny wykryć na podstawie danych porejestacyjnych, stąd brak poważnych obaw nie może zapewnić wystarczającej gwarancji bezpieczeństwa serii wytwarzanych w PII. Z tego względu konsekwentny i ciągły brak odpowiedniego zapewnienia jakości od czasu przed 2015 r. stanowi poważny problem.

Poza środkami już wdrożonymi po wstępnej kontroli MHRA w czerwcu 2015 r. prowadzone są obecnie dalsze działania w zakresie jakości mające na celu poprawę systemów jakości obowiązujących w miejscu produkcji. Te środki obejmują korzystanie ze wsparcia doświadczonych specjalistów zewnętrznych wyspecjalizowanych w zarządzaniu jakością i wzmożoną kontrolę dokumentów dla serii przez osobę wykwalifikowaną odpowiedzialną za zwolnienie serii w lokalizacji w EOG. Wprowadzono także dodatkowe badania produktu podczas importu do UE z nowym zestawem wyników analiz generowanych przez zwolnieniem.

Wobec braku doniesień dotyczących zanieczyszczenia krzyżowego i biorąc pod uwagę krytyczne znaczenie produktu oraz wprowadzenie poprawek w produkcji, które zmniejszyły ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego do niskiego, zalecane jest utrzymanie dostaw produktu Ammonaps z PII dla populacji pacjentów, dla których nie jest dostępna żadna inna opcja terapeutyczna. Dodatkowo nie należy stosować produktu Ammonaps, jeżeli dostępna jest inna opcja terapeutyczna i jest ona właściwa dla pacjenta. Stosowanie granulatu Ammonaps należy również ograniczyć do pacjentów wymagających podania leku przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię, jeżeli dla pacjentów nie są dostępne inne opcje terapeutyczne.

Aktualny certyfikat zgodności z GMP dla PII nie będzie dalej obowiązywał po 30 czerwca 2017 r. Produkt odpowiedzialny powinien dostarczyć raporty progresji w celu poinformowania o postępie działań podjętych w celu przywrócenia zgodności zakładu z GMP po każdym zidentyfikowanym etapie zgodnie z ustalonym harmonogramem. Produkt odpowiedzialny powinien dostarczyć przed 30 czerwca 2017 r. dowody, że proces wytwarzania jest zgodny z wymaganiami dyrektywy Komisji 2003/94/WE (ze zmianami) ustanawiającej zasady i wytyczne GMP przewidziane w art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, ponieważ jest to warunkiem dla pozwolenia na dopuszczenia do obrotu.

Niezależnie od powyższego CHMP przyjmuje do wiadomości oświadczenie dotyczące niezgodności z GMP dla PII organu nadzorczego, w którym zaleca się, aby w państwach członkowskich, w których produkt nie jest uważany za krytyczny dla zdrowia publicznego, wycofano wszystkie serie produktu Ammonaps z Pharmaceuticals Internationals Inc. i zakazano dostaw z tego miejsca produkcji. Oświadczenie dotyczące niezgodności z GMP dla PII wyjaśnia, że od podmiotów odpowiedzialnych wymaga się skontaktowania się z odpowiednim właściwym organem krajowym, aby sprawdzić, czy ich produkty są uznawane za medycznie krytyczne na ich terytorium. Zgodnie z oświadczeniem dotyczącym niezgodności właściwy organ krajowy powinien ocenić krytyczne znaczenie produktów, które są dostarczane przez PII, i w stosownych przypadkach wprowadzić środki, aby zapewnić ciągłość dostaw.

Ponadto CHMP zalecił wydanie we właściwym czasie odpowiednich komunikatów i zaproponował Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) w celu informowania na temat wyników przeglądu i wniosków dotyczących stosowania produktu Ammonaps. DHPC należy wysyłać zgodnie z ustalonym planem komunikacji.

Lutinus (i nazwy produktów związanych)

Lutinus to tabletki dopochwowe zawierające 100 mg progesteronu, wskazane do wsparcia fazy lutealnej w ramach programu leczenia niepłodności u kobiet. Produkt został dopuszczony do obrotu w UE w ramach procedury zdecentralizowanej obejmującej wszystkie 28 państw członkowskich, przy czym rolę państwa referencyjnego pełniła Szwecja. Pozyskiwanie produktu Lutinus z PII zakończono w 2014 r. i wytwarzanie produktu zostało całkowicie przeniesione do alternatywnego miejsca zarejestrowanego w grudniu 2013 r.

Szczegółowa ocena wszystkich raportów dostarczonych przez produkt odpowiedzialny, dotyczących reklamacji produktu w ciągu ostatnich 5 lat, nie wykazała żadnej reklamacji produktu, która mogłaby mieć związek z potencjalnym zanieczyszczeniem krzyżowym. Przeprowadzono także szczegółową ocenę danych zbiorczych dotyczących bezpieczeństwa na temat produktu Lutinus do 31 maja 2016 r., która nie ujawniła żadnych istotnych problemów w zakresie bezpieczeństwa związanych z niezgodnością z GMP. Niezgodność z dobrą praktyką wytwarzania stanowi jednak niewymierne ryzyko, którego nie można w sposób wiarygodny wykryć na podstawie danych porejestacyjnych, stąd brak poważnych obaw nie może zapewnić wystarczającej gwarancji bezpieczeństwa serii wytwarzanych w PII.

Biorąc pod uwagę fakt, że wszystkie państwa członkowskie UE są obecnie zaopatrywane w Lutinus wytwarzany w alternatywnym miejscu produkcji, nie przewiduje się niedoborów tego produktu.

Mając również na uwadze oświadczenie dotyczące niezgodności wydane dla Pharmaceuticals International Inc. w dniu 15 czerwca 2016 r. CHMP uznał, że dane i dokumenty przewidziane na podstawie art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE nie są poprawne i że warunki świadectwa dopuszczenia do obrotu dla produktu Lutinus (i nazw produktów związanych) należy zmienić, poprzez usunięcie firmy Pharmaceuticals International Inc. jako miejsca produkcji.

Poza powyższymi ustaleniami CHMP przyjął do wiadomości zalecenia od organu nadzorczego w oświadczeniu dotyczącym niezgodności z GMP dla PII, zgodnie z którym należy wycofać wszystkie serie produktu Lutinus z Pharmaceuticals Internationals Inc. i zakazać dostaw z tego miejsca produkcji.

Dutasteride Actavis (i nazwy produktów związanych)

Dutasteride Actavis jest produktem leczniczym zawierającym substancję czynną dutasteryd, potrójny inhibitor 5 α -reduktazy. Dutasteride Actavis jest wskazany w leczeniu łagodnego przerostu prostaty i został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w UE w dniu 3 czerwca 2015 r. w ramach procedury zdecentralizowanej, przy czym rolę państwa referencyjnego pełniła Dania.

Żadne serie komercyjne produktu nie zostały wyprodukowane przez PII ani zwolnione na rynku UE. Wszystkie produkty lecznicze Dutasteride Actavis dostępne obecnie na rynku UE zostały wyprodukowane w alternatywnym miejscu produkcji zarejestrowanym już w świadectwie dopuszczenia do obrotu w momencie zatwierdzenia.

Mając na uwadze oświadczenie dotyczące niezgodności wydane dla Pharmaceuticals International Inc. w dniu 15 czerwca 2016 r., CHMP uznał, że dane i dokumenty przewidziane na podstawie art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE nie są poprawne i że warunki świadectwa dopuszczenia do obrotu dla produktu Dutasteride Actavis (i nazw produktów związanych) należy zmienić, poprzez usunięcie firmy Pharmaceuticals International Inc. jako miejsca produkcji.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 j.m. tabletki i SoliCol D3 50 000 j.m. tabletki są produktami leczniczymi zawierającymi 20 000 lub 50 000 j.m. cholekalcyferolu (analogu witaminy D3) jako substancję czynną. SoliCol D3 został dopuszczony do obrotu w Wielkiej Brytanii w ramach procedury krajowej w dniu 18 grudnia 2015 r.

Produkt nie został jeszcze wprowadzony na rynek i podmiot odpowiedzialny potwierdził, że żadne serie komercyjne produktu nie zostały wyprodukowane w PII.

W świadectwie dopuszczenia do obrotu dla produktu SoliCol D3 nie jest zarejestrowany producent alternatywny. Mając na uwadze świadectwo dotyczące niezgodności z GMP wydane dla Pharmaceuticals International Inc., CHMP uznał, że dane i dokumenty przewidziane na podstawie art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE nie są poprawne i w związku z tym, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, świadectwo dopuszczenia do obrotu dla produktu SoliCol D3 powinno zostać zawieszono.

W celu uchylenia zawieszenia pozwolenia dla produktu SoliCol D3 podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć dowody, że proces produkcji spełnia wymagania dyrektywy Komisji 2003/94/WE (z późniejszymi zmianami) ustanawiającej zasady i wytyczne GMP przewidziane w art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje

- CHMP uwzględnił procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych, dla których firma Pharmaceuticals International Inc, Maryland (USA) jest umieszczona w świadectwie dopuszczenia do obrotu jako miejsce produkcji;
- CHMP przeanalizował sprawozdanie oceniające dostarczone przez organ nadzorczy, sprawozdania oceniające sprawozdawcy i współsprawozdawcy oraz dostępne dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny na piśmie w odpowiedzi na pytania zadane przez CHMP;

- CHMP wziął pod uwagę oświadczenie dotyczące niezgodności z GMP dla firmy Pharmaceuticals International Inc. wydane przez MHRA w dniu 15 czerwca 2016 r. zalecające ograniczenie dostaw w UE i wycofanie produktów leczniczych wytwarzanych w tym zakładzie, o ile nie zostaną uznane za krytyczne dla zdrowia publicznego;
- CHMP wziął pod uwagę certyfikat zgodności z GMP dla firmy Pharmaceuticals International Inc. wydany przez MHRA w dniu 15 czerwca 2016 r. ograniczony do produktów leczniczych uznanych za krytyczne i obowiązujący do 30 czerwca 2017 r.;

Ammonaps

- Nie ma alternatywnego miejsca produkcji zarejestrowanego w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla produktu Ammonaps;
- W związku z charakterem choroby i faktem, że nie we wszystkich państwach członkowskich dostępne są alternatywy, CHMP uważa, że produkt Ammonaps jest krytyczny dla zdrowia publicznego.

W związku z tym CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Ammonaps pozostaje korzystny w przypadku krytycznego zastosowania i w związku z tym zaleca zmianę świadectw dopuszczenia do obrotu oraz ich uzależnienie od dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny produktu Ammonaps przed 30 czerwca 2017 r. dowodów, że proces produkcji jest zgodny z wymaganiami dyrektywy Komisji 2003/94/WE ustanawiającej zasady i wytyczne GMP przewidziane w art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.

Lutinus (i nazwy produktów związanych)

- Lutinus jest obecnie wytwarzany w alternatywnym miejscu produkcji zarejestrowanym w świadectwie dopuszczenia do obrotu;
- CHMP zauważył, że serie produktu Lutinus z firmy Pharmaceuticals International Inc. są obecnie dostępne na rynku UE.
- CHMP uznaje, że przy braku zgodności z GMP dla miejsca produkcji Pharmaceuticals International Inc., dane i dokumenty przewidziane na podstawie art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE dla produktu Lutinus nie są poprawne.

W związku z tym CHMP zaleca zmianę świadectw dopuszczenia do obrotu dla produktu Lutinus (i nazw produktów związanych) poprzez usunięcie z nich firmy Pharmaceuticals International Inc. jako miejsca produkcji.

Dutasteride (i nazwy produktów związanych)

- Produkt Dutasteride Actavis jest obecnie wytwarzany w alternatywnym miejscu produkcji zarejestrowanym w świadectwie dopuszczenia do obrotu;
- CHMP zwrócił uwagę, że na rynku UE nie ma obecnie serii produktu Dutasteride Actavis z firmy Pharmaceuticals International Inc.
- CHMP uznaje, że przy braku zgodności z GMP dla miejsca produkcji Pharmaceuticals International Inc., dane i dokumenty przewidziane na podstawie art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE dla produktu Dutasteride Actavis nie są poprawne.

W związku z tym CHMP zaleca zmianę świadectw dopuszczenia do obrotu dla produktu Dutasteride Actavis (i nazw produktów związanych) poprzez usunięcie z nich firmy Pharmaceutical International Inc. jako miejsca produkcji.

SoliCol D3

- Nie ma alternatywnego miejsca produkcji zarejestrowanego w świadectwie dopuszczenia do obrotu dla produktu SoliCol D3. CHMP odnotował, że na rynku UE nie są obecnie dostępne serie produktu SoliCol D3;
- CHMP uznał, że dostępne obecnie dane i dokumenty, przewidziane na podstawie art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, nie są poprawne.

W związku z tym CHMP jest zdania, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, świadectwo dopuszczenia do obrotu dla produktu SoliCol D3 powinno zostać zawieszono.

W celu uchylenia zawieszenia świadectwa dla produktu SoliCol D3 podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć dowody, że proces produkcji spełnia wymagania dyrektywy Komisji 2003/94/WE ustanawiającej zasady i wytyczne GMP przewidziane w art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.