

Anexa II

Concluzii științifice

Concluzii științifice

Pharmaceutics International Inc. (PII), cu sediul în Maryland, SUA, este menționată ca producător în autorizațiile de punere pe piață a patru medicamente autorizate în UE, care includ medicamentul Ammonaps, autorizat prin procedura centralizată, și trei medicamente autorizate la nivel național: Lutinus, Dutasteride Actavis și SoliCol D3.

În februarie 2016, o inspecție comună realizată de Agenția de Reglementare pentru Medicamente și Produse de Îngrijire a Sănătății (MHRA) și de Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite (FDA) a constatat deficiențe esențiale și majore și a stabilit că PII nu este în conformitate cu cerințele juridice și/sau principiilor și ghidului privind buna practică de fabricație (BPF), astfel cum este prevăzut în legislația Uniunii.

Au fost identificate următoarele deficiențe:

- deficiențe esențiale, legate de incapacitatea măsurilor organizatorice și tehnice de a reduce la minimum riscul de contaminare încrucișată între produsele periculoase și cele nepericuloase fabricate în aceleași instalații de producție care utilizează echipamente comune, precum și incapacitatea serviciului de calitate de a asigura funcționarea eficace a sistemului de calitate;
- deficiențe majore legate de greșeli în administrarea datelor organizatorice, de procesele de sterilizare și depirogenare și de controlul insuficient al operațiunilor aseptice, care nu sunt în măsură să asigure sterilitatea la nivelul necesar.

La 15 iunie 2016, MHRA a emis o declarație de neconformitate privind BPF pentru PII, recomandând o restricționare a furnizării în UE și rechemarea medicamentelor fabricate la unitatea de producție respectivă, în afara cazului în care acestea sunt considerate esențiale pentru sănătatea publică. MHRA a emis un certificat de conformitate cu BPF corespunzător pentru unitatea de producție, limitat la medicamentele pentru care autoritățile naționale competente au confirmat că sunt esențiale pentru sănătatea publică. Acest certificat de conformitate cu BPF este valabil până la 30 iunie 2017.

Un medicament poate fi considerat esențial pe baza evaluării unei eventuale necesități medicale nesatisfăcute, în funcție de disponibilitatea altor medicamente adecvate în statul sau statele membre ale UE respective și, după caz, de natura bolii care trebuie tratată.

La 17 iunie 2016, Comisia Europeană (CE) a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat agenției să evalueze impactul potențial al deficiențelor asupra calității, siguranței și raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care au fost autorizate de Comisia Europeană și de statele membre. S-a solicitat CHMP să emită un aviz prin care să precizeze dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamente care se referă la unitatea de producție de mai sus trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Rezumat general al evaluării științifice

Ammonaps

Ammonaps este un medicament autorizat prin procedura centralizată care conține substanța activă fenilbutirat de sodiu. Medicamentul este indicat în tratarea pacienților cu tulburări ale ciclului ureei, incluzând deficiențe de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază. Este indicat în toate formele cu debut neonatal (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viață). De asemenea, este indicat la pacienții cu debut tardiv al bolii (deficit enzimatic parțial, manifestat după prima lună de viață) care prezintă antecedente de encefalopatie hiperamoniemică.

Ammonaps este disponibil sub formă de comprimate ovale albe (500 mg) și de granule (940 mg/g). PII este unicul loc de producere înregistrat în autorizația de punere pe piață pentru fabricarea produselor finite.

Beneficiile Ammonaps în indicația aprobată, pentru tulburări ale ciclului ureei, sunt bine stabilite. Aceasta este o afecțiune severă și un număr semnificativ de pacienți din UE sunt tratați cu Ammonaps. În plus, pacienții necesită tratament pe durata întregii vieți, iar alte opțiuni de tratament par a fi reduse, din cauza preocupărilor legate de furnizarea alternativelor și a faptului că unele dintre acestea nu pot fi administrate prin intermediul tuburilor nazogastrice/de gastrostomie, care sunt deseori necesare la acești pacienți. Pe baza naturii bolii și a faptului că alternativele terapeutice nu sunt disponibile în toate statele membre, CHMP consideră că medicamentul Ammonaps este esențial.

Profilul de siguranță al Ammonaps în tulburările ciclului ureei este bine stabilit. Riscurile suplimentare cauzate de neconformitatea cu BPF pot duce eventual la o posibilă contaminare încrucișată cu alte medicamente fabricate în aceeași unitate de producție, inclusiv cu hormoni, citotoxice și teratogene. Deși în perioada ulterioară punerii pe piață nu au existat raportări privind contaminarea încrucișată, având în vedere că populația țintă este grav bolnavă și redusă ca număr de pacienți (întrucât prevalența afecțiunii este foarte mică), lipsa unor astfel de raportări oferă un grad scăzut de certitudine. Fiabilitatea bazei de date privind siguranța în detectarea unui astfel de efect este foarte scăzută. În plus, evenimentele semnificative privind siguranța pot apărea doar după o perioadă lungă de timp.

Se admite faptul că transferul fabricării Ammonaps într-o zonă dedicată, care utilizează echipamente dedicate, oferă o oarecare certitudine, iar riscul de contaminare încrucișată este considerat ca fiind scăzut în urma acestei schimbări. Cu toate acestea, sistemul de calitate de la unitatea de producție continuă să prezinte lipsuri semnificative din punct de vedere al controlului schimbării și al supravegherii calității. Neconformitatea cu buna practică de fabricație prezintă un grad de risc necuantificabil, care nu poate fi detectat în mod fiabil pe baza datelor ulterioare introducerii pe piață; prin urmare, lipsa oricăror motive de îngrijorare semnificative nu poate oferi o certitudine suficientă cu privire la siguranța loturilor fabricate la PII. Prin urmare, lipsa constantă și continuă a unui sistem adecvat de asigurare a calității, dinainte de 2015, reprezintă un motiv serios de îngrijorare.

Pe lângă măsurile puse deja în aplicare ca urmare a inspecției inițiale a MHRA din iunie 2015, în prezent se derulează acțiuni suplimentare în domeniul calității, în scopul îmbunătățirii sistemelor de calitate existente în unitatea de producție. Printre aceste măsuri se numără utilizarea unor specialiști externi cu experiență, specializați în managementul calității, precum și un control sporit al documentelor aferente loturilor, realizat de o persoană calificată la locul din SEE responsabil pentru eliberarea loturilor. De asemenea, a fost instituită testarea suplimentară a produsului la importul în UE, împreună cu generarea unui set nou de rezultate analitice înainte de punerea în circulație.

Data fiind lipsa raportărilor privind contaminarea încrucișată și ținând cont de caracterul esențial al produsului și de îmbunătățirile aduse fabricației, care au redus riscul de contaminare încrucișată la un nivel scăzut, se recomandă menținerea aprovizionării cu Ammonaps de la PII pentru populația de pacienți pentru care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament. În plus, Ammonaps nu trebuie utilizat dacă este disponibilă o opțiune de tratament alternativă și adecvată pentru pacient. De asemenea, cu excepția cazului în care nu sunt disponibile opțiuni alternative pentru pacienți, utilizarea Ammonaps granule trebuie limitată la pacienții care necesită administrarea prin tub nazogastric sau gastrostomie.

Actualul certificat de conformitate cu BPF pentru PII nu va mai fi valabil după 30 iunie 2017. După realizarea fiecărui obiectiv precizat, în conformitate cu calendarul convenit, titularul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rapoarte intermediare pentru a informa cu privire la evoluția acțiunilor întreprinse pentru restabilirea conformității cu BPF în cadrul unității de producție. Până la

30 iunie 2017, titularul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi că procesul de fabricație respectă cerințele Directivei 2003/94/CE a Comisiei (astfel cum a fost modificată) de stabilire a principiilor și ghidului privind BPF prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, întrucât aceasta reprezintă o condiție pentru autorizația de punere pe piață.

În pofida celor de mai sus, CHMP ia notă de declarația autorității de supraveghere de neconformitate cu BPF pentru PII care recomandă ca, în statele membre unde produsul nu este considerat esențial pentru sănătatea publică, să fie rechemate toate loturile de Ammonaps de la Pharmaceutics Internationals Inc., iar aprovizionarea de la acest loc de producție să fie interzisă. În declarația de neconformitate cu BPF pentru PII se precizează că titularii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să contacteze autoritatea națională competentă respectivă pentru a verifica dacă produsele lor sunt considerate esențiale pentru sănătatea publică pe teritoriul lor. Pe baza acestei declarații de neconformitate, autoritatea națională competentă trebuie să evalueze caracterul esențial al produselor furnizate de PII și să dispună măsuri de asigurare a continuării aprovizionării, după caz.

În plus, CHMP a recomandat difuzarea în timp util a unor comunicate adecvate și a propus comunicări directe către personalul medical (DHPC) care să informeze cu privire la rezultatul reexaminării și la concluziile la care s-a ajuns în legătură cu utilizarea Ammonaps. DHPC trebuie transmise în conformitate cu planul de comunicare convenit.

Lutinus (și denumirile asociate)

Lutinus este un comprimat vaginal care conține 100 mg de progesteron, indicat pentru suport luteal în cadrul programelor de tratament pentru femeile care suferă de infertilitate. Acest produs a fost autorizat în UE prin intermediul unei proceduri descentralizate care a cuprins toate cele 28 de state membre, Suedia acționând în calitate de stat membru de referință. Aprovizionarea cu Lutinus de la PII a fost oprită în 2014, iar fabricarea produsului a fost mutată complet într-o unitate alternativă, înregistrată în decembrie 2013.

Evaluarea aprofundată a tuturor plângerilor cu privire la produs din ultimii 5 ani, prezentate de titularul autorizației de punere pe piață, nu a evidențiat nicio plângere cu privire la produs care ar fi putut fi asociată cu o potențială contaminare încrucișată. De asemenea, s-a realizat o evaluare aprofundată a datelor de siguranță cumulate privind Lutinus până la 31 mai 2016, care nu a ridicat niciun motiv de îngrijorare semnificativ privind siguranța, în legătură cu neconformitatea cu BPF. Neconformitatea cu buna practică de fabricație prezintă însă un grad de risc necuantificabil care nu poate fi depistat în mod corect pe baza datelor ulterioare punerii pe piață; prin urmare, lipsa oricăror motive de îngrijorare semnificative nu poate oferi o certitudine suficientă cu privire la siguranța loturilor fabricate la PII.

Deoarece toate statele membre ale UE se aprovizionează în prezent cu Lutinus fabricat într-o unitate alternativă, nu se preconizează nicio criză pentru acest produs.

De asemenea, având în vedere declarația de neconformitate care a fost emisă pentru Pharmaceutics International Inc. la 15 iunie 2016, CHMP a considerat că specificațiile și documentele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE sunt incorecte și că trebuie modificate condițiile autorizației de punere pe piață pentru Lutinus (și denumirile asociate) în scopul eliminării Pharmaceutics International Inc. ca unitate de producție.

Pe lângă concluziile de mai sus, CHMP a mai luat notă de recomandările autorității de supraveghere din declarația de neconformitate cu BPF pentru PII ca toate loturile de Lutinus de la Pharmaceutics Internationals Inc. să fie rechemate, iar aprovizionarea de la acest loc de producție să fie interzisă.

Dutasteride Actavis (și denumirile asociate)

Dutasteride Actavis este un medicament care conține substanța activă dutasteridă, un triplu inhibitor de 5-alfa-reductază. Dutasteride Actavis este indicat pentru tratamentul hiperplaziei benigne de

prostată și a fost autorizat pentru prima dată în UE la 3 iunie 2015, prin intermediul unei proceduri descentralizate, statul membru de referință fiind Danemarca.

Nu au fost fabricate loturi comerciale ale produsului de către PII și nici nu au fost puse pe piața din UE. Toate medicamentele Dutasteride Actavis disponibile în prezent pe piața din UE au fost fabricate la o unitate de producție alternativă înregistrată deja în autorizația de punere pe piață la momentul aprobării.

Având în vedere declarația de neconformitate care a fost emisă pentru Pharmaceuticals International Inc. la 15 iunie 2016, CHMP a considerat că datele și documentele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE sunt incorecte și că trebuie modificate condițiile autorizației de punere pe piață pentru Dutasteride Actavis (și denumirile asociate) în scopul eliminării Pharmaceuticals International Inc. ca unitate de producție.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 UI comprimate și SoliCol D3 50 000 UI comprimate sunt medicamente care conțin 20 000 sau 50 000 UI colecalciferol (analog de vitamină D3) ca substanță activă. SoliCol D3 a fost aprobat în Regatul Unit prin intermediul unei proceduri naționale, la 18 decembrie 2015.

Produsul nu a fost încă lansat pe piață, iar titularul autorizației de punere pe piață a confirmat că nu au fost fabricate loturi comerciale ale produsului la PII.

În autorizația de punere pe piață pentru SoliCol D3 nu este înregistrat niciun producător alternativ. Având în vedere certificatul de neconformitate cu BPF emis pentru Pharmaceuticals International Inc., CHMP a considerat că informațiile și documentele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE sunt incorecte și, prin urmare, trebuie suspendată autorizația de punere pe piață pentru SoliCol D3, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE.

Pentru ridicarea suspendării SoliCol D3, titularul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi că procesul de fabricație este în conformitate cu cerințele din Directiva 2003/94/CE a Comisiei (astfel cum a fost modificată) de stabilire a principiilor și ghidului privind BPF prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- CHMP a analizat procedura în conformitate cu articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, pentru medicamentele pentru care Pharmaceuticals International Inc, Maryland, SUA este menționată în autorizația de punere pe piață ca unitate de producție;
- CHMP a reexaminat raportul de inspecție prezentat de autoritatea de supraveghere, rapoartele de evaluare ale (co)raportorilor și datele disponibile prezentate de titularii autorizațiilor de punere pe piață în scris, ca răspuns la întrebările adresate de CHMP;
- CHMP a analizat declarația de neconformitate cu BPF pentru Pharmaceuticals International Inc. emisă de MHRA la 15 iunie 2016, care recomandă o restricționare a furnizării în UE și rechemarea medicamentelor fabricate în această unitate de producție, în afara cazului în care sunt considerate esențiale pentru sănătatea publică;
- CHMP a analizat certificatul de conformitate cu BPF pentru Pharmaceuticals International Inc. emis de MHRA la 15 iunie 2016, limitat la medicamentele considerate esențiale pentru sănătatea publică și cu valabilitate până la 30 iunie 2017;

Ammonaps

- nu există o unitate de producție alternativă înregistrată în autorizația de punere pe piață pentru Ammonaps;
- având în vedere natura bolii și faptul că alternativele nu sunt disponibile în toate statele membre ale UE, CHMP consideră că Ammonaps este esențial pentru sănătatea publică;

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Ammonaps rămâne favorabil pentru utilizarea esențială și, prin urmare, recomandă ca autorizațiile de punere pe piață să fie modificate și să fie valabile cu condiția ca, până la 30 iunie 2017, titularul autorizației de punere pe piață pentru Ammonaps să prezinte dovezi că procesul de fabricație este în conformitate cu cerințele din Directiva 2003/94/CE a Comisiei de stabilire a principiilor și ghidului privind BPF prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.

În statul (statele) membru (membre) în care Ammonaps nu este considerat esențial, se recomandă ca aprovizionarea cu Ammonaps fabricat la Pharmaceuticals International Inc. să fie interzisă și toate loturile rechemate.

Lutinus (și denumirile asociate)

- Lutinus este în prezent fabricat într-o unitate de producție alternativă, înregistrată în autorizația de punere pe piață a acestora;
- CHMP a luat notă de faptul că în prezent sunt disponibile pe piața din UE loturi de Lutinus provenite de la Pharmaceuticals International Inc.;
- CHMP consideră că, în lipsa conformității cu BPF a unității de producție Pharmaceuticals International Inc., informațiile și documentele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE pentru Lutinus sunt incorecte.

În consecință, CHMP recomandă modificarea autorizației de punere pe piață pentru Lutinus (și denumirile asociate) în scopul eliminării Pharmaceuticals International Inc. ca unitate de producție din autorizațiile de punere pe piață ale acestora.

De asemenea, CHMP consideră că trebuie rechemate toate loturile de Lutinus (și denumirile asociate) fabricate la Pharmaceuticals International Inc. și care sunt disponibile pe piață.

Dutasteride (și denumirile asociate)

- Dutasteride Actavis este în prezent fabricat într-o unitate de producție alternativă înregistrată în autorizația de punere pe piață a acestora;
- CHMP a luat notă de faptul că pe piața din UE nu există loturi de Dutasteride Actavis provenite de la Pharmaceuticals International Inc.;
- CHMP consideră că, în lipsa conformității cu BPF a unității de producție Pharmaceuticals International Inc., informațiile și documentele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE pentru Dutasteride Actavis sunt incorecte.

În consecință, CHMP recomandă modificarea autorizației de punere pe piață pentru Dutasteride Actavis (și denumirile asociate) în scopul eliminării Pharmaceuticals International Inc. ca unitate de producție din autorizațiile de punere pe piață ale acestora.

SoliCol D3

- În autorizația de punere pe piață nu este înregistrată nicio unitate de producție alternativă pentru SoliCol D3 și CHMP a luat notă de faptul că pe piața din UE nu sunt disponibile în prezent loturi de SoliCol D3;
- CHMP consideră că, în prezent, informațiile și documentele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE sunt incorecte.

În consecință, CHMP consideră că, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, autorizația de punere pe piață pentru SoliCol D3 trebuie suspendată.

Pentru ridicarea suspendării SoliCol D3, titularul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi că procesul de fabricație este în conformitate cu cerințele din Directiva 2003/94/CE a Comisiei de stabilire a principiilor și ghidului privind BPF prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.