

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Pharmaceutics International Inc. (PII), che si trova in Maryland, Stati Uniti d'America, è elencato come fabbricante nell'autorizzazione all'immissione in commercio dei quattro medicinali autorizzati nell'UE, tra cui il medicinale autorizzato centralmente Ammonaps e tre medicinali approvati a livello nazionale: Lutinus, Dutasteride Actavis e SoliCol D3.

Nel febbraio 2016, un controllo congiunto da parte dell'Agenzia britannica responsabile dei medicinali e dei prodotti sanitari (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) (MHRA) e della Food and Drug Administration (FDA) ha riscontrato carenze gravi e sostanziali e ha concluso che PII non era conforme ai requisiti di legge e/o ai principi e alle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione (BPF), come previsto dal diritto dell'Unione.

Sono state individuate le seguenti carenze:

- carenze critiche relative al fallimento delle misure organizzative e tecniche per ridurre al minimo il rischio di contaminazione incrociata tra prodotti pericolosi e non pericolosi fabbricati negli stessi impianti di produzione con attrezzature in comune, nonché carenze dell'unità qualità per garantire l'efficace funzionamento del sistema di qualità;
- gravi carenze correlate a carenze in merito alla gestione dell'organizzazione dei dati, processi di sterilizzazione e deprotezione e insufficiente controllo delle operazioni aseptiche per fornire il necessario livello di garanzia di sterilità.

Il 15 giugno 2016, l'MHRA ha emesso una dichiarazione di non conformità alle BPF per PII, raccomandando una limitazione delle forniture nell'UE e il richiamo dei medicinali fabbricati presso questo sito, tranne qualora siano considerati fondamentali per la salute pubblica. L'MHRA ha emesso un corrispondente certificato di conformità alle BPF per il sito, limitatamente ai medicinali confermati dalle autorità nazionali competenti come fondamentali per la salute pubblica. Il presente certificato di conformità alle BPF è valido fino al 30 giugno 2017.

Un medicinale può essere considerato fondamentale sulla base della valutazione della potenziale esigenza medica insoddisfatta, considerando la disponibilità di medicinali alternativi idonei <nello Stato membro rispettivo> <negli Stati membri rispettivi> e, se opportuno, la natura della malattia da trattare.

Il 17 giugno 2016 la Commissione europea (CE) ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e ha chiesto all'Agenzia di valutare il potenziale impatto delle carenze sulla qualità, la sicurezza e il rapporto rischio/ beneficio dei medicinali che sono stati autorizzati dalla Commissione europea e dagli Stati membri. È stato chiesto al CHMP di esprimere un parere in merito al mantenimento, la modifica, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali che includono il sito summenzionato.

Sintesi generale della valutazione scientifica

Ammonaps

Ammonaps è un medicinale autorizzato centralmente che contiene il principio attivo fenilbutirrato sodico. È indicato per il trattamento di pazienti con disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza della sintetasi carbamilfosfatica, della transcarbamilasi dell'ornitina o della sintetasi arginino-succinica. È indicato per tutti i pazienti con comparsa neonatale (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). È indicato anche in pazienti con manifestazione tardiva della malattia (carenza enzimatica parziale, che si presenta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.

Ammonaps è disponibile in compresse bianche ovali (500 mg) e sotto forma di granulato (940 mg/g). PII è l'unico sito di fabbricazione registrato sull'autorizzazione all'immissione in commercio per la fabbricazione dei prodotti finiti.

I benefici di Ammonaps nella sua indicazione approvata di disturbi del ciclo dell'urea sono ben stabiliti. Questa è una condizione grave e nell'UE un numero significativo di pazienti sono trattati con Ammonaps. Inoltre, i pazienti necessitano di un trattamento per tutta la vita e le altre opzioni di trattamento disponibili appaiono limitate, a causa delle preoccupazioni per la fornitura di alternative e del fatto che alcune di queste non possono essere somministrate tramite sondino nasogastrico o per gastrostomia, come è spesso necessario per questi pazienti. Sulla base della natura della malattia e del fatto che alternative terapeutiche non sono disponibili in tutti gli Stati membri, il CHMP ritiene Ammonaps fondamentale. Il profilo di sicurezza di Ammonaps per il trattamento dei disturbi del ciclo dell'urea è ben consolidato. I rischi supplementari dovuti alla non conformità alle GMP possono portare alla potenziale contaminazione incrociata con altri medicinali fabbricati presso il sito, tra cui ormoni, citotossici e teratogeni. Sebbene non vi siano state segnalazioni di contaminazione incrociata successivamente all'immissione in commercio, tenendo conto della popolazione di riferimento, che è gravemente malata e dell'esiguo numero della popolazione di pazienti (poiché la prevalenza della patologia è molto bassa), l'assenza di tali relazioni fornisce solo un basso livello di rassicurazione. L'affidabilità dei dati di sicurezza ai fini del rilevamento di tale effetto è molto bassa. Inoltre, qualsiasi evento di sicurezza significativo si può manifestare solo dopo un lungo periodo di tempo.

È riconosciuto che lo spostamento della produzione di Ammonaps a un'area dedicata in cui sono utilizzate attrezzature dedicate fornisce qualche rassicurazione e il rischio di contaminazione incrociata in seguito a questo cambiamento è considerato basso. Tuttavia, il sistema di qualità presso il sito di fabbricazione è ancora sensibilmente carente in termini di controllo del cambiamento e di verifica della qualità. Il mancato rispetto delle buone prassi di fabbricazione presenta un livello di rischio non quantificabile che non può essere rilevato in modo affidabile attraverso i dati successivi all'immissione in commercio; di conseguenza la mancanza di preoccupazioni significative non è in grado di fornire sufficienti garanzie sulla sicurezza dei lotti prodotti presso PII. Pertanto la mancanza costante e continua di un'adeguata garanzia di qualità precedentemente al 2015 rappresenta una grave preoccupazione.

Oltre alle misure già attuate in seguito all'ispezione iniziale condotta dall'MHRA nel giugno 2015, sono attualmente in corso ulteriori azioni qualitative volte al miglioramento dei sistemi di qualità in atto presso il sito di fabbricazione. Queste misure comprendono la fornitura di assistenza da parte di specialisti esterni specializzati e dotati di esperienza nella gestione della qualità e includono un maggiore controllo dei documenti del lotto da parte della persona qualificata presso il sito del SEE responsabile del rilascio del lotto. Inoltre, sono stati condotti ulteriori test del prodotto al momento dell'importazione nell'UE che hanno generato una nuova serie di risultati analitici precedentemente al rilascio.

Data l'assenza di segnalazioni di contaminazione incrociata e tenendo in considerazione la criticità del prodotto e i miglioramenti nella fabbricazione che hanno ridotto il rischio di contaminazione incrociata, si raccomanda che la fornitura di Ammonaps da parte di PII sia mantenuta per la popolazione di pazienti per i quali non sono disponibili altre opzioni di trattamento. Inoltre, Ammonaps non deve essere utilizzato qualora sia disponibile una terapia alternativa adeguata per il paziente. In aggiunta, salvo qualora non esistano alternative terapeutiche per i pazienti, l'uso del granulato Ammonaps deve essere limitato ai pazienti che necessitano di somministrazione tramite sondino nasogastrico o per gastrostomia.

L'attuale certificato di conformità alle BPF di PII non sarà più valido dopo il 30 giugno 2017. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe fornire relazioni di avanzamento per

informare sull'avanzamento delle azioni intraprese al fine di ripristinare la conformità per le GMP del sito dopo ogni successiva fase individuata secondo le tempistiche concordate. Il titolare sarebbe tenuto a fornire entro il 30 giugno 2017 le prove della conformità del processo di fabbricazione ai requisiti della direttiva 2003/94/CE della Commissione (e successive modifiche), che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione, come previsto dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, poiché tale prova è una condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Malgrado quanto precede il CHMP prende atto della dichiarazione di non conformità di PII rispetto alle BPF da parte dell'autorità di vigilanza, la quale raccomanda che, negli Stati membri in cui il medicinale non è considerato fondamentale per la salute pubblica, tutti i lotti di Ammonaps di Pharmaceuticals International Inc. siano richiamati e le forniture provenienti da questo sito di produzione siano proibite. La dichiarazione di non conformità di PII rispetto alle BPF chiarisce che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono invitati a contattare l'autorità nazionale competente per verificare se i loro medicinali siano ritenuti fondamentali in termini medici per la salute pubblica nel loro territorio. Secondo questa dichiarazione di non conformità l'autorità nazionale competente dovrebbe valutare l'importanza dei prodotti forniti da PII e porre in atto misure per assicurare la continuità delle forniture ove del caso.

Inoltre, il CHMP ha raccomandato che, a tempo debito, siano effettuate le comunicazioni del caso e ha proposto la predisposizione di comunicazioni dirette agli operatori sanitari (DHPC) per informare in merito all'esito del riesame e alle conclusioni tratte riguardanti l'uso di Ammonaps. Le DHPC devono essere inviate conformemente al piano di comunicazione concordato.

Lutinus e denominazioni associate

Lutinus è una compressa vaginale contenente 100 mg di progesterone, indicata per il supporto della fase luteale nell'ambito del programma di trattamento per le donne sterili. Questo prodotto è stato approvato nell'UE attraverso una procedura decentrata che comprendeva tutti i 28 Stati membri, con la Svezia operante in qualità di Stato membro di riferimento. La fornitura di Lutinus da PII è cessata nel 2014 e la fabbricazione del medicinale è stata trasferita interamente a un sito alternativo registrato nel dicembre 2013.

Una valutazione dettagliata di tutte le relazioni sui reclami relativi ai prodotti registrate negli ultimi 5 anni e fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha rivelato alcun reclamo sui prodotti che potrebbe essere associato a una potenziale contaminazione incrociata. Inoltre, è stata svolta una valutazione dettagliata dei dati di sicurezza cumulativi su Lutinus fino a 31 maggio 2016, che non ha sollevato problemi di sicurezza significativi relativi alla non conformità alle BPF. Tuttavia, la non conformità alle buone prassi di fabbricazione presenta un livello di rischio non quantificabile che non può essere rilevato in modo affidabile attraverso i dati post-marketing, pertanto la mancanza di preoccupazioni significative non può fornire rassicurazioni sufficienti sulla sicurezza dei lotti fabbricati presso PII.

Considerato che tutti gli Stati membri dell'UE ricevono attualmente forniture di Lutinus prodotto presso il sito di fabbricazione alternativo, non sono previste carenze per questo medicinale.

Inoltre, in considerazione della dichiarazione di non conformità rilasciata per Pharmaceuticals International Inc. in data 15 giugno 2016, il CHMP ha ritenuto che le informazioni particolareggiate e i documenti previsti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE fossero errati e che i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Lutinus (e denominazioni associate) dovessero essere modificati per eliminare Pharmaceuticals International Inc. quale sito di fabbricazione.

In aggiunta alle precedenti conclusioni, il CHMP ha preso atto delle raccomandazioni formulate dall'autorità di vigilanza nella dichiarazione di non conformità di PII rispetto alle BPF, secondo le quali

tutti i lotti di Lutinus di Pharmaceutics Internationals Inc. dovrebbero essere richiamati e le forniture provenienti da questo sito di produzione proibite.

Dutasteride Actavis e denominazioni associate

Dutasteride Actavis è un medicinale contenente il principio attivo dutasteride, un inibitore della tripla 5 α -reduttasi. Dutasteride Actavis è indicato per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna ed è stato approvato nell'Unione europea il 3 giugno 2015 tramite una procedura decentrata, con la Danimarca in qualità di Stato membro di riferimento.

Nessun lotto commerciale del prodotto è stato fabbricato da PII, né immesso in commercio nel mercato dell'UE. Tutti i medicinali Dutasteride Actavis attualmente disponibili sul mercato dell'UE sono stati fabbricati presso un sito di produzione alternativo già registrato nell'autorizzazione all'immissione in commercio al momento dell'approvazione.

In considerazione della dichiarazione di non conformità rilasciata per Pharmaceutics International Inc. in data 15 giugno 2016, il CHMP ha ritenuto che le informazioni particolareggiate e i documenti previsti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE fossero errati e che i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Dutasteride Actavis (e denominazioni associate) dovessero essere modificati per eliminare Pharmaceutics International Inc. quale sito di fabbricazione.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 UI compresse e SoliCol D3 50.000 UI compresse sono medicinali contenenti 20 000 o 50 000 UI di colecalciferolo (analogo della vitamina D3) come principio attivo. SoliCol D3 è stato approvato nel Regno Unito attraverso una procedura nazionale il 18 dicembre 2015.

Il prodotto non è ancora stato immesso sul mercato e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha confermato che nessun lotto commerciale del prodotto è stato fabbricato presso PII.

Nell'autorizzazione all'immissione in commercio di SoliCol D3 non è registrato alcun produttore alternativo. In considerazione del certificato di non conformità alle BPF rilasciato per Pharmaceutics International Inc., il CHMP ha ritenuto che le informazioni particolareggiate e i documenti previsti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE fossero errati, pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, devono essere sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio di SoliCol D3.

Per la revoca della sospensione di SoliCol D3, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire le prove secondo cui il processo di fabbricazione è conforme ai requisiti della direttiva 2003/94/CE della Commissione (e successive modifiche) che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione, come disposto dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il CHMP ha preso in considerazione la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali per i quali la società Pharmaceutics International Inc, Maryland, Stati Uniti d'America, è inclusa nell'autorizzazione all'immissione in commercio quale sito di fabbricazione;
- il CHMP ha preso in esame la relazione di ispezione fornita dall'autorità di vigilanza, le relazioni di valutazione del correlatore e i dati disponibili presentati per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in risposta alle domande rivolte dal CHMP;

- il CHMP ha preso in considerazione la dichiarazione di non conformità alle BPF per Pharmaceuticals International Inc. rilasciata dall'MHRA il 15 giugno 2016, che raccomanda una limitazione delle forniture nell'UE e il richiamo dei medicinali fabbricati presso questo sito, se non considerati fondamentali per la salute pubblica;
- Il CHMP ha ritenuto il certificato di conformità alle BPF per Pharmaceuticals International Inc. rilasciato dall'MHRA il 15 giugno 2016 limitato ai medicinali considerati fondamentali per la salute pubblica e valido fino 30 giugno 2017.

Ammonaps

- Nell'autorizzazione all'immissione in commercio di Ammonaps non è indicato un sito di fabbricazione alternativo;
- in considerazione della natura della malattia e del fatto che alternative non sono disponibili in tutti gli Stati membri, il CHMP ritiene Ammonaps fondamentale per la salute pubblica.

Di conseguenza, il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio di Ammonaps rimanga positivo per l'utilizzo come medicinale fondamentale e raccomanda pertanto la modifica dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, salvo la condizione per cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Ammonaps fornisca le prove entro il 30 giugno 2017 della conformità del prodotto di fabbricazione ai requisiti della direttiva 2003/94/CE della Commissione che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione, come disposto dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

Lutinus e denominazioni associate

- Lutinus è attualmente prodotto presso un sito di fabbricazione alternativo registrato nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- il CHMP ha osservato che sono attualmente disponibili sul mercato dell'UE lotti di Lutinus fabbricati da Pharmaceuticals International Inc.
- Il CHMP ritiene che, in assenza di conformità alle BPF del sito di fabbricazione Pharmaceuticals International Inc., le informazioni particolareggiate e i documenti previsti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE per Lutinus siano errati.

Di conseguenza, il CHMP raccomanda la modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Lutinus (e denominazioni associate) al fine di eliminare il sito di fabbricazione Pharmaceutical International Inc. dalle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Dutasteride e denominazioni associate

- Dutasteride Actavis è attualmente prodotto da un sito di fabbricazione alternativo registrato nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- il CHMP ha osservato che sul mercato dell'UE non sono presenti lotti di Dutasteride Actavis fabbricati da Pharmaceuticals international Inc.
- Il CHMP ritiene che, in assenza di conformità alle BPF del sito di fabbricazione Pharmaceuticals International Inc., le informazioni particolareggiate e i documenti previsti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE per Dutasteride Actavis siano errati.

Di conseguenza, il CHMP raccomanda la modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Dutasteride Actavis (e denominazioni associate) al fine di eliminare il sito di fabbricazione Pharmaceutical International Inc. dalle autorizzazioni all'immissione in commercio.

SoliCol D3

- Nell'autorizzazione all'immissione in commercio per SoliCol D3 non è presente alcun sito di fabbricazione alternativo registrato e il CHMP ha osservato che sul mercato dell'UE non è attualmente disponibile alcun lotto di SoliCol D3;
- il CHMP ritiene che allo stato attuale le informazioni particolareggiate e i documenti previsti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE siano errati.

Pertanto, il CHMP è del parere che ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, debbano essere sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio di SoliCol D3.

Ai fini della revoca della sospensione di SoliCol D3, <il titolare><i titolari> dell'autorizzazione all'immissione in commercio <deve><devono> fornire le prove della conformità del processo di fabbricazione ai requisiti della direttiva 2003/94/CE della Commissione, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione, come previsto dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.