

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Pharmaceutics International Inc. (PII) i Maryland i USA listas som tillverkare i godkännandena för försäljning av fyra läkemedel som är godkända i EU: det centralt godkända läkemedlet Ammonaps och de tre nationellt godkända läkemedlen Lutinus, Dutasteride Actavis och SoliCol D3.

I februari 2016 fann MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) och FDA (US Food and Drug Administration) kritiska och betydande brister vid en gemensam inspektion och drog slutsatsen att PII inte efterlevde de rättsliga kraven och/eller principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed (GMP) i enlighet med EU-lagstiftningen.

Följande brister identifierades:

- Kritiska brister på grund av att organisatoriska och tekniska åtgärder saknades för att minimera risken för korskontaminering mellan farliga och ofarliga läkemedel som tillverkas på samma tillverkningsanläggningar med användning av samma tillverkningsutrustning samt på grund av att kvalitetsenheten inte säkerställde att kvalitetssystemet fungerade effektivt.
- Betydande brister avseende styrningen av organisatoriska data, steriliserings- och depyrogeneringsprocesser samt otillräckligt kontroll av aseptiska moment för att ge tillräcklig sterilitetsgaranti.

Den 15 juni 2016 utfärdade MHRA en förklaring om bristande efterlevnad av GMP (SNC, Statement of Non-Compliance) för PII med en rekommendation om att leveranserna i EU skulle begränsas och att läkemedel som tillverkats på denna plats skulle återkallas, förutom om det ansågs vara av kritisk betydelse för människors hälsa. MHRA utfärdade motsvarande intyg om GMP-efterlevnad för tillverkningsplatsen, begränsat till läkemedel som av nationella behöriga myndigheter bekräftats vara av kritisk betydelse för människors hälsa. Detta intyg om GMP-efterlevnad gäller till och med den 30 juni 2017.

Ett läkemedel kan bedömas vara av kritisk betydelse baserat på utvärdering av det potentiella icke tillgodosedda vårdbehovet, med beaktande av tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive medlemsstat eller medlemsstater och, där så är lämpligt, typen av sjukdom som ska behandlas.

Den 17 juni 2016 inledde Europeiska kommissionen ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och begärde att EMA skulle bedöma de potentiella konsekvenserna av bristerna avseende kvalitet, säkerhet och nytta-riskförhållande hos läkemedel som godkänts av kommissionen och medlemsstaterna. CHMP ombads avge ett yttrande om huruvida de godkännanden för försäljning av läkemedel där den ovannämnda tillverkningsplatsen ingår ska upprätthållas, ändras, tillfälligt dras in eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Ammonaps

Ammonaps är ett centralt godkänt läkemedel som innehåller den aktiva substansen natriumfenylbutyrat. Det är indicerat som behandling av patienter med rubbningar i ureaomsättningen som innefattar brist på karbamylfosfatsyntetas, ornitintranskarbamylas eller arginin succinatsyntetas. Det är indicerat hos alla patienter med neonatal debut av bristtillstånd (komplett enzymbrist, som debuterar inom de första 28 levnadsdagarna). Det är också indicerat hos patienter med sen sjuksdomsdebut (partiell enzymbrist, som debuterar efter första levnadsmånaden), som uppvisar hyperammonemisk encefalopati.

Ammonaps finns som vita ovala tabletter (500 mg) och granulat (940 mg/g). PII är den enda tillverkningsplatsen som i godkännandet för försäljning är registrerad för tillverkning av slutprodukterna.

Nyttan med Ammonaps är väl etablerad för dess godkända indikation, behandling av rubbningar i ureaomsättningen. Detta är ett allvarligt tillstånd och ett betydande antal patienter i EU behandlas med Ammonaps. Dessutom behöver patienterna livslång behandling och det förefaller finnas begränsat med behandlingsalternativ beroende dels på tillgången till alternativa läkemedel, dels på att vissa av alternativen inte kan administreras via nasogastrisk sond/gastrostomikateter, vilket ofta krävs för dessa patienter. Baserat på sjukdomens egenskaper och det faktum att behandlingsalternativ inte finns i samtliga medlemsstater bedömde CHMP läkemedlet Ammonaps är av kritisk betydelse.

Ammonaps säkerhetsprofil vid rubbningar i ureaomsättningen är väl etablerad. De ytterligare riskerna på grund av bristande efterlevnad av god tillverknings sed kan potentiellt leda till korskontaminering med andra läkemedel som tillverkas på samma anläggning, bland annat hormoner, cytotoxika och teratogener. Det har inte förekommit några rapporter om korskontaminering efter godkännandet för försäljning, men med tanke på att målpopulation är liten (eftersom prevalensen av rubbningar i ureaomsättningen är mycket låg) och lider av en allvarlig sjukdom är det endast i mindre grad betryggande att sådana rapporter saknas. Säkerhetsdatabasen har mycket låg tillförlitlighet när det gäller att upptäcka en sådan effekt. Dessutom kan det hända att eventuella viktiga säkerhetshändelser inträffar först efter lång tid.

Visserligen inger det visst förtroende att tillverkningen av Ammonaps har flyttats till ett separat område och att separat utrustning används för tillverkningen, och risken för korskontaminering bedöms vara låg efter denna förändring. Kvalitetssystemet på tillverkningsplatsen har dock fortfarande brister när det gäller ändringskontroll och kvalitetstillsyn. Den bristande efterlevnaden av god tillverknings sed utgör en risk som inte går att kvantifiera och inte kan upptäckas på ett tillförlitligt sätt med hjälp av data som samlas in efter godkännandet för försäljning. Detta innebär att tillverknings satser från PII inte kan bedömas som tillräckligt säkra även om inga betydande betänkligheter kvarstår. Därför inger den enhetliga och kontinuerliga avsaknaden av tillräcklig kvalitetssäkring sedan före 2015 allvarliga betänkligheter.

Utöver de åtgärder som redan har införts efter MHRA:s inledande inspektion i juni 2015 pågår nu ytterligare åtgärder för att förbättra kvalitetssystemen på tillverkningsplatsen. Åtgärderna innefattar bland annat stöd från externa specialister på kvalitetsledning och förstärkning av kontrollen av satsdokumentationen som genomförs av en kvalificerad person på det EES-ställe som ansvarar för satsfrisläppningen. Även ytterligare testning av läkemedlet vid importen till EU har införts och en ny uppsättning analysresultat har tagits fram före frisläppningen.

Eftersom det inte har förekommit några rapporter om korskontaminering, samt med hänsyn till att läkemedlet är av kritisk betydelse och till att förbättringar har genomförts av tillverkningen som har minskat risken för korskontaminering till låg, rekommenderas det att leverans från PII av Ammonaps upprätthålls för den patientpopulation för vilken inget annat behandlingsalternativ finns att tillgå. Ammonaps bör inte användas om det finns ett annat lämpligt behandlingsalternativ för patienten. Om inga alternativ finns tillgängliga för patienten ska dessutom användningen av Ammonapsgranulat begränsas till patienter som behöver få läkemedlet via nasogastrisk sond eller gastrostomikateter.

Det gällande intyget om efterlevnad av god tillverknings sed gäller inte efter den 30 juni 2017. Innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna lägesrapporter om vilka åtgärder som har vidtagits för att återupprätta efterlevnad av GMP på tillverkningsplatsen efter varje identifierad milstolpe i enlighet med överenskomna tidsfrister. Senast den 30 juni 2017 ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla bevis på att tillverkningsprocessen uppfyller kraven i kommissionens direktiv 2003/94/EG (i dess ändrade form) om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverknings sed enligt artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG eftersom detta är ett villkor för godkännandet för försäljning.

Utan att det påverkar ovanstående noterar CHMP tillsynsmyndighetens förklaring om PII:s bristande efterlevnad av god tillverknings sed. Rekommendationen i förklaringen är att i medlemsstater där läkemedlet inte anses vara av kritisk betydelse för människors hälsa ska alla tillverknings satser av Ammonaps från Pharmaceuticals Internationals Inc. återkallas och leverans från denna tillverknings plats förbjudas. Förklaringen om PII:s bristande efterlevnad av god tillverknings sed klargör att innehavarna av godkännande för försäljning måste kontakta berörd nationell behörig myndighet för att kontrollera om deras läkemedel anses vara av kritisk betydelse för människors hälsa inom deras territorium. I enlighet med förklaringen om bristande efterlevnad ska den nationella behöriga myndigheten utvärdera om läkemedel levererade av PII är av kritisk betydelse eller inte och anta åtgärder för att garantera fortsatt leverans när så behövs.

Vidare rekommenderade CHMP att lämplig information ska skickas ut och föreslog informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC) om utfallet av granskningen och slutsatserna om användningen av Ammonaps. Informationsbrev till sjukvårdspersonal bör skickas ut i enlighet med den överenskomna kommunikationsplanen.

Lutinus (och associerade namn)

Lutinus är en vaginaltablett som innehåller 100 mg progesteron och är indicerad som lutealfasstöd vid assisterad befruktning (ART) för infertila kvinnor. Produkten godkändes i EU genom ett decentraliserat förfarande som inkluderade alla 28 medlemsstaterna, med Sverige som referensmedlemsstat.

Leveranserna av Lutinus från PII avbröts 2014 och tillverkningen av läkemedlet överfördes helt till en alternativ tillverknings plats som registrerats i december 2014.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har överlämnat alla rapporter om klagomål på läkemedlet från de senaste fem åren, och en grundlig bedömning av dessa visade inte några klagomål som kunde kopplas till potentiell korskontaminering. En grundlig bedömning av kumulativa säkerhetsdata för Lutinus fram till den 31 maj 2016 gjordes också, som inte heller gav upphov till några betydande säkerhetsbetänkligheter i samband med bristande efterlevnad av GMP. Den bristande efterlevnaden av god tillverknings sed utgör dock en risk som inte går att kvantifiera och inte kan upptäckas på ett tillförlitligt sätt med hjälp av data som samlas in efter godkännandet för försäljning. Därför kan tillverknings satser från PII inte bedömas som tillräckligt säkra även om inga betydande betänkligheter kvarstår.

Eftersom alla medlemsstater för närvarande försörjs med Lutinus som tillverkas på den alternativa tillverknings platsen förutses ingen brist på läkemedlet.

Med tanke på den förklaring om bristande efterlevnad som utfärdades för Pharmaceuticals International Inc. den 15 juni 2016 ansåg CHMP dessutom att de uppgifter och dokument som anges i artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG är felaktiga och att villkoren för godkännande för försäljning av Lutinus (och associerade namn) bör ändras genom att Pharmaceuticals International Inc. tas bort som tillverknings plats.

I tillägg till ovanstående slutsatser noterade CHMP rekommendationerna från tillsynsmyndigheten i förklaringen om PII:s bristande efterlevnad av god tillverknings sed om att samtliga tillverknings satser av Lutinus från Pharmaceuticals Internationals Inc. ska återkallas och leverans från denna tillverknings plats förbjudas.

Dutasteride Actavis (och associerade namn)

Dutasteride Actavis är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen dutasterid, en trippel 5-alfa-reduktashämmare. Dutasteride Actavis är indicerat för behandling av benign prostatahyperplasi och godkändes för första gången i EU den 3 juni 2015 genom ett decentraliserat förfarande med Danmark som referensmedlemsstat.

Inga kommersiella satser av läkemedlet har tillverkats av PII och inte heller frisläppts på EU-marknaden. Allt Dutasteride Actavis som för närvarande finns på EU-marknaden är tillverkat på en alternativ tillverkningsplats som redan var registrerad i godkännandet för försäljning vid tidpunkten för godkännandet.

Med tanke på den förklaring om bristande efterlevnad som utfärdades för Pharmaceuticals International Inc. den 15 juni 2016 ansåg CHMP att de uppgifter och dokument som anges i artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG är felaktiga och att villkoren för godkännande för försäljning av Dutasteride Actavis (och associerade namn) bör ändras genom att Pharmaceuticals International Inc. tas bort som tillverkningsplats.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 IE tabletter och SoliCol D3 50 000 IE tabletter är läkemedel som innehåller 20 000 eller 50 000 IE kolekalciferol (en vitamin D3-analog) som aktiv substans. SoliCol D3 godkändes i Storbritannien genom ett nationellt förfarande den 18 december 2015.

Läkemedlet har ännu inte släppts på marknaden och innehavaren av godkännandet för försäljning har bekräftat att inga kommersiella satser hade tillverkats hos PII.

Ingen alternativ tillverkare finns registrerad i godkännandet för försäljning av SoliCol D3. Med tanke på den förklaring om bristande efterlevnad av GMP som utfärdats för PII ansåg CHMP att de uppgifter och dokument som anges i artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG är felaktiga och att godkännandena för försäljning av SoliCol D3 i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG bör återkallas.

För att återkallandet av SoliColD3 ska upphöra måste innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla bevis på att tillverkningsprocessen sker i enlighet med kraven i kommissionens direktiv 2003/94/EG (i dess ändrade form) om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningsssed så som anges i artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är följande:

- CHMP beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83 för läkemedel för vilka Pharmaceuticals International Inc., Maryland, USA ingår som tillverkningsplats i godkännandet för försäljning.
- CHMP granskade inspektionsrapporten från tillsynsmyndigheten, (med)rapportörens utredningsprotokoll och tillgängliga uppgifter som innehavarna av godkännande för försäljning lämnade skriftligen som svar på frågor från CHMP.
- CHMP beaktade den förklaring om bristande efterlevnad av GMP som MHRA utfärdade den 15 juni 2016 för Pharmaceuticals International Inc. och rekommenderade en begränsning av leveransen i EU samt att läkemedel tillverkat på denna tillverkningsplats skulle återkallas om det inte ansågs vara av kritisk betydelse för människors hälsa.
- CHMP beaktade det intyg om efterlevnad av GMP som utfärdades av MHRA den 15 juni 2016 för Pharmaceuticals International Inc. begränsat till läkemedel som anses vara av kritisk betydelse för människors hälsa och som är giltigt till och med den 30 juni 2017.

Ammonaps

- Det finns ingen godkänd alternativ tillverkningsplats i godkännandet för försäljning av Ammonaps.

- Mot bakgrund av sjukdomens egenskaper och det faktum att behandlingsalternativ inte finns i samtliga medlemsstater bedömer CHMP Ammonaps är av kritisk betydelse för människors hälsa.

CHMP anser därför att nytta-riskbalansen för Ammonaps förblir gynnsam för kritisk användning och rekommenderar därför att godkännandena för försäljning ändras till villkorliga godkännanden som förutsätter att innehavaren av godkännande för försäljning av Ammonaps senast den 30 juni 2017 tillhandahåller bevis på att tillverkningsprocessen uppfyller kraven enligt kommissionens direktiv 2003/94/EG om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed så som anges i artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG.

Lutinus (och associerade namn)

- Lutinus tillverkas och levereras för närvarande av en alternativ tillverkningsplats registrerad i godkännandet för försäljning.
- CHMP noterade att satser av Lutinus från Pharmaceuticals International Inc. för närvarande finns tillgängliga på EU-marknaden.
- CHMP anser att uppgifter och dokument enligt artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG är felaktiga för Lutinus så länge GMP inte efterlevs på tillverkningsplatsen Pharmaceuticals International Inc.

CHMP rekommenderar därför att godkännanden för försäljning av Lutinus (och associerade namn) ändras genom att Pharmaceuticals International Inc. tas bort som tillverkningsplats från godkännandena.

Dutasteride (och associerade namn)

- Dutasteride Actavis tillverkas och levereras för närvarande av en alternativ tillverkningsplats registrerad i godkännandet för försäljning.
- CHMP noterade att det inte finns några tillverkningsseter av Dutasteride Actavis från Pharmaceuticals International Inc. På EU-marknaden.
- CHMP anser att uppgifter och dokument enligt artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG är felaktiga för Dutasteride Actavis så länge GMP inte efterlevs på tillverkningsplatsen Pharmaceuticals International Inc.

CHMP rekommenderar därför att godkännanden för försäljning av Dutasteride Actavis (och associerade namn) bör ändras genom att Pharmaceuticals International Inc. tas bort som tillverkningsplats från godkännandena.

SoliCol D3

- Det finns ingen alternativ tillverkningsplats registrerad i godkännandet för försäljning av SoliCol D3 och CHMP noterade att inga satser av SoliCol D3 för närvarande finns tillgängliga på EU-marknaden.
- CHMP anser att uppgifterna och dokumenten enligt artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG för tillfället är felaktiga.

Därför anser CMP att godkännandena för försäljning av SoliCol D3 i enlighet med artikel 116 bör återkallas.

För att återkallandet av godkännandet för försäljning av SoliCol D3 ska upphöra måste innehavaren eller innehavarna av godkännande tillhandahålla evidens för att tillverkningsprocessen sker i enlighet med kraven i kommissionens direktiv 2003/94/EG om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed så som anges i artikel 8(3) i direktiv 2001/83/EG.