

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Marylandben, az Amerikai Egyesült Államokban található Pharmaceutics International Inc. (PII) gyártóként szerepel négy, az Európai Unióban engedélyezett készítmény forgalomba hozatali engedélyében, ideértve a központilag jóváhagyott Ammonaps-ot és három nemzetileg engedélyezett készítményt, a Lutinus-t, a Dutasteride Actavis-t és a SoliCol D3-at.

2016 februárjában a Gyógyszer- és Gyógyászati Eszköszabályozó Hatóság (MHRA) és az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatóság (FDA) közös ellenőrzése kritikus és súlyos hiányosságokat talált, és arra a következtetésre jutott, hogy a PII nem felelt meg az uniós jogszabályokban előírt jogi követelményeknek és/vagy helyes gyártási gyakorlat (GMP) alapelveinek és iránymutatásainak.

Az alábbi hiányosságokat állapították meg:

- Kritikus hiányosságok az ugyanabban a gyártási létesítményben, közös eszközök használatával gyártott, veszélyes és nem veszélyes termékek közötti keresztszennyeződés kockázatának minimalizálását célzó szervezési és technikai intézkedések elégtelenségével kapcsolatban, valamint a minőségrendszer hatékony működésének biztosításában a minőségegység mulasztásaival kapcsolatban;
- Súlyos hiányosságok a szervezeti adatszabályozás elégtelenségével, a sterilizációs és depirogenizációs eljárásokkal, valamint a sterilitás szavatolásának előírt szintjét biztosító, aseptikus műveletek elégtelen szabályozásával kapcsolatban.

2016. június 15-én az MHRA egy GMP megnemfelelőségi nyilatkozatot adott ki a PII vonatkozásában, amelyben javasolta az EU-ban az ellátás korlátozását és az ezen a helyszínen gyártott gyógyszerek visszahívását, kivéve, ha azok közegészségügyi szempontból kritikus fontosságúak. Az MHRA egy ennek megfelelő GMP megfeleléségi igazolást adott ki a helyszínrre, amely azokra a gyógyszerekre korlátozódik, amelyeket a nemzeti illetékes hatóságok közegészségügyi szempontból kritikus fontosságúnak ítélnék meg. Ez a GMP megfeleléségi igazolás 2017. június 30-ig érvényes.

Egy készítményt a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján tekinthet(nek) kritikus fontosságúnak, figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott tagállam(ok)ban és, adott esetben, a kezelendő betegség természetét.

2016. június 17-én az Európai Bizottság (EB) a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztési eljárást kezdeményezett, és felkérte az Ügynökséget, hogy vizsgálja meg a hiányosságok lehetséges hatását az Európai Bizottság és a tagállamok által engedélyezett gyógyszerek minőségére, biztonságosságára és előny-kockázat profiljára. Felkérték a CHMP-t, hogy fogalmazza meg véleményét, hogy azon gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e, amelyek tartalmazzák a fent említett helyszínt.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

Ammonaps

Az Ammonaps egy központilag engedélyezett készítmény, amelynek hatóanyaga a nátrium-fenilbutirát. Olyan betegek kezelésére javallott, akik urea-ciklus rendellenességekben (UCD) szenvednek, ideértve a karbamilfoszfátáz-szintetáz, az ornitin-transzkarbamiláz, illetve az argininoszukcinát-szintetáz hiányát. A gyógyszer javallott minden, neonatális kezdetet mutató betegnél (komplett enzimhiányok, amelyek az élet első 28 napjában jelentkeznek). Továbbá olyan, késői betegségben (részleges enzimhiányok, amelyek az élet első hónapja után jelentkeznek) szenvedő betegeknél is javallott, akiknél korábban hiperammonémiás encefalopátia lépett fel.

Az Ammonaps fehér, ovális alakú tabletták (500 mg) és granulátum (940 mg/g) formájában kapható. A PII az egyetlen regisztrált gyártóhely a forgalomba hozatali engedélyben a végleges készítmény gyártását illetően.

Az Ammonaps előnyös hatásai a gyógyszer jóváhagyott javallatában, az urea-ciklus rendellenességek esetén jól megalapozottak. Ez egy súlyos betegség, és az EU-ban jelentős számú beteget kezelnek Ammonaps-szal. Ezenfelül a betegeknek élethosszig tartó kezelésre van szükségük, és az egyéb rendelkezésre álló kezelési lehetőségek korlátozottnak tűnnek az alternatívák ellátásával kapcsolatos aggályok és azon tény miatt, hogy ezek némelyike nem adható be nazogasztrikus/gasztrosztómias csövön keresztül, amelyre gyakran szükség van ezeknél a betegeknél. A betegség jellege és azon tény miatt, miszerint a kezelési alternatívák nem mindegyik tagállamban érhetőek el, a CHMP az Ammonaps-ot kritikus fontosságúnak tartja.

Az Ammonaps biztonságossági profilja urea-ciklus rendellenességekben jól megalapozott. A helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelés hiánya miatti többlet kockázatok potenciálisan az egyéb, a helyszínen gyártott gyógyszerekkel, köztük hormonokkal, citotoxikus szerekkel és teratogénekkal való lehetséges keresztszennyeződést eredményezhetnek. Bár nem számoltak be keresztszennyeződésről a forgalomba hozatal utáni szakaszban, figyelembe véve a célpopulációt, amely súlyosan beteg, valamint a kis betegszámot (mivel a betegség előfordulási gyakorisága nagyon alacsony), az ilyen jelentések hiánya csupán alacsony szintű biztosítékot nyújt. A biztonságossági adatbázis megbízhatósága egy ilyen hatás felismerésében nagyon alacsony. Ezenfelül egyes jelentős biztonságossági események csupán hosszú idő elteltével jelentkezhetnek.

Elismerték, hogy az Ammonaps gyártásának áthelyezése egy dedikált területre, amelyen dedikált eszközöket használnak, némi biztosítékot nyújt, és a változtatást követően a keresztszennyeződés kockázata alacsony. Ennek ellenére a gyártóhelyen a minőségrendszer továbbra is jelentős hiányosságot mutat a változtatás kontrollja és a minőségfelügyelet tekintetében. A helyes gyártási gyakorlattal való megfelelés hiánya olyan szintű, mennyiségileg nem meghatározható kockázatot jelent, amelyet nem lehet megbízhatóan detektálni a forgalomba hozatal utáni adatokon keresztül; ezért a jelentős aggályok hiánya nem nyújt elégséges biztosítékot a PII-nél előállított gyártási tételek biztonságosságát illetően. A megfelelő minőségbiztosítás következetes és folyamatos hiánya 2015 előtt óta ezért komoly aggályt jelent.

Az eredeti, 2015 júniusában végzett MHRA ellenőrzés óta bevezetett intézkedéseken felül további minőségügyi tevékenységek vannak folyamatban a gyártóhelyen érvényben lévő minőségrendszer javítása érdekében. Ezek az intézkedések magukba foglalják a minőségmenedzsmentre specializálódott, tapasztalt külső szakértők segítségének igénybevételét és a gyártási tétel felszabadításáért felelős EGK helyszínen a gyártási tétel dokumentáció fokozott ellenőrzését képesített személy által. Bevezették a készítmény EU-ba történő behozatalkor végzett további tesztelését is, így a felszabadítást megelőzően újabb analitikai eredményeket generálnak.

A keresztszennyeződésről beszámoló jelentések hiánya miatt, valamint figyelembe véve a készítmény kritikus fontosságát és a javításokat a gyártásban, amely alacsony szintre csökkentette a keresztszennyeződés kockázatát, javasolt, hogy tartsák fenn az Ammonaps ellátást a PII-től azon betegcsoport részére, akik számára nem áll rendelkezésre más kezelési lehetőség. Ezenfelül az Ammonaps nem alkalmazható, ha alternatív terápiás lehetőség áll rendelkezésre, és az megfelelő a betegnek. Továbbá az Ammonaps granulátum alkalmazását azokra a betegekre kell korlátozni, akik nazogasztrikus szondán vagy gasztrosztómán keresztüli beadást igényelnek, kivéve, ha a beteg számára nincs elérhető alternatív lehetőség.

A PII jelenlegi GMP megfelelőségi igazolása 2017. június 30. után érvényét veszti. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának előrehaladási jelentést kell benyújtania, amelyben tájékoztat a GMP megfelelőség visszaállítását célzó tevékenységek előrehaladásáról minden egyes azonosított mérföldkő után a megállapodott menetrend szerint. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának 2017. június 30-ig kell benyújtania a bizonyítékokat arra vonatkozóan, hogy a gyártási folyamat megfelel a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat meghatározó (módosított) 2003/94/EK bizottsági irányelv követelményeinek, amint azt a 2001/83/EK irányelv 8. cikkének (3) bekezdése előírja, mivel ez a forgalomba hozatali engedély feltétele.

A fentiekől eltérve a CHMP figyelembe veszi a felügyelő hatóság PII GMP nemmegfelelőségi nyilatkozatát, amely azt javasolja, hogy azokban a tagállamokban, ahol a készítményt nem tartják közegészségügyi szempontból kritikus fontosságúnak, az Ammonaps Pharmaceuticals Internationals Inc.-től származó, összes gyártási tételét hívják vissza, és az ellátást tiltsák be. A PII GMP nemmegfelelőségi nyilatkozatban a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait felkérlik arra, hogy lépjenek kapcsolatba az illetékes nemzeti hatósággal annak ellenőrzése érdekében, hogy termékeik közegészségügyi szempontból kritikus fontosságúnak minősülnek-e illetékességi területükön. A nemmegfelelőségi nyilatkozat szerint az illetékes nemzeti hatóságoknak értékelniük kell a PII által biztosított termékek kritikusságát, és adott esetben intézkedéseket kell hoznia a további ellátás biztosítása érdekében.

Ezenfelül a CHMP javasolta, hogy kellő időben megfelelő tájékoztatást adjanak ki, és az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC) javasolt, hogy informálja őket a felülvizsgálat eredményéről és az Ammonaps alkalmazását érintően hozott következtetésekről. Az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást a megállapodott tervnek megfelelően kell kiküldeni.

Lutinus (és kapcsolódó nevek)

A Lutinus egy 100 mg progeszteront tartalmazó hüvelytabletta, amelyet a meddő nők kezelési programjának részeként, luteális támogatás céljára javallott. Ezt a készítményt az EU-ban mind a 28 tagállamban decentralizált eljáráson keresztül engedélyezték, amelyben Svédország szerepelt referencia-tagállamként. A Lutinus beszerzését a PII-től 2014-ben leállították, és a készítmény gyártását teljes mértékben egy 2013 decemberében regisztrált alternatív helyszínre helyezték át.

Az elmúlt 5 évből származó, a készítménnyel kapcsolatos összes panaszbejelentésnek a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, részletes értékelése nem fedett fel a készítményt illetően olyan panaszt, amely a lehetséges keresztszennyeződéssel állhatna kapcsolatban. Elvégezték a Lutinus-ra vonatkozó, kumulatív biztonságossági adatok részletes értékelését 2016. május 31-ig, amely nem vetett fel jelentős aggályt a GMP megnevelőséggel kapcsolatban. Ugyanakkor a helyes gyártási gyakorlattal való megnevelőség olyan szintű, mennyiségileg nem meghatározható kockázatot jelent, amelyet nem lehet megbízhatóan detektálni a forgalomba hozatal utáni adatokon keresztül; ezért a jelentős aggályok hiánya nem nyújt elégséges biztosítékot a PII-nél gyártott gyártási tételek biztonságosságát illetően.

Tekintve, hogy az összes uniós tagállam ellátása jelenleg egy alternatív gyártóhelyen előállított Lutinus-szal történik, a készítménnyel kapcsolatosan nem várható ellátási elégtelenség.

Továbbá a Pharmaceuticals International Inc. vonatkozásában 2016. június 15-én kiadott megnevelőségi nyilatkozat tükrében a CHMP úgy vélte, hogy a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése szerinti jellemzők és dokumentumok nem helytállóak, és módosítani kell a Lutinus (és kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyének feltételeit a Pharmaceuticals International Inc., mint gyártóhely törlésével.

A fenti következtetéseken kívül a CHMP figyelembe vette a felügyelő hatóság PII GMP nemmegfelelési nyilatkozatban szereplő ajánlásait, amelyek szerint a Lutinus Pharmaceuticals Internationals Inc.-től származó, összes gyártási tételét vissza kell hívni, és az ellátást be kell tiltani.

Dutasteride Actavis (és kapcsolódó nevek)

A Dutasteride Actavis egy dutaszterid hatóanyagot tartalmazó gyógyszer, amely egy háromszoros 5 α -reduktáz inhibitor. A Dutasteride Actavis a benignus prosztata hiperplázia kezelésére javallott, és az EU-ban először 2015. június 3-án engedélyezték egy decentralizált eljárás keretében, amelyben Dánia szerepelt referencia-tagállamként.

A készítmény kereskedelmi tételeit a PII-nél nem gyártották, és azok nem kerültek forgalomba az EU-ban. Az összes, jelenleg uniós forgalomban lévő Dutasteride Actavis készítmény egy, a jóváhagyás időpontjában a forgalomba hozatali engedélyben már regisztrált alternatív gyártóhelyen készült.

A Pharmaceuticals International Inc. esetében 2016. június 15-én kiadott nemmegfelelési nyilatkozat tükrében a CHMP úgy vélte, hogy a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése szerinti jellemzők és dokumentumok nem helytállóak, és módosítani kell a Dutasteride Actavis (és kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyének feltételeit a Pharmaceuticals International Inc., mint gyártóhely törlésével.

SoliCol D3

A SoliCol D3 20 000 NE tabletták és a SoliCol D3 50 000 NE tabletták olyan gyógyszerek, amelyek hatóanyagként 20 000, illetve 50 000 NE kolekalciferolt (D3-vitamin analóg) tartalmaznak. A SoliCol D3-at az Egyesült Királyságban nemzeti eljáráson keresztül engedélyezték 2015. december 18-án.

A készítményt még nem bocsátották forgalomba, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja megerősítette, hogy a készítmény kereskedelmi tételeit nem a PII-nél gyártották.

A SoliCol D3 forgalomba hozatali engedélyében alternatív gyártó nem került regisztrálásra. A Pharmaceuticals International Inc. esetében kiadott GMP nemmegfelelési igazolás tükrében a CHMP úgy vélte, hogy a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése szerinti jellemzők és dokumentumok nem helytállóak, és ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke szerint a SoliCol D3 forgalomba hozatali engedélyét fel kell függeszteni.

A SoliCol D3 forgalomba hozatali engedélye felfüggesztésének visszavonása érdekében a forgalomba hozatali engedélyének jogosultja köteles igazolni, hogy a gyártási folyamat megfelel a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat meghatározó (módosított) 2003/94/EK bizottsági irányelv követelményeinek, amint azt a 2001/83/EK irányelv 8. cikkének (3) bekezdése előírja.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást azon gyógyszerek vonatkozásában, amelyeknek forgalomba hozatali engedélyében a Pharmaceuticals International Inc, Maryland, USA gyártóhelyként szerepel;
- A CHMP áttekintette a felügyeleti hatóság által benyújtott ellenőrző jelentést, a (társ)előadó értékelő jelentéseit, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a CHMP kérdéseire adott válaszként írásban benyújtott, rendelkezésre álló adatokat;
- A CHMP megvizsgálta a Pharmaceuticals International Inc. vonatkozásában az MHRA által 2016. június 15-én kiadott GMP nemmegfelelési nyilatkozatot, amely az EU ellátás korlátozását és

a helyszínen gyártott gyógyszerek visszahívását javasolta, kivéve, ha azok közegészségügyi szempontból kritikus fontosságúak.

- A CHMP megvizsgálta a Pharmaceuticals International Inc. vonatkozásában az MHRA által 2016. június 15-én kiadott GMP megfelelőségi igazolást, amely a közegészségügyi szempontból kritikus fontosságúnak tartott gyógyszerekre korlátozódik és 2017. június 30-ig érvényes;

Ammonaps

- Az Ammonaps forgalomba hozatali engedélyében nem szerepel regisztrált alternatív gyártóhely;
- A betegség jellege és azon tény miatt, miszerint a kezelési alternatívák nem mindegyik tagállamban érhetőek el, a CHMP az Ammonaps-ot kritikus fontosságúnak tartja;

Következésképpen a CHMP azon a véleményen van, hogy az Ammonaps előny-kockázat profilja a kritikus fontosságú alkalmazás vonatkozásában kedvező marad, és ezért javasolja, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket módosítsák, és annak feltételéül szabják, hogy az Ammonaps forgalomba hozatali engedélyének jogosultja 2017. június 30-ig igazolja, hogy a gyártási folyamat megfelel a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat meghatározó 2003/94/EK bizottsági irányelv követelményeinek, amint azt a 2001/83/EK irányelv 8. cikkének (3) bekezdése előírja.

Lutinus (és kapcsolódó nevek)

- A Lutinus-t jelenleg a forgalomba hozatali engedélyben bejegyzett egyik alternatív gyártóhelyen gyártják,
- A CHMP megállapította, hogy a Pharmaceuticals international Inc.-től származó Lutinus gyártási tételek jelenleg elérhetőek az uniós forgalomban.
- A CHMP úgy véli, hogy a Pharmaceuticals International Inc. gyártóhelyen a GMP megfelelőség hiányában a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése szerinti jellemzők és dokumentumok a Lutinus vonatkozásában nem helytállóak.

Következésképpen a CHMP javasolja, hogy a Lutinus (és kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyét módosítsák, és a Pharmaceutical International Inc.-et, mint gyártóhelyet töröljék a forgalomba hozatali engedélyből.

Dutasteride (és kapcsolódó nevek)

- A Dutasteride Actavis-t jelenleg a forgalomba hozatali engedélyben bejegyzett egyik alternatív gyártóhelyen gyártják;
- A CHMP megállapította, hogy a Pharmaceuticals international Inc.-től származó Dutasteride Actavis gyártási tétel nincs forgalomban az EU-ban.
- A CHMP úgy véli, hogy a Pharmaceuticals International Inc. gyártóhelyen a GMP megfelelőség hiányában a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése szerinti jellemzők és dokumentumok a Dutasteride Actavis vonatkozásában nem helytállóak.

Következésképpen a CHMP javasolja, hogy a Dutasteride Actavis (és kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyét módosítsák, és a Pharmaceutical International Inc.-et, mint gyártóhelyet töröljék a forgalomba hozatali engedélyből.

SoliCol D3

- A SoliCol D3 forgalomba hozatali engedélyében nem szerepel regisztrált alternatív gyártóhely, és a CHMP megállapította, hogy SoliCol D3 gyártási tétel jelenleg nincs uniós forgalomban.
- A CHMP úgy ítéli meg, hogy a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése szerinti jellemzők és dokumentumok nem helytállóak.

Következésképpen a CHMP azon a véleményen van, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a SoliCol D3 forgalomba hozatali engedélyét fel kell függeszteni.

A SoliCol D3 forgalomba hozatali engedélye felfüggesztésének visszavonása érdekében a forgalomba hozatali engedélyének jogosultja(i) köteles(ek) igazolni, hogy a gyártási folyamat megfelel a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat meghatározó 2003/94/EK bizottsági irányelv követelményeinek, amint azt a 2001/83/EK irányelv 8. cikkének (3) bekezdése előírja.