

## **Allegato I**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

InductOs è un kit per impianto, autorizzato a livello centrale dal 2002 per la fusione spinale anteriore lombare a livello singolo, in sostituzione del trapianto osseo autogeno in adulti con disturbo degenerativo del disco, che sono stati sottoposti ad almeno sei mesi di trattamento non operativo per questa affezione. InductOs è indicato anche per il trattamento di fratture traumatiche della tibia nell'adulto, in aggiunta al consueto trattamento di riduzione delle fratture esposte o di fissazione di chiodi endomidollari non alesati.

Il kit è composto da una polvere contenente il principio attivo dibotermina alfa, un solvente e una matrice composta di spugna di collagene assorbibile (absorbable collagen sponge, ACS). Deve essere applicato alla spugna che successivamente viene impiantata nei pazienti. L'ACS è stata classificata come eccipiente di InductOs. Come tale deve essere sottoposta a ispezioni ai sensi delle linee direttrici sulle buone prassi di fabbricazione (BPF) dell'UE.

Il fabbricante dell'ACS, Integra LifeSciences Corporation (ILS), è situato in un paese terzo (gli USA) ed è stato ispezionato lo scorso aprile 2015 da Paesi Bassi e Spagna, che hanno riscontrato non conformità ai requisiti di legge e/o ai principi e alle linee direttrici sulle buone prassi di fabbricazione di cui alla normativa dell'Unione.

Il principale problema individuato riguardava una possibile contaminazione con particolato.

Nel corso della precedente ispezione (gennaio 2014) erano già stati individuati talune gravi carenze. Si era quindi deciso di procedere a una seconda ispezione a distanza di un anno per valutare i progressi compiuti in termini di eliminazione delle principali carenze. All'epoca, dopo l'introduzione di un piano d'azione correttivo, era stato rilasciato un certificato BPF con validità limitata a gennaio 2015. Come accennato, dall'ispezione di aprile 2015 è emerso che il piano d'azione correttivo non aveva dato i risultati sperati e che la contaminazione dell'ACS con materia particolata non era sotto controllo e il sistema di qualità non era diretto a garantire un miglioramento continuo.

Di conseguenza, i Paesi Bassi hanno elaborato un progetto di constatazione di non conformità alle buone prassi di fabbricazione per questo fabbricante, che è l'unico in essere.

La constatazione di non conformità definitiva è stata predisposta e iscritta nella base di dati comunitaria dai Paesi Bassi (IGZ), in linea con l'articolo 111, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE in data 23 luglio 2015. Ne è conseguito un divieto di produzione e commercializzazione nell'UE di nuovi lotti di InductOs. L'esaurimento delle scorte era atteso per il mese di novembre 2015.

Il 23 luglio 2015 la CE ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 in relazione alle suddette criticità oltre che alla necessità di valutarne l'impatto sul rapporto rischi/benefici di InductOs e di decidere se mantenere, modificare, sospendere o revocare la relativa autorizzazione all'immissione in commercio.

Il 23 luglio il CHMP ha valutato l'opportunità di adottare misure provvisorie di immediata applicazione, segnatamente il ritiro dal commercio e/o la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come richiesto dalla CE.

Il CHMP ha osservato che, in seguito all'ispezione di aprile 2015, non sono stati immessi sul mercato dell'UE ulteriori lotti di InductOs, come raccomandato dagli ispettori. L'ultimo lotto era stato immesso sul mercato dell'UE nel gennaio 2015, vale a dire prima della suddetta ispezione.

Da una prospettiva di salute pubblica, non vi era alcuna indicazione di eventuali rischi per i pazienti collegati ai risultati dell'ispezione. Pertanto, e tenendo conto della valutazione del più recente PSUR per InductOs, datato aprile 2015, che non dà indicazioni al riguardo, il CHMP era del parere che non vi fosse la necessità di adottare misure provvisorie per InductOs.

È stato raccomandato agli operatori sanitari che utilizzano InductOs di attenersi, come di consueto, alle informazioni sul prodotto; il 12 agosto è stata adottata una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC), che si è concordato di divulgare.

Il 23 luglio 2015 il CHMP ha altresì adottato un elenco di domande cui il titolare dell'AIC avrebbe dovuto rispondere.

Il CHMP, avendo considerato tutti i dati forniti dal titolare dell'AIC, ritiene che non vi siano apparenti aspetti critici in relazione alla sicurezza né ha individuato alcun rischio per i pazienti associato alla contaminazione dell'ACS con materia particolata. Il CHMP tuttavia ha notato che, benché i risultati non rappresentino un rischio per i pazienti, la spugna non debba contenere componenti/contaminanti indesiderati e che il titolare dell'AIC debba fare il possibile per eliminare tali sostanze e ottemperare agli obblighi di legge.

È stato osservato che sono disponibili trattamenti alternativi, compreso l'uso di innesti ossei autologhi, che solitamente vengono prelevati dalla cresta iliaca. Non sono disponibili nell'UE altre "proteine morfogenetiche" (come InductOs), ma le sostanze note come "estensori di impianto osseo" riducono il quantitativo richiesto di innesto osseo (senza tuttavia sostituire completamente gli innesti). Sono disponibili vari prodotti di questo tipo, ottenuti sia da tessuto di donatore umano sia da ceramica.

Per il trattamento delle fratture tibiali, la fissazione con chiodo alesato anziché con InductOs e chiodo non alesato rappresenta un'opzione alternativa. Il trattamento standard nell'UE consiste in un intervento chirurgico di fissazione endomidollare con chiodi, alesati e non, e viti di bloccaggio.

Alla luce dei risultati ottenuti, il CHMP ha ritenuto che al momento la qualità di InductOs non possa essere garantita in ragione della non conformità alle buone prassi di fabbricazione dell'ACS accertata il 23 luglio 2015. Pertanto, allo stato attuale non può essere confermato il rapporto rischi/benefici favorevole.

Sulla base di quanto precede e tenendo conto del fatto che InductOs non ha un sito di fabbricazione alternativo autorizzato, il CHMP è del parere:

- che allo stato attuale le informazioni particolareggiate e i documenti previsti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE siano errati;
- che la non conformità alle buone prassi di fabbricazione del sito di produzione della spugna di collagene assorbibile, che è un componente del medicinale, impedisca di confermare il rapporto rischi/benefici di InductOs.

Di conseguenza, il CHMP raccomanda la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per InductOs, conformemente all'articolo 116 della suddetta direttiva.

Il CHMP ritiene altresì di non dover raccomandare il ritiro dal mercato del prodotto, poiché il prodotto attualmente in commercio era stato immesso sul mercato nel gennaio 2015 con un certificato valido di buona prassi di fabbricazione. Dopo il rilascio della constatazione di non conformità alle buone prassi di fabbricazione non sono stati immessi sul mercato altri prodotti e le informazioni più recenti sulle scorte indicano che InductOs sarà disponibile fino alla fine di dicembre 2015.

## Parere del CHMP

Considerato che

- il sito di Integra LifeSciences Corporation non è conforme alle buone prassi di fabbricazione dell'UE per la fabbricazione di spugna di collagene assorbibile (ACS), che è un componente del medicinale InductOs;
- nel fascicolo dell'autorizzazione all'immissione in commercio di InductOs non è indicato un sito di fabbricazione alternativo autorizzato;
- il comitato ha preso in esame tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'AIC nell'ambito della procedura di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Il comitato, di conseguenza, ha concluso che:

- le informazioni dettagliate e i documenti previsti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE non sono corretti;
- non è possibile confermare il rapporto rischi/benefici di InductOs in ragione della non conformità alle BPF del sito di fabbricazione della spugna di collagene assorbibile.

Il CHMP è pertanto del parere che l'autorizzazione o le autorizzazioni all'immissione in commercio per InductOs debbano essere sospese conformemente all'articolo 116, paragrafo 2, della suddetta direttiva.

Ai fini della revoca della sospensione, il titolare o i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono disporre di una valida constatazione di conformità alle BPF per la fabbricazione dell'ACS, in linea con i requisiti di cui all'articolo 46 della direttiva 2001/83/CE.