

**Anexo I**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

InductOs é um *kit* para implante, autorizado por procedimento centralizado e comercializado desde 2002, e que se destina à artrodese intersomática de nível único da coluna lombar como um substituto do enxerto ósseo autogéneo, em adultos com doença degenerativa dos discos que tenham feito pelo menos 6 meses de tratamento não cirúrgico para esta doença. InductOs está também indicado para o tratamento de fraturas agudas da tíbia em adultos, como adjuvante do tratamento padrão que envolve a redução da fratura exposta e encavilhamento intramedular não fresado.

O *kit* é constituído por um pó que contém a substância ativa, diboterminalfa, um solvente e uma matriz (esponja de colagénio absorvível, ACS). Este deverá ser aplicado na matriz, que é posteriormente implantada nos doentes. A ACS foi classificada como um excipiente do InductOs. Como tal, é consequentemente inspecionada em relação às normas orientadoras sobre as BPF da UE.

O fabricante da ACS, a Integra LifeSciences Corporation (ILS), localizado num país terceiro (i.e. EUA), foi inspecionado pela última vez em abril de 2015, pelos Países Baixos e Espanha, e constatou-se que não está em conformidade com os requisitos legais e/ou os princípios e normas orientadoras das BPF nos termos da legislação da União Europeia.

A principal preocupação identificada foi o potencial de contaminação por partículas.

Durante a inspeção anterior (janeiro de 2014), já tinham sido identificadas várias deficiências significativas. Decidiu-se que seria efetuada uma reinspeção um ano depois, para avaliar o progresso na eliminação das deficiências significativas. Nessa altura, na sequência de um plano de ações corretivas, foi emitido um certificado de BPF restrito válido até janeiro de 2015. Conforme previamente mencionado, a inspeção de abril de 2015 constatou que o plano de ações corretivas falhou e a contaminação da ACS com partículas em suspensão não estava controlada e o sistema de qualidade não estava orientado para a melhoria contínua.

Consequentemente, os Países Baixos emitiram uma declaração provisória de não-conformidade com as BPF para este fabricante, que é o único existente.

Em 23 de julho de 2015, a declaração final de não-conformidade foi emitida e introduzida na base de dados da Comunidade Europeia pelos Países Baixos (IGZ), nos termos do n.º 7 do artigo 111.º da Diretiva 2001/83/CE. Esta ação determinou que não poderiam ser produzidos nem libertados na UE novos lotes de InductOs. Previa-se uma rutura no fornecimento a partir de novembro de 2015.

Em 23 de julho de 2015, foi iniciado um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 pela CE para avaliar as preocupações acima indicadas e para determinar o seu impacto no perfil benefício-risco do InductOs, e decidir se a Autorização de Introdução no Mercado relevante deveria ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Em 23 de julho, o CHMP considerou a necessidade de tomar medidas provisórias de aplicação imediata, mais especificamente uma retirada do mercado e/ou suspensão da Autorização de Introdução no Mercado, conforme solicitado pela CE.

O CHMP constatou que, após a inspeção efetuada em abril de 2015, não foram libertados na UE quaisquer lotes de InductOs, conforme recomendado pelos inspetores. O último lote foi libertado no mercado da UE em janeiro de 2015, por conseguinte, antes da inspeção acima referida.

Em termos de saúde pública, não se obteve qualquer indicação de riscos para os doentes associados aos achados da inspeção. Por conseguinte, e tendo em conta a avaliação do último RPS do InductOs datada de abril de 2015, que não apresentou qualquer sinal a este respeito, o CHMP considerou não existir necessidade de adotar medidas provisórias para o InductOs.

Os profissionais de saúde que utilizam o InductOs foram aconselhados a seguir as instruções incluídas na informação do medicamento como habitualmente, e o titular da AIM adotou e concordou com a distribuição de uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC) em 12 de agosto.

Em 23 de julho de 2015, o CHMP também adotou uma lista de perguntas que deveriam ser abordadas pelo titular da AIM.

Depois de considerar todos os dados fornecidos pelo titular da AIM, o CHMP considera que não foi identificada nenhuma preocupação de segurança nem parecem existir riscos para os doentes associados à contaminação da ACS com partículas em suspensão. Contudo, o CHMP constatou também que, embora os achados possam não representar um risco para os doentes, a matriz não deve incluir qualquer outro componente/contaminante indesejado, e o titular da AIM deve realizar esforços para os eliminar e estar em conformidade com as obrigações jurídicas.

Constatou-se que existem disponíveis tratamentos alternativos, incluindo a utilização de enxertos ósseos autógenos, que são geralmente retirados da crista ilíaca. Não existem outras «proteínas morfogenéticas» (como o InductOs) disponíveis na UE, mas substâncias conhecidas como «enxertos expansores» reduzem a quantidade necessária de enxerto ósseo (mas não substituem completamente os enxertos). Vários destes produtos estão disponíveis, derivados de tecido dador humano e em cerâmica.

Para o tratamento de fraturas da tibia, a fixação com cavilhas fresadas em vez de InductOs e cavilhas não fresadas é uma opção alternativa. O tratamento padrão na UE consiste em intervenções cirúrgicas utilizando encavilhamento intramedular fresado ou não fresado com parafusos de fixação.

Considerando os achados, o CHMP considerou que atualmente não é possível garantir a qualidade do InductOs devido à falta de conformidade com as BPF da ACS emitida em 23 de julho de 2015. Por conseguinte, no momento presente não é possível confirmar um perfil benefício-risco positivo.

Com base no exposto acima, e tomando em consideração que o InductOs não dispõe de instalações de fabrico da ACS alternativas autorizadas:

- O CHMP considera, no momento presente, estarem incorretas as informações e documentos fornecidos ao abrigo do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE;
- O CHMP considera que a falta de conformidade com as BPF das instalações de fabrico da esponja de colagénio absorvível, parte do medicamento, impede, no momento presente, a confirmação do benefício-risco do InductOs;

Consequentemente, o CHMP recomenda que a Autorização de Introdução no Mercado para o InductOs seja suspensa, em conformidade com o parágrafo segundo do artigo 116.º da referida Diretiva.

O CHMP considera ainda que não se recomenda a recolha do mercado de nenhum produto, uma vez que o produto atualmente disponível no mercado foi libertado ao abrigo de um certificado de BPF válido em janeiro de 2015. Não foi libertado nenhum produto adicional após o certificado de não-conformidade com as BPF ter sido emitido, e as informações mais recentes sobre *stocks* indicam que o InductOs estará disponível até finais de dezembro de 2015.

### **Parecer do CHMP**

Considerando que:

- As instalações da Integra LifeSciences Corporation não estão em conformidade com as BPF da UE para o fabrico da esponja de colagénio absorvível, parte do medicamento InductOs;

- Não existem instalações de fabrico alternativas autorizadas no âmbito do dossiê da Autorização de Introdução no Mercado;
- O Comité reviu todos os dados disponíveis apresentados pelo titular da AIM durante o procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Por conseguinte, o Comité concluiu que

- estão incorretas as informações e documentos fornecidos ao abrigo do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE;
- a falta de conformidade com as BPF das instalações de fabrico da esponja de colagénio absorvível impede a confirmação do benefício-risco do InductOs;

Por conseguinte, o CHMP considera que a(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para o InductOs deve(m) ser suspensa(s), em conformidade com o parágrafo segundo do artigo 116.º da referida Diretiva.

Para o levantamento da suspensão, o(s) titular(es) da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado deverá(ão) ter uma declaração de conformidade com as BPF válida para o fabricante da ACS, cumprindo os requisitos estipulados no artigo 46.º da Diretiva 2001/83/CE.