

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Urokinase er en serinprotease, der katalyserer omdannelsen af plasminogen til plasmin med deraf følgende fibrinolytiske og trombolytiske egenskaber. Urokinase anvendes til lyses af blodpropper ved følgende tilstande: tromboserede intravaskulære katetre og kanyler, omfattende akut proksimal dyb venetrombose, akut massiv lungeemboli og akut okklusiv perifer arteriesygdom med ekstremitetstruende iskæmi.

Urokinase anses for at være en velkendt behandling i de førnævnte indikationer inden for EU, og den 29. september 2006 fik Syner-Kinase markedsføringstilladelse i Det Forenede Kongerige i overensstemmelse med artikel 10, litra a), i direktiv 2001/83/EF. I januar 2018 indsendte Syner-Medica Ltd. en ansøgning via den gensidige anerkendelsesprocedure for Syner-Kinase 10.000 IE, 25.000 IE, 100.000 IE, 250.000 IE og 500.000 IE, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, i Frankrig, Tyskland, Spanien og Nederlandene med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat.

Den gensidige anerkendelsesprocedure blev afsluttet på dag 90, hvor de fire berørte medlemsstater udtrykte betænkelighed ved den mulige alvorlige risiko for den offentlige sundhed i forhold til manglen på data, der kan lukke hullet mellem data for det omhandlede lægemiddel og de lægemidler, der er beskrevet i litteraturen, og som var anvendt til at påvise benefit/risk-forholdet for Syner-Kinase og sikkerheden ved det fremmede stof med hensyn til virus- og prion-clearance, samt i forhold til manglen på tilstrækkelig kvalitet i valideringsprocessen for det delvist rensede urokinase og holdbarheden af de kolonner, der anvendes til rensning af urokinase. Der blev derfor iværksat en indbringelsesprocedure i CMD(h), men ved dag 60 i proceduren var der stadig ikke fundet en løsning på den mulige alvorlige risiko for den offentlige sundhed. Det Forenede Kongerige iværksatte derfor en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.

Som led i proceduren bad CHMP ansøgeren om at godtgøre, at de tilgængelige data for Syner-Kinase, herunder sammenligningen med de i litteraturen nævnte urokinase-lægemidler, er tilstrækkelige til at understøtte dets gunstige benefit/risk-forhold i de foreslåede indikationer. CHMP bad også indehaveren af markedsføringstilladelsen/ansøgeren om at fremsende yderligere oplysninger til godtgørelse af processens egnethed til at sikre virus- og prion-clearance og godtgøre procedurernes egnethed til at understøtte nytten af virus- og prionfjernelse, herunder reduktionen af infektioner med smitsomme spongiforme encefalopatii (TSE). Endelig bad CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen/ansøgeren om at fremlægge yderligere oplysninger til godtgørelse af, at fremstillingsprocessen for delvist rensede urokinase er tilstrækkeligt valideret, og at kontrolstrategien for kolonnernes holdbarhed under fremstillingen af det aktive stof er egnet. Desuden krævedes der en bekræftelse af, at det delvist rensede urokinase fremstilles i overensstemmelse med god fremstillingspraksis.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen/ansøgeren har fremlagt relevante data som begrundelse for ekstrapoleringen på grundlag af de tilgængelige data i litteraturen for fordele og risici ved urokinase i de ansøgte indikationer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen/ansøgeren har fremlagt yderligere komparative undersøgelser af det aktive stof i Syner-Kinase og de aktive stoffer i de urokinase-lægemidler, der er nævnt i de litteratur-beskrevne undersøgelser, som var nævnt i ansøgningen, samt data for lægemidlets konsistens over tid på trods af de ændringer, som lægemidlet gennemgår i løbet af sin livscyklus.

På grundlag af de fremlagte data vurderes det, at sammenligneligheden mellem Syner-Kinase og de urokinase-lægemidler, der er nævnt i ansøgningens beskrivelse af litteraturundersøgelser, er tilstrækkeligt påvist.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen/ansøgeren har påvist, at processerne til fjernelse/inaktivering af virus kontrolleres på en hensigtsmæssig måde, og vil inden den 31. maj 2019 fremsende de endelige rapporter af undersøgelserne af fjernelse af virus og TSE og den opdaterede risikovurderingsanalyse til de relevante nationale kompetente myndigheder.

Endelig er der fremlagt evidens for, at fremstillingen af det delvist rensede urokinase er tilstrækkeligt valideret, kontrolleret og i overensstemmelse med god fremstillingspraksis, og alle betænkeligheder vedrørende kvalitet og fremstilling af Syner-Kinase anses for løst.

CHMP fandt som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for Syner-Kinase er positivt.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget vurderede alle de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen/ansøgeren havde fremsendt, i forhold til indvendingerne vedrørende en mulig alvorlig risiko for den offentlige sundhed.
- Udvalget konkluderede, at Syner-Kinase er sammenligneligt med de urokinase-lægemidler, der er nævnt i den publicerede litteratur, og at de tilgængelige data er tilstrækkelige til at understøtte den ansøgte brug.
- Udvalget konkluderede, at rensningsprocessen for det aktive stof er egnet til fjernelse af mulige virus- og prionurenheder.
- Udvalget konkluderede, at fremstillingen af delvist rensed urokinase er tilstrækkeligt valideret og kontrolleret, og at der er afgivet forsikring om, at dette mellemprodukt fremstilles på et sted, der opfylder principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Syner-Kinase og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag 1 til CHMP's udtalelse.

Produktinformationen fastholdes i den endelige version som aftalt under koordinationsgruppens sagsbehandling, jf. bilag III til CHMP's udtalelse.