

**Anhang I**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

InductOs ist ein Kit zur Implantation, das seit dem Jahr 2002 zentral zugelassen ist für die Lendenwirbelfusion auf einer Ebene als Ersatz für ein autogenes Knochentransplantat bei Erwachsenen mit degenerativen Bandscheibenerkrankungen, die zuvor einer mindestens sechsmonatigen nicht operativen Behandlung dieser Erkrankung unterzogen wurden. InductOs ist außerdem angezeigt zur Behandlung von akuten Frakturen der Tibia bei Erwachsenen als Ergänzung der aus Reposition und ungebohrter intramedullärer Nagelosteosynthese offener Brüche bestehenden Standardtherapie.

Das Kit besteht aus einem Pulver, das den Wirkstoff Dibotermis alfa enthält, einem Lösungsmittel und einer Matrix (resorbierbarer Kollagenschwamm – absorbable collagen sponge, ACS). Die aus dem Pulver und dem Lösungsmittel zubereitete Lösung muss auf den Schwamm aufgetragen werden, der anschließend bei den Patienten implantiert wird. ACS wurde als Hilfsstoff von InductOs eingestuft. Als solcher wird er gemäß den EU-GMP-Leitfaden (Good Manufacturing Practice – gute Herstellungspraxis) geprüft.

Der Hersteller des ACS, Integra LifeSciences Corporation (ILS), der in einem Drittland (hier: USA) ansässig ist, wurde zuletzt im April 2015 von den Niederlanden und Spanien inspiziert; im Rahmen dieser Inspektion wurde festgestellt, dass der Hersteller die gesetzlichen Anforderungen und/oder die Grundsätze und Leitlinien der GMP (Good Manufacturing Practice – gute Herstellungspraxis), wie sie nach dem Recht der Europäischen Union vorgesehen sind, nicht erfüllt.

Als Hauptbedenken wurde die Möglichkeit einer Partikelkontamination identifiziert.

Bei der vorherigen Inspektion (im Januar 2014) wurden bereits einige schwerwiegende Mängel festgestellt. Damals wurde entschieden, dass nach einem Jahr eine erneute Inspektion stattfinden soll, um den Fortschritt bei der Behebung der schwerwiegenden Mängel zu beurteilen. Zu diesem Zeitpunkt wurde infolge eines Plans zur Mängelbehebung ein eingeschränktes GMP-Zertifikat mit Gültigkeit bis Januar 2015 ausgestellt. Wie vorstehend bereits erwähnt wurde im Rahmen der Inspektion im April 2015 festgestellt, dass der Plan zur Mängelbehebung fehlgeschlagen war, dass man die Kontamination des ACS mit Partikeln nicht unter Kontrolle gebracht hatte und dass das Qualitätssystem nicht auf eine ständige Verbesserung abzielte.

Infolgedessen stellten die Niederlande einen Entwurf einer Erklärung der Nichteinhaltung der GMP für diesen Hersteller aus, der der einzige für dieses Produkt ist.

Die endgültige Erklärung der Nichteinhaltung wurde in Übereinstimmung mit Artikel 111 Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG am 23. Juli 2015 von den Niederlanden (IGZ) ausgestellt und in die gemeinschaftliche Datenbank eingetragen. Diese Maßnahme hatte zur Folge, dass keine neuen Chargen von InductOs in der EU hergestellt bzw. freigegeben werden dürfen. Man rechnete mit einem Lieferengpass ab November 2015.

Am 23. Juli 2015 leitete die Europäische Kommission ein Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Bezug auf die vorstehend genannten Bedenken und zur Bestimmung der Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von InductOs ein, sowie zur Entscheidung, ob die betroffene Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Am 23. Juli 2015 prüfte der CHMP die Notwendigkeit, vorläufige Maßnahmen sofort umzusetzen, insbesondere eine Rücknahme des Produkts vom Markt und/oder ein Aussetzen der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wie von der Europäischen Kommission gefordert.

Der CHMP merkte an, dass infolge der Inspektion im April 2015 gemäß den Empfehlungen der Inspektoren keine weiteren Chargen von InductOs in der EU freigegeben worden waren. Die letzte Charge wurde im Januar 2015, also vor der oben genannten Inspektion, auf dem EU-Markt freigegeben.

Im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit gab es keine Anzeichen für Risiken für Patienten im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Inspektion. Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung der Beurteilung des letzten periodischen Sicherheitsberichtes (PSUR) für InductOs vom April 2015, in dem keine diesbezüglichen Meldungen enthalten waren, kam der CHMP zu der Ansicht, dass keine Notwendigkeit für die Verabschiedung vorläufiger Maßnahmen bezüglich InductOs besteht.

Angehörigen der Heilberufe, die InductOs verwenden, wurde geraten, die Anweisungen in der Produktinformation wie gewohnt zu befolgen, und es wurde ein Rote-Hand-Brief (Direct Health Care Professional Communication, DHPC) verabschiedet, dessen Verteilung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) am 12. August 2015 beschlossen wurde.

Am 23. Juli 2015 verabschiedete der CHMP außerdem eine Liste mit vom MAH zu beantwortenden Fragen.

Nach Prüfung sämtlicher vom MAH vorgelegter Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass im Zusammenhang mit der Kontamination des ACS mit Partikeln weder offensichtliche Sicherheitsbedenken identifiziert werden können noch ein Risiko für Patienten erkennbar ist. Der CHMP gelangte allerdings auch zu dem Schluss, dass obwohl die Ergebnisse möglicherweise kein Risiko für Patienten darstellen, der Schwamm keine anderen ungewollten Bestandteile/Kontaminanten enthalten sollte und dass der MAH Anstrengungen unternehmen muss, diese zu entfernen und die gesetzlichen Verpflichtungen zu erfüllen.

Es wurde festgestellt, dass alternative Therapien, einschließlich autogener Knochentransplantate, die in der Regel aus dem Beckenkamm entnommen werden, zur Verfügung stehen. Zwar sind in der EU keine anderen „morphogenetischen Proteine“ (wie InductOs) erhältlich, jedoch reduzieren Stoffe, die „Knochentransplantatexpander“ genannt werden, die erforderliche Menge an Knochentransplantat (ersetzen die Transplantate jedoch nicht vollständig). Es sind mehrere solcher Produkte erhältlich, die entweder aus menschlichem Spendergewebe oder aus Keramik gewonnen werden.

Eine Alternative zur Behandlung von Tibiafrakturen stellt eine Fixierung mit einem aufgebohrten Nagel anstelle von InductOs plus Fixierung mit einem unaufgebohrten Nagel dar. Die Standardtherapie in der EU besteht aus einem chirurgischen Eingriff unter Verwendung der aufgebohrten oder unaufgebohrten intramedullären Nagelung mit Verriegelungsschrauben.

Angesichts der Ergebnisse gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Qualität von InductOs aufgrund der am 23. Juli 2015 ausgestellten Erklärung zur Nichteinhaltung der GMP im Hinblick auf den ACS, derzeit nicht garantiert werden kann. Aus diesem Grund kann das positive Nutzen- Risiko-Verhältnis zum aktuellen Zeitpunkt nicht bestätigt werden.

Auf der Grundlage des oben Genannten und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass für InductOs keine alternative ACS-Produktionsstätte zugelassen ist:

- gelangt der CHMP zu dem Schluss, dass die gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Angaben und Dokumente unrichtig sind;
- gelangt der CHMP zu dem Schluss, dass die Nichteinhaltung der GMP in der Produktionsstätte für den resorbierbaren Kollagenschwamm, der Teil der Arzneimittels ist, die Bestätigung des Nutzen- Risiko-Verhältnisses von InductOs zum jetzigen Zeitpunkt ausschließt.

Daher empfiehlt der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von InductOs gemäß Artikel 116 Absatz 2 der besagten Richtlinie auszusetzen.

Der CHMP ist außerdem der Auffassung, dass kein Produktrückruf vom Markt zu empfehlen ist, da das derzeit auf dem Markt erhältliche Produkt unter einem gültigen GMP-Zertifikat im Januar 2015 freigegeben wurde. Nach der Ausstellung des Zertifikats über die GMP-Nichteinhaltung wurde kein

weiteres Produkt freigegeben, und die letzten Informationen über den Bestand weisen darauf hin, dass InductOs bis Ende Dezember 2015 erhältlich sein wird.

### **Gutachten des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die Produktionsstätte von Integra LifeSciences Corporation erfüllt für die Herstellung des resorbierbaren Kollagenschwamms (ACS), der Teil des Arzneimittels InductOs ist, nicht die Bestimmungen des EU-GMP-Leitfadens.
- Im Zulassungsdossier ist keine alternative Produktionsstätte zugelassen.
- Der Ausschuss hat alle vom MAH im Rahmen des Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingereichten verfügbaren Daten geprüft.

Infolgedessen gelangte der Ausschuss zu folgendem Schluss:

- Die gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Angaben und Dokumente sind unrichtig.
- Die Nichteinhaltung der GMP durch die Produktionsstätte für den resorbierbaren Kollagenschwamm schließt eine Bestätigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von InductOs aus.

Der CHMP ist daher der Auffassung, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von InductOs gemäß Artikel 116 Absatz 2 der besagten Richtlinie auszusetzen ist/sind.

Zur Aufhebung der Aussetzung muss/müssen der/die Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen eine gültige Erklärung der Einhaltung der GMP für den Hersteller des ACS vorweisen und die Anforderungen gemäß Artikel 46 der Richtlinie 2001/83/EG erfüllen.