

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Urokinase ist eine Serin-Protease, die die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin mit den daraus resultierenden fibrinolytischen und thrombolytischen Eigenschaften katalysiert. Urokinase wird für die Lyse von Blutgerinnseln bei folgenden Erkrankungen angewendet: thrombosierte intravaskuläre Katheter und Kanülen; extensive akute proximale tiefe Venenthrombose; akute massive Lungenembolie und akute periphere arterielle Verschlusskrankheit mit die Gliedmaßen bedrohender Ischämie.

Man ist der Auffassung, dass für Urokinase in der Europäischen Union eine allgemeine medizinische Verwendung bei den o. g. Anwendungsgebieten besteht. Am 29. September 2006 erhielt Syner-Kinase gemäß Artikel 10 Absatz a der Richtlinie 2001/83/EG eine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Vereinigten Königreich. Im Januar 2018 reichte Syner-Medica Ltd einen Antrag auf gegenseitige Anerkennung für Syner-Kinase 10.000 I.E., 25.000 I.E., 100.000 I.E., 250.000 I.E. und 500.000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung in Frankreich, Deutschland, Spanien und den Niederlanden mit dem Vereinigten Königreich als Referenzmitgliedstaat (RMS) ein.

Das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung wurde an Tag 90 abgeschlossen, wobei die vier betroffenen Mitgliedstaaten Einwand erhoben, und zwar aufgrund einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit bezüglich des Mangels an verbindenden Daten zwischen dem Arzneimittel des Antrags und dem/den in der Literatur beschriebenen Produkt/en, die zum Nachweis des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Syner-Kinase verwendet wurden, der Sicherheit vor Fremdstoffen hinsichtlich der Entfernung von Viren und Prionen und des Mangels an angemessener Qualität der Verfahrensvalidierung der halbpurifizierten Urokinase und der Lebensdauer der Säulen, die für die Purifizierung von Urokinase verwendet werden. Es wurde eine Befassung durch die CMD(h) eingeleitet. Aber an Tag 60 des Verfahrens waren die Bedenken bezüglich der potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit weiterhin ungelöst. Das Vereinigte Königreich leitete daher eine Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG ein.

Im Zuge dieses Verfahrens forderte der CHMP den Antragsteller auf, zu begründen, dass die verfügbaren Daten zu Syner-Kinase, einschließlich seines Vergleichs mit den Urokinase enthaltenden Arzneimitteln aus der Literatur, angemessen sind, um sein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in den vorgeschlagenen Anwendungsgebieten zu unterstützen. Der CHMP forderte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller außerdem auf, weitere Informationen zu liefern, die die Fähigkeit des Verfahrens zur Entfernung von Viren und Prionen unterstützen und die Angemessenheit der Verfahren zur Unterstützung der Eignung der Entfernung von Viren und Prionen, einschließlich einer Reduktion der Infektiosität transmissibler spongiformer Enzephalopathien, zu rechtfertigen. Abschließend forderte der CHMP den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller dazu auf, weitere Informationen zu liefern, die nachweisen, dass die Herstellungsschritte für halbpurifizierte Urokinase zufriedenstellend validiert wurden und die Überwachungsstrategie für die Lebensdauer der Säulen während der Herstellung des Wirkstoffes geeignet ist. Darüber hinaus wurde eine Bestätigung gefordert, dass die halbpurifizierte Urokinase gemäß der GHP hergestellt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller lieferte entsprechende Daten, um die Extrapolation der aus der Literatur verfügbaren Daten zum Nutzen und zu den Risiken von Urokinase in den beantragten Anwendungsgebieten zu rechtfertigen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller lieferte weitere Studien zum Vergleich des Wirkstoffs von Syner-Kinase und den Wirkstoffen in den Urokinase enthaltenden Arzneimitteln in den Studien aus der Literatur, die in der Einreichung zitiert wurden, sowie Daten zum Nachweis der Beständigkeit des Arzneimittels im Laufe der Zeit trotz Veränderungen am Arzneimittel während seines Lebenszyklus.

Auf Grundlage der vorgelegten Daten ist man der Auffassung, dass die Vergleichbarkeit von Syner-Kinase und den Urokinase enthaltenden Arzneimitteln, die in den in der Einreichung zitierten Studien aus der Literatur verwendet wurden, hinreichend nachgewiesen wurde.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller wies nach, dass die Schritte zur Entfernung/Inaktivierung von Viren angemessen überwacht werden, und wird die Endberichte der Studien zur Entfernung von Viren und TSE sowie die aktualisierte Analyse der Risikobewertung bis zum 31. Mai 2019 bei den entsprechenden zuständigen nationalen Behörden einreichen.

Abschließend ist anzumerken, dass Belege geliefert wurden, dass die Herstellung der halbpurifizierten Urokinase angemessen validiert ist und überwacht wird und gemäß der guten Herstellungspraxis erfolgt. Alle Bedenken bezüglich der Qualität und der Herstellung von Syner-Kinase sind beseitigt.

Der CHMP ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Syner-Kinase positiv ist.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass Syner-Kinase mit den in der veröffentlichten Literatur genannten Urokinase enthaltenden Arzneimitteln vergleichbar ist und dass die verfügbaren Daten angemessen sind, um seine vorgeschlagene Anwendung zu unterstützen.
- Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass das Verfahren zur Wirkstoffpurifizierung zur Entfernung möglicher Verunreinigungen durch Viren und Prionen geeignet ist.
- Der Ausschuss schlussfolgerte, dass die Herstellung von halbpurifizierter Urokinase angemessen validiert und überwacht ist und eine Bestätigung geliefert wurde, dass dieses Zwischenprodukt an einem Ort hergestellt wird, der die Prinzipien und Richtlinien der guten Herstellungspraxis (GHP) beachtet.

war der Ausschuss daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Syner-Kinase und zugehörigen Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher, die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel zu erteilen.

Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III des Gutachtens des CHMP aufgeführt ist.