

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

InductOs er et implantationssæt, der har været godkendt centralt siden 2002 til kirurgisk fusion af lumbale corpora i ét niveau som alternativ til autogen knogletransplantation hos voksne med degenerativ diskussygdom, som har fået mindst seks måneders ikke-operativ behandling for sygdommen. InductOs er desuden indiceret til behandling af akutte tibiafrakturer hos voksne som supplement til sædvanlig behandling med reduktion af åbne frakturer og fiksatoren med intramedullært søm uden reaming.

Sættet består af et pulver indeholdende det aktive stof, diboterminalfa, en solvent og en matrix (resorberbar kollagensvamp, ACS). Dette skal påføres på svampen, som herefter implanteres i patienten. ACS er klassificeret som et hjælpestof i InductOs. Som sådant inspiceres det derfor i henhold til EU's GMP-retningslinjer.

Producenten af ACS, Integra LifeSciences Corporation (ILS), der har hjemsted i et tredjeland (USA), blev inspiceret i slutningen af april 2015 af Nederlandene og Spanien og fundet uoverensstemmende med de lovbestemte krav og/eller de GMP-principper og -retningslinjer, der er fastsat i EU-lovgivningen.

Det konstaterede hovedproblem var potentialet for kontaminering med partikler.

Ved den foregående inspektion (januar 2014) var der allerede konstateret en række mangler. Det blev besluttet, at der skulle foretages en fornyet inspektion efter et år for at vurdere fremskridtene i afhjælpningen af de større mangler. På daværende tidspunkt blev der i henhold til en udbedringsplan udstedt et begrænset GMP-certifikat med gyldighed indtil januar 2015. Som anført ovenfor blev det ved inspektionen i april 2015 konstateret, at udbedringsplanen havde slået fejl, at kontamineringen af ACS med partikler ikke var under kontrol, og at kvalitetssystemet ikke var målrettet mod løbende forbedring.

Nederlandene udstedte derfor udkast til en erklæring om manglende GMP-overensstemmelse for denne producent, som er den eneste, der findes.

Den endelige erklæring om manglende overensstemmelse blev udstedt og indført i Fællesskabets database af Nederlandene (IGZ) i henhold til artikel 111, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF den 23. juli 2015. Det blev herunder fastslået, at ingen nye batcher af InductOs kunne produceres eller frigives i EU. Manglende tilførsel blev forventet fra november 2015.

Kommissionen indledte den 23. juli 2015 en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 vedrørende ovennævnte betænkeligheder og deres betydning for benefit/risk-forholdet af InductOs med henblik på, om markedsføringstilladelsen skulle opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Den 23. juli tog CHMP stilling til nødvendigheden af øjeblikkelige, midlertidige foranstaltninger, dvs. tilbagetrækning fra markedet og/eller suspensering af markedsføringstilladelsen som anmodet af Kommissionen.

CHMP bemærkede, at der efter inspektionen i april 2015 som anbefalet af inspektørerne ikke var frigivet batcher af InductOs i EU. Den seneste batchfrigivelse til EU-markedet fandt sted i januar 2015, hvilket således var før ovennævnte inspektion.

Fra et offentligt sundhedsperspektiv var der ingen tegn på risici for patienterne forbundet med inspektionsresultaterne. Derfor og i betragtning af vurderingen af den seneste PSUR for InductOs dateret april 2015, der ikke viste signaler af denne art, var CHMP af den opfattelse, at der ikke var behov for midlertidige foranstaltninger for InductOs.

Sundhedspersoner, der anvendte InductOs, blev henvist til at følge anvisningerne i produktinformationen som sædvanlig, og der blev vedtaget en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC), som blev udsendt den 12. august af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Den 23. juli 2015 vedtog CHMP desuden en række spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Efter gennemgang af alle data fra markedsføringstilladelsesindehaveren finder CHMP, at der ikke er nogen åbenbar konstateret sikkerhedsmæssig betænkelighed eller tilsyneladende risiko for patienterne forbundet med kontamineringen af ACS med partikler. CHMP bemærkede dog også, at skønt resultaterne muligvis ikke udgør en risiko for patienterne, bør svampen ikke indeholde uønskede komponenter/kontaminanter, og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal bestræbe sig på at fjerne disse og opfylde de lovbestemte forpligtelser.

Det blev bemærket, at der findes behandlingsalternativer, herunder brug af autogene knogletransplantater, sædvanligvis hydrerende fra crista iliaca. Der er ingen andre "morfogenetiske proteiner" (såsom InductOs) på markedet i EU, men såkaldte "graft extenders" nedsætter mængden af krævet knogletransplantat (men erstatter ikke nødvendigvis helt transplantatet). Flere sådanne produkter er til rådighed, både fra humant donorvæv og af keramisk art.

Til behandling af tibiafrakturer kan fikseation med søm med reaming anvendes som behandlingsalternativ til InductOs kombineret med søm uden reaming. Standardbehandlingen i EU er operation med intramedullært søm med eller uden reaming med låseskruer.

På baggrund af disse forhold fandt CHMP, at kvaliteten af InductOs på nuværende tidspunkt ikke kan sikres pga. manglende GMP-overensstemmelse af ACS pr. 23. juli 2015. Derfor kan et positivt benefit/risk-forhold på nuværende tidspunkt ikke bekræftes.

På dette grundlag, og fordi der for InductOs ikke er godkendt et alternativt fremstillingssted for ACS:

- finder CHMP, at de oplysninger og dokumenter, der er fremlagt i henhold til artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er ukorrekte

- finder CHMP, at benefit/risk-forholdet for InductOs på nuværende tidspunkt ikke kan bekræftes pga. den manglende GMP-overensstemmelse på fremstillingsstedet for den resorberbare kollagensvamp, der er en del af lægemidlet.

Som følge heraf anbefaler CHMP suspendering af markedsføringstilladelsen for InductOs i medfør af artikel 116, andet afsnit, i nævnte direktiv.

CHMP finder desuden, at intet produkt bør anbefales trukket tilbage fra markedet, da det produkt, der er på markedet, blev frigivet i henhold til et gyldigt GMP-certifikat i januar 2015. Intet yderligere produkt er frigivet efter udstedelsen af certifikatet om manglende GMP-overensstemmelse, og den seneste lageropgørelse viser, at InductOs vil være til rådighed indtil udgangen af december 2015.

### **CHMP's udtalelse**

Ud fra følgende betragtninger:

- Integra LifeSciences Corporation's produktionssted er ikke i overensstemmelse med EU's GMP-regler ved fremstilling af den resorberbare kollagensvamp (ACS), der er en del af lægemidlet InductOs
- der er ikke anført noget alternativt godkendt fremstillingssted i markedsføringstilladelsen

- udvalget gennemgik alle foreliggende data, der er fremlagt af markedsføringstilladelsesindehaveren under proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004

konkluderede udvalget, at

- de oplysninger og dokumenter, der er fremlagt i henhold til artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er ukorrekte
- den manglende GMP-overensstemmelse af fremstillingsstedet for den resorberbare kollagensvamp udelukker bekræftelse af benefit/risk-forholdet for InductOs.

CHMP anbefaler derfor suspendering af markedsføringstilladelsen/-tilladelse(r) for InductOs i medfør af artikel 116, andet afsnit, i nævnte direktiv.

For at suspenderingen kan hæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være i besiddelse af en gyldig erklæring om overensstemmelse med GMP for producenten af ACS i overensstemmelse med kravene i artikel 46 i direktiv 2001/83/EF.