

**Παράρτημα Ι**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Το InductOs είναι τυποποιημένη συσκευασία προς εμφύτευση, η οποία έχει λάβει έγκριση από το 2002 μέσω κεντρικής διαδικασίας για χρήση στη διασωματική σπονδυλοδεσία οσφυϊκής μοίρας σε ένα επίπεδο, ως υποκατάστατο του αυτογενούς οστικού μοσχεύματος σε ενήλικες με εκφυλιστική δισκοπάθεια οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μη χειρουργική θεραπεία για τη συγκεκριμένη πάθηση για τουλάχιστον 6 μήνες. Το InductOs ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία οξέων καταγμάτων κνήμης σε ενήλικες, επιπροσθέτως της καθιερωμένης θεραπευτικής πρακτικής, με τεχνικές μείωσης ανοιχτών καταγμάτων και ενδομυελικής ήλωσης χωρίς γλυφανισμό.

Η τυποποιημένη συσκευασία αποτελείται από σκόνη που περιέχει τη δραστική ουσία διβοτερμίνη άλφα, έναν διαλύτη και μια μήτρα (απορροφήσιμος σπόγγος κολλαγόνου). Η σκόνη και ο διαλύτης εφαρμόζονται στον σπόγγο ο οποίος στη συνέχεια εμφυτεύεται στον ασθενή. Ο απορροφήσιμος σπόγγος κολλαγόνου έχει ταξινομηθεί ως έκδοχο του InductOs και, ως εκ τούτου, ο έλεγχός του γίνεται με βάση τις οδηγίες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής της ΕΕ.

Ο κατασκευαστής του απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου, η Integra LifeSciences Corporation (ILS), με έδρα σε τρίτη χώρα (ΗΠΑ) επιθεωρήθηκε τελευταία φορά τον Απρίλιο του 2015 από τις Κάτω Χώρες και την Ισπανία, όπου και διαπιστώθηκε ότι δεν συμμορφώνεται προς τις νομικές απαιτήσεις ή/και τις αρχές και τις οδηγίες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που προβλέπονται από την κοινοτική νομοθεσία.

Η κύρια ανησυχία αφορούσε την πιθανότητα επιμόλυνσης από μικροσωματίδια.

Κατά τη διάρκεια της προηγούμενης επιθεώρησης (Ιανουάριος 2014) είχαν ήδη διαπιστωθεί αρκετές βασικές παραλείψεις. Αποφασίστηκε να διενεργηθεί εκ νέου επιθεώρηση μετά από έναν χρόνο, για να αξιολογηθεί η πρόοδος στην αντιμετώπιση των βασικών παραλείψεων. Για το διάστημα αυτό, μετά από το διορθωτικό σχέδιο δράσης, εκδόθηκε περιορισμένο πιστοποιητικό συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική με ισχύ έως τον Ιανουάριο του 2015. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης τον Απρίλιο του 2015 διαπιστώθηκε ότι το διορθωτικό σχέδιο δράσης δεν ήταν αποτελεσματικό, η επιμόλυνση του απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου με μικροσωματίδια δεν ήταν υπό έλεγχο, το δε σύστημα ποιότητας δεν διασφάλιζε τη διαρκή βελτίωση.

Κατά συνέπεια, οι Κάτω Χώρες εξέδωσαν προσχέδιο αναφοράς μη συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τον συγκεκριμένο κατασκευαστή, ο οποίος είναι και ο μοναδικός.

Η οριστική αναφορά μη συμμόρφωσης εκδόθηκε και καταχωρίστηκε στην κοινοτική βάση δεδομένων από τις Κάτω Χώρες (IGZ) στις 23 Ιουλίου 2015, δυνάμει του άρθρου 111 παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK. Η ενέργεια αυτή είχε ως αποτέλεσμα να μην μπορεί να παραχθεί ή να διατεθεί στην ΕΕ καμία νέα παρτίδα του InductOs. Οι ελλείψεις στην αγορά αναμένονται από τον Νοέμβριο του 2015.

Στις 23 Ιουλίου 2015 η ΕΕ κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για τις προαναφερθείσες ανησυχίες, και τον προσδιορισμό του αντικτύπου τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του InductOs, καθώς και για τη διατύπωση γνώμης σχετικά με το εάν οι συναφείς άδειες κυκλοφορίας πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Στις 23 Ιουλίου η CHMP εξέτασε την ανάγκη λήψης προσωρινών μέτρων άμεσης εφαρμογής, κυρίως σχετικά με την ανάκληση από την αγορά ή/και την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας, όπως ζητήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

Η CHMP επεσήμανε ότι μετά την επιθεώρηση του Απριλίου 2015 και σύμφωνα με τις συστάσεις των επιθεωρητών καμία παρτίδα InductOs δεν διατέθηκε στην ΕΕ. Η τελευταία παρτίδα διατέθηκε στην αγορά της ΕΕ τον Ιανουάριο του 2015, ήτοι πριν από την προαναφερθείσα επιθεώρηση.

Σε ό,τι αφορά τη δημόσια υγεία, δεν υπήρξε καμία ένδειξη κινδύνου για τους ασθενείς η οποία να συνδέεται με τα ευρήματα της επιθεώρησης. Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη την αξιολόγηση της

τελευταίας ΕΠΠΑ για το InductOs τον Απρίλιο του 2015, η οποία δεν παρέσχε καμία ένδειξη για το συγκεκριμένο θέμα, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι δεν υπάρχει ανάγκη λήψης προσωρινών μέτρων για το InductOs.

Ζητήθηκε από επαγγελματίες του τομέα της υγείας που χρησιμοποιούν το InductOs να τηρούν ως συνήθως τις οδηγίες που περιλαμβάνονται στις πληροφορίες του προϊόντος, ενώ παράλληλα εγκρίθηκε άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) και συμφωνήθηκε να διανεμηθεί στις 12 Αυγούστου από τον ΚΑΚ.

Στις 23 Ιουλίου 2015 η CHMP κατάρτισε επίσης κατάλογο ερωτημάτων στα οποία πρέπει να απαντήσει ο ΚΑΚ.

Η CHMP λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ κρίνει ότι δεν έχει διαπιστωθεί κάποια προφανής ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια ούτε φαίνεται να υπάρχει κίνδυνος για τους ασθενείς ο οποίος να σχετίζεται με την επιμόλυνση του απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου με μικροσωματίδια. Ωστόσο, η CHMP επεσήμανε ότι παρότι τα ευρήματα ενδέχεται να μην θέτουν κίνδυνο για τους ασθενείς, ο σπόγγος δεν πρέπει να περιέχει άλλα ανεπιθύμητα συστατικά/παράγοντες επιμόλυνσης και ο ΚΑΚ πρέπει να καταβάλλει προσπάθειες για την απομάκρυνσή τους και τη συμμόρφωση προς τις νομικές απαιτήσεις.

Επισημάνθηκε η ύπαρξη εναλλακτικών θεραπειών μεταξύ των οποίων η χρήση αυτογενών οστικών μοσχευμάτων, τα οποία προέρχονται συνήθως από την υπερλαγόνια ακρολοφία. Στην ΕΕ δεν υπάρχουν άλλες μορφογενετικές πρωτεΐνες (όπως το InductOs), αλλά οι ουσίες που είναι γνωστές ως «ουσίες διόγκωσης μοσχεύματος» μειώνουν την απαιτούμενη ποσότητα του οστικού μοσχεύματος (χωρίς να αντικαθιστούν πλήρως τα μοσχεύματα). Υπάρχουν αρκετά τέτοια διαθέσιμα προϊόντα, τόσο από ανθρώπινους ιστούς δωρητών όσο και από κεραμικά υλικά.

Για τη θεραπεία των καταγμάτων της κνήμης, η χρήση του InductOs σε συνδυασμό με στερέωση ήλου χωρίς γλυφανισμό αποτελεί εναλλακτική επιλογή της στερέωσης ήλου με γλυφανισμό. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στην ΕΕ συνίσταται σε χειρουργική επέμβαση και ενδομυελική ήλωση με ή χωρίς γλυφανισμό με κοχλίες ασφάλισης.

Λαμβανομένων υπόψη των ευρημάτων και σύμφωνα με την αναφορά που εκδόθηκε στις 23 Ιουλίου 2015, η CHMP έκρινε ότι η ποιότητα του InductOs δεν μπορεί να διασφαλιστεί επί του παρόντος λόγω μη συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική του απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου. Συνεπώς, επί του παρόντος δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω και λαμβανομένου υπόψη ότι το InductOs δεν διαθέτει εγκεκριμένη εναλλακτική μονάδα παραγωγής απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου:

- Η CHMP θεωρεί ότι επί του παρόντος ορισμένα υποστηρικτικά στοιχεία της αίτησης, όπως προβλέπεται από το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, είναι εσφαλμένα.

- Η CHMP θεωρεί ότι η μη συμμόρφωση προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική της μονάδας παραγωγής απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου, που αποτελεί επιμέρους συστατικό του φαρμακευτικού προϊόντος, αποκλείει επί του παρόντος την επιβεβαίωση της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου του InductOs.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγείται την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του InductOs δυνάμει του άρθρου 116 παράγραφος 2 της προαναφερθείσας οδηγίας.

Η CHMP θεωρεί επίσης ότι κανένα προϊόν δεν πρέπει να ανακληθεί από την αγορά, καθώς το προϊόν που διατίθεται επί του παρόντος στην αγορά κυκλοφόρησε τον Ιανουάριο του 2015 με έγκυρο πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής. Μετά την έκδοση πιστοποιητικού μη συμμόρφωσης προς την ορθή

παρασκευαστική πρακτική δεν κυκλοφόρησε κανένα προϊόν και οι τελευταίες πληροφορίες σχετικά με τα αποθέματα δείχνουν ότι το InductOs θα είναι διαθέσιμο έως τα τέλη Δεκεμβρίου 2015.

## **Γνώμη της CHMP**

Εκτιμώντας ότι

- Η μονάδα παραγωγής της Integra LifeSciences Corporation δεν συμμορφώνεται προς τις απαιτήσεις της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής της ΕΕ για την παραγωγή απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου, ο οποίος αποτελεί επιμέρους συστατικό του φαρμακευτικού προϊόντος InductOs.
- Δεν υπάρχει εναλλακτική εγκεκριμένη μονάδα παραγωγής στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας.
- Η επιτροπή επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ κατά τη διάρκεια της διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι

- τα υποβληθέντα υποστηρικτικά στοιχεία της αίτησης, όπως προβλέπεται από το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, είναι εσφαλμένα
- η μη συμμόρφωση προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική της μονάδας παραγωγής απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου αποκλείει την επιβεβαίωση της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου του InductOs.

Συνεπώς, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η(οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας του InductOs πρέπει να ανασταλεί(ούν) σύμφωνα με το άρθρο 116 παράγραφος 2 της εν λόγω οδηγίας.

Για την άρση της αναστολής, ο(οι) κάτοχος(οι) της(ων) άδειας(ων) κυκλοφορίας πρέπει να διαθέτει(ουν) έγκυρη δήλωση συμμόρφωσης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για την παραγωγή του απορροφήσιμου σπόγγου κολλαγόνου και να πληροί(ούν) τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 46 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.