

**I lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

InductOs on implantatsioonikomplekt, mis kiideti heaks 2002. aastal tsentraalse menetlusega. InductOsi kasutatakse nimmelülide lülilikehasisesel ühetasandilisel fusioonlõikusel ja see asendab autogeenset luusiirdamist lülivaheketta degeneratiivse haigusega täiskasvanutel, kelle haigust on mittekirurgiliselt ravitud vähemalt 6 kuud. InductOs on näidustatud ka täiskasvanute raskete sääreluumurdude raviks lisaks standardravile, milles vähendatakse lahtist luumurdu ja paigaldatakse laiendamata kanalise intramedullaarne luunael.

Komplekt koosneb toimeainet alfadibotermini sisaldavast pulbrist, lahustist ja maatriksist (imenduv kollageenkäsn). Lahus kantakse käsnaele, mis implanteeritakse seejärel patsiendile. Imenduv kollageenkäsn on InductOse abiaine. Sellisena kontrollitakse selle vastavust Euroopa Liidu hea tootmistava suunistele.

Imenduva kollageenkäsna tootjat Integra LifeSciences Corporation, mis asub kolmandas riigis (USA), kontrollisid viimati aprillis 2015 Madalmaad ja Hispaania ning leidsid, et see ei täida liidu õiguse nõudeid ja/või hea tootmistava põhimõtteid või suuniseid.

Peamine tuvastatud probleem oli potentsiaalne saastumine osakestega.

Mitu suurt puudust avastati ka eelmise kontrolli ajal (jaanuaris 2014). Otsustati, et ühe aasta pärast tehakse uus kontroll, et hinnata peamiste puuduste kõrvaldamist. Sel ajal, pärast parandusmeetmete kava vastuvõtmist, väljastati jaanuarini 2015 kehtiv hea tootmistava piiratud sertifikaat. Nagu eespool mainitud, leiti aprillis 2015 kontrollil, et parandusmeetmete kava ei olnud tulemuslik: imenduva kollageenkäsna saastumine osakestega jätkus ja kvaliteedisüsteemi eesmärgiks ei olnud järjepidev täiustamine.

Seetõttu avaldasid Madalmaad ainsa esialgse avalduse, et tootja on rikkunud head tootmistava.

Madalmaade tervisekaitseinspeksioon (IGZ) tegi 23. juulil 2015 kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 111 lõikega 7 rikkumise kohta lõpliku avalduse ja sisestas selle ühenduse andmebaasi. Selle toiming määras, et Euroopa Liidus ei tohi toota ega turule lasta ühtki uut InductOse partiid. Eeldatavasti tekivad ravimi tarneraskused novembris 2015.

23. juulil 2015 algatas Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse seoses nimetatud probleemide ja nende mõjuga InductOse kasulikkuse ja riski tasakaalule ning et otsustada, kas selle müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

23. juulil arutas inimravimite komitee, kas on vaja võtta kohe rakendatavaid ajutisi meetmeid, eelkõige turult tagasikutsumist ja/või müügiloa peatamist, nagu nõuab Euroopa Komisjon.

Komitee märkis, et pärast aprillis 2015 toimunud kontrolli ei lastud inspektorite soovitusel kohaselt Euroopa Liidu turule ühtki InductOse partiid. Viimane partii lasti Euroopa Liidu turule jaanuaris 2015 ehk enne nimetatud kontrolli.

Rahvatervise seisukohast ei ilmnunud riske kontrolli tulemustega seotud patsientidele. Arvestades InductOse viimast perioodilist ohutusaruannet (aprill 2015), milles ei mainita ilmnunud riske, oli inimravimite komitee seega arvamisel, et InductOse korral ei ole vaja võtta ajutisi meetmeid.

InductOst kasutataval tervishoiutöötajatel soovitati järgida ravimiteabe juhiseid tavapärasel viisil ning müügiloa hoidja võttis 12. augustil vastu tervishoiutöötajate teatise ja lubas seda levitada.

Samuti kinnitas 23. juulil 2015 inimravimite komitee müügiloa taotlejale vastamiseks küsimuste loetelu.

Pärast kõigi müügiloa hoidja esitatud andmete läbivaatamist on komitee seisukohal, et ilmset tuvastatud ohutusprobleemi ei ole ning näib, et puudub risk patsientidele, kes on seotud osakestega

potentsiaalselt saastunud imenduva kollageenkäsna. Komitee märkis siiski, et kuigi avastatud probleemid ei pruugi ohustada patsiente, ei tohi käsna sisaldada ühtki soovimatut komponenti/saasteainet ning müügiloa hoidja peab need eemaldama ja täitma õiguslikke kohustusi.

Märgiti, et on olemas alternatiivsed raviviisid, sealhulgas tavaliselt niudeluuharjalt võetava autogeense luu kasutamine. Euroopa Liidus ei turustata muid morfogeneetilisi valke (nagu InductOs), kuid siiratava luukoe kogust suurendavad materjalid (*graft extenders*) vähendavad vajalikku siiratava luukoe kogust (ent ei asenda luukude täielikult). Turustatakse mitut sellist toodet, mis on valmistatud inimdoonori koest või keraamikast.

Sääreluumurdude ravis on InductOse ja laiendamata kanalisse paigaldatava luunaelaga fikseerimisele alternatiiviks fikseerimine laiendatud kanalisse paigaldatava luunaelaga. Euroopa Liidus on standardraviks kirurgiline sekkumine, kus luu fikseeritakse laiendatud või laiendamata kanalisse paigaldatava intramedullaarse luunaela ja kinnituskruvidega.

Leitud arvestades oli inimravimite komitee seisukohal, et praegu ei saa tagada InductOse kvaliteeti 23. juuli 2015 avalduse tõttu, et imenduv kollageenkäsna ei vasta heale tootmistavale. Järelikult ei saa praegu kinnitada kasulikkuse ja riski positiivset tasakaalu.

Arvestades esitatud põhjendusi ja seda, et InductOse imenduva kollageenkäsna tootmiseks puudub alternatiivne heakskiidetud tootmiskoht,

- leiab inimravimite komitee, et direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõikes 3 ette nähtud andmed ja dokumendid on ebaõiged;

- leiab komitee, et ravimi komponendiks oleva imenduva kollageenkäsna tootmiskoha mittevastavus heale tootmistavale välistab praegu InductOse kasulikkuse ja riski tasakaalu kinnitamise;

soovib inimravimite komitee seepärast vastavalt nimetatud direktiivi artikli 116 teisele lõigule peatada ravimi InductOs müügiloa.

Lisaks leiab inimravimite komitee, et ravimite turult tagasikutsumise soovitus ei tehta, sest praegune ravim lasti turule 2015. jaanuaris kehtiva hea tootmistava sertifikaadi alusel. Pärast hea tootmistava rikkumise sertifikaadi väljastamist ei lastud turule rohkem ravimit ja viimased andmed varude kohta näitavad, et InductOst turustatakse kuni 2015. aasta detsembri lõpuni.

## **Inimravimite komitee arvamus**

Arvestades, et

- ettevõtte Integra LifeSciences Corporation ravimi InductOs komponendiks oleva imenduva kollageenkäsna tootmiskoht ei vasta Euroopa Liidu heale tootmistavale;
- müügiloa toimekus puudub alternatiivne heakskiidetud tootmiskoht;
- komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidjalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse jooksul saadud andmed,

järeldas komitee, et

- direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõike 3 alusel esitatud andmed ja dokumendid on ebaõiged;
- imenduva kollageenkäsna tootmiskoha mittevastavus heale tootmistavale välistab InductOse kasulikkuse ja riski tasakaalu kinnitamise.

Sel põhjusel on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi InductOs müügiluba (müügiload) tuleb peatada vastavalt nimetatud direktiivi artikli 116 teisele lõigule.

Peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidjal (hoidjatel) olema kehtiv imenduva kollageenkäsna tootja hea tootmistava järgimise sertifikaat, mis vastab direktiivi 2001/83/EÜ artikli 46 nõuetele.