

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

InductOs on tarvikepakkaus implantaatiota varten. Se hyväksyttiin keskitetyssä menettelyssä vuonna 2002 yhden nikamavälin lumbaariseen nikamafuusioon autogeenisen luusiirteen sijasta aikuisille, joilla on välilevyrappeuma, jota on hoidettu vähintään kuusi kuukautta muuten kuin leikkauksella. InductOs on hyväksytty käytettäväksi myös akuuttien sääriluumurtumien hoitoon aikuisilla perushoidon lisänä, kun siinä käytetään murtuman avointa reduktiota ja riimaamatonta luuydinnulausta.

Pakkaus sisältää kuiva-aineen, jonka vaikuttavana aineena on dibotermiini alfa, liuottimen ja matriksin (hajoavan kollageenisien). Käyttökuntoon saatettu valmiste on levitettävä sieneen, joka implantoidaan sen jälkeen potilaaseen. Kollageenisieni on luokiteltu InductOsin apuaineeksi. Sen vuoksi se tarkastetaan EU:n hyvää valmistustapaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

Kollageenisien valmistaja, Integra LifeSciences Corporation (ILS), sijaitsee kolmannessa maassa (Yhdysvalloissa). Valmistajan tuotantotiloihin tehtiin tarkastus viimeksi huhtikuussa 2015 (Alankomaat ja Espanja), ja tarkastuksessa todettiin, ettei valmistaja noudata Euroopan unionin lainsäädännön mukaisia lakisääteisiä vaatimuksia ja/tai hyvän valmistustavan periaatteita ja ohjeita.

Pääasiallinen havaittu huolenaihe oli mahdollinen hiukkaskontaminaatio.

Edellisessä tarkastuksessa (tammikuu 2014) oli jo havaittu useita merkittäviä puutteita. Tuolloin päätettiin, että vuoden kuluttua tehdään uusintatarkastus, jossa arvioidaan, miten merkittävien puutteiden poistamisessa on edistytty. Korjauksia koskevan toimintasuunnitelman perusteella valmistajalle myönnettiin rajoitettu GMP-sertifikaatti, joka oli voimassa tammikuuhun 2015. Kuten edellä on mainittu, huhtikuussa 2015 tehdyssä tarkastuksessa havaittiin, että korjauksia koskevan toimintasuunnitelman toteuttaminen oli epäonnistunut, eikä kollageenisien hiukkaskontaminoitumista ollut saatu hallintaan. Myöskään jatkuvaan parantamiseen tähtäävää laatujärjestelmää ei ollut.

Tästä seurasi, että Alankomaat laati valmistajasta, joka on ainoa tämän valmisteen valmistaja, lausuntoluonnoksen hyvän tuotantotavan noudattamatta jättämisestä.

Alankomaat (IGZ) antoi näistä ongelmista lopullisen lausunnon ja toimitti sen yhteisön tietokantaan 23. heinäkuuta 2015 direktiivin 2001/83/EY 111 artiklan 7 kohdan mukaisesti. Tämän toimen perusteella EU:ssa ei voida valmistaa eikä vapauttaa uusia InductOs-eriä. Puutteen valmisteesta odotettiin alkavan marraskuussa 2015.

Euroopan komissio aloitti 23. heinäkuuta 2015 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn edellä mainituista huolenaiheista. Menettelyn tavoitteena oli määrittää niiden vaikutus InductOsin hyöty-riskisuhteeseen ja päättää, tulisiko valmisteen myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Lääkevalmistekomitea arvioi 23. heinäkuuta, oliko syytä ryhtyä heti väliaikaisiin toimiin eli valmisteen vetämiseen pois markkinoilta ja/tai myyntiluvan peruuttamiseen väliaikaisesti, kuten Euroopan komissio oli kehottanut.

Lääkevalmistekomitea totesi, että huhtikuussa 2015 tehdyn tarkastuksen jälkeen EU:ssa ei ollut vapautettu InductOs-eriä tarkastajien suositusten mukaisesti. Viimeisin erä vapautettiin EU:n markkinoille tammikuussa 2015 eli ennen edellä mainittua tarkastusta.

Kansanterveydelliseltä kannalta tarkastuksen tulokset eivät viitanneet potilaisiin kohdistuviin riskeihin. Sen vuoksi ja kun otetaan huomioon InductOsin viimeisimmän määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (päiväty huhtikuussa 2015) arviointi, jonka mukaan tähän liittyviä signaaleja ei ollut, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei InductOsia koskevia väliaikaisia toimia ollut tarpeen toteuttaa.

InductOsia käyttäviä terveydenhuollon ammattilaisia kehoitettiin noudattamaan valmistetiedoissa olevia ohjeita tavalliseen tapaan. Myyntiluvan haltija laati terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen (DHPC:n), joka hyväksyttiin jaettavaksi 12. elokuuta.

Lisäksi lääkevalmistekomitea laati 23. heinäkuuta 2015 myyntiluvan haltijalle luettelon kysymyksistä, joihin tämän tuli vastata.

Arvioituaan kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot lääkevalmistekomitea katsoo, ettei selvästi tunnistettua turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta ole, eikä myöskään vaikuta siltä, että kollageenisienien kontaminoituminen hiukkasmateriaalilla aiheuttaisi potilaisiin kohdistuvaa riskiä. Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että vaikka löydöksistä ei vaikuta koituvan riskiä potilaille, sieni ei saa sisältää epäasianmukaisia komponentteja/kontaminanteja ja että myyntiluvan haltijan on ryhdyttävä toimiin niiden poistamiseksi ja lakisääteisten velvoitteidensa noudattamiseksi.

Lisäksi todettiin, että saatavilla on vaihtoehtoisia hoitoja, esimerkiksi suoliluun harjasta otettavien autogeenisten luusiirteiden käyttö. EU:ssa ei ole saatavana muita "morfogeneettisiä proteiineja" (sellaista kuin InductOs), mutta luusiirteiden osittaiset korvaajat -nimiset aineet pienentävät tarvittavaa luusiirteiden määrää (joskaan ne eivät täysin korvaa siirteitä). Saatavilla on useita tällaisia valmisteita, jotka on valmistettu joko luovutetuista kudoksista tai keraamisesti.

Sääriluumurtumien hoidossa vaihtoehtona on kiinnitys riimatulla ja riimaamattomalla luuydinnalauksella InductOsin sijasta. EU:ssa vakiohoitona on kirurginen toimenpide, jossa käytetään riimattua tai riimaamatonta luuydinnalaukusta ja salparuuveja.

Löydösten perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, ettei InductOsin laatua voida tällä hetkellä varmistaa, koska kollageenisienien valmistuksessa ei noudateta hyvää valmistustapaa 23. heinäkuuta 2015 aloitetun menettelyn perusteella. Näin ollen suotuisaa hyöty-riskisuhdetta ei voida tällä hetkellä vahvistaa.

Edellä esitetyn perusteella ja ottaen huomioon, että InductOsin kollageenisienelle ei ole vaihtoehtoista hyväksyttyä valmistuspaikkaa, lääkevalmistekomitea katsoo, että

- tietyt direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä
- hajoavan kollageenisienien valmistuspaikan hyvää valmistustapaa koskevien ongelmien vuoksi InductOsin hyöty-riskisuhdetta ei voida vahvistaa valmisteen yhden osan vuoksi.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että InductOsin myyntilupa peruutetaan väliaikaisesti mainitun direktiivin 116 artiklan toisen kohdan nojalla.

Lisäksi lääkevalmistekomitea toteaa, ettei markkinoilta suositella vedettäväksi mitään valmistetta, koska nykyinen markkinoilla oleva valmiste vapautettiin tammikuussa 2015, jolloin GMP-sertifikaatti oli voimassa. Valmistetta ei ole vapautettu markkinoille yhtään erää sen jälkeen, kun GMP-sertifikaatti kumottiin, ja viimeisimpien varastotietojen mukaan InductOsia on saatavana vuoden 2015 joulukuun loppuun saakka.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Integra LifeSciences Corporation ei noudata EU:n hyvää valmistustapaa hajoavan kollageenisienien valmistuksessa. Sieni on osa InductOs-valmistetta.
- Myyntilupa-aineistossa ei ole toista hyväksyttyä vaihtoehtoista valmistuspaikkaa.

- Komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijan asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn aikana toimittamat tiedot.

Komitea päätti, että

- tietyt direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä
- hajoavan kollageenisienen valmistuspaikan hyvää valmistustapaa koskevien ongelmien takia InductOsin hyöty-riskisuhdetta ei voida vahvistaa valmisteen yhden osan vuoksi.

Näin ollen komitea katsoo, että InductOsin myyntilupa (-luvat) on peruutettava väliaikaisesti mainitun direktiivin 116 artiklan toisen kohdan nojalla.

Jotta peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on saatava kollageenisienen valmistajalta voimassa oleva hyvän valmistustavan noudattamista koskeva todistus, joka täyttää direktiivin 2001/83/EY 46 artiklan mukaiset vaatimukset.