

Annexe I
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

InductOs est un kit pour implant, autorisé selon la procédure centralisée depuis 2002, en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire intersomatique sur un niveau chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois. InductOs est également indiqué dans le traitement des fractures aiguës du tibia chez l'adulte, en tant que complément au traitement standard, comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire sans alésage.

Ce kit comprend une poudre contenant le principe actif dibotermine alfa, un solvant et une matrice (éponge de collagène absorbable, ECA). La poudre et le solvant doivent être appliqués sur l'éponge qui est ensuite implantée dans le corps du patient. L'ECA a été classée comme excipient d'InductOs. En tant que telle, elle est par conséquent inspectée en vertu des lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le fabricant de l'ECA, Integra LifeSciences Corporation (ILS), établi dans un pays tiers (c'est-à-dire les États-Unis), a été soumis à une inspection en avril 2015 par les Pays-Bas et l'Espagne et s'est avéré ne pas être conforme aux exigences légales et/ou aux principes et lignes directrices de BPF tels que prévus par le droit de l'Union.

Une possible contamination particulière a été identifiée comme la principale inquiétude.

Lors de la précédente inspection (janvier 2014), un certain nombre d'irrégularités majeures avaient déjà été identifiées. Il a été décidé qu'une nouvelle inspection serait menée après un an pour évaluer les progrès réalisés en vue d'éliminer les irrégularités majeures. À l'époque, suite à un plan de mesures correctives, un certificat de BPF restreint valable jusqu'en janvier 2015 avait été émis. Comme indiqué ci-dessus, l'inspection d'avril 2015 a déterminé que le plan de mesures correctives a échoué, que la contamination de l'ECA par des particules n'a pas été maîtrisée et que le système de qualité ne vise pas une amélioration continue.

En conséquence, les Pays-Bas ont émis un projet de déclaration de non-conformité aux BPF de ce fabricant, qui est le seul existant.

La déclaration finale de non-conformité a été émise et consignée dans la base de données communautaire par les Pays-Bas (inspection de la Santé IGZ) conformément à l'article 111, paragraphe 7 de la directive 2001/83/CE, le 23 juillet 2015. Cette action a établi qu'aucun nouveau lot d'InductOs ne pouvait être produit et commercialisé dans l'UE. Une rupture de l'approvisionnement est attendue à partir de novembre 2015.

Une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 a été lancée par la CE le 23 juillet 2015 pour évaluer les inquiétudes ci-dessus et déterminer leur incidence sur le rapport bénéfice/risque d'InductOs et décider si l'autorisation de mise sur le marché correspondante doit être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée.

Le 23 juillet, le CHMP a jugé nécessaire de prendre des mesures provisoires d'application immédiate, notamment le retrait du marché et/ou la suspension de l'autorisation de mise sur le marché, comme l'a demandé la CE.

Le CHMP a noté que, suite à l'inspection d'avril 2015, aucun lot d'InductOs n'a été commercialisé dans l'UE tel que recommandé par les inspecteurs. Le dernier lot a été commercialisé en janvier 2015 dans l'UE, donc avant l'inspection précitée.

Du point de vue de la santé publique, rien n'indiquait qu'il y ait des risques pour les patients d'après les conclusions de l'inspection. Par conséquent, compte tenu du fait que l'évaluation du dernier rapport

PSUR concernant InductOs daté d'avril 2015 n'a montré aucun signal à ce sujet, le CHMP a estimé qu'il n'était pas nécessaire d'adopter de mesures provisoires pour InductOs.

Les professionnels de santé qui utilisent InductOs ont été invités à suivre les instructions figurant dans les informations sur le produit comme habituellement; une communication directe aux professionnels de la santé (CDPS) a été adoptée et il a été convenu qu'elle soit distribuée le 12 août par le TAMM.

Le 23 juillet 2015, le CHMP a également adopté une liste de questions que le TAMM devra aborder.

Le CHMP, après examen de toutes les données fournies par le TAMM, estime qu'il n'y a aucun problème de sécurité apparent identifié et il ne semble pas y avoir de risque pour les patients lié à la contamination de l'ECA par des particules. Cependant, le CHMP a noté en outre que si les conclusions ne présentent pas de risque pour les patients, l'éponge ne doit pas comprendre d'autres composants indésirables/contaminants et le TAMM doit prendre des mesures pour les éliminer et se conformer aux obligations légales.

Il a été noté que des traitements alternatifs sont disponibles, notamment l'utilisation d'une autogreffe osseuse, qui est généralement prélevée sur la crête iliaque. Il n'existe pas d'autres «protéines morphogéniques» (telles qu'InductOs) dans l'UE, mais des substances appelées «extenseurs de greffe» réduisent la quantité requise de greffe osseuse (mais ne remplacent pas complètement les greffes). Plusieurs de ces produits sont disponibles, issus de tissus de donneurs humains et de céramiques.

Pour le traitement des fractures du tibia, la fixation par enclouage avec alésage au lieu de l'Inductos associé à la fixation par enclouage sans alésage est une solution de remplacement. Les soins standard dans l'UE consistent en une intervention chirurgicale utilisant l'enclouage centromédullaire avec alésage ou sans alésage avec vis de blocage.

D'après les conclusions, le CHMP a estimé que la qualité d'InductOs ne peut être garantie à cause de la déclaration de non-conformité aux BPF de l'ECA émise le 23 juillet 2015. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque ne peut pas être confirmé.

Sur la base des éléments ci-dessus et compte tenu du fait qu'il n'existe pas d'autre site de fabrication de l'ECA autorisé:

- le CHMP a estimé que les renseignements et les documents prévus par l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE sont incorrects;
- le CHMP considère que l'absence de conformité aux BPF du site de fabrication de l'éponge de collagène absorbable, qui fait partie du médicament, empêche à présent la confirmation du rapport bénéfice/risque d'InductOs.

Par conséquent, le CHMP recommande que l'autorisation de mise sur le marché d'InductOs soit suspendue, conformément à l'article 116, deuxième paragraphe de ladite directive.

Le CHMP considère également qu'aucun produit ne doit être rappelé du marché, puisque le produit actuellement sur le marché a été commercialisé en vertu d'un certificat de BPF valable en janvier 2015. Aucun autre produit n'a été commercialisé après que le certificat de non-conformité aux BPF a été émis et les informations les plus récentes sur les stocks indiquent qu'InductOs sera disponible jusqu'à fin décembre 2015.

Avis du CHMP

Considérant que:

- le site d'Integra LifeSciences Corporation n'est pas conforme aux BPF de l'UE pour la fabrication de l'éponge de collagène absorbable (ECA), qui fait partie du médicament, InductOs;
- il n'existe pas d'autre site de fabrication autorisé dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché;
- le comité a examiné toutes les données disponibles soumises par le TAMM au cours de la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

le Comité a par conséquent conclu que:

- les renseignements et les documents prévus par l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE sont incorrects;
- l'absence de conformité aux BPF du site de fabrication de l'éponge de collagène absorbable empêche la confirmation du rapport bénéfice/risque d'InductOs.

Dès lors, le CHMP est d'avis que la/les autorisation(s) de mise sur le marché d'InductOs doit/doivent être suspendue(s) conformément à l'article 116, second paragraphe de ladite directive.

Pour que la suspension soit levée, le/les titulaire(s) de la/des autorisation(s) de mise sur le marché doit/doivent avoir une déclaration valable de conformité aux BPF du fabricant de l'ECA, répondant aux exigences définies à l'article 46 de la directive 2001/83/CE.