

Dodatak I.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

InductOs, je komplet za usadak, središnje odobren od 2002. godine za fuziju kralježnice jedne razine lumbalnog međutijela kao zamjena autogenog koštanog presatka u odraslih osoba s degenerativnom bolesti diska koji su primili najmanje 6 mjeseci neoperativnog liječenja za ovo stanje. InductOs je također indiciran za terapiju akutnih fraktura tibije u odraslih osoba, kao dodatak standardnoj skrbi primjenom smanjenja otvorene frakture i intramedularno fiksiranje čavla "koji nije naciljan".

Komplet se sastoji od praška koji sadrži djelatnu tvar, diboterminalni alfa, otapalo i matriks (apsorbirajuću kolagensku spužvu, ACS). Isto se primjenjuje na spužvu koja se zatim ugrađuje u bolesnika. ACS je klasificiran kao ekscipijent lijeka InductOs. Kao takav posljedično se uspoređuje sa smjernicama EU-a za GMP.

Proizvođač ACS-a, Integra LifeSciences Corporation (ILS), nalazi se u trećoj državi (odnosno SAD-u), podvrgnut je inspekciji od strane Nizozemske i Španjolske u travnju 2015. te je utvrđeno da ne udovoljava zakonskim preduvjetima i/ili načelima i smjernicama GMP-a kako je navedeno zakonima Unije.

Glavni razlog za zabrinutost koji je identificiran bila je potencijal za kontaminaciju.

Tijekom prethodnog pregleda (u siječnju 2014.) broj glavnih deficijencija već je bio identificiran. Odlučeno je da se ponovna inspekcija treba provesti nakon jedne godine sa ciljem ocjene napretka u eliminaciji glavnih nedostataka. U isto vrijeme, nakon korektivnog plana djelovanja, izdan je ograničeni GMP certifikat valjan do siječnja 2015. Kako je prethodno navedeno, inspekcijom u travnju 2015. utvrdilo se da korektivan plan djelovanja nije bio uspješan te da kontaminacija ACS-a česticama ispod granice vidljivosti nije pod kontrolom i da sustav kvalitete nije usmjeren na kontinuirano poboljšanje.

Posljedično, Nizozemska je izdala nacrt izjave o nesukladnosti GMP-a za ovog proizvođača, koji je jedini postojeći.

Izdana je konačna izjava o nesukladnosti i unijeta je u bazu podataka Zajednice od strane Nizozemske (IGZ-a) u skladu sa člankom 111. (7.) Direktive 2001/83/EZ dana 23. srpnja 2015. Ovom se radnjom utvrdilo da se nove serije lijeka InductOs ne mogu proizvesti ili pustiti u promet u EU-u. Od studenog 2015. očekuje se manjak zaliha.

Članak 20. Uredbe (EK) br. 726/2004 uveo je EZ dana 23. srpnja 2015. za prethodno navedene bojazni, a njihov utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka InductOs tek treba utvrditi i odlučiti ako se relevantna odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju održati, varirati, suspendirati ili povući.

Dana 23. srpnja, CHMP je razmotrio potrebu za privremenim mjerama koje treba neodloživo primijeniti, između ostalog povlačenje s tržišta i/ili suspenzija odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kako je zatražio EZ.

CHMP je napomenuo da, nakon inspekcije provedene u travnju 2015., nove serije lijeka InductOs nisu otpuštene u EU-u kao što su preporučili inspektori. Posljednja serija otpuštena je u siječnju 2015. na tržište EU-a, drugim riječima prije prethodne inspekcije.

Sa stajališta javnoga zdravstva, nema indikacije rizika u bolesnika povezanih s nalazima inspekcije. Stoga, uzimajući u obzir ocjenu najnovijeg PSUR-a za lijek InductOs iz travnja 2015. koja nije pokazivala ikakve signale u vezi s ovim, CHMP je bio mišljenja da nema potrebe za usvajanjem privremenih mjera za lijek InductOs.

Zdravstveni djelatnici koji koriste lijek InductOs dobili su savjet da se pridržavaju uputa u informacijama o proizvodu kao i obično, te je usvojeno izravno pismo upućeno zdravstvenim djelatnicima (DHPC) i usuglašeno je da ga 12. kolovoza distribuira nositelj odobrenja.

Dana 23. srpnja 2015. CHMP je također usvojio popis pitanja na koja nositelj odobrenja treba dostaviti odgovor.

Uzimajući u obzir sve podatke dostavljene od strane nositelj odobrenja, CHMP je zaključio da nema očitog identificiranog razloga za zabrinutost za sigurnu primjenu niti se čini da postoji rizik za bolesnike povezan s kontaminacijom ACS-a česticama ispod granice vidljivosti. No, CHMP je također zaključio da iako nalazi možda ne predstavljaju rizik za bolesnike, spužva se ne smije uključiti u bilo koje druge neželjene komponente/kontaminante i nositelj odobrenja treba poduzeti napore da se isti uklone i da je suglasan s obvezama.

Napomenuto je da su alternativne terapije dostupne, uključujući primjenu autogenih koštanih presađaka, koji se najčešće presađuju iz ilijačnog grebena. Nisu dostupni drugi "morfofenetski proteini" (poput lijeka InductOs) u EU-u, no stvari poznate pod nazivom "proširivači presatka" smanjuju potrebnu količinu koštanog presatka (no ne zamjenjuju presatke u potpunosti). Dostupno je nekoliko takvih proizvoda, oba se isporučuju iz humanog donorskog tkiva i iz keramike.

Za potrebe terapije fraktura tibije postoji alternativna opcija fiksiranja "ciljanim" čavlom umjesto primjene InductOs i fiksiranja čavlom "koji nije ciljan". Standardna skrb u EU-u sastoji se od kirurške intervencije uz primjenu ciljanog ili neciljanog intramedularnog sustava čavla s blokirajućim vijcima.

Uzimajući u obzir nalaze, CHMP je zaključio kako se kvaliteta lijeka InductOs ne može osigurati u sadašnjem trenutku zbog manjka sukladnosti s GMP-om ACS-a izdanog 23. srpnja 2015. Stoga se u ovom trenutku ne može potvrditi pozitivan omjer koristi i rizika.

Na temelju prethodno navedenog i uzimajući u obzir da lijek InductOs ne postoji alternativno proizvodno mjesto ACS-a koje bi bilo odobreno:

- CHMP je zaključio da su u sadašnjem trenutku posebnosti i dokumenti dostavljeni za potrebe članka 8.(3.) Direktive 2001/83/EZ netočni:

- CHMP je zaključio kako je izostanak sukladnosti GMP-a proizvodnog mjesta za apsorbirajuću kolagensku spužvu, dio lijeka isključuje u ovom trenutku potvrdu omjera koristi i rizika za lijek InductOs;

Posljedično, CHMP preporučuje suspenziju odobrenja za stavljanje u promet lijeka InductOs u skladu sa člankom 116., drugim paragrafom navedene Direktive.

CHMP je također zaključio da nema preporuke za povlačenjem proizvoda sa tržišta, budući da je aktualan proizvod na tržištu izdan u skladu s valjanim certifikatom GMP-a u siječnju 2015. Daljnji lijekovi nisu izdani nakon što je izdana potvrda o nesukladnosti GMP-a, a najnovije informacije o zalihi ukazuju na to da će lijek InductOs biti dostupan do kraja prosinca 2015.

Mišljenje CHMP-a:

Budući da

- lokacija tvrtke Integra LifeSciences Corporation nije u skladu s GMP-om EU-a za proizvodnju apsorbirajućih kolagenskih spužvi (ACS-a), dio lijeka, InductOs;
- nema alternativnog proizvodnog mjesta odobrenog u sklopu dosjea za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- Odbor je pregledao sve dostupne podatke dostavljene od strane MAH-a tijekom postupka u skladu sa člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004

Posljedično Odbor je zaključio da

- posebnosti i dokumenti dostavljeni za potrebe članka 8. (3.) Direktive 2001/83/EZ netočni;
- izostanak sukladnosti sa GMP-om proizvode lokacije za apsorbirajuću kolagensku spužvu isključuje potvrdu omjera koristi i rizika lijeka InductOs;

CHMP je stoga mišljenja da odobrenje(a) za stavljanje lijeka u promet za lijek InductOs treba suspendirati u skladu sa člankom 116., drugim paragrafom navedene Direktive.

Za potrebe ukidanja suspenzije, nositelji(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju imati valjanu izjavu o sukladnosti GMP-a za proizvođača ACS-a, ispunjavajući uvjete navedene u članku 46. Direktive 2001/83/EZ.