

I. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az InductOs egy implantációs készlet, amelyet 2002 óta engedélyeztek központilag az egyszintes lumbális csigolyaközi fúziónál az autogén csontgraft helyettesítésére olyan, degeneratív porckorong-betegségben szenvedő felnőtteknél, akik emiatt legalább hat hónapig részesültek konzervatív kezelésben. Az InductOs-t az akut tibia törések kezelésére is javallott felnőtteknél, a nyitott repozíciót és felfúrás nélküli velőúrszegezést alkalmazó szokványos kezelés kiegészítéseként.

A készlet alfa-dibotermin hatóanyagot tartalmazó porból, oldószerből és egy mátrixból (felszívódó kollagén szivacs) áll. Ezt fel kell vinni a szivacsra, amelyet aztán a betegbe ültetnek. A felszívódó kollagén szivacsot az InductOs segédanyagai közé sorolták. Ennek következtében az uniós helyes gyártási gyakorlat (GMP) irányelvek szerint vizsgálják.

A felszívódó kollagén szivacs gyártóját, az Integra LifeSciences Corporationt (ILS), amely egy harmadik országban (az Egyesült Államokban) található, 2015. áprilisban vizsgálta Hollandia és Spanyolország, és azt találták, hogy nem felel meg a törvényi előírásoknak és/vagy a GMP elveinek és irányelveinek az uniós jogszabályok szerint.

A legfőbb azonosított aggály a szemcsés szennyeződés lehetősége volt.

A korábbi (2014. januári) vizsgálat során már számos súlyos hiányosságot fedtek fel. Úgy határoztak, hogy egy év elteltével felülvizsgálatot végeznek, hogy értékeljék a súlyos hiányosságok kiküszöbölésének előrehaladását. Akkor egy korrekciós akciótervet követően 2015. januárig érvényes, korlátozott GMP igazolást állítottak ki. Ahogy fent említettük, a 2015. áprilisi vizsgálat azt találta, hogy a korrekciós akcióterv sikertelen volt, a felszívódó kollagén szivacs szemcsés anyaggal történő szennyeződését nem kontrollálták, és a minőségrendszer nem törekedett folyamatos javulásra.

Ennek megfelelően Hollandia a gyártó vonatkozásában egy GMP megnevelési nyilatkozatvázlatot állított ki, amely az egyetlen létező ilyen.

A végleges megnevelési nyilatkozatot Hollandia (IGZ) a 2001/83/EK irányelv 111. cikke (7) bekezdése szerint állította ki és vitte be a Közösség adatbázisába 2015. július 23-án. Ez a tett megszabta, hogy az Európai Unióban az InductOs újabb gyártási tételeit nem lehetett legyártani vagy felszabadítani. Ellátási elégtelenségre 2015 novemberétől számítottak.

2015. július 23-án az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett a fenti aggályokkal kapcsolatosan, valamint, hogy meghatározzák azok hatását az InductOs előny-kockázat profiljára, és eldöntsék, hogy a releváns forgalomba hozatali engedélyt fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

Július 23-án a CHMP megvizsgálta az átmeneti intézkedések azonnali bevezetésének szükségességét, vagyis a forgalomból történő visszavonást és/vagy a forgalomba hozatali engedély felfüggesztését az Európai Bizottság kérésének megfelelően.

A CHMP megállapította, hogy a 2015. áprilisi vizsgálatot követően a vizsgálatot végzők kérésének megfelelően nem szabadították fel az EU-ban az InductOs egy gyártási tételét sem. Az utolsó gyártási tételt 2015 januárjában bocsátották ki az uniós piacra, vagyis a fenti vizsgálatot megelőzően.

Közegészségügyi szempontból a vizsgálat eredményeivel kapcsolatban semmi sem utalt a betegekre jelentett kockázatra. Ezért, valamint figyelembe véve az InductOs legutóbbi, 2015. áprilisi időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésének értékelését, amely ebben a tekintetben nem mutatott jelzéseket, a CHMP azon a véleményen volt, hogy nincs szükség az InductOs vonatkozásában átmeneti intézkedések elfogadására.

Azt tanácsolták az InductOs-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek, hogy a szokásos módon kövessék a terméktájékoztatóban található utasításokat, valamint elfogadtak egy egészségügyi

szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC), és megállapodtak, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja augusztus 12-én szétküldi azt.

2015. július 23-án a CHMP továbbá elfogadott egy kérdéssort, amelyet a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell válaszolnia.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott összes adat vizsgálatát követően a CHMP úgy véli, hogy nincs nyilvánvaló azonosított biztonságossági aggály, illetve a felszívódó kollagén szivacs szemcsés anyaggal történő szennyeződésével kapcsolatosan láthatólag nem áll fenn kockázat a betegek számára. Ugyanakkor a CHMP azt is megállapította, hogy bár az eredmények valószínűleg nem jelentenek kockázatot a betegek számára, a szivacs nem tartalmazhat bármely egyéb nemkívánatos komponenszt/szennyeződést, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának erőfeszítéseket kell tennie annak érdekében, hogy eltávolítsa ezeket, és megfeleljen a törvényi kötelezettségeknek.

Megállapították, hogy rendelkezésre állnak alternatív kezelési módok, köztük az autogén csontgraft alkalmazása, amelyet általában a csípőlapátból nyernek. Más „morfogenetikus fehérjék” (mint amilyen az InductOs) nem kaphatók az Európai Unióban, azonban az úgynevezett „graft extender” anyagok csökkentik a csontgraft szükséges mennyiségét (de nem helyettesítik egészében a grafitot). Számos ilyen készítmény kapható, humán donor szövetből kinyert és kerámia egyaránt.

A tibia törések kezelését illetően a felfúrásos velőűrszegezés egy alternatív lehetőség az InductOs és felfúrás nélküli velőűrszegezés helyett. Az Európai Unióban a standard ellátás felfúrásos vagy felfúrás nélküli velőűrszegezésből és reteszelt csavarokból áll.

Az eredmények tükrében a CHMP úgy ítélte meg, hogy az InductOs minősége jelenleg nem biztosítható a felszívódó kollagén szivacs GMP megfelelőségének hiánya miatt, amelyet 2015. július 23-án állítottak ki. Ezért jelenleg a pozitív előny-kockázat profil nem erősíthető meg.

A fentiek alapján, és tekintettel arra, hogy az InductOs esetén a felszívódó kollagén szivacsnak nincs engedélyezett alternatív gyártóhelye:

- A CHMP úgy ítéli meg, hogy a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése szerinti jellemzők és dokumentumok nem helytállóak;

- A CHMP úgy véli, hogy a gyógyszer részét képező felszívódó kollagén szivacs gyártóhelye GMP megfelelőségének hiánya jelenleg kizárja az InductOs előny-kockázat profiljának megerősítését;

Következésképpen a CHMP az InductOs forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolja az említett irányelv 116. cikkének második bekezdésével összhangban.

A CHMP továbbá úgy véli, hogy nem javasolt a készítmény forgalomból történő visszahívása, mivel a jelenleg forgalomban lévő készítményt egy érvényes GMP igazolás alatt bocsátották ki 2015 januárjában. Miután a GMP megnevelőségi igazolást kiadták, nem szabadítottak fel további készítményeket, és a készletre vonatkozó legutóbbi tájékoztatás szerint az InductOs 2015. december végéig kapható lesz.

CHMP vélemény

Mivel:

- Az Integra LifeSciences Corporation telephelye a gyógyszer, az InductOs részét képező felszívódó kollagén szivacs gyártása vonatkozásában nem felel meg az uniós GMP irányelveknek;

- A forgalomba hozatali engedélyezési dokumentációban nem szerepel engedélyezett alternatív elfogadott gyártóhely;
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott valamennyi, rendelkezésre álló adatot a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárásban.

A bizottság ennek következtében arra a következtetésre jutott, hogy:

- a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése szerinti jellemzők és dokumentumok nem helytállóak;
- a felszívódó kollagén szivacs gyártóhelye GMP megfelelőségének hiánya kizárja az InductOs előny-kockázat profiljának megerősítését;

A CHMP ezért azon a véleményen van, hogy az InductOs forgalomba hozatali engedélyét fel kell függeszteni az említett irányelv 116. cikke második bekezdésével összhangban.

A felfüggesztés visszavonása érdekében a forgalomba hozatali engedély(ek) jogosultjának (jogosultjainak) be kell szereznie (szerezniük) egy érvényes GMP megfelelőségi nyilatkozatot a felszívódó kollagén szivacs gyártója számára, amely megfelel a 2001/83/EK irányelv 46. cikke előírásainak.