

## **Bijlage I**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

InductOs is een kit voor implantatie die sinds 2002 centraal is goedgekeurd voor single-level intercorporele fusie van de lumbale wervelkolom als vervanging voor autogeen bottransplantaat bij volwassenen met een degeneratieve discusaandoening die gedurende minimaal 6 maanden niet operatief voor deze aandoening zijn behandeld. InductOs is ook geïndiceerd voor de behandeling van acute tibiafracturen bij volwassenen, als aanvullende behandeling naast de standaardbehandeling met open fractuurreductie en mergpenfixatie.

De kit bestaat uit een poeder met de werkzame stof dibotermine alfa, een oplosmiddel en een matrix (absorbeerbare collageenspons, ACS). De werkzame stof wordt aangebracht op de spons die daarna in de patiënt geïmplant wordt. ACS is geclassificeerd als hulpstof voor InductOs en wordt daarom geïnspecteerd op geleide van de EU-GMP-richtlijnen.

De fabrikant van de ACS, Integra LifeSciences Corporation (ILS), die gevestigd is in een derde land (VS), werd in april 2015 voor het laatst geïnspecteerd door Nederland en Spanje. Bij die controle werd geconstateerd dat het bedrijf niet voldeed aan de wettelijke voorschriften en/of de principes en richtlijnen voor GMP (Goede Medische Praktijken) die zijn vastgelegd door de EU.

De belangrijkste zorg was de mogelijkheid van deeltjescontaminatie.

Tijdens de vorige inspectie (januari 2014) werd al een aantal belangrijke tekortkomingen vastgesteld. Er werd toen besloten om na een jaar opnieuw een inspectie uit te voeren om de vorderingen bij het wegnemen van die tekortkomingen te beoordelen. Er werd een actieplan voor verbetering opgesteld, waarna een beperkt GMP-certificaat werd verleend dat geldig was tot januari 2015. Bij de hierboven reeds vermelde controle in april 2015 werd vastgesteld dat het actieplan niet voldoende resultaat had gehad: de deeltjesbesmetting van de ACS was niet onder controle en het systeem voor kwaliteitsbewaking was niet gericht op doorlopende verbetering.

Als gevolg daarvan heeft Nederland een conceptverklaring doen uitgaan over het niet naleven van de GMP-voorschriften door deze fabrikant, de enige fabrikant die ACS produceert.

De uiteindelijke verklaring van non-compliance werd op 23 juli 2015 door Nederland uitgebracht en ingevoerd in de EU-databank overeenkomstig artikel 111, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG. Door deze actie kunnen geen nieuwe partijen InductOs worden geproduceerd of op de Europese markt worden gebracht. Met ingang van november 2015 werden tekorten in de voorraden verwacht.

Wegens de bovengenoemde problemen werd door de Europese Commissie een procedure gestart krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 om de invloed ervan op de baten/risicobalans van InductOs te beoordelen en om te beslissen of de relevante vergunning voor het in de handel brengen gehandhaafd, gewijzigd of ingetrokken zou moeten worden.

Op 23 juli besprak het CHMP of het nodig was om direct een aantal voorlopige maatregelen in te voeren, bijvoorbeeld een terugtrekking uit de markt en/of een opschorting van de handelsvergunning zoals de Commissie had verzocht.

Het CHMP merkte op dat er na de inspectie in april 2015 geen nieuwe partijen InductOs op de Europese markt waren gebracht, conform de aanbevelingen van de inspecteurs. De laatste partij kwam in januari 2015 in de EU op de markt, dus voor de genoemde inspectie.

De bevindingen van de inspectie wezen niet op risico's voor de volksgezondheid. Daarom en rekening houdend met de resultaten van de laatste PSUR (periodiek veiligheidsrapport) voor InductOs uit april 2015 dat ook geen signalen in die richting vermeldde, was het CHMP van mening dat er geen reden was om voorlopige maatregelen te nemen voor InductOs.

Artsen die InductOs gebruiken, werden geadviseerd om de instructies in de productinformatie op de gebruikelijke manier te volgen en er werd een DHPC (informatiebrief aan artsen) opgesteld voor verspreiding door de vergunninghouder op 12 augustus.

Op 23 juli 2015 heeft het CHMP ook een lijst met vragen voorgelegd aan de vergunninghouder.

Na overweging van de door de vergunninghouder ingediende gegevens was het CHMP van mening dat er geen duidelijk veiligheidsprobleem is vastgesteld en dat de deeltjesbesmetting van de ACS geen risico lijkt in te houden voor patiënten. Het CHMP tekende echter ook aan dat, hoewel de bevindingen niet wijzen op risico's voor de patiënten, de spons geen ongewenste componenten of besmettingen mag bevatten en dat de fabrikant zich moet inzetten voor het verwijderen ervan om te voldoen aan de wettelijke verplichtingen.

Opgemerkt werd, dat er ook andere behandelwijzen zijn zoals het gebruik van autogene bottransplantaten, meestal afkomstig van de bekkenkam van de patiënt. In de EU zijn geen andere 'morfogene eiwitten' (zoals InductOs) beschikbaar maar door toepassing van stoffen die bekend staan als 'graft extenders' heeft men minder botweefsel nodig voor de transplantatie; zij kunnen een implantaat echter niet geheel vervangen. Er is een aantal van deze producten op de markt, afgeleid van menselijk donorweefsel of keramisch materiaal.

Voor de behandeling van tibiafracturen is fixatie met een reamed pen in plaats van fixatie met InductOs en een unreamed pen een goed alternatief. De standaardbehandeling in de EU bestaat uit chirurgische fixatie met een reamed of unreamed intramedullaire pen met borgschroeven.

Gezien de bevindingen besloot het CHMP dat de kwaliteit van InductOs op dit moment niet gegarandeerd is wegens de GMP non-compliance van de ACS, vastgesteld op 23 juli 2015. Daarom kan de positieve baten/risicobalans niet bevestigd worden.

Op grond van het bovenstaande en gezien het feit dat InductOs geen goedgekeurde alternatieve productielocatie voor ACS heeft:

- is het CHMP van mening dat op dit moment de ondersteunende bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bij de aanvraag zijn gevoegd, onjuist zijn;

- is het CHMP van mening dat de GMP non-compliance van de productielocatie van de absorbeerbare collageenspons, een component van het geneesmiddel, op dit moment bevestiging van de baten/risicobalans uitsluit;

Dientengevolge adviseert het CHMP om de vergunning voor het in de handel brengen van InductOs te schorsen overeenkomstig artikel 116, tweede alinea van genoemde Richtlijn.

Het CHMP is ook van mening dat er geen product van de markt teruggedroepen hoeft te worden omdat het huidige product werd uitgebracht onder een geldig GMP-certificaat in januari 2015. Nadat de verklaring van GMP non-compliance was afgegeven, werd er geen product meer geleverd en volgens de nieuwste informatie over de voorraad zal InductOs verkrijgbaar zijn tot eind december 2015.

### **Advies van het CHMP**

Overwegende dat

- de Integra LifeSciences Corporation de EU-voorschriften voor GMP bij de productie van de absorbeerbare collageenspons (ACS), een component van InductOs, niet goed naleeft;
- in het handelsvergunningdossier geen goedgekeurde, alternatieve productielocatie wordt vermeld;

- het Comité alle beschikbare, door de vergunninghouder ingediende gegevens tijdens de procedure onder Artikel 20 van Verordening (EG) nr 726/2004 heeft beoordeeld

het Comité daarom geconcludeerd heeft dat

- de ondersteunende bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bij de aanvraag zijn gevoegd, onjuist zijn;
- de afwezigheid van GMP-compliance van de productielocatie van de absorbeerbare collageenspons de bevestiging van de baten/risicobalans van InductOs uitsluit;

heeft het CHMP besloten om de vergunning voor het in de handel brengen van InductOs te schorsen overeenkomstig artikel 116, tweede alinea van genoemde Richtlijn.

Voor het opheffen van de schorsing dient de vergunninghouder een geldige GMP-complianceverklaring te hebben voor de productie van de ACS, waarmee voldaan wordt aan de eisen zoals uiteengezet in artikel 46 van Richtlijn 2001/83/EG.