

Aneks I

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

InductOs to zestaw do implantacji, dopuszczony do obrotu w drodze procedury centralnej w 2002 r., służący do wewnętrznego usztywnienia lędźwiowego odcinka lędźwiowego kręgosłupa jako alternatywa dla autogenicznego przeszczepu kości u dorosłych pacjentów ze zwyrodnieniową chorobą krążka międzykręgowego, którzy byli leczeni z tego powodu nieoperacyjnie przez co najmniej 6 miesięcy. InductOs jest wskazany w leczeniu ostrych złamań kości piszczelowej u osób dorosłych jako dodatek do leczenia standardowego, polegającego na otwartym nastawieniu złamania i ustalaniu odłamów za pomocą nierozwiercanego gwoźdźcia śródszpikowego.

Zestaw składa się z proszku zawierającego substancję czynną, dibotermineę alfa, rozpuszczalnika i podłoża (chłonnej gąbki kolagenowej, ACS). Rozpuszczony proszek nanosi się na gąbkę, która jest następnie implantowana pacjentowi. Gąbka ACS została sklasyfikowana jako substancja pomocnicza produktu InductOs. W związku z tym podlega ona kontroli pod kątem zgodności z wytycznymi UE-GMP.

Producent gąbki ACS, firma Integra LifeSciences Corporation (ILS) z siedzibą w państwie trzecim (tj. USA), został poddany ostatniej kontroli w kwietniu 2015 r. przez Holandię i Hiszpanię. Wyniki kontroli wykazały, że nie spełnia on wymogów prawnych i/lub zasad oraz wytycznych GMP przewidzianych przez prawo Unii Europejskiej.

Główne zastrzeżenie dotyczyło potencjalnego zanieczyszczenia cząstkami stałymi.

Szereg poważnych niedociągnięć zidentyfikowano już podczas poprzedniej kontroli (w styczniu 2014 r.). Zdecydowano, że po roku zostanie przeprowadzona ponowna kontrola w celu oceny postępu w eliminowaniu tych poważnych niedociągnięć. Po opracowaniu planu działań naprawczych wydano wtedy ograniczony certyfikat zgodności z wytycznymi GMP, ważny do stycznia 2015 r. Jak wspomniano powyżej, kontrola przeprowadzona w kwietniu 2015 r. wykazała, że plan działań naprawczych nie został zrealizowany, zanieczyszczenie gąbki ACS cząstkami stałymi nie było kontrolowane, a system kontroli jakości nie prowadził do ciągłej poprawy.

W konsekwencji Holandia wydała wstępne oświadczenie dotyczące niezgodności z wytycznymi GMP w przypadku tego producenta, który jest jedynym na rynku.

Końcowe oświadczenie dotyczące niezgodności zostało wydane i wprowadzone do wspólnotowej bazy danych przez Holandię (IGZ) zgodnie z art. 111 ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE w dniu 23 lipca 2015 r. Wydanie tego oświadczenia skutkowało zakazem produkcji i dystrybucji nowych partii produktu InductOs w Unii Europejskiej. Szacowano, że brak produktu stanie się odczuwalny w listopadzie 2015 r.

W związku z powyższymi zastrzeżeniami w dniu 23 lipca 2015 r. Komisja Europejska zainicjowała na mocy artykułu 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 procedurę mającą na celu określenie ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu InductOs, a także podjęcia decyzji dotyczącej utrzymania, zmiany, zawieszenia lub cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W dniu 23 lipca CHMP rozważył konieczność natychmiastowego wprowadzenia tymczasowych środków, a w szczególności wycofania z rynku i/lub zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z zaleceniem Komisji Europejskiej.

CHMP zauważył, że po kontroli przeprowadzonej w kwietniu 2015 r. do obrotu nie zostały wprowadzone żadne partie produktu InductOs, zgodnie z zaleceniem inspektorów. Ostatnia partia została wprowadzona do obrotu na terenie UE w styczniu 2015 r., czyli przed przeprowadzoną kontrolą.

Z perspektywy zdrowia publicznego wyniki kontroli nie wskazywały na ryzyko dla pacjentów. W związku z tym oraz biorąc pod uwagę ocenę najnowszych raportów PSUR dotyczących produktu

InductOs z kwietnia 2015 r., która nie wykazała oznak zagrożenia, CHMP stanął na stanowisku, że nie ma konieczności podejmowania tymczasowych środków w odniesieniu do produktu InductOs.

Zaleca się, aby personel medyczny stosujący InductOs przestrzegał jak zwykle instrukcji zawartych w drukach informacyjnych produktu. Opracowano również pismo do personelu medycznego i uzgodniono, że zostanie ono rozpowszechnione przez podmiot odpowiedzialny w dniu 12 sierpnia.

W dniu 23 lipca 2015 r. CHMP sporządził także listę pytań, odpowiedzi na które udzieli podmiot odpowiedzialny.

Po rozpatrzeniu wszystkich danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny CHMP stwierdził, że nie stwierdzono wyraźnego ryzyka dotyczącego bezpieczeństwa ani ryzyka dla pacjentów związanego z zanieczyszczeniem gąbki ACS cząstkami stałymi. CHMP zauważył jednak również, że pomimo braku ryzyka dla pacjentów gąbka nie powinna zawierać żadnych innych niepożądanych elementów/zanieczyszczeń, i podmiot odpowiedzialny musi podjąć działania mające na celu ich usunięcie i zachowanie zgodności z wymogami prawnymi.

Zwrócono uwagę, że dostępne są alternatywne metody leczenia, w tym wykorzystanie autogennych przeszczepów kostnych, które zazwyczaj są pobierane z grzebienia biodrowego. W UE nie są dostępne żadne inne białka morfogenetyczne (takie jak produkt InductOs), ale substancje znane jako wypełniacze przeszczepu pozwalają zmniejszyć wymaganą ilość przeszczepu kostnego (choć nie mogą całkowicie go zastąpić). Dostępnych jest kilka takich produktów pochodzących z ludzkich tkanek dawcy oraz ceramicznych.

W leczeniu złamań kości piszczelowej alternatywą dla stosowania produktu InductOs jest stabilizacja rozwiercanym gwoździem plus stabilizacja nierozwiercanym gwoździem. Standardowe leczenie w UE polega na interwencji chirurgicznej z użyciem rozwiercanego lub nierozwiercanego gwoźdźcia śródszpikowego ze śrubami blokującymi.

Biorąc pod uwagę wyniki oceny, CHMP uznał, że jakość produktu InductOs nie może zostać obecnie potwierdzona z uwagi na brak zgodności gąbki ACS z wytycznymi GMP, udokumentowany w dniu 23 lipca 2015 r. Dlatego nie można obecnie potwierdzić przewagi korzyści nad ryzykiem.

W związku z powyższym i biorąc pod uwagę brak alternatywnych autoryzowanych miejsc produkcji gąbki ACS dla produktu InductOs:

- CHMP uznał, że dostępne obecnie dane i dokumenty, dostarczone zgodnie z art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, nie są poprawne;
- CHMP uznał, że brak zgodności z wytycznymi GMP miejsca produkcji chłonnej gąbki kolagenowej wchodzącej w skład produktu leczniczego wyklucza obecnie możliwość ustalenia stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu InductOs;

W rezultacie CHMP zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu InductOs zgodnie z art. 116 akapit drugi przywołanej dyrektywy.

CHMP uznał także, że nie zaleca się wycofania produktu z rynku, ponieważ produkt obecnie dostępny na rynku został dopuszczony na podstawie ważnego certyfikatu zgodności z wytycznymi GMP w styczniu 2015 r. Po wydaniu certyfikatu braku zgodności z wytycznymi GMP żadne kolejne produkty nie zostały dopuszczone do obrotu, a najnowsze informacje dotyczące zapasów produktu wskazują, że produkt InductOs będzie dostępny do końca grudnia 2015 r.

Opinia CHMP

Zważywszy, że

- placówka firmy Integra LifeSciences Corporation nie spełnia wymogów dotyczących zgodności z wytycznymi GMP w UE w odniesieniu do produkcji chłonnej gąbki kolagenowej (ACS) wchodzącej w skład produktu leczniczego InductOs;
- nie ma alternatywnego autoryzowanego miejsca produkcji zamieszczonego w dokumentacji dopuszczenia produktu do obrotu;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny w czasie trwania procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

W rezultacie Komitet stwierdził, że

- dane i dokumenty, o których mowa w art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, są nieprawidłowe;
- brak zgodności z wytycznymi GMP miejsca produkcji chłonnej gąbki kolagenowej uniemożliwia określenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu InductOs;

CHMP jest więc zdania, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu InductOs powinno zostać zawieszono zgodnie z art. 116 akapit drugi przywołanej dyrektywy.

W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny musi posiadać ważne oświadczenie zgodności z wytycznymi GMP dla producenta ACS, spełniające wymogi określone w art. 46 dyrektywy 2001/83/WE.