

Príloha I
Vedecké závery

Vedecké závery

InductOs je implantačná súprava, ktorá bola centrálné povolená v roku 2002 na jednoúrovňovú lumbálnu medzitelovú spinálnu fúziu ako náhrada za autológny kostný štep u dospelých pacientov s degeneratívnou chorobou medzistavcových platničiek, ktorí podstúpili aspoň 6-mesačnú neoperačnú liečbu tohto ochorenia. InductOs je indikovaný aj na liečbu akútnych zlomenín píšťaly u dospelých pacientov ako doplnok k štandardnej starostlivosti, ktorý využíva redukciu otvorenej zlomeniny a intramedulárnu fixáciu nerozšíreným klincom.

Súprava sa skladá z prášku obsahujúceho účinnú látku dibotermín alfa, z rozpúšťadla a matrice (absorbovateľnej kolagénovej hubky, ACS). Toto sa má aplikovať na hubku, ktorá sa potom implantuje do tela pacientov. ACS bola klasifikovaná ako pomocná látka lieku InductOs. Ako taká sa následne kontroluje, či vyhovuje usmerneniam EÚ pre GMP.

Holandsko a Španielsko uskutočnili naposledy v apríli 2015 inšpekciu spoločnosti Integra LifeSciences Corporation (ILS), výrobcu ACS, ktorá sa nachádza v tretej krajine (t. j. USA), pričom sa zistilo, že nie sú dodržané právne požiadavky a/alebo zásady a usmernenia GMP podľa právnych predpisov Únie.

Hlavnou výhradou bola možná kontaminácia časticami.

Počas predchádzajúcej inšpekcie (v januári 2014) už bolo identifikovaných niekoľko závažných nedostatkov. Rozhodlo sa, že po jednom roku sa uskutoční opätovná inšpekcia na posúdenie pokroku v odstraňovaní závažných nedostatkov. V tom čase bol na základe plánu nápravných opatrení vydaný obmedzený certifikát GMP platný do januára 2015. Ako už bolo uvedené, pri inšpekcii v apríli 2015 sa zistilo, že plán nápravných opatrení nie je úspešný, kontaminácia ACS časticami nie je pod kontrolou a systém kvality sa nezameriava na nepretržité zlepšovanie.

Holandsko následne vydalo návrh vyhlásenia o nedodržaní zásad GMP pre tohto výrobcu, ktorý je jediným existujúcim výrobcom.

Bolo vydané konečné vyhlásenie o nedodržaní zásad GMP, ktoré Holandsko (IGZ) uviedlo 23. júla 2015 v databáze Spoločenstva v súlade s článkom 111 ods. 7 smernice 2001/83/ES. Toto opatrenie stanovilo, že v EÚ nemôžu byť vyrobené ani uvoľnené žiadne nové šarže lieku InductOs. Nedostatok v ponuke sa očakával od novembra 2015.

Európska komisia dňa 23. júla 2015 iniciovala konanie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vzhľadom na uvedené výhrady a ich vplyv na stanovenie pomeru prínosu a rizika lieku InductOs, aby sa rozhodlo, či sa má príslušné povolenie na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Dňa 23. júla výbor CHMP preskúmal potrebu prijať predbežné opatrenia, ktoré mali byť ihneď zavedené, najmä stiahnutie z trhu a/alebo pozastavenie povolenia na uvedenie na trh, ktoré požadovala EK.

Výbor CHMP uviedol, že na základe inšpekcie v apríli 2015 neboli podľa odporúčania inšpektorov uvoľnené v EÚ žiadne šarže lieku InductOs. Posledná šarža bola na trh v EÚ uvoľnená v januári 2015, teda pred uvedenou inšpekciou.

Pokiaľ ide o verejné zdravie, nič nenaznačovalo riziká pre pacientov súvisiace so zisteniami inšpekcie. Vzhľadom na túto skutočnosť a tiež vzhľadom na hodnotenie poslednej správy PSUR pre liek InductOs z apríla 2015, z ktorej nevyplývajú žiadne signály v tomto zmysle, výbor CHMP dospel k názoru, že nie je potrebné prijať predbežné opatrenia pre InductOs.

Zdravotníckym pracovníkom, ktorí InductOs používajú, bolo odporučené, aby dodržiavali pokyny uvedené v informáciách o lieku, tak ako zvyčajne, a bola prijatá a schválená priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC), ktorú mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh distribuovať 12. augusta.

Dňa 23. júla 2015 výbor CHMP okrem toho prijal zoznam otázok, na ktoré mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh odpovedať.

Výbor CHMP vzal na vedomie všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pričom usudzuje, že nebola identifikovaná žiadna zjavná výhrada v súvislosti s bezpečnosťou a zdá sa, že pacientom nehrozí riziko súvisiace s kontamináciou ACS časticami. Výbor CHMP však tiež uviedol, že hoci zistenia nemusia predstavovať riziko pre pacientov, hubka nemá obsahovať žiadne iné nežiaduce komponenty/kontaminanty a držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí vyvinúť úsilie na ich odstránenie a splniť právne povinnosti.

Bolo uvedené, že k dispozícii sú alternatívne terapie vrátane použitia autológnych kostných štepov, ktoré sa zvyčajne získavajú z bedrového hrebeňa. V EÚ nie sú k dispozícii žiadne iné morfogenetické proteíny (ako je InductOs), ale látky známe ako štepové extendery znižujú potrebné množstvo kostného štepu (štepy však nenahrádzajú úplne). K dispozícii je niekoľko takýchto produktov, ktoré sú odvodené z tkaniva ľudského darcu a z keramiky.

Na liečbu zlomenín píšťaľ je alternatívnou možnosťou namiesto lieku InductOs fixácia rozšíreným klincom a fixácia nerozšíreným klincom. Štandardná starostlivosť v EÚ pozostáva z chirurgického zákroku využívajúceho rozšírené alebo nerozšírené intramedulárne klynce a zaisťovacie skrutky.

Vzhľadom na zistenia výbor CHMP usúdil, že kvalita lieku InductOs nemôže byť v súčasnosti zabezpečená na základe vyhlásenia o nedodržaní zásad GMP v súvislosti s ACS, ktoré bolo vydané 23. júla 2015. V súčasnosti sa preto nemôže potvrdiť pozitívny pomer prínosu a rizika.

Na základe uvedeného a vzhľadom na to, že pre ACS, súčasť lieku InductOs, nie je schválené žiadne iné výrobné miesto:

- výbor CHMP usudzuje, že v súčasnosti sú určité údaje a dokumenty požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES nesprávne,

- výbor CHMP usudzuje, že nedodržanie zásad GMP na výrobnom mieste absorbovateľnej kolagénovej hubky, súčasti lieku, vylučuje v súčasnosti potvrdenie pomeru prínosu a rizika lieku InductOs,

výbor CHMP preto odporúča pozastaviť povolenie na uvedenie na trh pre liek InductOs v súlade s druhým odsekom článku 116 uvedenej smernice.

Výbor berie tiež na vedomie, že nebolo odporúčané stiahnuť z trhu žiadny liek, keďže súčasný liek na trhu bol uvoľnený na základe platného certifikátu o GMP, ktorý bol vydaný v januári 2015. Po vydaní certifikátu o nedodržaní zásad GMP nebol uvoľnený žiadny ďalší liek a z najnovších informácií o zásobách vyplýva, že InductOs bude k dispozícii až do konca decembra 2015.

Stanovisko výboru CHMP

Kedže

- na výrobnom mieste spoločnosti Integra LifeSciences Corporation nie sú dodržané zásady EÚ pre GMP pri výrobe absorbovateľnej kolagénovej hubky (ACS), súčasti lieku InductOs,
- v dokumentácii pre povolenie na uvedenie lieku na trh sa neuvádza žiadne iné schválené výrobné miesto,
- výbor počas konania podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 preskúmal všetky dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh,

výbor v dôsledku toho dospel k záveru, že

- určité údaje a dokumenty požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES sú nesprávne,
- nedodržanie zásad GMP na výrobnom mieste absorbovateľnej kolagénovej hubky vylučuje potvrdenie pomeru prínosu a rizika lieku InductOs,

výbor CHMP preto dospel k názoru, že povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre liek InductOs má byť pozastavené v súlade s druhým odsekom článku 116 uvedenej smernice.

Na zrušenie pozastavenia musí mať držiteľ (držitelia) povolenia (povolení) na uvedenie na trh platné vyhlásenie pre výrobcu ACS o dodržaní zásad GMP, aby boli splnené požiadavky uvedené v článku 46 smernice 2001/83/ES.