

Bilaga I
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

InductOs är en beredningssats för implantat, och är centralt godkänt sedan 2002 för fusionsoperation i ländryggen på en disknivå som ersättning för autologt bentransplantat hos vuxna med degenerativ disksjukdom vilka har genomgått minst 6 månaders icke-kirurgisk behandling för detta tillstånd.

InductOs är även avsett för behandling av akuta tibiafrakturer hos vuxna, som ett tillägg till standardbehandling i form av öppen reposition och märgspikning med icke förborrad märgkanal.

Satsen består av ett pulver som innehåller den aktiva substansen diboterminalfa, en vätska och en matrix (absorberbar kollagen svamp). Detta måste appliceras på svampen som därefter implanteras i patienterna. Absorberbar kollagen svamp har klassificerats som ett hjälpämne i InductOs. Det inspekteras därför som sådant enligt EU-GMP-riktlinjer.

Tillverkaren av absorberbar kollagen svamp, Integra LifeSciences Corporation (ILS), med säte i ett tredjeland (USA), inspekterades senast i april 2015 av Nederländerna och Spanien, då den inte befanns uppfylla unionsrättens rättsliga krav och/eller principer och riktlinjer för god tillverkningssed (GMP).

Den främsta identifierade betänkligheten gällde potentialen för partikelförorening.

Redan under den föregående inspektionen (januari 2014) fastställdes ett antal större brister. Det beslutades att en ny inspektion skulle utföras efter ett år för att bedöma framstegen inom elimineringen av större brister. Vid denna tid, och efter en plan för korrigeringsåtgärder, utfärdades ett begränsat intyg om god tillverkningssed som gällde fram till januari 2015. Som tidigare nämnts fann man vid inspektionen i april 2015 att planen för korrigeringsåtgärder misslyckats och att föroreningen av absorberbar kollagen svamp med partiklar inte var under kontroll samt att kvalitetssystemet inte siktade på ständig förbättring.

Följaktligen utfärdade Nederländerna ett utkast avseende bristen på förenlighet (non-compliance) med god tillverkningssed för denna enda befintliga tillverkare.

Det slutliga yttrandet avseende bristande förenlighet utfärdades och infördes i gemenskapsdatabasen av Nederländerna (IGZ) i enlighet med artikel 111.7 i direktiv 2001/83/EG den 23 juli 2015. Genom denna åtgärd avgjordes att inga nya tillverkningssatser av InductOs får produceras eller frisläppas inom EU. En försörjningsbrist förväntades från och med november 2015.

Den 23 juli 2015 inledde EG ett förfarande enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 avseende dessa betänkligheter och deras påverkan på nytta-riskförhållandet för InductOs samt för att besluta huruvida det relevanta godkännandet för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Den 23 juli övervägde CHMP huruvida tillfälliga åtgärder omedelbart borde vidtas, i synnerhet indragning från marknaden och/eller tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning, i enlighet med EG:s begäran.

Efter en inspektion i april 2015 konstaterade CHMP att inga tillverkningssatser av InductOs hade frisläppts inom EU helt i enlighet med inspektörernas rekommendation. Den senaste tillverkningsatsen frisläpptes på EU-marknaden i januari 2015, alltså före denna inspektion.

Ur ett folkhälsoperspektiv fanns det inga tecken på risker för patienterna som är kopplade till inspektionsfynden. Därför och med beaktande av bedömningen av den senaste periodiska säkerhetsrapporten för InductOs från april 2015 som inte visade några signaler i detta hänseende fann CHMP att inga tillfälliga åtgärder behöver vidtas för InductOs.

Vårdpersonal som använder InductOs fick rådet att som vanligt följa anvisningarna i produktinformationen. Ett brev till hälso- och sjukvården (DHPC) antogs och skickades ut av innehavaren av godkännande för försäljning den 12 augusti.

Den 23 juli 2015 antog CHMP dessutom en frågelista som innehavaren av godkännande för försäljning skulle besvara.

Efter att ha beaktat alla uppgifter från innehavaren av godkännande för försäljning finner CHMP att det varken finns någon tydligt fastställd säkerhetsrisk eller verkar finnas någon risk för patienter i samband med partikelförening av absorberbar kollagen svamp. CHMP noterade dock att även om fynden kanske inte innebär en risk för patienterna, får inte svampen innehålla andra oönskade komponenter/föreningar. Innehavaren av godkännande för försäljning måste se till att avlägsna dessa och följa de rättsliga förpliktelserna.

Det konstaterades att det finns alternativa behandlingar, däribland användning av autologa bentransplantat, som normalt tas från höftbenskammen. Det finns inga andra "morfo-genetiska proteiner" (som InductOs) i EU, men ämnen som kallas "transplantatförlängare" ("graft extenders") minskar mängden bentransplantat som behövs (men ersätter inte helt transplantaten). Flera sådana produkter finns tillgängliga, båda tillverkade av mänsklig donatorvävnad och av keramik.

För behandling av tibiafrakturer är fixering med en märgborrad spik istället för InductOs plus spikfixering utan märgborring ett alternativ. Standardbehandling inom EU består av kirurgiska ingrepp med hjälp av märgborrad eller icke märgborrad spikning med låsskruvar.

Med tanke på fynden fann CHMP att kvaliteten på InductOs just nu inte kan garanteras genom den bristande förenlighet med god tillverknings-sed som utfärdades för den absorberbara kollagena svampen den 23 juli 2015. Av denna anledning kan just nu inte ett positivt nytta-riskförhållande bekräftas.

På grundval av detta och eftersom InductOs saknar alternativ godkänd tillverkningsplats för absorberbar kollagen svamp finner CHMP

- att uppgifterna och dokumenten enligt artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG för tillfället är felaktiga, och
- att bristen på förenlighet med god tillverknings-sed på tillverkningsplatsen för den absorberbara kollagena svampen, som utgör del av läkemedelsprodukten, gör att nytta-riskförhållandet för InductOs för tillfället inte kan bekräftas.

CHMP rekommenderar därför att godkännandet för försäljning av InductOs tillfälligt upphävs i enlighet med artikel 116, andra stycket i nämnda direktiv.

CHMP finner även att ingen produkt bör återkallas från marknaden, eftersom den produkt som finns på marknaden frisläpptes med ett giltigt intyg om god tillverknings-sed i januari 2015. Ingen ytterligare produkt frisläpptes efter utfärdandet av intyget om förenlighet med god tillverknings-sed och enligt den senaste lagerinformationen kommer InductOs att finnas tillgängligt fram till slutet av december 2015.

CHMP:s yttrande

CHMP drar slutsatsen att godkännandet/godkännandena för försäljning av InductOs bör tillfälligt upphävas i enlighet med artikel 116, andra stycket i nämnda direktiv.

Skälen är följande:

- Tillverkningsplatsen Integra LifeSciences Corporation är inte förenlig med EU:s lagstiftning för god tillverknings-sed för tillverkning av den absorberbara kollagena svampen, som utgör del av läkemedelsprodukten InductOs.
- Det finns ingen godkänd alternativ tillverkningsplats i handlingarna till godkännandet för försäljning av InductOs.

- Kommittén granskade alla tillgängliga uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning under förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

Kommittén drog därför slutsatsen att

- uppgifterna och dokumenten enligt artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG är felaktiga,
- bristen på förenlighet med god tillverkningssed på tillverkningsplatsen för den absorberbara kollagena svampen gör att nytta-riskförhållandet för InductOs inte kan bekräftas.

För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra ska innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning inneha ett giltigt uttalande om förenlighet med god tillverkningssed för tillverkaren av den absorberbara kollagena svampen, som uppfyller kraven i artikel 46 i direktiv 2001/83/EG.