

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas**

## **Conclusiones científicas**

La uroquinasa es una serina proteasa que cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina, con las propiedades fibrinolíticas y trombolíticas resultantes. La uroquinasa se utiliza para la lisis de coágulos de sangre en las siguientes situaciones: catéteres y cánulas intravasculares trombosados; trombosis venosa profunda proximal aguda extensa; embolia pulmonar masiva aguda y arteriopatía oclusiva periférica aguda con isquemia que amenaza la extremidad.

Se considera que la uroquinasa tiene un uso consolidado en las indicaciones anteriores en la Unión Europea, y el 29 de septiembre de 2006, a Syner-Kinase se le concedió una autorización de comercialización en el Reino Unido de conformidad con el artículo 10, letra a), de la Directiva 2001/83/CE. En enero de 2018, Syner-Medica Ltd presentó una solicitud de reconocimiento mutuo para Syner-cinasa 10 000 UI, 25 000 UI, 100 000 UI, 250 000 UI y 500 000 UI polvo para solución inyectable y para perfusión en Francia, Alemania, España y los Países Bajos, con el Reino Unido como Estado miembro de referencia (EMR).

El procedimiento de reconocimiento mutuo se cerró el día 90, y los cuatro Estados miembros afectados plantearon un posible riesgo grave para la salud pública (PSRPH, por sus siglas en inglés) en relación con la falta de datos de extrapolación entre el producto solicitado y el producto descrito en la bibliografía que se utilizó para demostrar la relación beneficio/riesgo de Syner-Kinase, la seguridad frente a agentes adventicios en lo que respecta a la eliminación de virus y priones y la falta de calidad adecuada en la validación del proceso de la uroquinasa semipurificada y el periodo de validez de las columnas usadas para la purificación de la uroquinasa. Por tanto, el CMD(h) puso en marcha un procedimiento de arbitraje, pero el día 60 del procedimiento, las cuestiones sobre PSRPH seguían sin resolverse. Por consiguiente, el Reino Unido inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE.

Como parte de este procedimiento, el CHMP pidió al solicitante que justificara que los datos disponibles sobre Syner-Kinase, incluida su comparación con los productos de uroquinasa mencionados en la bibliografía, eran suficientes para respaldar su favorable relación beneficio/riesgo en las indicaciones propuestas. El CHMP pidió también al TAC/solicitante que proporcionara más información que respaldase la capacidad del proceso para eliminar virus y priones y que justificara la adecuación de los procedimientos para respaldar la idoneidad de la eliminación de virus y priones, incluida la reducción de la infecciosidad por encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET). Por último, el CHMP pidió al TAC/solicitante que proporcionara más información para demostrar que las fases de fabricación de la uroquinasa semipurificada se habían validado satisfactoriamente y también que la estrategia de control del periodo de validez de las columnas durante la fabricación del principio activo era adecuada. Además, se exigió la confirmación de que la uroquinasa semipurificada se fabricase de conformidad con las prácticas correctas de fabricación.

## **Resumen general de la evaluación científica del CHMP**

El TAC/solicitante ha presentado datos pertinentes que justifican la extrapolación de los datos disponibles en la bibliografía sobre los beneficios y riesgos de la uroquinasa en las indicaciones solicitadas. El TAC/solicitante ha presentado nuevos estudios comparativos del principio activo de Syner-Kinase con los principios activos de los productos con uroquinasa utilizados en los estudios publicados citados en la bibliografía de la solicitud, así como datos que demuestran la homogeneidad del producto con el paso del tiempo a pesar de los cambios introducidos en el producto durante su ciclo de vida.

Basándose en los datos aportados, se considera que la comparabilidad de Syner-Kinase y los productos con uroquinasa utilizados en los estudios publicados citados en la bibliografía de la solicitud ha quedado suficientemente demostrada.

El TAC/solicitante ha demostrado satisfactoriamente que las fases de eliminación/inactivación de virus están debidamente controladas y proporcionará a las autoridades nacionales competentes los informes finales de los estudios de eliminación de virus y EET, así como el análisis actualizado de valoración de riesgos antes del 31 de mayo de 2019.

Por último, se han aportado pruebas de que la fabricación de uroquinasa semipurificada está debidamente validada y controlada y cumple las prácticas correctas de fabricación, por lo que se consideran resueltas todas las cuestiones relativas a la calidad y fabricación de Syner-Kinase.

En consecuencia, el CHMP consideró que la relación beneficio/riesgo de Syner-Kinase es favorable.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE;
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el TAC/solicitante en relación con las objeciones planteadas como un posible riesgo grave para la salud pública.
- El Comité concluyó que Syner-Kinase es comparable a los productos con uroquinasa mencionados en la bibliografía publicada y que los datos disponibles son suficientes para respaldar su uso propuesto.
- El Comité concluyó que el proceso de purificación del principio activo es adecuado para eliminar posibles impurezas virales y priónicas.
- El Comité concluyó que la fabricación de la uroquinasa semipurificada está debidamente validada y controlada, y que se ha garantizado que este producto intermedio se fabrica en un centro que cumple los principios y las directrices de las prácticas correctas de fabricación (GMP).

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio/riesgo de Syner-Kinase y denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP.

Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.