

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## **Tudományos következtetések**

Az urokináz egy szerin-proteáz, amely a plazminogén átalakulását katalizálja plazminná, ebből eredően fibrinolitikus és trombolitikus jellemzőkkel rendelkezik. Az urokinázt a következő állapotoknál alkalmazzák a vérrögök feloldására: thrombotizált intravasculáris katéterek és kanülök; kiterjedt akut proximális mélyvénás thrombosis; akut masszív tüdőembólia és akut occlusiv perifériás artériás betegség végtagot veszélyeztető ischémiával.

Az urokináz alkalmazása jól megalapozott a fenti javallatokban az Európai Unióban, és 2006. szeptember 29-én a Syner-Kinase a 2001/83/EK irányelv 10. cikke (a) bekezdése alapján forgalombahozatali engedélyt kapott az Egyesült Királyságban. 2018 januárjában a Syner-Medica Ltd kölcsönös elismerési eljárás keretében kérelmet nyújtott be a Syner-Kinase 10 000 NE, 25 000 NE, 100 000 NE, 250 000 NE és 500 000 NE oldatos injekcióhoz és infúzióhoz való porra vonatkozóan Franciaországban, Németországban, Spanyolországban és Hollandiában, amelyben az Egyesült Királyság szerepelt referencia-tagállamként.

A kölcsönös elismerési eljárást a 90. napon lezárták, mivel a négy érintett tagállam potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat lehetőségét vetette fel azzal kapcsolatban, hogy hiányoznak az áthidaló adatok a kérelemben szereplő készítmény és a szakirodalomban leírt azon készítmény(ek) között, amelyeket a Syner-Kinase előny-kockázat profiljának alátámasztására használtak fel, valamint a vírus- és prioneltávolítás tekintetében az idegen ágensekkel szembeni biztonságosság, a részlegesen tisztított urokináz előállítás validálásának hiányzó megfelelő minősége és az urokináz tisztításához használt oszlopok élettartama kapcsán. Ezért a CMDh előtti betérjesztésre került sor, azonban az eljárás 60. napján a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat problémája még megoldatlan volt. Az Egyesült Királyság ennek következtében a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztési eljárást indított.

Ezen eljárás részeként a CHMP felkérte a kérelmezőt, hogy igazolja, hogy a Syner-Kinase-ra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok, beleértve a szakirodalomban említett urokináz készítményekkel való összehasonlítását, megfelelőek a pozitív előny-kockázat profil alátámasztására a javasolt indikációkban. A CHMP továbbá felkérte a forgalombahozatali engedély jogosultját/kérelmezőt, hogy nyújtson be további adatokat, amelyek alátámasztják az eljárás vírus- és prioneltávolítás kapacitását és igazolják a vírus- és prioneltávolítás megfelelőségét, beleértve az átvihető szivacsos agyvelőgyulladás (TSE) fertőzőképesség csökkenését. Végül a CHMP felkérte a forgalombahozatali engedély jogosultját/kérelmezőt, hogy nyújtson be további adatokat annak igazolására, hogy a részlegesen tisztított urokináz gyártási lépéseit kellőképpen validálták, továbbá, hogy a hatóanyag gyártása során az oszlop élettartamára vonatkozó szabályzási stratégia megfelelő. Továbbá megerősítésre volt szükség, hogy a részlegesen tisztított urokinázt a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően állítják elő.

### **A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése**

A forgalombahozatali engedély jogosultja/kérelmező releváns adatokat nyújtott be, hogy igazolják a szakirodalomban rendelkezésre álló adatok extrapolációját az urokináz előnyeire és kockázataira a kérelmezett javallatokban. A forgalombahozatali engedély jogosultja/kérelmező további összehasonlító vizsgálatokat nyújtott be a Syner-Kinase hatóanyagával és a kérelemben idézett szakirodalmi vizsgálatokban alkalmazott urokináz készítmények hatóanyagaival, valamint olyan adatokat, amelyek igazolják a készítmény időbeni konzisztenciáját az életsiklus során a készítménynél végrehajtott módosítások ellenére.

A benyújtott adatok alapján úgy vélték, hogy a Syner-Kinase és a kérelemben hivatkozott szakirodalmi tanulmányokban alkalmazott urokináz készítmények összehasonlíthatósága kellőképpen igazolt.

A forgalombahozatali engedély jogosultja/kérelmező kellően igazolta, hogy a víruseltávolító/inaktivációs lépéseket megfelelően szabályozzák és 2019. május 31-ig be fogja nyújtani a vírus és TSE eltávolítási vizsgálatok végleges jelentéseit, valamint a frissített kockázatértékelési elemzéseket a megfelelő nemzeti illetékes hatóságokhoz.

Végül bizonyítékokat nyújtottak be azzal kapcsolatban, hogy a részlegesen tisztított urokináz gyártása megfelelően validált és szabályozott, megfelel a helyes gyártási gyakorlatnak és a Syner-Kinase minőségével és gyártásával kapcsolatosan felvetett aggályok megoldódtak.

Ennek következtében a CHMP megállapította, hogy a Syner-Kinase előny-kockázat profilja kedvező.

#### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokkal kapcsolatban a forgalombahozatali engedély jogosultja/kérelmező által benyújtott adatok összességét.
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a Syner-Kinase összehasonlítható a publikált szakirodalomban említett urokináz készítményekkel és a rendelkezésre álló adatok megfelelőek a készítmény javasolt alkalmazásának alátámasztására.
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a hatóanyag tisztítási folyamata megfelelő a vírus és prion szennyezőanyagok eltávolítására.
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a részlegesen tisztított urokináz előállítására kellően validált és szabályozott, valamint biztosítékot nyújtottak be arra vonatkozóan, hogy ezt a közbenső terméket olyan helyszínen gyártják, amely megfelel a helyes gyártási gyakorlat elveinek és útmutatásainak.

Ennek következtében a bizottság a Syner-Kinase és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ennél fogva javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását.

A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.