

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Urokinase is een serineprotease die de omzetting van plasminogeen in plasmine katalyseert, wat leidt tot fibrinolytische en trombolytische eigenschappen. Urokinase wordt gebruikt voor de lysis van bloedstolsels voor de volgende indicaties: getromboseerde intravasculaire katheters en canules; uitgebreide acute proximale diepe veneuze trombose; acute zware longembolie en acute perifere arteriële occlusieve ziekte met ledemaatbedreigende ischemie.

Het gebruik van urokinase in de Europese Unie bij de bovengenoemde indicaties wordt beschouwd als wel gevestigd en op 29 september 2006 werd in het Verenigd Koninkrijk een vergunning voor het in de handel brengen van Syner-Kinase verleend krachtens artikel 10, onder a), van Richtlijn 2001/83/EG. In januari 2018 diende Syner-Medica Ltd in Duitsland, Frankrijk, Nederland en Spanje een aanvraag voor wederzijdse erkenning in voor Syner-Kinase 10 000 IE, 25 000 IE, 100 000 IE, 250 000 IE en 500 000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie, met het Verenigd Koninkrijk als rapporterende lidstaat.

De procedure van wederzijdse erkenning werd afgesloten op dag 90, waarbij de vier betrokken lidstaten wezen op een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid in verband met het gebrek aan gegevens die een brug moeten vormen tussen het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend en het middel dat of de middelen die worden beschreven in de literatuur die werd gebruikt om de baten-risicoverhouding van Syner-Kinase aan te tonen, de veiligheid van vreemd materiaal met betrekking tot de klaring van virussen en prionen, en de ontoereikende kwaliteit van de procesvalidatie van de semi-gezuiverde urokinase en de levensduur van kolommen die worden gebruikt voor de zuivering van urokinase. Er werd derhalve een verwijzing in gang gezet bij de CMD(h) maar op dag 60 van de procedure waren de kwesties met betrekking tot het potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid nog steeds niet opgelost. Daarom heeft het Verenigd Koninkrijk een verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet.

In het kader van deze procedure heeft het CHMP de aanvrager verzocht te onderbouwen dat de beschikbare gegevens over Syner-Kinase, waaronder de vergelijking met de in de literatuur genoemde middelen die urokinase bevatten, toereikend zijn om de positieve baten-risicoverhouding van het middel voor de voorgestelde indicaties te ondersteunen. Het CHMP verzocht de vergunninghouder/aanvrager ook om verdere informatie te verstrekken ter bevestiging van het vermogen van het proces om virussen en prionen te klaren en ter onderbouwing van de toereikendheid van de procedures om de geschiktheid van de klaring van virussen en prionen te ondersteunen, waaronder het verminderen van de besmettelijkheid van overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE). Tot slot verzocht het CHMP de vergunninghouder/aanvrager om verdere informatie te verstrekken om aan te tonen dat de productiestappen voor semi-gezuiverde urokinase op bevredigende wijze zijn gevalideerd en ook dat de strategie om de levensduur van de kolom tijdens de productie van het werkzame farmaceutische bestanddeel te controleren, geschikt is. Verder diende te worden bevestigd dat de semi-gezuiverde urokinase wordt geproduceerd overeenkomstig goede productiepraktijken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De vergunninghouder/aanvrager heeft relevante gegevens verstrekt ter onderbouwing van de extrapolatie van de in de literatuur beschikbare gegevens over het voordeel en de risico's van urokinase voor de indicaties waarvoor de aanvraag werd ingediend. De vergunninghouder/aanvrager verstreekte verdere vergelijkende onderzoeken waarin de werkzame stof in Syner-Kinase werd vergeleken met de werkzame stoffen in de urokinasemiddelen die in de studies van de in de aanvraag genoemde literatuur werden gebruikt, alsook gegevens die aantonen dat het middel na verloop van tijd consistent is ondanks de wijzigingen die tijdens de levenscyclus van het middel aan het middel werden aangebracht.

Op basis van de overgelegde gegevens wordt geoordeeld dat de vergelijkbaarheid van Syner-Kinase en de urokinasemiddelen die in de studies van de in de aanvraag genoemde literatuur werden gebruikt, voldoende is aangetoond.

De vergunninghouder/aanvrager heeft met succes aangetoond dat de stappen voor de virusklaring/-inactivatie op passende wijze worden gecontroleerd, en zal de definitieve rapporten van de onderzoeken naar virus- en TSE-klaring en de bijgewerkte risicobeoordelingsanalyse uiterlijk op 31 mei 2019 bij de betrokken nationale bevoegde autoriteiten indienen.

Tot slot werd bewijs overgelegd dat de productie van semi-gezuiverde urokinase voldoende gevalideerd en gecontroleerd wordt en plaatsvindt overeenkomstig goede productiepraktijken, en worden alle knelpunten met betrekking tot de kwaliteit en productie van Syner-Kinase geacht te zijn opgelost.

Het CHMP was derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van Syner-Kinase gunstig is.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld;
- het CHMP heeft het geheel van door de vergunninghouder/aanvrager ingediende gegevens beoordeeld in het kader van de aangevoerde bezwaren in verband met een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid;
- het CHMP concludeerde dat Syner-Kinase vergelijkbaar is met de in de gepubliceerde literatuur genoemde urokinasemiddelen en dat de beschikbare gegevens toereikend zijn om het voorgestelde gebruik ervan te ondersteunen;
- het CHMP concludeerde dat het zuiveringsproces van de werkzame stof geschikt is voor de klaring van mogelijke onzuiverheden in verband met virussen en prionen;
- het CHMP concludeerde dat de productie van de semi-gezuiverde urokinase voldoende gevalideerd en gecontroleerd wordt en dat voldoende garantie wordt geboden dat dit tussenproduct wordt geproduceerd op een locatie die voldoet aan de beginselen en richtsnoeren inzake goede productiepraktijken;

is het CHMP derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Syner-Kinase en verwante namen gunstig is en adviseert het daarom de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de in bijlage I bij het CHMP-advies genoemde geneesmiddelen te verlenen.

De productinformatie blijft zoals de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.