

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Quixil

Podkladové informace

Quixil je fibrinové tkáňové lepidlo druhé generace obsahující dvě složky, lidský fibrinogen a lidský trombin. Přípravek byl schválen postupem vzájemného uznávání, přičemž referenčním členským státem bylo Spojené království.

Fibrinogenová složka přípravku Quixil obsahuje také kyselinu tranexamovou. Přípravek Quixil je indikován jako podpůrná léčba v chirurgii ke zlepšení hemostázy, jestliže standardní chirurgické techniky nestačí. Přípravek Quixil může být na tkáň buď nakapán, nebo nastříkán ve spreji ve formě krátkých stříků. Jestliže je potřeba aplikovat sprej, je nutné použít regulátor tlaku se stlačeným CO₂ nebo stlačeným vzduchem.

Od roku 2008 do května 2012 byly po aplikaci přípravku Quixil ve formě spreje hlášeny čtyři případy život ohrožující vzduchové embolie (z nichž jeden měl fatální následek, aniž by byl podán vlastní přípravek). Ve stejném období byly hlášeny 4 případy (z nichž dva měly fatální následek) po aplikaci přípravku Evicel ve formě spreje, fibrinového tkáňového lepidla druhé generace schváleného centralizovaným postupem v roce 2008. Trombinová složka přípravku Evicel je totožná s trombinovou složkou přípravku Quixil, ale fibrinogenová složka přípravku Evicel se od přípravku Quixil liší tím, že neobsahuje tranexamovou kyselinu.

I přes opatření směřující ke snížení rizika, která byla u přípravků Quixil a Evicel zavedena od srpna 2010 do začátku roku 2011 a která zahrnují: 1) adresný informační dopis zdravotnickým pracovníkům ohledně změny označení na obalu přípravku, 2) bezpečnostní upozornění pro terén týkající se regulátoru tlaku včetně změny návodu k použití a 3) aktualizované školicí programy pro zákazníky, byly hlášeny dva nové případy vzduchové embolie (a třetí případ byl oznámen během postupu přezkoumání) po použití přípravku Evicel ve formě spreje (jeden případ nekončící smrtí v srpnu 2011 a jeden smrtelný případ v lednu 2012).

Na základě výše zmíněných skutečností zahájila Evropská komise dne 21. května 2012 postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a žádá výbor CHMP, aby vyhodnotil výše zmíněné obavy a jejich vliv na přínosy a rizika přípravku Evicel, aby vydal svoje stanovisko ohledně opatření nezbytných k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku Evicel a aby se vyjádřil, zda by mělo být rozhodnutí o registraci pro tento přípravek zachováno, pozměněno, pozastaveno či staženo. Poté zahájila Agentura pro léčivé přípravky a zdravotnické výrobky Spojeného království dne 24. května 2012 postup podle článku 31 a požádala výbor CHMP, aby provedl stejné hodnocení i u dalších fibrinových tkáňových lepidel dostupných v EU včetně přípravku Quixil.

Vědecká diskuze

Výbor CHMP zhodnotil dostupné informace včetně údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci týkající se účinnosti fibrinových tkáňových lepidel ve spreji. Výbor CHMP rovněž upozornil na to, že zřejmě existují důkazy o nutnosti používání tkáňových lepidel v kombinovaném spreji v situacích, kdy dochází k velkým krevním ztrátám z velké plochy a je ohrožen život pacienta. Výbor CHMP proto došel k závěru, že dostupné důkazy podporují účinnost a použití přípravku Quixil ve schválených indikacích.

Z hlediska bezpečnosti výbor CHMP upozornil na to, že hlavním rizikem fibrinových tkáňových lepidel ve spreji je riziko vzduchové/plynové embolie dané vniknutím vzduchu/plynu do cévního řečiště. Výbor CHMP se proto domnívá, že pro snížení rizika fibrinových tkáňových lepidel ve spreji je základním předpokladem správná aplikace, a zaměřil své hodnocení na identifikaci opatření, která by mohla být nutná a dostatečná pro minimalizaci tohoto rizika.

Výbor CHMP přezkoumal všechny případy plynové embolie hlášené v souvislosti s použitím fibrinových tkáňových lepidel ve spreji. Analýza kazuistik ukázala, že k symptomatické vzduchové/plynové embolii došlo pouze v případech, kdy nebyl dodržen návod k použití. Ve všech ostatních případech nebyl dodržen nejméně jeden platný pokyn o aplikaci přípravku Quixil ve spreji při použití stlačeného plynu:

1. nevhodná vzdálenost od povrchu tkáně,
2. příliš vysoký tlak,
3. použití na otevřené cévy nebo v dutině s bohatým cévním zásobením, např. v kostní dřeni.

V jednom z případů u přípravku Quixil byla vzduchová embolie se smrtelnými následky způsobena použitím stlačeného vzduchu k vysušení plochy rány, i když nebyl použit žádný přípravek. Výbor CHMP poukázal na to, že chirurgové a zaměstnanci chirurgických oddělení by měli být poučeni o vhodném způsobu dosažení co nejsuššího povrchu tkáně (např. přerušovaná komprese, tampony, použití odsávacích zařízení).

V průběhu postupu podle článku 31 výbor CHMP také zaznamenal nový případ plynové embolie hlášený v souvislosti s použitím přípravku Evicel při laserové prostatektomii. Přípravek Evicel byl nastříkán anterolaterálně za použití tlakového regulátoru s dusíkem (N_2) při jedné dvousekundové aplikaci přibližně z 2,5 až 3 centimetrů se sníženým tlakem 8 (osmi) PSI. K tomuto případu došlo během klinické studie a upozorňuje na problémy s aplikací fibrinových tkáňových lepidel ve spreji při endoskopických zákrocích, kdy není vždy možné při aplikaci spreje přesně odhadnout vzdálenosti (např. 4 cm). V důsledku toho může dojít k plynové embolii i při použití sníženého tlaku.

Výbor CHMP poukázal na to, že rozdíl ve složení přípravků Quixil a Evicel se projevuje vyšší viskozitou přípravku Quixil a v důsledku toho je k podání přípravku Quixil ve formě spreje nutno použít větší sílu. Rozmezí tlaku u přípravku Quixil je proto větší (2,0–2,5 baru) než u přípravku Evicel (1,0–1,7 baru). Výbor CHMP poukázal na to, že i přes rozdílné doporučené nastavení regulátoru tlaku mohou systémy pro podání fibrinového tkáňového lepidla ve spreji vytvářet podobnou rychlost proudění plynu. Výbor CHMP dále dospěl k závěru, že neexistují dostatečné důkazy o vyšším riziku vzduchové embolie u přípravku Quixil (v porovnání s přípravkem Evicel) daném odlišným rozmezím tlaku nutným u přípravku Quixil.

V říjnu 2012 bylo na žádost výboru CHMP svoláno ad hoc zasedání poradní skupiny odborníků, na kterém odborníci probírali přínosy fibrinových tkáňových lepidel ve spreji i potenciální opatření pro minimalizaci rizika, zejména rizika vzduchové embolie. Odborníci se shodli, že fibrinová tkáňová lepidla ve spreji jsou doporučena v případě velké krvácející plochy při chirurgickém zákroku, obecně pomalu krvácející, a že nepoužití fibrinových tkáňových lepidel ve spreji by v těchto případech vedlo ke zvýšenému podávání jiných krevních derivátů, což by znamenalo zvýšené riziko komplikací. Odborníci se jednomyslně shodli, že riziko vzduchové embolie nesouvisí se samotným léčivým přípravkem, ale s konstrukcí přístroje a jeho nevhodným použitím v praxi. Byli toho názoru, že namísto vzduchu je třeba z bezpečnostních důvodů používat CO_2 , protože je spojen s významně nižším rizikem plynové embolie díky vysoké rozpustnosti CO_2 v krvi. Navíc by měla konstrukce zařízení obsahovat přesný regulátor tlaku plynu, který se používá spolu s aplikátorem spreje a jehož limit nepřesahuje maximální optimální doporučený tlak. Rovněž doporučili zajistit vhodné vzdělávací materiály a školení pro zdravotnické pracovníky věnované správné aplikaci přípravku (aplikaci spreje z doporučené vzdálenosti a s doporučeným tlakem).

Držitel rozhodnutí o registraci zaslal na žádost výboru CHMP odpovědi, které se týkaly významu a proveditelnosti všech opatření pro minimalizaci rizika, která by měla být zavedena s cílem zlepšit poměr přínosů a rizik aplikací přípravku Quixil ve spreji.

Závěrem lze říci, že po zvážení všech dostupných údajů, odpovědí držitele rozhodnutí o registraci a ad hoc doporučení poradní skupiny výbor CHMP určil a odsouhlasil řadu opatření pro minimalizaci rizika, která musí držitel rozhodnutí o registraci zavést, aby se snížilo riziko vzduchové/plynové

embolie související s použitím fibrinových tkáňových lepidel ve spreji. Držitel rozhodnutí o registraci byl především požádán, aby předložil příslušným vnitrostátním orgánům plán řízení rizik v EU, který zahrnuje bezpečnostní riziko plynové embolie, a aby zajistil všem uživatelům tohoto přípravku ve formě spreje odpovídající vzdělávací materiál o správném používání přípravku a nabídl jim vzdělávací program pokrývající obsah zmíněného vzdělávacího materiálu. Držitel rozhodnutí o registraci by měl dále zajistit, aby všichni uživatelé tohoto přípravku ve formě spreje dostali označení na regulátor tlaku, které informuje o správném tlaku a vzdálenosti při otevřeném chirurgickém výkonu, karty s upozorněním informující o správném tlaku a vzdálenosti při aplikaci spreje při otevřeném chirurgickém výkonu a žlutý štítek umístěný na vzduchovou hadici přístroje s návodem k použití. Konečně, přípravek by měl být aplikován ve formě spreje pouze s použitím stlačeného plynného oxidu uhličitého s použitím regulátoru tlaku, který omezuje maximální tlak na 2,5 baru.

Pokud se týká klinického použití přípravku, byl na základě posledního případu vzduchové embolie hlášeného při endoskopickém zákroku, kde měl chirurg omezenou viditelnost na povrch tkáně, výbor CHMP toho názoru, že by se o použití přípravku Quixil ve spreji mělo uvažovat, pouze pokud je možné přesně odhadnout vzdálenost místa aplikace spreje. Použití přípravku Quixil ve formě spreje při endoskopických výkonech by proto mělo být kontraindikováno. Chirurgové by měli dostat jasné pokyny ohledně doporučené vzdálenosti, tlaku a použitého stlačeného plynu a použití by mělo být omezeno pouze na zkušené chirurgy, kteří byli v používání přípravku Quixil vyškoleni. Je třeba používat vhodná opatření pro dosažení co nejsuššího povrchu tkáně a během aplikace přípravku Quixil ve spreji je třeba monitorovat změny krevního tlaku, pulsu, saturace kyslíkem a CO₂ na konci výdechu z důvodu možné vzduchové nebo plynové embolie. Aby se zajistilo bezpečné a účinné použití přípravku Quixil, zrevidoval výbor CHMP příslušné části informace o přípravku Quixil (viz příloha III). Byly také provedeny menší změny formátování.

Nakonec výbor CHMP schválil adresné informační dopisy zdravotnickým pracovníkům sdělující výsledky současného přezkoumání. Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že dodávání přípravku Quixil do Evropy bylo ukončeno v květnu 2012 a že pouze ve Francii a Itálii je k dispozici velmi malé množství balení přípravku Quixil. Výbor CHMP odsouhlasil rozeslání adresných informačních dopisů pro lékaře všem uživatelům přípravku Quixil ve Francii a Itálii do 30. listopadu 2012.

Poměr přínosů a rizik

Po zvážení všech dostupných údajů, včetně písemných odpovědí i ústního vysvětlení držitele rozhodnutí o registraci a závěrů ad hoc zasedání odborníků, se výbor CHMP shodl, že poměr přínosů a rizik přípravku Quixil jako podpůrné léčby v chirurgii, pro zlepšení hemostázy, kde standardní chirurgické techniky nestačí, je i nadále ve schválených indikacích a za normálních podmínek použití příznivý, za předpokladu, že budou provedeny změny v informacích o přípravku (viz příloha III) spolu s odsouhlasenými opatřeními pro minimalizaci rizika (viz příloha IV) a adresným informačním dopisem zdravotnickým pracovníkům.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor posoudil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u roztoků pro tkáňové lepidlo obsahujících fibrinogen schválených k aplikaci ve spreji, včetně přípravku Quixil;
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v písemné nebo ústní formě a výsledek ad hoc zasedání poradní skupiny odborníků;
- výbor vzal v úvahu všechny případy vzduchové embolie spojené s použitím přípravku Quixil ve formě spreje, které byly hlášeny, a dospěl k názoru, že dosavadní používaná opatření pro minimalizaci rizik byla nedostatečná a nemohla snížit zjištěné riziko vzduchové embolie spojené s použitím přípravku Quixil ve formě spreje;

- výbor CHMP odsouhlasil řadu dalších opatření pro minimalizaci rizika včetně změn v informacích o přípravku týkajících se používání přípravku i vzdělávacích materiálů a školení, které mají dostat uživatelé výrobku a které odpovídajícím způsobem popisuje zjištěné riziko vzduchové embolie;
- výbor proto došel k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Quixil jako podpůrné léčby v chirurgii je příznivý v situacích, kdy jsou standardní chirurgické techniky nedostatečné, ke zlepšení hemostázy a na podporu hemostázy při šití v cévní chirurgii za normálních podmínek použití za předpokladu, že budou provedena odsouhlasená opatření pro minimalizaci rizik, včetně změn v informacích o přípravku.

Výbor CHMP tedy doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci u léčivých přípravků uvedenou v příloze I, spolu s potřebnými úpravami souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedenými v příloze III a za předpokladů uvedených v příloze IV.