

BILAG II

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Baggrund

Fra 2008 til maj 2012 blev i alt 8 tilfælde af livstruende luftemboli sat i forbindelse med spraypåføring af fibrinklæberne Quixil og Evicel (tre af tilfældene fik dødelig udgang, i det ene tilfælde blev der ikke administreret noget produkt).

Trods de risikonedsettelsestiltag, der blev iværksat mellem august 2010 og begyndelsen af 2011 for Quixil og Evicel, herunder: 1) en direkte meddelelse til sundhedspersonale om ændret mærkning af produkterne, 2) en sikkerhedsanvisning om trykregulatoren med ændring af brugsanvisningen, og 3) opdaterede uddannelsesprogrammer for kunderne, blev der indberettet to nye tilfælde af luftemboli efter spraypåføring af Evicel (ét ikke-fatalt tilfælde i august 2011 og ét fatalt tilfælde i januar 2012). Et tredje tilfælde blev indberettet under henvisningsproceduren.

På denne baggrund indledte Europa-Kommissionen den 21. maj 2012 en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004. Kommissionen anmodede herunder CHMP om at vurdere ovennævnte betænkeligheder og indvirkningen heraf på benefit/risk-forholdet for Evicel og at afgive en udtalelse om behovet for foranstaltninger, der kan garantere sikker og effektiv anvendelse af Evicel og om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for produktet bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages. Herefter indledte Det Forenede Kongeriges lægemiddelstyrelse den 24. maj 2012 en artikel 31-procedure og anmodede CHMP om at foretage samme vurdering for de øvrige fibrinklæbere, der markedsføres i EU, dvs. Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P og relaterede navne (jf. bilag I).

De aktive indholdsstoffer i disse produkter er forskellige, idet hovedforskellen vedrører den antifibrinolytiske komponent: Beriplast P, Tisseel, Tissucol og Artiss indeholder aprotinin, mens Quixil indeholder tranexamsyre. Tisseel og Tissucol har forskelligt indhold af faktor XIII.

De godkendte indikationer for Tisseel/Tissucol og Beriplast P er "støttende behandling, hvor sædvanlige kirurgiske teknikker er utilstrækkelige til at forbedre hæmostasen" og "fremme af sammenføjning eller støtte ved sammensyninger". Artiss er indiceret som vævsklæber til at fremme sammenføjning af subkutant væv ved plastik-, rekonstruktions- eller brandsårskirurgi som erstatning for eller supplement til suturer eller hæftninger. Derudover er ARTISS indiceret som supplement til hæmostase på subkutane vævsoverflader.

Fibrinklæbere kan påføres enten ved pådrypning eller ved spraypåføring. Valget af påføringsmetode overlades til kirurgen, alt efter omfanget eller udstrækningen af den forventede eller opståede blødning og beliggenheden af den blødende overflade. For at opnå tilstrækkeligt fin og ensartet påføring med spray bliver sprøjten med fibrin- og trombinkomponenten sædvanligvis tilsluttet en gastilførsel gennem en trykregulator.

Den gældende produktinformation giver anvisninger for det tryk, der skal indstilles, og den afstand til det blødende væv, der skal holdes under spraypåføringen for at undgå gasindtrængen i karrene og risiko for luftemboli. Der er imidlertid bekymring for, at disse anvisninger ikke altid overholdes, med risiko for luftemboli til følge.

Den 15. november 2012 afsluttede CHMP gennemgangen af Quixil (for hvilket der var indberettet fire tilfælde af livstruende luftemboli). Udvalget afgjorde, at benefit/risk-forholdet for Quixil under normale anvendelsesbetingelser er positivt som støttende behandling til forbedring af hæmostase ved operationer, hvor sædvanlig kirurgisk teknik er utilstrækkelig, forudsat at produktinformationen ændres, og at der indføres risikominimeringsforanstaltninger, herunder kursusmateriale og oplæring af brugerne af produktet.

CHMP foretog desuden en artikel 20-gennemgang af Evicel. Udvalget afgjorde, at benefit/risk-forholdet for Evicel var positivt under normale anvendelsesbetingelser, forudsat at der gennemføres tilsvarende risikominimeringsforanstaltninger (herunder ændringer af produktinformation) som for Quixil.

Denne rapport omhandler kun vurderingen af Tisseel/Tissucol, Artiss og Beriplast P.

Videnskabelig drøftelse

CHMP vurderede de foreliggende oplysninger om virkningen af fibrinklæbere til spraypåføring, herunder oplysninger fra indehaverne af markedsføringstilladelsen. CHMP bemærkede endvidere, at der synes at være evidens for behovet for anvendelse af kombinerede sprayklæbere i situationer, hvor der er betydeligt blodtab fra et større areal, og patientens overlevelse er truet. CHMP konkluderede derfor, at den foreliggende dokumentation støtter virkningen og anvendelsen af fibrinogenholdige vævsklæbere til de godkendte indikationer.

Risiko for luftemboli ved spraypåføring af fibrinklæbere

Vedrørende sikkerheden bemærkede CHMP, at hovedrisikoen ved spraypåføring af fibrinklæbere er risikoen for luftemboli gennem luftindtrængen i karrene. CHMP fandt derfor, at korrekt spraypåføring af fibrinklæbere er afgørende nødvendig for at nedsætte denne risiko, og fokuserede sin vurdering på foranstaltninger, der er nødvendige og tilstrækkelige til at minimere risikoen.

CHMP gennemgik alle indberettede tilfælde af gasemboli ved spraypåføring af fibrinklæbere (herunder de indberettede tilfælde med Quixil og Evicel). Analysen af case-rapporterne viste, at der kun var opstået symptomgivende luft-/gasemboli, når brugsanvisningen ikke var blevet fulgt. I alle de øvrige tilfælde var der tale om manglende overholdelse af mindst én af de gældende retningslinjer for spraypåføring af fibrinklæbere med gas under tryk:

1. Uhensigtsmæssig afstand til vævsoverfladen
2. For højt tryk
3. Anvendelse på åbne kar eller i stærkt vaskulariserede hulrum, f.eks. knoglemarv.

I et af tilfældene med Quixil blev luftembolien forårsaget ved, at der blev påført trykluft for at tørre såroverfladen, hvilket fik dødelig udgang, skønt der ikke blev påført noget produkt. CHMP påpegede, at kirurger og kirurgisk personale bør instrueres i passende metoder til opnåelse af så tør en vævsoverflade som muligt (f.eks. intermitterende påføring af kompresser eller renseservietter og brug af sug).

Under artikel 31-proceduren konstaterede CHMP desuden et nyindberettet tilfælde af gasemboli, hvor Evicel blev anvendt ved laserprostatektomi. Evicel blev spraypåført anterolateralt gennem en trykregulator med N₂ (nitrogen) i et enkelt pust af to sekunders varighed i en afstand af 2½ til 3 centimeter med et nedsat tryk på 8 (otte) PSI. Dette tilfælde belyser problemerne ved spraypåføring af fibrinklæbere under endoskopiske procedurer, hvor det i praksis ikke altid er muligt at bedømme afstanden til målvævet nøjagtigt, mens der sprayer. Der kan derfor opstå gasemboli selv ved reduceret tryk.

I 2009 blev der indberettet et enkelt, ikke veldokumenteret ikke-fatal tilfælde af potentiel luftemboli relateret til Tisseel. Patienten blev opereret af ukendt årsag, og Tisseel blev angivet at være blevet spraypåført med Easyspray trykregulatoren tilsluttet en afspærringsport, hvorved der opstod luftemboli. Der blev ikke angivet yderligere detaljer.

I oktober 2012 indkaldtes på anmodning af CHMP en ad hoc-ekspertgruppe, som drøftede fordelene ved spraypåføring af fibrinklæbere og mulige risikominimeringsforanstaltninger, navnlig hvad angår risikoen for luftemboli. Ekspertene fandt, at spraypåføring af fibrinklæbere må anbefales ved blødende operationssår med stor overflade og generel væskeudsivning, og at undladelse af brug af fibrinklæbere i

sådanne tilfælde vil føre til øget brug af andre blodprodukter med deraf følgende øget komplikationsrisiko. Eksperterne tilsluttede sig enstemmigt, at risikoen for luftemboli ikke hænger sammen med selve lægemidlet, men med anordningens udformning og fejlanvendelse i praksis. De var af den opfattelse, at der som sikkerhedsforanstaltning bør anvendes CO₂ i stedet for luft på grund af den markant lavere risiko for gasemboli som følge af den høje opløselighed af CO₂ i blodet. Desuden bør anordningen forsynes med en særlig gastrykregulator, der anvendes sammen med sprayapplikatoren og begrænser trykket til en værdi, der ikke overstiger det anbefalede maksimale optimale tryk. De anbefalede endvidere, at der stilles krav om passende uddannelsesmateriale og oplæring af sundhedspersonale i korrekt administration af produktet (spraypåføring i den anbefalede afstand og med det anbefalede tryk).

Tisseel/Tissucol og Artiss

Indehaverne af markedsføringstilladelsen besvarede en anmodning fra CHMP om at gennemgå fordelene ved og den praktiske gennemførlighed af alle risikominimeringsforanstaltninger, der kan tænkes indført til forbedring af benefit/risk-forholdet for spraypåføring af Tisseel, Tissucol og Artiss.

CHMP gennemgik alle foreliggende data, besvarelsen fra indehaverne af markedsføringstilladelsen og anbefalingerne fra den rådgivende ad hoc-gruppe. Udvalget udpegede og vedtog en række risikominimeringsforanstaltninger, som skal gennemføres af indehaveren af markedsføringstilladelsen for at mindske risikoen for luft-/gasemboli ved spraypåføring af Tisseel, Tissucol og Artiss. CHMP bemærkede imidlertid, at der hidtil kun er indberettet ét ikke-dødeligt tilfælde af luftemboli for disse produkter, sammenholdt med de 8 indberettede tilfælde af luftemboli (herunder 3 med dødelig udgang) med Quixil og Evicel.

Herunder blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at sikre, at alle brugere af spraypåføring får udleveret passende uddannelsesmateriale om korrekt brug af produktet og tilbydes et uddannelsesprogram, hvor de instrueres i indholdet af dette materiale. Derudover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sørge for, at alle, der bruger disse produkter ved spraypåføring, får udleveret etiketter til trykregulatoren med et symbol, der informerer om det korrekte tryk og den korrekte afstand ved åbne kirurgiske indgreb. For Tisseel og Tissucol, som desuden anbefales til laparoskopiske procedurer, skal der derudover udleveres en etiket til trykregulatoren med et symbol, der informerer om det korrekte tryk og den korrekte sprøjteafstand ved laparoskopiske procedurer.

Artiss er kun indiceret til subkutan anvendelse. Det anbefales ikke til brug ved laparoskopiske procedurer.

Endelig skal spraypåføring af Tisseel/Tissucol og Artiss ved åbne kirurgiske indgreb udelukkende ske med en trykregulator, der begrænser det maksimale tryk til 2,0 bar. Ved minimalt invasive/laparoskopiske procedurer skal trykregulatorens maksimale tryk være 1,5 bar, og der må kun anvendes kuldioxid.

På baggrund af det seneste indberettede tilfælde af luftemboli ved en endoskopisk procedure med Evicel, hvor kirurgens overblik over vævsoverfladen var begrænset, var det CHMP's opfattelse, at klinisk anvendelse af fibrinklæbere ved spraypåføring med komprimeret gas kun bør overvejes, hvis sprayafstanden kan bedømmes nøjagtigt.

Der bør gives tydelige anvisninger til kirurgerne om den anbefalede afstand og tryk og den korrekte gas, og produkterne bør kun anvendes af erfarne kirurger, som er oplært i brugen af disse. Der bør anvendes passende metoder til at opnå så tør en vævsoverflade som muligt, og når produkterne påføres som spray, skal ændringer i blodtryk, puls, iltmætning og slutekspiratorisk CO₂ overvåges på grund af faren for luft- eller gasemboli.

For Tisseel/Tissucol anvendes forskellige trykregulatorer til henholdsvis åbne kirurgiske indgreb (trykluft) og minimalt invasive/laparoskopiske procedurer (CO₂). CHMP overvejede at påbyde anvendelse af CO₂-gas ved spraypåføring af disse produkter. Der blev midlertidig taget hensyn til tekniske behov, da et påbud om brug af CO₂-gas ved spraypåføring fandtes at ville medføre usikkerhed omkring produkternes kliniske anvendelse. Dette gælder f.eks. ved minimalt invasive/laparoskopiske kirurgiske indgreb, hvor der maksimalt må anvendes et tryk på 1,5 bar, idet der her ville være risiko for fejlagtig anvendelse af den trykregulator, der er beregnet til åbne kirurgiske indgreb og tillader højere tryk. Hertil kommer den håndtering, der forbundet med at anvende CO₂-flasker og de tilhørende trykreduktionsventiler på operationsstuen. De forventede fordele ved et påbud om anvendelse af CO₂ ved åbne kirurgiske indgreb opvejer muligvis ikke risiciene ved u hensigtsmæssig brug af Tisseel/Tissucol og Artiss. I betragtning af den begrænsede risiko for luftemboli med de pågældende produkter (Tisseel/Tissucol og Artiss) konkluderede CHMP, at der ikke er behov for yderligere tiltag ud over de nævnte risikominimeringsforanstaltninger. CHMP fastslog derfor, at der ikke skal være påbud om anvendelse af kuldioxid ved spraypåføring af disse produkter med trykregulator. CHMP anbefalede dog, at der i produktinformationen indsættes en advarsel om, at risikoen for gasemboli ved spraypåføring af fibrinklæbere tilsyneladende er større med trykluft end med CO₂, og at det ikke kan udelukkes, at der er risiko for gasemboli ved spraypåføring af Tisseel/Tissucol og Artiss ved åben kirurgi. Ved minimalt invasive/laparoskopiske procedurer (Tisseel/Tissucol) bør der udelukkende anvendes kuldioxid.

CHMP anbefalede ændringer i produktinformationen for Tisseel, Tissucol og Artiss med henblik på sikker og effektiv anvendelse af disse produkter (jf. bilag III).

CHMP bestemte, at der skal udsendes en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC) om resultatet af denne gennemgang. CHMP bestemte, at denne direkte meddelelse udsendes til alle brugere af disse produkter i Europa senest den 15. januar 2013.

Beriplast P

Ved spraypåføring af Beriplast P anvendes ikke automatisk trykregulator. Påføringen sker ved manuelt tryk frembragt af applikatorsprøjten. Der findes derfor ingen gasassisteret sprayanordning til Beriplast. Det er ikke fysisk muligt at tilslutte trykluftslanger eller andre anordninger til de manuelle sprøjtespidser. CHMP anså derfor risikoen for luftemboli med dette produkt for ubetydelig.

For at minimere den potentielle risiko for, at Beriplast P anvendes med en trykregulator, der ikke anbefales til dette produkt, anbefalede CHMP, at produktinformationen for Beriplast ændres, så det fremhæves, at Beriplast kun må rekonstitueres og administreres i overensstemmelse med den medfølgende vejledning og ved hjælp af de medfølgende anordninger. Ligesom for andre fibrinklæbere, der spraypåføres, blev produktinformationen desuden ændret med en angivelse af, at der bør anvendes egnede metoder til at opnå så tør en vævsoverflade som muligt (jf. bilag III).

Benefit / risk-forhold

Tisseel/Tissucol og Artiss

Efter gennemgang af de foreliggende data, herunder besvarelserne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, dels skriftligt, dels ved den mundtlige fremlæggelse, og konklusionerne fra ad hoc-ekspertgruppens møde, afgjorde CHMP, at benefit/risk-forholdet for Tisseel, Tissucol og Artiss til de godkendte indikationer er positivt under normale anvendelsesbetingelser, forudsat produktinformationen ændres (jf. bilag III) og at der udsendes en direkte meddelelse til sundhedspersonale.

Beriplast P

Efter gennemgang af alle foreliggende data, herunder den skriftlige besvarelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og konklusionerne fra mødet i ad hoc-ekspertgruppen, afgjorde CHMP, at benefit/risk-forholdet for Beriplast P under normale anvendelsesbetingelser er positivt til støttende

behandling, hvor sædvanlige kirurgiske teknikker er utilstrækkelige til forbedring af hæmostase (herunder endoskopisk behandling af blødende gastroduodenalt ulcus) og til forbedring af sammenføjning eller som støtte ved sammensyninger, forudsat at produktinformationen ændres (jf. bilag III).

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Tisseel/Tissucol og Artiss (og relaterede navne)

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for fibrinogenholdige opløsninger, der er godkendt til anvendelse som vævsklæber ved spraypåføring,
- udvalget gennemgik alle de oplysninger, der var forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, dels skriftligt, dels ved den mundtlige fremlæggelse, og resultatet af mødet i den rådgivende ad hoc-ekspertgruppe,
- udvalget tog alle indberettede tilfælde af luftemboli ved spraypåføring af fibrinklæbere i betragtning og konkluderede, at de indberettede tilfælde kun var opstået, når brugsanvisningen ikke var blevet fulgt,
- udvalget vedtog en række risikominimeringsforanstaltninger, som tilstrækkeligt imødegik den konstaterede risiko for luftemboli, herunder ændring af produktinformationen med hensyn til produktets anvendelse samt uddannelsesmateriale og oplæring til brugerne af produktet,
- udvalget konkluderede følgelig, at benefit/risk-forholdet for spraypåføring af fibrinklæbere er positivt under normale anvendelsesbetingelser, forudsat at de vedtagne risikominimeringsforanstaltninger gennemføres, herunder ændring af produktinformationen,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for lægemidlerne Tisseel/Tissucol og Artiss (og relaterede navne), der er anført i bilag I, i overensstemmelse med de ændringer af produktresuméet og indlægssedlen, der fremgår af bilag III, og på de betingelser, der er angivet i bilag IV.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Beriplast P

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for fibrinogenholdige opløsninger, der er godkendt til anvendelse som vævsklæber ved spraypåføring,
- udvalget gennemgik alle de skriftlige oplysninger fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og resultatet af mødet i den rådgivende ad hoc-ekspertgruppe,
- udvalget tog hensyn til alle indberettede tilfælde af luftemboli relateret til anvendelse af fibrinklæbere ved spraypåføring og konkluderede, at de indberettede tilfælde kun var indtruffet, når brugsanvisningen ikke var blevet fulgt,
- udvalget har taget i betragtning, at der ikke findes nogen gasassisteret sprayanordning til Beriplast, og at der ikke kan tilsluttes trykluftslanger eller andre komponenter til de manuelle sprøjtespidser, hvorfor risikoen for luftemboli med Beriplast er ubetydelig,
- udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for spraypåføring af Beriplast P er positivt under normale anvendelsesbetingelser, forudsat at produktinformationen ændres,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Beriplast P og de relaterede navne, der er anført i bilag I, i overensstemmelse med de ændringer af produktresuméet og indlægssedlen, der fremgår af bilag III.