

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Quixil

Baggrund

Quixil er en førstegenerations fibrinklæber, der indeholder to komponenter, humant koagulabelt protein og humant trombin, og blev godkendt ved den gensidige anerkendelsesprocedure med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat.

Fibrinogenkomponenten i Quixil indeholder desuden tranexamsyre. Quixil er indiceret som støttebehandling til forbedring af hæmostase ved operative indgreb, hvor sædvanlige kirurgiske teknikker er utilstrækkelige. Det kan enten dryppes på vævet eller spraypåføres på vævet i korte pust. Hvis spraypåføring er nødvendig, skal der anvendes en trykregulator med CO₂ eller trykluft.

Fra 2008 til maj 2012 blev der indberettet fire tilfælde af livstruende luftemboli ved spraypåføring af Quixil (hvoraf det ene fik dødelig udgang, uden at der var administreret noget produkt). I samme periode blev der indberettet fire tilfælde (heraf to med dødelig udgang) efter spraypåføring af Evicel, der er en andengenerations fibrinklæber og godkendt ved den centrale procedure i 2008. Trombinkomponenten i Evicel er identisk med trombinkomponenten i Quixil, mens fibrinogenkomponenten i Evicel afviger fra fibrinogenkomponenten i Quixil hovedsagelig ved ikke at indeholde tranexamsyre.

Trods de risikominimeringsforanstaltninger, der blev iværksat mellem august 2010 og begyndelsen af 2011 for Quixil og Evicel, herunder 1) en direkte meddelelse til sundhedspersoner om ændret mærkning af produkterne, 2) en feltsikkerhedsmeddelelse om trykregulatoren med ændring af brugsanvisningen og 3) opdaterede uddannelsesprogrammer for aftagerne, 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 indbringelsesproceduren.

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 konsekvenserne heraf for benefit/risk-forholdet for Evicel og at fremsætte 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, hvor CHMP blev anmodet om at foretage samme vurdering for de øvrige fibrinklæbere, der markedsføres i EU, herunder Quixil.

Videnskabelig drøftelse

Vedrørende virkningen af fibrinklæbere til påsprøjtning vurderede CHMP de foreliggende oplysninger, herunder oplysninger fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. CHMP bemærkede desuden, at der synes at være evidens for behovet for anvendelse af kombinerede sprayklæbere i situationer, hvor der er et betydeligt blodtab fra et større areal, og hvor patientens overlevelse er truet. CHMP konkluderede derfor, at den foreliggende evidens støtter virkningen og anvendelsen af Quixil til de godkendte indikationer.

Vedrørende sikkerheden bemærkede CHMP, at hovedrisikoen ved spraypåføring af fibrinklæbere er risikoen for luft-/gasemboli gennem luft-/gasindtrængen i karrene. CHMP fandt det derfor afgørende nødvendigt, at fibrinklæbere spraypåføres korrekt for at mindske 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. 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 Quixil med gas under tryk:

1. uhensigtsmæssig afstand til vævsoverfladen
2. for højt tryk
3. anvendelse mod 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 under 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, der forekom i en klinisk undersøgelse, belyser problemerne ved spraypåføring af fibrinklæbere under endoskopiske procedurer, hvor afstanden til målvævet (såsom 4 cm) i praksis ikke altid kan bedømmes nøjagtigt, når der sprayer. Der kan derfor opstå gasemboli selv ved reduceret tryk.

CHMP bemærkede, at Quixil på grund af forskellen i sammensætning har højere viskositet end Evicel, hvorfor Quixil kræver større kraft for at afgives ved spraypåføring. Trykområdet for Quixil er derfor højere (2,0-2,5 bar) end for Evicel (1,0-1,7 bar). CHMP bemærkede, at systemer til spraypåføring af fibrinklæbere godt kan have samme gashastighed uanset forskelle i det anbefalede indstillingstryk for trykregulatoren. Desuden konkluderede CHMP, at der ikke var tilstrækkelig evidens for, at risikoen for luftemboli skulle være højere med Quixil end med Evicel, fordi der kræves et andet trykområde for Quixil.

På anmodning af CHMP blev der i oktober 2012 indkaldt en ad hoc-ekspertgruppe, som drøftede fordelene ved spraypåføring af fibrinklæbere og mulige risikominimeringsforanstaltninger, navnlig hvad angår risikoen for luftemboli. Eksperterne var enige om at anbefale spraypåføring af fibrinklæbere ved blødende operationssår med stor overflade og generel væskeudsivning, og at undladelse af spraypåføring af fibrinklæbere i sådanne tilfælde vil føre til øget brug af andre blodprodukter med deraf følgende øget komplikationsrisiko. Eksperterne var enige om, 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 desuden, at der stilles krav om passende uddannelsesmateriale og oplæring af sundhedspersoner i korrekt administration af produktet (i den anbefalede afstand og med det anbefalede tryk ved spraypåføring).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen besvarede desuden en anmodning fra CHMP om at gennemgå fordele og praktisk gennemførlighed af alle risikominimeringsforanstaltninger, der kan tænkes indført for at forbedre benefit/risk-forholdet for spraypåføring af Quixil.

CHMP gennemgik alle foreliggende data, besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og anbefalingerne fra den rådgivende ad hoc-gruppe. Som konklusion udpegede og vedtog udvalget en række risikominimeringsforanstaltninger, der skal gennemføres af indehaveren af markedsføringstilladelsen for at mindske risikoen for luft-/gasemboli ved spraypåføring af fibrinklæbere. Herunder blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om for de nationale kompetente myndigheder at forelægge en EU-risikostyringsplan, der indbefatter den

sikkerhedsmæssige betænkelighed vedrørende gasemboli, og at sikre, at alle brugere af spraypåføring får udleveret passende uddannelsesmateriale om korrekt brug af produktet og tilbydes et uddannelsesprogram med instruktion i indholdet af dette materiale. Desuden skal indehaveren af markedsføringstilladelsen drage omsorg for, at alle, der anvender dette produkt ved spraypåføring, modtager etiketter til trykregulatoren med oplysninger om korrekt tryk og korrekt sprøjteafstand ved åbne kirurgiske indgreb, et advarselskort med information om korrekt sprøjtestryk og sprøjteafstand under åbne kirurgiske indgreb og en gul etiket, der skal anbringes på anordningens trykluftslanger og er forsynet med anvisninger for brug. Endelig må produktet kun påsprøjtes med kuldioxidgas og med en trykregulator med et maksimalt tryk på 2,5 bar.

På baggrund af det seneste indberettede tilfælde af luftemboli ved en endoskopisk procedure, hvor kirurgens overblik over vævsoverfladen var begrænset, var det CHMP's opfattelse, at klinisk anvendelse af Quixil ved spraypåføring kun bør overvejes, hvis sprayafstanden kan bedømmes nøjagtigt. Spraypåføring af Quixil ved endoskopiske procedurer bør derfor være kontraindiceret. Der bør gives tydelige anvisninger til kirurgerne om de anbefalede afstande og tryk og den korrekte gas, og produktet bør kun anvendes af erfarne kirurger, som er oplært i brugen af Quixil. Der bør anvendes passende metoder til at opnå så tør en vævsoverflade som muligt, og ved spraypåføring af Quixil skal ændringerne i blodtryk, puls, iltmætning og slutekspiratorisk CO₂ overvåges på grund af faren for luft- eller gasemboli. CHMP reviderede produktinformationen for Quixil i henhold hertil med henblik på sikker og effektiv brug af Quixil (jf. bilag III). Derudover blev der foretaget mindre ændringer i tekstens opstilling.

Endelig bestemte CHMP, at der skal udsendes en direkte meddelelse til sundhedspersoner (DHPC) om resultatet af denne gennemgang. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede, at leveringen af Quixil i Europa var ophørt i maj 2012, og at der kun var meget få pakninger af Quixil på markedet i Frankrig og Italien. CHMP bestemte, at den direkte meddelelse til sundhedspersoner udsendes til alle brugere af disse produkter i Frankrig og Italien senest den 30. november 2012.

Benefit / risk-forhold

Efter gennemgang af de foreliggende data, herunder besvarelserne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, dels skriftligt, dels ved de mundtlige fremlæggelse, og konklusionerne fra ad hoc-ekspertgruppens møde, afgjorde CHMP, at benefit/risk-forholdet for Quixil som støttebehandling til forbedring af hæmostase ved kirurgiske indgreb, hvor sædvanlige kirurgiske teknikker er utilstrækkelige, fortsat er positivt under normale anvendelsesbetingelser, forudsat at produktinformationen ændres (jf. bilag III), at der gennemføres de vedtagne risikominimeringsforanstaltninger (jf. bilag IV), og at der udsendes den vedtagne direkte meddelelse til sundhedspersoner.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for fibrinogenholdige opløsninger, der er godkendt som vævsklæber til anvendelse ved spraypåføring, herunder Quixil
- 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 hensyn til alle indberettede tilfælde af luftemboli relateret til anvendelse af Quixil ved spraypåføring og konkluderede, at de tidligere gennemførte

risikominimeringsforanstaltninger var utilstrækkelige til at afbøde den konstaterede risiko for luftemboli ved anvendelse af Quixil ved spraypåføring

- CHMP vedtog en række supplerende risikominimeringsforanstaltninger, der tilstrækkeligt imødegik den konstaterede risiko for luftemboli, herunder ændring af produktinformationen vedrørende produktets anvendelse samt uddannelsesmateriale og oplæring til brugerne af produktet
- udvalget konkluderede følgelig, at benefit/risk-forholdet for spraypåføring af Quixil som støttebehandling til forbedring af hæmostase ved kirurgiske indgreb, hvor sædvanlige kirurgiske teknikker er utilstrækkelige, er positivt under normale anvendelsesbetingelser, forudsat at de vedtagne risikominimeringsforanstaltninger gennemføres, herunder ændringer af produktinformationen

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for de i bilag I anførte lægemidler i overensstemmelse med de ændringer af produktresuméet og indlægssedlen, der fremgår af bilag III, og på de betingelser, der er angivet i bilag IV.