

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Quixil

Hintergrundinformationen

Quixil ist ein Fibrinkleber der ersten Generation, der zwei Bestandteile enthält: gerinnungsfähiges humanes Protein und humanes Thrombin. Es wurde über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit dem Vereinigten Königreich als Referenzmitgliedstaat zugelassen.

Die Fibrinogen-Komponente von Quixil enthält auch Tranexamsäure. Quixil wird als unterstützende Behandlung zur Verbesserung der Hämostase bei Operationen angewendet, bei denen chirurgische Standardtechniken nicht ausreichend sind. Es kann auf das Gewebe entweder getropft oder in kurzen Stößen gesprüht werden. Falls eine Sprühanwendung erforderlich ist, muss ein Druckregler mit unter Druck stehendem CO₂ oder Druckluft verwendet werden.

Zwischen 2008 und Mai 2012 wurden vier Fälle lebensbedrohlicher Luftembolien im Zusammenhang mit der Sprühanwendung von Quixil berichtet (von denen ein Fall tödlich verlief, allerdings war dem Patienten kein Arzneimittel verabreicht worden). Im gleichen Zeitraum wurden 4 Fälle (von denen zwei tödlich verliefen) nach Sprühanwendung von Evicel, einem Fibrinkleber der zweiten Generation, berichtet. Dieser Fibrinkleber wurde 2008 über das zentralisierte Verfahren zugelassen. Die Thrombin-Komponente von Evicel ist mit der von Quixil identisch, jedoch unterscheidet sich die Fibrinogen-Komponente von Evicel von der von Quixil vor allem dadurch, dass sie keine Tranexamsäure enthält.

Zwischen August 2010 und Anfang 2011 wurden für Quixil und Evicel Maßnahmen zur Risikominderung eingeleitet, die Folgendes umfassten: 1) eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (*Direct Healthcare Professional Communication*) bezüglich einer Änderung an der Etikettierung des Arzneimittels, 2) eine Sicherheitsmitteilung bezüglich des Druckreglers, einschließlich einer Änderung der Gebrauchsanweisung, und 3) aktualisierte Kundenschulungen. Dennoch wurden zwei neue Fälle von Luftembolien (sowie ein dritter Fall während des Befassungsverfahrens) nach Sprühanwendung von Evicel berichtet (ein Fall im August 2011, der nicht tödlich verlief, und ein Fall im Januar 2012, der tödlich verlief).

Demzufolge leitete die Europäische Kommission am 21. Mai 2012 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und ersuchte den CHMP um eine Bewertung der oben erwähnten Bedenken und ihres Einflusses auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Evicel und um ein Gutachten über Maßnahmen, die für die Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Anwendung von Evicel erforderlich sind, sowie zu der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte. Danach leitete die Arzneimittelzulassungsbehörde des Vereinigten Königreichs am 24. Mai 2012 ein Verfahren gemäß Artikel 31 ein und ersuchte den CHMP darum, für die anderen in der EU erhältlichen Fibrinkleber, einschließlich Quixil, die gleiche Bewertung vorzunehmen.

Wissenschaftliche Diskussion

In Bezug auf die Wirksamkeit sprühbarer Fibrinkleber beurteilte der CHMP die verfügbaren Informationen, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten. Der CHMP nahm auch zur Kenntnis, dass Evidenz für den Bedarf der Anwendung der Kombinationssprühkleber in Situationen zu bestehen scheint, in denen es an einer ausgedehnten Fläche zu einem bedeutenden Blutverlust kommt und das Leben des Patienten bedroht ist. Deshalb gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit und die Anwendung von Quixil in den zugelassenen Anwendungsgebieten durch das vorliegende Beweismaterial gestützt werden.

Bezüglich der Sicherheit stellte der CHMP fest, dass das Hauptrisiko im Zusammenhang mit sprühbaren Fibrinklebern das Risiko einer Luft- oder Gasembolie infolge eines Eindringens von Luft oder Gas in das Gefäßsystem ist. Der CHMP war deshalb der Ansicht, dass für eine Eindämmung dieses Risikos die korrekte Verabreichung sprühbarer Fibrinkleber unerlässlich ist, und konzentrierte sich bei seiner Bewertung auf die Ermittlung von Maßnahmen, die für die Minimierung dieses Risikos erforderlich und angemessen sind.

Der CHMP prüfte alle Fälle von Gasembolien, die im Zusammenhang mit der Anwendung sprühbarer Fibrinkleber berichtet wurden. Die Analyse der Fallberichte zeigte, dass eine symptomatische Luft- oder Gasembolie nur in Fällen aufgetreten war, in denen die Gebrauchsanweisung nicht befolgt wurde. In allen anderen Fällen wurde mindestens eine der derzeitigen Richtlinien zur Verabreichung der Sprühanwendung von Quixil mithilfe von Druckgas nicht befolgt:

1. Unangemessener Abstand zur Gewebeoberfläche
2. Übermäßiger Druck
3. Anwendung auf offenen Gefäßen oder innerhalb eines sehr gefäßreichen Hohlraums, wie beispielsweise dem Knochenmark

In einem der mit Quixil in Zusammenhang stehenden Fälle wurde die Luftembolie durch Anwendung von Druckluft zum Trocknen des Wundbereichs verursacht und hatte einen tödlichen Ausgang, obwohl das Arzneimittel dabei nicht angewendet worden war. Der CHMP betonte, dass Chirurgen und chirurgisches Personal auf die angemessenen Maßnahmen zur Erreichung einer möglichst trockenen Gewebeoberfläche hingewiesen werden sollten (z. B. intermittierendes Auflegen von Kompressen, Abtupfen, Anwendung von Absaugvorrichtungen).

Während des Verfahrens gemäß Artikel 31 nahm der CHMP auch einen neuen Fall von Gasembolie zur Kenntnis, der im Zusammenhang mit der Anwendung von Evicel während einer Laser-Prostatektomie berichtet wurde. Evicel wurde anterolateral über einen Druckregler mit N₂ (Stickstoff) mit einem einzelnen Sprühstoß von zwei Sekunden Dauer in einem Abstand von etwa 2,5 bis 3 Zentimetern mit einem reduzierten Druck von 8 (acht) PSI aufgesprüht. Dieser Fall ereignete sich im Rahmen einer klinischen Prüfung und zeigt die Probleme bei der Anwendung von sprühbaren Fibrinklebern bei endoskopischen Eingriffen auf, bei denen es nicht immer möglich ist, beim Sprühen Abstände (wie etwa 4 cm) präzise zu beurteilen. Demzufolge kann eine Gasembolie selbst bei Anwendung von reduziertem Druck auftreten.

Der CHMP stellte fest, dass der Unterschied bei der Zusammensetzung zwischen Quixil und Evicel zu einer höheren Viskosität bei Quixil führt, was wiederum zur Folge hat, dass mehr Kraft erforderlich ist, um die Sprühanwendung von Quixil vorzunehmen. Der Druckbereich für Quixil ist daher höher (2,0-2,5 bar) als bei Evicel (1,0-1,7 bar). Der CHMP stellte fest, dass Fibrinkleber-Sprühsysteme trotz der unterschiedlichen empfohlenen Druckreglereinstellungen eine ähnliche Gasgeschwindigkeit haben können. Darüber hinaus schlussfolgerte der CHMP, dass unzureichende Evidenz vorliegt, um ein höheres Risiko für einen Luftembolus bei Quixil (im Vergleich zu Evicel) aufgrund des unterschiedlichen Druckbereichs, der für Quixil erforderlich ist, zu unterstützen.

Auf Ersuchen des CHMP wurde im Oktober 2012 ein Ad-hoc-Treffen einer beratenden Expertengruppe abgehalten, bei dem die Experten den Nutzen sprühbarer Fibrinkleber und mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung diskutierten, insbesondere in Bezug auf das Risiko für Luftembolien. Die Experten waren sich einig, dass sprühbare Fibrinkleber bei großflächigen operationsbedingten, im Allgemeinen sickernden Blutungen zu empfehlen sind und das Nichtanwenden von sprühbaren Fibrinklebern in diesen Fällen zu einer erhöhten Anwendung anderer Blutprodukte führen würde, was wiederum ein höheres Risiko für Komplikationen zur Folge hätte. Die Experten waren der einhelligen Meinung, dass das Risiko einer Luftembolie nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel selbst stünde, sondern mit der Gestaltung der Vorrichtung

und ihrem unsachgemäßen Gebrauch in der Praxis. Sie waren der Meinung, dass als Sicherheitsmaßnahme anstelle von Luft CO₂ verwendet werden sollte, da aufgrund der höheren Löslichkeit von CO₂ im Blut ein deutlich niedrigeres Risiko einer Gasembolie bestünde. Darüber hinaus sollte die Gestaltung der Vorrichtung einen spezifischen Gasdruckregler aufweisen, der zusammen mit dem Sprühapplikator verwendet werden würde und den Druck auf den empfohlenen optimalen Höchstdruck begrenzen würde. Sie gaben auch die Empfehlung, dass angemessene Schulungsmaterialien und Schulungen für Angehörige der Gesundheitsberufe zur korrekten Verabreichung des Arzneimittels (mit dem empfohlenen Abstand und Druck für die Sprühanwendung) gefordert werden sollten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen lieferte auch Antworten auf ein Ersuchen des CHMP, die Vorzüge und die Durchführbarkeit jeglicher Maßnahmen zur Risikominimierung, die zur Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Sprühanwendung von Quixil eingeführt werden könnten, zu diskutieren.

Abschließend, unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten, der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Empfehlungen der Ad-hoc-Beratergruppe identifizierte der CHMP eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Senkung des Risikos von Luft- oder Gasembolien im Zusammenhang mit sprühbaren Fibrinklebern einzuführen sind, und einigte sich darüber. Insbesondere wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, bei den zuständigen nationalen Behörden einen EU-Risikomanagementplan einzureichen, der die Sicherheitsbedenken von Gasembolien umfasst, und sicherzustellen, dass alle Anwender der Sprühanwendung geeignetes Schulungsmaterial zur korrekten Anwendung des Arzneimittels erhalten und ihnen eine Schulung, bei der die Inhalte des besagten Schulungsmaterials vermittelt werden, angeboten wird. Darüber hinaus sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass alle Anwender der Sprühanwendung dieses Arzneimittels Etiketten für den Druckregler mit Informationen zum korrekten Druck und Abstand bei offenen Eingriffen, eine Warnkarte, die den korrekten Druck und Abstand für die Sprühanwendung bei offenen Eingriffen angibt, sowie ein gelbes Etikett mit Gebrauchsanweisung erhalten, das an dem Luftschlauch der Vorrichtung anzubringen ist. Abschließend sollte das Arzneimittel nur mithilfe von unter Druck stehendem Kohlenstoffdioxidgas und mit einem Druckregler, der den maximalen Druck auf 2,5 bar begrenzt, verwendet werden.

In Bezug auf die klinische Anwendung des Arzneimittels war der CHMP ausgehend vom letzten Fall von Luftembolie, der während eines endoskopischen Eingriffs aufgetreten war, bei dem Chirurgen über eine eingeschränkte Sicht auf die Gewebeoberfläche verfügen, der Meinung, dass die Sprühanwendung von Quixil nur in Betracht gezogen werden sollte, wenn der Sprühabstand präzise abgeschätzt werden kann. Die Sprühanwendung von Quixil sollte daher bei endoskopischen Eingriffen kontraindiziert sein. Chirurgen sollten klare Anweisungen im Hinblick auf die empfohlenen Abstände und Drücke sowie das einzusetzende Druckgas erhalten und die Anwendung sollte nur durch erfahrene Chirurgen erfolgen, die in der Anwendung von Quixil geschult wurden. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Erreichung einer möglichst trockenen Gewebeoberfläche Anwendung finden und Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ während der Anwendung von Quixil als Spray aufgrund des möglichen Auftretens einer Luft- oder Gasembolie überwacht werden. Der CHMP überarbeitete in entsprechender Weise die Produktinformationen von Quixil, um die sichere und wirksame Anwendung von Quixil sicherzustellen (siehe Anhang III). Kleinere Änderungen an der Formatierung wurden ebenfalls vorgenommen.

Abschließend einigte sich der CHMP auf eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC), um das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung bekannt zu geben. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte, dass die Lieferung von Quixil in Europa im Mai 2012 beendet worden sei und nur sehr

wenige Packungen von Quixil in Frankreich und Italien erhältlich seien. Der CHMP kam überein, dass die DHPC bis spätestens den 30. November 2012 an alle Anwender von Quixil in Frankreich und Italien verteilt werden sollte.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten, einschließlich der Antworten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörung gegeben wurden, sowie der Schlussfolgerungen der Ad-hoc-Expertengruppe, kam der CHMP überein, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Quixil als unterstützende Behandlung zur Verbesserung der Hämostase bei Operationen, bei denen chirurgische Standardtechniken nicht ausreichend sind, unter normalen Anwendungsbedingungen vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen (siehe Anhang III), der vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Anhang IV) und der vereinbarten direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal weiterhin positiv sei.

Gründe für die Änderungen der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Fibrinogen enthaltende Lösungen für Kleber, die zur Verabreichung als Sprühanwendung zugelassen sind, einschließlich Quixil.
- Der Ausschuss überprüfte alle Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörung gegeben wurden, sowie das Ergebnis des Ad-hoc-Treffens der beratenden Expertengruppe.
- Der Ausschuss prüfte alle Fälle von Luftembolie, die im Zusammenhang mit der Sprühanwendung von Quixil berichtet wurden, und schlussfolgerte, dass die Maßnahmen zur Risikominimierung, die zuvor implementiert worden waren, unzureichend sind, um das festgestellte Risiko einer Luftembolie im Zusammenhang mit der Sprühanwendung von Quixil zu senken.
- Der CHMP einigte sich auf eine Reihe zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung, darunter Änderungen der Produktinformationen in Bezug auf die Anwendung des Arzneimittels sowie die Bereitstellung von Schulungsmaterialien und Schulungen für die Anwender des Arzneimittels, mit denen dem ermittelten Risiko für eine Luftembolie angemessen Rechnung getragen wurde.
- Der Ausschuss schlussfolgerte infolgedessen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Quixil als unterstützende Behandlung zur Verbesserung der Hämostase bei Operationen, bei denen chirurgische Standardtechniken nicht ausreichend sind, unter normalen Anwendungsbedingungen vorbehaltlich der vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich der Änderungen der Produktinformationen, positiv sei.

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Arzneimittel in Übereinstimmung mit den in Anhang III angeführten Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage und unter den in Anhang IV dargelegten Bedingungen.