

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Quixil

Ιστορικό

Το Quixil είναι ένα ινώδες στεγανοποιητικό (αιμοστατικό) πρώτης γενιάς το οποίο περιέχει δύο συστατικά, ανθρώπινη πηκτική πρωτεΐνη και ανθρώπινη θρομβίνη, και εγκρίθηκε μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης με κράτος μέλος αναφοράς το ΗΒ.

Το ινωδογόνο του Quixil περιέχει επίσης τρανεξαμικό οξύ. Το Quixil ενδείκνυται ως υποστηρικτική θεραπεία σε χειρουργικές επεμβάσεις με σκοπό τη βελτίωση της αιμόστασης όταν οι συνήθεις χειρουργικές τεχνικές είναι ανεπαρκείς. Εφαρμόζεται στον ιστό είτε στάγδην είτε με ψεκασμούς βραχείας διάρκειας. Σε περίπτωση που απαιτείται ψεκασμός, είναι απαραίτητη η χρήση συσκευής ρύθμισης της πίεσης με πεπιεσμένο CO₂ ή με πεπιεσμένο αέρα.

Από το 2008 έως τον Μάιο του 2012, αναφέρθηκαν τέσσερα απειλητικά για τη ζωή περιστατικά εμβολής αέρα κατόπιν ψεκασμού με Quixil (εκ των οποίων το ένα θανατηφόρο, χωρίς όμως να έχει γίνει χορήγηση κάποιου προϊόντος). Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, αναφέρθηκαν 4 περιστατικά (εκ των οποίων τα δύο θανατηφόρα) μετά από ψεκασμό με Evicel, ένα ινώδες στεγανοποιητικό δεύτερης γενιάς, το οποίο είχε εγκριθεί μέσω κεντρικής διαδικασίας το 2008. Η θρομβίνη που περιέχεται στο Evicel είναι πανομοιότυπη με τη θρομβίνη του Quixil, ενώ το ινωδογόνο του Evicel διαφέρει από εκείνο του Quixil κυρίως ως προς ότι δεν περιέχει τρανεξαμικό οξύ.

Παρά τα μέτρα περιορισμού του κινδύνου που ελήφθησαν για το Quixil και το Evicel από τον Αύγουστο του 2010 έως τις αρχές του 2011, μεταξύ των οποίων: 1) άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με μια αλλαγή στη σήμανση προϊόντος, 2) κοινοποίηση μελέτης ασφάλειας υπό πραγματικές συνθήκες σχετικά με τη συσκευή ρύθμισης της πίεσης, συμπεριλαμβανομένης μιας αλλαγής στις οδηγίες χρήσης, και 3) επικαιροποιημένα προγράμματα επιμόρφωσης πελατών, έχουν αναφερθεί δύο νέα περιστατικά εμβολής αέρα (και ένα τρίτο περιστατικό το οποίο αναφέρθηκε εν μέσω της διαδικασίας παραπομπής) μετά τον ψεκασμό με το Evicel (ένα μη θανατηφόρο περιστατικό τον Αύγουστο του 2011 και ένα θανατηφόρο περιστατικό τον Ιανουάριο του 2012).

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Στις 21 Μαΐου 2012, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να αξιολογήσει τις προαναφερθείσες ανησυχίες και τον αντίκτυπό τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Evicel και να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με τα μέτρα που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του Evicel, καθώς και για το εάν η άδεια κυκλοφορίας του συγκεκριμένου προϊόντος πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί. Κατόπιν τούτου, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων και προϊόντων υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου κίνησε στις 24 Μαΐου 2012 διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 ζητώντας από τη CHMP να διενεργήσει όμοια αξιολόγηση για τα υπόλοιπα ινώδη στεγανοποιητικά τα οποία διατίθενται στην ΕΕ, περιλαμβανομένου του Quixil.

Επιστημονική συζήτηση

Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα των ψεκαζόμενων ινώδων στεγανοποιητικών, η CHMP αξιολόγησε τις διαθέσιμες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ). Η CHMP επεσήμανε επίσης την ανάγκη συνδυαστικής χρήσης στεγανοποιητικών με ψεκασμό σε περιπτώσεις όπου εκδηλώνεται σημαντική απώλεια αίματος από εκτεταμένη επιφάνεια και διακυβεύεται η επιβίωση του ασθενούς. Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της αποτελεσματικότητας και της χρήσης του Quixil για τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, η CHMP επεσήμανε ότι ο βασικότερος κίνδυνος που παρουσιάζουν τα ψεκαζόμενα ινώδη στεγανοποιητικά είναι ο κίνδυνος εμβολής η οποία οφείλεται σε αέρα ή αέριο που διεισδύει στα αγγεία. Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι προϋπόθεση για τη μείωση του κινδύνου αυτού αποτελεί η ορθή χορήγηση των ψεκαζόμενων ινωδών στεγανοποιητικών και κατά την αξιολόγησή της επικεντρώθηκε στον προσδιορισμό των απαραίτητων και κατάλληλων μέτρων για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω κινδύνου.

Η CHMP εξέτασε όλα τα περιστατικά εμβολής αερίου που αναφέρθηκαν με τη χρήση ψεκαζόμενων ινωδών στεγανοποιητικών. Η ανάλυση των περιστατικών κατέδειξε ότι συμπτωματική εμβολή αέρα/αερίου είχε παρατηρηθεί μόνο σε περιπτώσεις που δεν είχαν τηρηθεί οι οδηγίες χρήσης. Σε έκαστο από τα λοιπά περιστατικά παρατηρήθηκε αδυναμία τήρησης τουλάχιστον μίας από τις κατευθυντήριες γραμμές που ισχύουν για τον ψεκασμό του Quixil με χρήση πεπιεσμένου αερίου:

1. Ακατάλληλη απόσταση από την επιφάνεια του ιστού
2. Υπερβολική πίεση
3. Χρήση σε ανοιχτά αγγεία ή εντός αγγειοβριθούς κοιλότητας, π.χ. μυελός των οστών.

Σε ένα από τα περιστατικά που αφορούσε το Quixil, η εμβολή αέρα προκλήθηκε από τη χρήση πεπιεσμένου αέρα για ξήρανση της περιοχής του τραύματος, τεχνική που απέβη μοιραία παρόλο που δεν είχε χορηγηθεί κάποιο προϊόν. Η CHMP επεσήμανε ότι πρέπει να δίδονται συμβουλές στους χειρουργούς και στο προσωπικό του χειρουργείου σχετικά με τα κατάλληλα μέσα που πρέπει να χρησιμοποιούνται για να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν στεγνότερη επιφάνεια ιστού (π.χ. διαλείπουσα εφαρμογή κομπρεσών, τολύπια, χρήση διατάξεων αναρρόφησης).

Στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 31, η CHMP έλαβε επίσης γνώση ενός νέου περιστατικού εμβολής αερίου το οποίο αναφέρθηκε με τη χρήση του Evicel κατά τη διάρκεια προστατεκτομής με λέιζερ. Το Evicel ψεκάστηκε προσθιο-πλευρικά μέσω συσκευής ρύθμισης της πίεσης αερίου N2 (αζώτου) με έναν ψεκασμό διάρκειας δύο δευτερολέπτων σε απόσταση περίπου 2½ έως 3 εκατοστών και με μειωμένη πίεση της τάξεως των 8 (οχτώ) PSI. Το περιστατικό αυτό προέκυψε κατά τη διάρκεια κλινικής δοκιμής και αναδεικνύει τα προβλήματα που προκαλεί η εφαρμογή ψεκαζόμενων ινωδών στεγανοποιητικών κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικών επεμβάσεων στις οποίες δεν είναι πάντα εφικτό να εκτιμηθεί με ακρίβεια η απόσταση (λ.χ. των 4cm) κατά τον ψεκασμό. Συνεπώς, εμβολή αέρα μπορεί να σημειωθεί ακόμη και με μειωμένη πίεση.

Η CHMP επεσήμανε ότι, εξαιτίας της διαφορετικής σύστασης των Quixil και Evicel, το Quixil έχει υψηλότερο ιξώδες και συνεπώς απαιτείται η άσκηση μεγαλύτερης πίεσης για τον ψεκασμό του. Κατ' επέκταση, το εύρος πίεσης για το Quixil (2,0-2,5 bar) είναι υψηλότερο από αυτό του Evicel (1,0-1,7 bar). Η CHMP επεσήμανε ότι παρά τις διαφορετικές συνιστώμενες ρυθμίσεις της συσκευής ρύθμισης της πίεσης, τα συστήματα ψεκασμού ινωδών στεγανοποιητικών μπορούν να έχουν παρόμοια ταχύτητα αερίου. Επιπλέον, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υφιστάμενα στοιχεία δεν επαρκούν για να τεκμηριώσουν ότι το διαφορετικό εύρος πίεσης που απαιτεί το Quixil συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο εμβολής αέρα (σε σύγκριση με το Evicel).

Τον Οκτώβριο του 2012 πραγματοποιήθηκε, κατόπιν αιτήματος της CHMP, συνάντηση της ad hoc συμβουλευτικής ομάδας εμπειρογνώμωνων, κατά τη διάρκεια της οποίας οι εμπειρογνώμονες συζήτησαν τα οφέλη των ψεκαζόμενων ινωδών στεγανοποιητικών καθώς και τα πιθανά μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, ιδίως σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο εμβολής αέρα. Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι συνιστάται η χρήση ψεκαζόμενων ινωδών στεγανοποιητικών όταν υπάρχει εκτεταμένη επιφάνεια διεγχειρητικής αιμορραγίας, συνήθως τριχοειδικού τύπου, και ότι η αποφυγή χρήσης ψεκαζόμενων ινωδών στεγανοποιητικών σε ανάλογες περιπτώσεις θα επέβαλε την αυξημένη χρήση άλλων προϊόντων αίματος, η οποία με τη σειρά της θα σήμαινε υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών. Οι εμπειρογνώμονες αποφάσισαν ομόφωνα ότι ο κίνδυνος εμβολής αέρα δεν σχετίζεται με το φαρμακευτικό προϊόν καθαυτό, αλλά με τον σχεδιασμό της συσκευής και την εσφαλμένη χρήση της στην πράξη. Διατύπωσαν την άποψη ότι αντί του αέρα πρέπει να χρησιμοποιείται CO₂ ως προστατευτικό μέσο ασφαλείας λόγω του σημαντικά χαμηλότερου κινδύνου εμβολής αερίου χάρη

στην υψηλή διαλυτότητα του CO₂ στο αίμα. Επιπροσθέτως, ο σχεδιασμός της συσκευής θα πρέπει να διαθέτει ειδικό σύστημα ρύθμισης της πίεσης του αερίου που να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη διάταξη ψεκασμού, η δε ανώτατη πίεση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη βέλτιστη πίεση. Οι εμπειρογνώμονες εισηγήθηκαν επίσης την ανάγκη παροχής κατάλληλου εκπαιδευτικού υλικού και επιμόρφωσης στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας για την ορθή χορήγηση του προϊόντος (βάσει της συνιστώμενης απόστασης και πίεσης ψεκασμού).

Ο ΚΑΚ απάντησε επίσης σε αίτημα της CHMP στο οποίο τον καλούσε να εξετάσει τα οφέλη και την σκοπιμότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που θα μπορούσαν να ληφθούν για τη βελτίωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του Quixil όταν αυτό εφαρμόζεται μέσω ψεκασμού.

Εν κατακλείδι, έχοντας υπόψη τα διαθέσιμα στοιχεία, τις απαντήσεις του ΚΑΚ και τις συστάσεις της ad hoc συμβουλευτικής ομάδας, η CHMP προσδιόρισε και εισηγήθηκε μια σειρά μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία πρέπει να λάβει ο ΚΑΚ προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος εμβολής αέρα/αερίου που σχετίζεται με τα ψεκαζόμενα ινώδη στεγανοποιητικά. Ειδικότερα, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ αφενός να υποβάλει στις εθνικές αρμόδιες αρχές σχέδιο της ΕΕ για τη διαχείριση κινδύνων στο οποίο να περιλαμβάνεται η ανησυχία περί της ασφάλειας σε ό,τι αφορά την εμβολή αερίου και, αφετέρου, να διασφαλίσει ότι όλοι οι χρήστες που εφαρμόζουν τα προϊόντα μέσω ψεκασμού λαμβάνουν κατάλληλο εκπαιδευτικό υλικό σχετικά με την ορθή χρήση του προϊόντος, καθώς και ότι τους παρέχεται εκπαιδευτικό πρόγραμμα σχετικό με το περιεχόμενο του εν λόγω εκπαιδευτικού υλικού. Επιπροσθέτως, ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε όλους τους χρήστες που εφαρμόζουν τα εν λόγω προϊόντα μέσω ψεκασμού θα χορηγούνται ετικέτες για τη συσκευή ρύθμισης της πίεσης οι οποίες θα ενημερώνουν σχετικά με την ορθή πίεση και απόσταση που πρέπει να τηρούνται σε ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις, κάρτα προειδοποίησης με οδηγίες σχετικά με την ορθή πίεση και απόσταση του ψεκασμού σε ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και κίτρινη ετικέτα με οδηγίες χρήσης η οποία θα προορίζεται για τοποθέτηση στον ελαστικό σωλήνα αέρα της συσκευής. Τέλος, ο ψεκασμός με το προϊόν θα πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά με πεπιεσμένο διοξείδιο του άνθρακα και με συσκευή ρύθμισης της πίεσης με μέγιστη πίεση τα 2,5 bars.

Σε ό,τι αφορά την κλινική χρήση του προϊόντος, η CHMP διατύπωσε την άποψη, βάσει του τελευταίου περιστατικού εμβολής αέρα το οποίο αναφέρθηκε στο πλαίσιο ενδοσκοπικής επέμβασης κατά τη διάρκεια της οποίας ο χειρουργός είχε περιορισμένη ορατότητα της επιφάνειας ιστού, ότι ο ψεκασμός με Quixil πρέπει να εφαρμόζεται μόνο εφόσον είναι εφικτό να εκτιμηθεί με ακρίβεια η απόσταση ψεκασμού. Συνεπώς, ο ψεκασμός με Quixil σε ενδοσκοπικές επεμβάσεις πρέπει να αντενδίδκνυται. Στους χειρουργούς πρέπει να παρέχονται σαφείς οδηγίες αναφορικά με τη συνιστώμενη απόσταση, την πίεση και το πεπιεσμένο αέριο που πρέπει να χρησιμοποιείται, η δε χρήση των προϊόντων αυτών πρέπει να γίνεται αποκλειστικά από έμπειρους χειρουργούς οι οποίοι έχουν εκπαιδευτεί στη χρήση του Quixil. Πρέπει να χρησιμοποιούνται τα κατάλληλα μέσα ώστε να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν στεγνότερη επιφάνεια ιστού, ενώ οι αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, στον καρδιακό παλμό, στον κορεσμό του αίματος σε οξυγόνο και στο τελοεκπνευστικό CO₂ πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια του ψεκασμού με Quixil λόγω του κινδύνου εκδήλωσης εμβολής αέρα ή αερίου. Η CHMP επανεξέτασε αναλόγως τις πληροφορίες προϊόντος για το Quixil προκειμένου να διασφαλίζεται η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του (βλ. παράρτημα ΙΙΙ). Πραγματοποιήθηκαν επίσης περιορισμένης έκτασης αλλαγές ως προς τη μορφοποίηση.

Τέλος, η CHMP συμφώνησε να κοινοποιηθεί το πόρισμα της παρούσας επανεξέτασης μέσω άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC). Ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε ότι η διάθεση του Quixil στην Ευρώπη είχε διακοπεί τον Μάιο του 2012 και ότι ελάχιστα μόνο τεμάχια του προϊόντος υπήρχαν διαθέσιμα στη Γαλλία και την Ιταλία. Η CHMP συμφώνησε ότι η DHPC πρέπει να αποσταλεί σε όλους τους χρήστες του Quixil στη Γαλλία και στην Ιταλία, το αργότερο έως τις 30 Νοεμβρίου 2012.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Έχοντας υπόψη ότι όλα τα διαθέσιμα στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων του ΚΑΚ οι οποίες υποβλήθηκαν εγγράφως και μέσω των προφορικών εξηγήσεων, καθώς και των συμπερασμάτων που προέκυψαν από τη συνεδρίαση της ad hoc ομάδας εμπειρογνομόνων, η CHMP συμφώνησε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Quixil ως υποστηρικτικής θεραπείας σε χειρουργικές επεμβάσεις με σκοπό τη βελτίωση της αιμόστασης όταν οι συνήθεις χειρουργικές τεχνικές είναι ανεπαρκείς, είναι θετική υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, υπό τον όρο τροποποίησης των πληροφοριών προϊόντος (βλ. παράρτημα ΙΙΙ), σε συνδυασμό με τα συμφωνηθέντα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου (βλ. παράρτημα ΙV) καθώς και τη συμφωνηθείσα άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία η οποία κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για στεγανοποιητικά διαλύματα που περιέχουν ινωδογόνα τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για εφαρμογή μέσω ψεκασμού, περιλαμβανομένου του Quixil
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα στοιχεία που υπέβαλε ο ΚΑΚ εγγράφως και τις προφορικές εξηγήσεις, καθώς και το πόρισμα της συνεδρίασης της ad hoc συμβουλευτικής ομάδας εμπειρογνομόνων
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα αναφερόμενα περιστατικά εμβολής αέρα που σχετίζονται με τον ψεκασμό του Quixil, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόζονταν παλαιότερα αποδείχτηκαν ανεπαρκή για τον μετριασμό του διαπιστωμένου κινδύνου εμβολής αέρα που σχετίζεται με τον ψεκασμό του Quixil
- Η CHMP συμφώνησε στη λήψη μιας σειράς επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης των πληροφοριών προϊόντος αναφορικά με τη χρήση του προϊόντος καθώς και της παροχής εκπαιδευτικού υλικού και επιμόρφωσης στους χρήστες του προϊόντος, με τα οποία μέτρα αντιμετωπίζεται επαρκώς ο διαπιστωμένος κίνδυνος εμβολής αέρα
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Quixil, ως υποστηρικτικής θεραπείας με σκοπό τη βελτίωση της αιμόστασης σε χειρουργικές επεμβάσεις όταν οι συνήθεις χειρουργικές τεχνικές δεν επαρκούν, είναι θετική υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, υπό τον όρο εφαρμογής των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα Ι, σύμφωνα με τις τροποποιήσεις της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης που περιέχονται στο παράρτημα ΙΙΙ και υπό τους όρους που προβλέπονται στο παράρτημα ΙV.