

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Quixil

Información general

Quixil es un adhesivo tisular de fibrina de primera generación que contiene dos componentes, proteína coagulable humana y trombina humana, aprobado mediante el procedimiento de reconocimiento mutuo con el Reino Unido como Estado miembro de referencia.

El componente fibrinógeno de Quixil también contiene ácido tranexámico. Quixil está indicado como tratamiento complementario en intervenciones quirúrgicas, cuando las técnicas quirúrgicas habituales son insuficientes, para mejorar la hemostasia. Quixil puede aplicarse gota a gota sobre el tejido o pulverizarse sobre el tejido en pequeñas cantidades. Para la aplicación por pulverización debe emplearse un regulador de presión con CO₂ presurizado o aire comprimido.

Desde 2008 hasta mayo de 2012 se notificaron cuatro casos de embolia gaseosa potencialmente mortal tras la aplicación por pulverización de Quixil (uno de los cuales tuvo desenlace mortal sin que se hubiera administrado el producto). Durante el mismo periodo se notificaron 4 casos (dos de los cuales presentaron desenlace mortal) asociados a la aplicación por pulverización de Evicel, un adhesivo tisular de fibrina de segunda generación, aprobado por el procedimiento centralizado en 2008. El componente trombina de Evicel es idéntico al componente trombina de Quixil pero el componente fibrinógeno de Evicel difiere del componente fibrinógeno Quixil, principalmente porque no contiene ácido tranexámico.

Pese a las medidas de mitigación de riesgos instauradas entre agosto de 2010 y primeros de 2011 para Quixil y Evicel, entre otras: 1) comunicación directa a los profesionales sanitarios sobre la modificación de la ficha técnica del producto, 2) notificación de seguridad de campo para el regulador de presión que incluía un cambio en las instrucciones de uso y 3) programas actualizados de formación para los usuarios, se han notificado otros dos nuevos casos de embolia gaseosa (y un tercero durante el procedimiento de arbitraje) tras administrarse la aplicación por pulverización de Evicel (un caso no mortal en agosto de 2011 y un caso mortal en enero de 2012).

Sobre la base de lo anterior, la Comisión Europea inició un procedimiento con arreglo al Artículo 20 del Reglamento (CE) N.º 726/2004 el 21 de mayo de 2012, solicitando al CHMP una evaluación de las reservas señaladas y de su repercusión sobre la relación riesgo/beneficio de Evicel, así como un dictamen sobre la necesidad de adoptar medidas que garanticen el uso seguro y eficaz de Evicel y sobre la conveniencia de mantener, modificar, suspender o retirar la autorización de comercialización del mismo. A raíz de esto, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido inició un procedimiento en virtud del Artículo 31 el 24 de mayo de 2012, solicitando al CHMP que realizara una evaluación similar para los otros adhesivos tisulares de fibrina que se comercializan en la UE, entre ellos Quixil.

Discusión científica

Con respecto a la eficacia de los adhesivos tisulares de fibrina pulverizables, el CHMP evaluó la información disponible, en particular los datos presentados por el TAC. El CHMP también apreció la posible existencia de datos que corroboran la necesidad de utilizar los adhesivos tisulares combinados para pulverización en situaciones en las que se produce una pérdida importante de sangre con un área de superficie amplia y en las que está en peligro la supervivencia del paciente. Por tanto, el CHMP llegó a la conclusión de que los datos disponibles apoyan la eficacia y el uso de Quixil en las indicaciones aprobadas.

En relación con la seguridad, el CHMP observó que el principal riesgo de los adhesivos tisulares de fibrina pulverizables es el riesgo de embolia gaseosa debido a la introducción de aire/gas en la

vasculatura. El CHMP, por tanto, consideró que la administración correcta de los adhesivos tisulares de fibrina pulverizables es esencial para reducir este riesgo y centró su evaluación en determinar las medidas que resultarían necesarias y adecuadas para minimizar este riesgo.

El CHMP revisó todos los casos de embolia gaseosa notificados con el uso de los adhesivos tisulares de fibrina pulverizables. El análisis de los informes de caso demostró que la embolia gaseosa sintomática se había producido únicamente cuando no se habían seguido las instrucciones de uso; en todos los demás casos, no se había seguido al menos una de las actuales guías sobre administración de la aplicación por pulverización de Quixil mediante gas presurizado:

1. Distancia inadecuada respecto a la superficie del tejido
2. Presión excesiva
3. Empleo en vasos abiertos o dentro de una cavidad muy vascularizada, por ejemplo la médula ósea.

En uno de los casos con Quixil, la embolia gaseosa fue provocada por el uso de aire a presión para secar la zona de la herida, con desenlace mortal aunque no se administró ningún producto. El CHMP señaló que debe instruirse a los cirujanos y al personal de quirófano sobre el modo adecuado de conseguir una superficie del tejido lo más seca posible (por ejemplo mediante la aplicación intermitente de compresas, hisopos, instrumentos de succión).

Durante el procedimiento seguido en virtud del Artículo 31, el CHMP también observó un nuevo caso de embolia gaseosa notificado con el uso de Evicel durante una prostatectomía con láser. Evicel se pulverizó de forma anterolateral mediante el regulador de presión con N₂ (nitrógeno) para una única ráfaga de dos segundos desde aproximadamente 2½ a 3 centímetros con una presión reducida de 8 (ocho) PSI. Este caso tuvo lugar durante un ensayo clínico y es indicativo de los problemas que plantea la aplicación de adhesivos tisulares de fibrina pulverizables durante los procedimientos endoscópicos, en los que no siempre es factible medir con precisión las distancias (tales como 4 cm) a la hora de efectuar la pulverización. Por ello, puede producirse una embolia gaseosa incluso con presión reducida.

El CHMP observó que la diferencia de composición entre Quixil y Evicel se traduce en una mayor viscosidad de Quixil, lo que, a su vez, supone que es necesario aplicar más presión para aplicarlo por pulverización. El intervalo de presión para Quixil (2,0-2,5 bares) es, por tanto, mayor que para Evicel (1,0-1,7 bares). El CHMP indicó que, pese a los diferentes ajustes recomendados para el regulador de presión, los sistemas de pulverización de los adhesivos tisulares de fibrina pueden presentar una velocidad del gas similar. Además, el CHMP llegó a la conclusión de que no se disponía de datos suficientes para establecer el mayor riesgo de un émbolo gaseoso con Quixil (que con Evicel) debido al distinto intervalo de presión requerido para Quixil.

En octubre de 2012, a petición del CHMPS, se celebró una reunión de un grupo asesor de expertos ad-hoc, durante la cual los expertos debatieron sobre los beneficios de los adhesivos tisulares de fibrina pulverizables así como sobre las posibles medidas para minimizar los riesgos, en particular en relación con el riesgo de embolia gaseosa. Los expertos convinieron en que los adhesivos tisulares de fibrina pulverizables son recomendables cuando en una intervención se constata hemorragia sobre una superficie muy amplia, generalmente por exudación y cuando, si no se emplearan los adhesivos tisulares de fibrina pulverizables, estos casos requerirían incrementar el uso de otros productos hemáticos, que acarrearían un mayor riesgo de complicaciones. Los expertos acordaron unánimemente que el riesgo de embolia gaseosa no guarda relación con el medicamento en sí, sino con el diseño del aparato y su uso erróneo en la práctica. Consideraron que como medida de precaución debe emplearse CO₂ en vez de aire debido al menor riesgo de embolia gaseosa derivado de la elevada solubilidad del CO₂ en sangre. Además, el diseño del aparato debe incorporar un regulador de la presión del gas que debe emplearse con el pulverizador y con un límite no superior a la presión óptima máxima recomendada. También señalaron que es necesario suministrar material

didáctico y formación adecuada a los profesionales sanitarios para administrar el producto correctamente (a la distancia y presión recomendadas para la aplicación por pulverización).

El TAC también respondió a la solicitud del CHMP instando a analizar los méritos y la viabilidad de las medidas de minimización de riesgos que podrían introducirse para mejorar la relación riesgo/beneficio de la aplicación por pulverización de Quixil.

En conclusión, habiendo considerado los datos disponibles, las respuestas del TAC y las recomendaciones del grupo asesor ad-hoc, el CHMP estableció y acordó la implantación por parte del TAC de varias medidas de minimización de riesgos con el fin de reducir el riesgo de embolia gaseosa asociado a los adhesivos tisulares de fibrina pulverizables. En particular, se solicitó al TAC que presentara a las autoridades nacionales competentes un plan de gestión de riesgos en la UE que incluya la reserva sobre seguridad suscitada por la embolia gaseosa y que garantice que todos los usuarios de la aplicación por pulverización cuentan con material didáctico adecuado sobre el uso correcto del producto, así como con un programa de formación que enseñe el contenido del material didáctico señalado. Además, el TAC debe garantizar que todos los usuarios de la aplicación por pulverización de este producto cuentan con etiquetas para el regulador de presión en las que se informe sobre la presión y la distancia correctas en las intervenciones quirúrgicas abiertas, una tarjeta de alerta en la que se informe sobre la presión y la distancia correctas para la aplicación por pulverización en las intervenciones quirúrgicas abiertas y una etiqueta amarilla, que deberá colocarse en la manguera de aire del aparato, con las instrucciones de uso. Finalmente, el producto únicamente debe pulverizarse usando gas dióxido de carbono presurizado y con un regulador de presión que limite la presión máxima a 2,5 bares.

Con respecto al uso clínico del producto, el CHMP consideró que, basándose en el último caso de embolia gaseosa, notificado durante un procedimiento endoscópico en el que el cirujano disponía de una visibilidad limitada de la superficie del tejido, solo debe considerarse el uso de Quixil aplicado por pulverización si es posible juzgar exactamente la distancia de pulverización. Por lo tanto, la pulverización de Quixil en los procedimientos endoscópicos debe estar contraindicada. Se debe impartir instrucciones claras a los cirujanos respecto a las distancias y presiones recomendadas y el gas a presión que deba emplearse y debe restringirse el uso a los cirujanos experimentados que hayan sido instruidos en el uso de Quixil. Deben emplearse medios adecuados para conseguir que la superficie del tejido esté lo más seca posible y deben supervisarse los cambios en la tensión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el CO₂ expirado durante la aplicación de Quixil pulverizado debido a la posibilidad de aparición de una embolia gaseosa. El CHMP revisó en consecuencia la información de producto de Quixil, para garantizar la administración segura y eficaz de Quixil (ver el Anexo III). También se introdujeron cambios menores de formato .

Finalmente, el CHMP acordó enviar una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar sobre el resultado de la presente revisión. El TAC confirmó que el envío de Quixil a Europa había cesado en mayo de 2012 y que solo se disponía de algunas unidades de Quixil en Francia e Italia. El CHMP acordó que la DHPC debía distribuirse entre todos los usuarios de Quixil de Francia e Italia antes del 30 de noviembre de 2012.

Relación riesgo/beneficio

Habiendo considerado todos los datos disponibles, en particular las respuestas presentadas por el TAC por escrito y durante las explicaciones orales y las conclusiones de la reunión de expertos ad-hoc, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de Quixil como tratamiento complementario para mejorar la hemostasia en intervenciones quirúrgicas en las que las técnicas quirúrgicas habituales son insuficientes, sigue siendo positiva en condiciones normales de uso, sujeta a los cambios en la información sobre el producto, (ver Anexo III), junto con las medidas de minimización de riesgos acordadas (ver Anexo IV) y la comunicación directa a los profesionales sanitarios convenida.

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Considerando que:

- El Comité consideró el procedimiento en virtud del Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para soluciones que contienen fibrinógeno como adhesivos tisulares autorizados para la administración por pulverización, entre los que se incluye Quixil;
- El Comité revisó todos los datos presentados por el TAC por escrito y en la explicación oral y el resultado de la reunión del grupo asesor de expertos ad-hoc;
- El Comité consideró todos los casos notificados de embolia gaseosa asociados al uso de Quixil aplicado por pulverización y llegó a la conclusión de que las medidas de minimización de riesgos aplicadas anteriormente eran insuficientes para mitigar el riesgo detectado de embolia gaseosa asociado al uso de Quixil aplicado por pulverización;
- El CHMP acordó que debían tomarse medidas adicionales de minimización de riesgos, como los cambios en la información sobre el producto relativa a su uso, además de material educativo y formación que deben facilitarse a los usuarios del producto, que aborden de forma adecuada el riesgo detectado de embolia gaseosa ;
- El Comité, por tanto, llegó a la conclusión de que la relación riesgo/beneficio de Quixil como tratamiento complementario para mejorar la hemostasia en intervenciones quirúrgicas en las que las técnicas quirúrgicas habituales son insuficientes, es positiva en condiciones normales de utilización, sujeta a las medidas de minimización de riesgos acordadas, entre las que se incluyen los cambios en la información sobre el producto.

Por lo tanto, el CHMP recomendó modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos indicados en el Anexo I, de acuerdo con las modificaciones del resumen de las características del producto y el prospecto que se detallan en el Anexo III y sujetas a las condiciones que se recogen en el Anexo IV.