

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Quixil

Contexte

Quixil est une colle à base de fibrine de première génération à deux composants, une protéine humaine coagulable et de la thrombine humaine; il a été autorisé via la procédure de reconnaissance mutuelle, avec le Royaume-Uni comme état membre de référence.

Le composant fibrinogène de Quixil contient également de l'acide tranexamique. Quixil est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes. Il peut être appliqué soit en déposant des gouttes de produit sur le tissu, soit en le vaporisant sur le tissu en brefs jets. Si l'application par vaporisation est requise, il convient d'utiliser un régulateur de pression sous CO₂ ou air comprimé.

De 2008 à mai 2012, quatre cas d'embolie gazeuse engageant le pronostic vital ont été rapportés pour l'application par vaporisation de Quixil (dont un a eu une issue fatale, mais sans administration d'aucun produit). Durant la même période, 4 cas (dont deux ont eu une issue fatale) ont été signalés après une application par vaporisation d'Evicel, une colle à base de fibrine de seconde génération, autorisé via la procédure centralisée en 2008. Le composant thrombine d'Evicel est identique à celui de Quixil, mais le composant fibrinogène d'Evicel diffère principalement de celui de Quixil par le fait qu'il ne contient pas d'acide tranexamique.

Malgré les mesures d'atténuation des risques mises en place entre août 2010 et début 2011 pour Quixil et Evicel, consistant notamment en:

1. une communication directe aux professionnels de la santé concernant une modification de l'étiquetage du produit;
2. une notification de sécurité sur le terrain pour le régulateur de pression comprenant une modification des instructions d'utilisation;
3. des programmes actualisés de formation des clients,

deux nouveaux cas d'embolie gazeuse (et un troisième cas au cours de la procédure de saisine) ont été rapportés après application par vaporisation d'Evicel (un cas non fatal en août 2011 et un cas fatal en janvier 2012).

Sur la base des éléments ci-dessus, la Commission européenne a lancé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, le 21 mai 2012, demandant au CHMP d'évaluer les problèmes ci-dessus et leur impact sur le rapport bénéfice/risque d'Evicel, afin d'émettre un avis concernant les mesures nécessaires pour assurer une utilisation sûre et efficace d'Evicel et sur la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché pour ce produit doit être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée. À la suite de cette action, l'agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé a lancé une procédure au titre de l'article 31, le 24 mai 2012, demandant au CHMP de procéder à la même évaluation pour les autres colles à base de fibrine disponibles dans l'UE, notamment pour Quixil.

Discussion scientifique

Concernant l'efficacité des colles à base de fibrine à vaporiser, le CHMP a évalué les informations disponibles, y compris les données soumises par le titulaire de l'AMM. Le CHMP a également noté qu'il semble y avoir des éléments montrant un besoin d'utiliser les colles combinées à vaporiser dans des situations de perte importante de sang au niveau d'une surface étendue et de menace pour la survie du patient. Par conséquent, le CHMP a conclu que les preuves disponibles étayaient l'efficacité et justifient l'utilisation de Quixil dans les indications autorisées.

Concernant la sécurité, le CHMP a noté que le principal risque des colles à vaporiser à base de fibrine est l'embolie gazeuse, en raison de la pénétration d'air ou de gaz dans le système vasculaire. Le CHMP a donc estimé que l'administration correcte de colles à vaporiser à base de fibrine est essentielle pour réduire ce risque et a centré son évaluation sur l'identification de mesures pouvant être nécessaires et appropriées pour minimiser ce risque.

Le CHMP a examiné tous les cas d'embolie gazeuse signalés avec l'utilisation de colles à vaporiser à base de fibrine. L'analyse des études des cas signalés a montré qu'une embolie gazeuse symptomatique était survenue uniquement lorsque les instructions d'utilisation n'avaient pas été respectées; dans tous les autres cas, il y a eu défaut d'application d'au moins une des lignes directrices actuelles relatives à l'administration de Quixil avec utilisation de gaz comprimé:

1. une distance inappropriée de la surface du tissu,
2. une pression trop élevée,
3. une utilisation sur des vaisseaux ouverts ou à l'intérieur d'une cavité fortement vascularisée, par exemple sur la moelle osseuse.

Dans l'un des cas concernant Quixil, l'embolie gazeuse était due à l'utilisation d'air comprimé pour sécher la surface de la plaie, avec une issue fatale, bien qu'aucun produit n'ait été administré. Le CHMP a souligné le fait qu'il faut informer les chirurgiens et leur personnel des moyens appropriés d'obtenir une surface de la plaie la plus sèche possible (par exemple par application intermittente de compresses, à l'aide de tampons ou en utilisant des dispositifs d'aspiration).

Au cours de la procédure au titre de l'article 31, le CHMP a également noté un nouveau cas d'embolie gazeuse, signalé pour l'utilisation d'Evicel pendant une prostatectomie par laser. Evicel a été appliqué par vaporisation antérolatérale avec utilisation d'un régulateur de pression à azote (N_2), en un seul jet de deux secondes à une distance d'environ 2,5 à 3 centimètres, sous une pression réduite de 8 (huit) PSI (0,55 bar). Ce cas est survenu au cours d'un essai clinique et met en lumière les problèmes que pose l'application de colles à vaporiser à base de fibrine pendant les procédures endoscopiques, au cours desquelles il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision les distances (telles que 4 cm) du tissu cible lors de la vaporisation, d'où une possibilité de survenue d'embolie gazeuse même avec une pression réduite.

Le CHMP a noté que la différence de composition entre Quixil et Evicel entraîne une viscosité plus élevée pour Quixil, ce qui à son tour a pour conséquence de nécessiter plus de force pour appliquer Quixil par vaporisation. Les valeurs de l'intervalle des pressions requises pour l'application de Quixil sont donc plus élevées (2,0 - 2,5 bars) que celles nécessaires pour Evicel (1,0 - 1,7 bar). Le CHMP a noté qu'en dépit des différents réglages du régulateur de pression recommandés, les systèmes de vaporisation des colles à base de fibrine peuvent avoir des vitesses de propulsion du gaz similaires. En outre, le CHMP a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour démontrer un risque plus élevé d'embolie gazeuse pour Quixil (par rapport à Evicel) en raison de l'intervalle de pressions différent requis pour Quixil.

Un groupe consultatif d'experts *ad hoc* a été convoqué en réunion en octobre 2012 à la demande du CHMP, au cours de laquelle les experts ont discuté des bénéfices des colles à base de fibrine à vaporiser, ainsi que des éventuelles mesures de minimisation des risques, en particulier en ce qui concerne le risque d'embolie gazeuse. Les experts ont convenu que les colles à base de fibrine à vaporiser sont recommandées en cas de surface étendue de saignements chirurgicaux, en général suintante, et que la non utilisation de colles à base de fibrine à vaporiser dans ces cas conduirait à une utilisation accrue d'autres produits sanguins, qui entraînerait un risque plus élevé de complications. Les experts ont convenu à l'unanimité que le risque d'embolie gazeuse n'est pas lié au médicament en soi, mais à la conception du dispositif et à son utilisation incorrecte en pratique. Ils étaient d'avis qu'il faudrait utiliser par mesure de sécurité le CO_2 au lieu de l'air, en raison du risque nettement moindre d'embolie gazeuse du fait de la haute solubilité du CO_2 dans le sang. De plus, la conception du dispositif doit prévoir un régulateur spécifique de la pression du gaz à utiliser.

avec le vaporisateur et avec une limite ne dépassant pas la pression optimale maximale recommandée. Ils ont également estimé que des matériels éducatifs appropriés et une formation des professionnels de la santé à l'administration correcte du produit (à la distance et à la pression recommandées pour la vaporisation) sont requis.

Le titulaire de l'AMM a également fourni des réponses à une demande du CHMP de discuter des avantages et de la faisabilité de toute mesure de minimisation des risques, susceptible d'être introduite pour améliorer le rapport bénéfice/risque de l'application par vaporisation de Quixil.

En conclusion, après examen des données disponibles, des réponses du titulaire de l'AMM et compte tenu des recommandations du groupe consultatif *ad hoc*, le CHMP a identifié et accepté plusieurs mesures de minimisation des risques à mettre en œuvre par le titulaire de l'AMM, afin de réduire le risque d'embolie gazeuse associé à l'utilisation par vaporisation de colles à base de fibrine. En particulier, il a été demandé au titulaire de l'AMM de présenter aux autorités nationales compétentes un plan de gestion des risques européen, incluant le problème de sécurité que constitue l'embolie gazeuse, et de s'assurer que tous les utilisateurs de l'application par vaporisation reçoivent un matériel éducatif approprié pour une utilisation correcte du produit et soient invités à suivre un programme de formation sur le contenu du matériel éducatif mentionné. De plus, le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les utilisateurs de l'application par vaporisation de ce produit reçoivent des étiquettes pour le régulateur de pression, indiquant la pression et la distance correctes en chirurgie ouverte, une carte de mise en garde avec des informations sur la pression et la distance correctes pour l'application par vaporisation en chirurgie ouverte et une étiquette jaune à apposer sur le tuyau d'air du dispositif, portant des instructions d'utilisation. Enfin, le produit ne doit être vaporisé qu'en utilisant du dioxyde de carbone et avec un régulateur de pression qui limite la pression maximale à 2,5 bars.

En ce qui concerne l'utilisation clinique du produit, le CHMP était d'avis, au vu du dernier cas d'embolie gazeuse rapporté pendant une procédure d'endoscopie, durant laquelle le chirurgien avait une visibilité limitée de la surface tissulaire, que l'utilisation de Quixil appliqué par vaporisation ne doit être envisagée que s'il est possible d'évaluer avec précision la distance de vaporisation. La vaporisation de Quixil lors de procédures endoscopiques doit donc être contre-indiquée. Des instructions claires à l'intention des chirurgiens, concernant les distances et les pressions recommandées et le gaz comprimé à utiliser, doivent être fournies et l'utilisation doit être réservée aux chirurgiens expérimentés ayant reçu une formation à l'utilisation de Quixil. Il convient d'utiliser des moyens appropriés pour obtenir une surface tissulaire aussi sèche que possible et de surveiller les variations de la pression artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du CO₂ de fin d'expiration pendant l'application de Quixil par vaporisation, en raison de la possibilité de survenue d'une embolie gazeuse. Le CHMP a révisé en conséquence les informations sur le produit pour Quixil, afin d'assurer une utilisation sûre et efficace de Quixil (voir Annexe III). Des modifications mineures de format ont également été apportées.

Enfin, Le CHMP a approuvé une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, *Direct Healthcare Professional Communication*), pour communiquer le résultat du présent examen. Le titulaire de l'AMM a confirmé que les expéditions de Quixil en Europe ont cessé depuis mai 2012 et que seul un très faible nombre d'unités étaient disponibles en France et en Italie. Le CHMP a convenu que la DHPC doit être diffusée à tous les utilisateurs de Quixil en France et en Italie, au plus tard le 30 novembre 2012.

Rapport bénéfice / risque

Après examen de toutes les données disponibles, y compris des réponses du titulaire de l'AMM présentées par écrit et lors d'explications orales, ainsi que des conclusions de la réunion d'experts *ad hoc*, le CHMP a convenu que le rapport bénéfice/risque de Quixil, utilisé comme traitement adjuvant pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont

insuffisantes, reste positif dans les conditions normales d'utilisation, sous réserve des modifications des informations sur le produit (voir Annexe III), associées aux mesures de minimisation des risques (voir Annexe IV) et à la communication directe aux professionnels de la santé, qui ont été convenues.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les solutions contenant du fibrinogène pour les colles autorisées pour une application par vaporisation, et notamment pour Quixil;
- le comité a examiné toutes les données présentées par le titulaire de l'AMM par écrit et lors de l'explication orale, ainsi que le résultat de la réunion du groupe consultatif d'experts *ad hoc*;
- le comité a tenu compte de tous les cas d'embolie gazeuse associés à l'utilisation de Quixil appliqué par vaporisation, qui ont été rapportés, et a conclu que les mesures de minimisation des risques précédemment mises en œuvre étaient insuffisantes pour réduire le risque identifié d'embolie gazeuse associé à l'utilisation de l'application par vaporisation de Quixil;
- le comité a accepté plusieurs mesures de minimisation des risques, notamment des modifications des informations sur le produit concernant l'utilisation du produit, ainsi que des matériels éducatifs et une formation à fournir aux utilisateurs du produit, qui ont traité de façon appropriée le risque identifié d'embolie gazeuse;
- le comité a conclu, en conséquence, que le rapport bénéfice/risque de Quixil, utilisé comme traitement adjuvant pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, est positif dans les conditions normales d'utilisation, sous réserve des mesures de minimisation des risques convenues, notamment des modifications des informations sur le produit,

le CHMP a recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés dans l'Annexe I, conformément aux modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurant dans l'Annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'Annexe IV.