

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A Quixil tudományos értékelésének általános összefoglalása

Háttér-információ

A Quixil első generációs fibrinalapú szövetragasztó, amely két összetevőből áll: humán alvadási fehérjéből és humán trombinból. A készítményt kölcsönös elismerési eljárás keretében engedélyezték, melyben az Egyesült Királyság volt a referencia-tagállam.

A Quixil fibrinogénkomponense tranexámsavat is tartalmaz. A Quixil alkalmazása támogató kezelésként javasolt olyan műtéteknél, amelyekben a standard sebészeti technikák nem elégségesek, a hemosztázis javítása céljából. A készítményt rá lehet csepegtetni vagy rövid fújásokkal rá lehet permetezni a szövetre. Ha permetezésre van szükség, a túlnyomásos CO₂-ot vagy a sűrített levegőt nyomásszabályozóval kell használni.

2008 és 2012 májusa között négy életveszélyes légembóliás esetet jelentettek a Quixil permetezéssel történő alkalmazása kapcsán (ezek közül az egyik halálos kimenetelű volt anélkül, hogy bármennyi készítményt alkalmaztak volna). Ugyanebben az időszakban 4 légembóliás esetről számoltak be (amelyek közül kettő halálos kimenetelű volt) egy 2008-ban, centralizált eljárás keretében engedélyezett második generációs fibrinalapú szövetragasztó, az Evicel permetezéssel történő alkalmazását követően. Az Evicel trombinösszetevője azonos a Quixil trombinkomponensével, az Evicel fibrin komponense viszont főként abban különbözik a Quixiltől, hogy nem tartalmaz tranexámsavat.

A 2010 augusztusa és 2011 eleje között a Quixillel és Evicellel kapcsolatosan életbe léptetett kockázatcsökkentő intézkedések ellenére (ideértve a következőket: 1) egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató közlemény a termék címkeszövegének módosításáról, 2) a nyomásszabályozóra vonatkozó helyszíni biztonságossági értesítés, beleértve a használati utasítás módosítását, 3) frissített ügyfél-oktatóprogramok) két új (és a betérjesztési eljárás alatt egy harmadik) légembóliás esetről számoltak be az Evicel permetezéssel történő alkalmazását követően (egy nem halálos eset 2011 augusztusában, egy halállal végződő eset pedig 2012 januárjában következett be).

A fentiek alapján 2012. május 21-én az Európai Bizottság eljárást indított a 726/2004/EK rendelet 20. cikkelye alapján, és felkérte a CHMP-t, hogy értékelje a fenti aggályokat és hatásukat az Evicel előny-kockázat arányára, továbbá adjon véleményt az Evicel biztonságos és hatásos alkalmazásának biztosításához szükséges intézkedésekről, valamint arról, hogy a termék forgalomba hozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség. Ezt követően az egyesült királyságbeli gyógyszer- és gyógytermék-szabályozási ügynökség 2012. május 24-én eljárást indított a 31. cikkely alapján, és felkérte a CHMP-t, hogy végezze el ugyanezt az értékelést az EU-ban kapható többi fibrinalapú szövetragasztó esetében is, a Quixilt is ideértve.

Tudományos megbeszélés

A permetezhető fibrinalapú szövetragasztók hatásosságát illetően a CHMP értékelte a rendelkezésre álló adatokat, ideértve azokat, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja nyújtott be. A CHMP azt is megjegyezte, hogy bizonyítottan tűnik a permet formájában alkalmazott kombinációs szövetragasztók használatának szükségessége nagy felületről származó jelentős vérvesztéssel járó helyzetekben, amikor a beteg élete veszélyben van. Ennélfogva a CHMP megállapította, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok alátámasztják a Quixil alkalmazását az engedélyezett javallatokban.

A biztonságosságot illetően a CHMP megállapította, hogy a permetezhető fibrinalapú szövetragasztók fő kockázata a lég-/gázembólia kialakulása, az érrendszerbe bejutó levegő/gáz

miatt. A CHMP ezért úgy ítélte meg, hogy a permetezhető fibrinalapú szövetragasztók helyes alkalmazása létfontosságú a kockázat csökkentése szempontjából, és értékelését a kockázat minimalizálása szempontjából szükséges és megfelelő intézkedések azonosítására összpontosította.

A CHMP áttekintette a permetezhető fibrinalapú szövetragasztók használatával kapcsolatosan jelentett valamennyi gázembóliás esetet. Az esetjelentések elemzése azt mutatta, hogy tüneteket okozó lég-/gázembólia csak akkor fordult elő, ha nem követték a használati utasítást; az összes többi esetben a Quixil permet formájában, túlnyomásos gáz segítségével történő használatára vonatkozó irányelvek közül legalább egyet figyelmen kívül hagytak:

1. nem megfelelő távolság a szövet felszínétől
2. túl nagy nyomás
3. alkalmazás nyitott ereken vagy gazdagon erezett üregekben, pl. a csontvelőben.

Az egyik, Quixil használatával járó esetben a légembóliát a sebterület szárítására alkalmazott túlnyomásos levegő okozta, és a kimenetel halálos volt, habár a készítményt nem alkalmazták. A CHMP rámutatott arra, hogy a sebészeket és a műtőszemélyzetet tanácsokkal kell ellátni a lehető legszárazabb szöveti felszín elérésére szolgáló megfelelő módszerek alkalmazását illetően (pl. törülközők, tamponok időnkénti alkalmazása, szívóberendezések használata).

A 31. cikkely szerinti eljárás során a CHMP tudomására jutott egy új gázembóliás eset is, amelyet lézeres prostatectomia során alkalmazott Evicelrel kapcsolatosan jelentettek. Az Evicelt anterolateralisan permetezték N₂-es (nitrogén) nyomásszabályozó segítségével egyetlen, kétmásodperces fújással körülbelül 2,5–3 cm-es távolságról alacsony, 8 (nyolc) PSI nyomással. Ez az eset egy klinikai vizsgálat során következett be, és rávilágít a permetezhető fibrinalapú szövetragasztók endoszkópos eljárások során történő alkalmazásával kapcsolatos problémákra, amikor permetezés közben nem mindig lehet pontosan megítélni a távolságokat (pl. 4 cm-t). Következésképpen még alacsony nyomás mellett is bekövetkezhet gázembólia.

A CHMP megjegyezte, hogy a Quixil és az Evicel eltérő összetétele miatt a Quixil magasabb viszkozitású, ami viszont azt jelenti, hogy nagyobb erőre van szükség a Quixil permetezéséhez. Ennélfogva a Quixil esetében alkalmazandó nyomás tartománya magasabb (2,0–2,5 bar), mint az Evicel esetében (1,0–1,7 bar). A CHMP megjegyezte, hogy a nyomásszabályozók különböző ajánlott beállításai ellenére a fibrinalapú szövetragasztót permetező rendszereknél a gáz sebessége azonos lehet. Ezen túlmenően a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy kevés bizonyíték áll rendelkezésre annak alátámasztására, hogy a Quixil esetében nagyobb lenne a légembólia kockázata (az Evicelhez viszonyítva) a Quixil permetezéséhez szükséges eltérő nyomástartomány miatt.

A CHMP kérésére 2012 októberében összehívtak egy ad hoc szakértői megbeszélést, amelyen a szakértők megvitatták a permetezhető fibrinalapú szövetragasztók előnyeit, valamint a lehetséges kockázatminimalizálási intézkedéseket, különösen a légembólia kockázatát illetően. A szakértők egyetértettek abban, hogy a permetezhető fibrinalapú szövetragasztók használata nagy területre kiterjedő műtéti vérzés, általában szivárgás esetén ajánlott, és ha ilyen esetben nem használnak permetezhető fibrinalapú szövetragasztókat, akkor egyéb vérkészítményeket kell fokozottabb mértékben alkalmazni, ami növeli a szövődmények kialakulásának kockázatát. A szakértők egyhangúan egyetértettek abban, hogy a légembólia kockázata nem magával a gyógyszerkészítménnyel áll összefüggésben, hanem az eszköz kialakításával és helytelen használatával. A szakértők úgy vélték, hogy biztonsági óvintézkedésként levegő helyett CO₂-ot kell alkalmazni, mert ezzel a gázembólia kockázata jelentős mértékben csökkenthető, mivel a CO₂ könnyen oldódik a vérben. Továbbá az eszköznek a permetező applikátorral használandó speciális gáznyomás-szabályozót is tartalmaznia kell, amely nem engedi, hogy a nyomás a javasolt maximális optimális érték fölé emelkedjen. Megjegyezték továbbá, hogy szükség van egészségügyi szakembereknek szóló, a termék (permet formájában történő alkalmazás esetén javasolt távolság

és nyomás melletti) helyes alkalmazására vonatkozó megfelelő oktatási anyagokra és programokra.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja eleget tett a CHMP részéről érkezett azon felkérésnek, hogy vitassák meg minden olyan bevezethető kockázatminimalizálási intézkedés alkalmasságát és megvalósíthatóságát, amely a Quixil permet formájában történő alkalmazásával kapcsolatos előny-kockázat arány javítását szolgálná.

Összefoglalva: figyelembe véve a rendelkezésre álló adatokat, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának válaszait, továbbá szem előtt tartva az ad hoc szakértői csoport ajánlásait, a CHMP azonosított néhány olyan kockázatminimalizálási intézkedést (és megegyezett azokról) amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultjának alkalmaznia kell a permetezhető fibrinalapú szövetragasztók használatával kapcsolatos lég-/gázembólia kockázatának csökkentése érdekében. A forgalomba hozatali engedély jogosultját különösen arra kérték fel, hogy nyújtson be egy uniós kockázatkezelési tervet a nemzeti illetékes hatóságokhoz, amely tartalmazza a gázembóliával kapcsolatos biztonságossági aggályokat, továbbá, hogy biztosítsa a készítményt permet formájában alkalmazó valamennyi felhasználó számára a termék helyes használatára vonatkozó megfelelő oktatási anyagot és egy olyan oktatóprogramot, amely az említett oktatási anyag betanítását hivatott biztosítani. Ezenkívül a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani a készítményt permet formájában alkalmazó valamennyi felhasználó számára a nyomásszabályozóra vonatkozó címkéket, amelyek a nyitott műtétek során alkalmazott helyes nyomásra és távolságra vonatkozó információkat tartalmazzák, egy figyelmeztető kártyát, amely a nyitott műtétek során permet formájában történő alkalmazással kapcsolatos helyes nyomásról és távolságról tájékoztat, valamint egy használati utasításokat tartalmazó sárga matricát, amelyet az eszköz légtömítőjére kell felhelyezni. Végül a termék permetezését kizárólag túlnyomásos széndioxidral szabad végezni, olyan nyomásszabályozóval, amely 2,5 barra korlátozza a maximális nyomást.

A termék klinikai felhasználását illetően, egy endoszkópos eljárás folyamán – amely során a sebész csak korlátozott mértékben látja a szöveti felszínt – jelentett legutóbbi légembóliás eset alapján a CHMP úgy vélte, hogy a Quixilt kizárólag akkor szabad alkalmazni permet formájában, ha a permetezési távolság pontosan megítélhető. Ezért a Quixil permet formájában történő alkalmazása endoszkópos eljárások esetében ellenjavallt. Biztosítani kell a sebészek számára a javasolt távolságokra és nyomásokra, valamint a használandó túlnyomásos gázra vonatkozó utasításokat, továbbá tájékoztatni kell őket arról, hogy kizárólag olyan tapasztalt sebészek alkalmazhatják a készítményt, akiket kiképeztek a Quixil használatára. A Quixil permet formájában történő alkalmazása során megfelelő módszereket kell alkalmazni a lehető legszárazabb szöveti felszín eléréséhez, továbbá monitorozni kell a vérnyomás, a pulzus, az oxigénszaturáció és a kilégzésvégi CO₂-értékek változásait a lég- vagy gázembólia veszélye miatt. A CHMP ennek megfelelően felülvizsgálta a Quixil terméktájékoztatóját a Quixil biztonságos és hatásos felhasználásának biztosítása érdekében (lásd a III. mellékletet). Néhány kisebb formázási módosítást is bevezettek.

Végül pedig a CHMP elfogadott egy egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató közleményt (DHPC) a jelen felülvizsgálat eredményének közlése céljából. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megerősítette a tényt, miszerint a Quixil szállítása Európába 2012 májusában véget ért, és csak nagyon kevés Quixil egység áll rendelkezésre Franciaországban és Olaszországban. A CHMP egyetértett azzal, hogy a DHPC közleményt még 2012. november 30. előtt el kell juttatni valamennyi franciaországi és olaszországi Quixil felhasználóhoz.

Előny–kockázat profil

Figyelembe véve valamennyi rendelkezésre álló adatot, ideértve a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázatok formájában adott válaszokat is, valamint az ad hoc szakértői csoport megbeszélésén levont következtetéseket, a CHMP egyetért azzal, hogy a

sebészeti támogató kezelésként (olyan műtéteknél, amelyekben a standard sebészeti technikák nem elégségesek) a hemosztázis javítására alkalmazott Quixil előny-kockázat profilja pozitív marad a szokásos felhasználási feltételek mellett, amennyiben megfelelően módosítják a terméktájékoztatót (lásd a III. mellékletet), továbbá fogatosítják a megállapodás szerinti kockázatminimalizáló intézkedéseket (lásd a IV. mellékletet), és kiadják az elfogadott, egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató közleményt.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása

Mivel:

- A Bizottság megtárgyalta a permet formájában történő használatra engedélyezett fibrinogéntartalmú szövetragasztó oldatok tárgyában a 2001/83/EK irányelv 31. cikkelye szerint indított betérjesztést;
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázat formájában rendelkezésre bocsátott adatokat és az ad hoc szakértői megbeszélés eredményeit;
- A Bizottság figyelembe vette a Quixil permet formájában történő alkalmazásával kapcsolatosan jelentett valamennyi légembóliás esetet, és azt a következtetést vonta le, hogy a korábban fogatosított kockázatminimalizálási intézkedések nem voltak elegendőek a Quixil permet formájában történő alkalmazásával kapcsolatosan azonosított légembólia kockázatának csökkentésére;
- A CHMP megegyezett néhány további kockázatminimalizálási intézkedés tekintetében, ideértve a terméktájékoztatónak a termék használatára vonatkozó módosításait, valamint a termék felhasználói számára biztosított oktatócsomagot és képzést, amelyek megfelelő módon foglalkoznak a légembólia azonosított kockázatának kérdésével;
- Következésképpen a Bizottság megállapította, hogy a sebészeti támogató kezelésként (olyan műtéteknél, amelyekben a standard sebészeti technikák nem elégségesek) a hemosztázis javítására alkalmazott Quixil előny-kockázat profilja pozitív a szokásos felhasználási feltételek mellett, amennyiben fogatosítják a megállapodás szerinti kockázatminimalizáló intézkedéseket, ideértve a terméktájékoztató módosításait is.

A CHMP ezért javasolta az I. mellékletben említett gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének feltételeit érintő változtatások fogatosítását az alkalmazási előírás és betegtájékoztató III. mellékletben feltüntetett módosításainak megfelelően és a IV. mellékletében leírt feltételek betartása mellett.