Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica

Informazioni generali

Dal 2008 al maggio 2012, otto casi in totale di embolie di aria con pericolo di vita sono stati associati all'applicazione spray dei sigillanti a base di fibrina Quixil o Evicel (tre dei quali hanno avuto esito fatale mentre in un caso non è stato somministrato alcun prodotto).

Malgrado le attività di mitigazione dei rischi intraprese tra l'agosto 2010 e l'inizio del 2011 per Quixil ed Evicel, che includono: 1) una comunicazione diretta agli operatori sanitari relativa alla variazione dell'etichettatura del prodotto, 2) notifiche di sicurezza per il regolatore di pressione, inclusa una variazione delle istruzioni per l'uso e 3) programmi di addestramento aggiornati per i clienti, sono stati riferiti due nuovi casi di embolia di aria (e un terzo caso è stato segnalato durante la procedura di deferimento) in seguito all'uso dell'applicazione spray di Evicel (un caso non fatale nell'agosto 2011 e un caso fatale nel gennaio 2012).

In considerazione di quanto precede, la Commissione europea ha avviato il 21 maggio 2012 un procedimento ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, chiedendo al CHMP di valutare i problemi di cui sopra e il loro effetto sul rapporto rischi-benefici di Evicel, di esprimere il proprio parere sulle misure necessarie a garantire l'uso sicuro ed efficace di Evicel e sulla necessità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di questo prodotto. In seguito, l'Agenzia regolatoria dei farmaci e dei prodotti sanitari del Regno Unito ha avviato il 24 maggio 2012 una procedura ai sensi dell'articolo 31, chiedendo al CHMP di effettuare la stessa valutazione sugli altri sigillanti a base di fibrina disponibili nell'UE, cioè Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P e denominazioni associate (vedere Allegato I).

I principi attivi di questi prodotti sono diversi e la differenza principale risiede nel componente antifibrinolitico. Beriplast P, Tisseel, Tissucol e Artiss contengono aprotinina, mentre Quixil contiene acido tranexamico. Tisseel e Tissucol differiscono per il contenuto in fattore XIII.

Le indicazioni autorizzate di Tisseel/Tissucol e Beriplast P sono "trattamento di supporto dove le tecniche chirurgiche standard siano insufficienti al miglioramento dell'emostasi" e "promozione dell'adesione/sigillatura o supporto alla sutura". Artiss è indicato come adesivo tissutale per far aderire/sigillare il tessuto sottocutaneo nella chirurgia plastica, ricostruttiva e delle ustioni, come sostituto o come aggiunta a suture o graffette. ARTISS è inoltre indicato come adiuvante dell'emostasi su superfici di tessuto sottocutaneo.

I sigillanti a base di fibrina possono essere applicati mediante gocciolamento o spray; è il chirurgo a scegliere il metodo a seconda del grado e dell'area del sanguinamento previsto o riscontrato e della lontananza della superficie sanguinante. Quando i sigillanti sono applicati in spray, per ottenere una nebulizzazione sufficientemente fine e uniforme, la siringa contenente fibrina e trombina viene solitamente collegata a una fonte di gas attraverso un regolatore di pressione.

Sebbene nell'attuale etichettatura del prodotto siano presenti istruzioni per l'uso relative alla pressione da impostare e alla distanza dal tessuto sanguinante da mantenere durante l'applicazione spray per evitare di forzare gas nei vasi ed evitare il rischio di embolie di aria, tali istruzioni potrebbero non essere sempre seguite, causando un rischio di embolie di aria.

Il 15 novembre 2012, il CHMP ha concluso per il riesame di Quixil (per il quale sono stati segnalati quattro casi di embolia di aria con pericolo di vita) e ha concordato che il rapporto rischi-benefici di Quixil come terapia di supporto nei casi in cui le tecniche chirurgiche siano insufficienti, per il miglioramento dell'emostasi, è positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle variazioni delle informazioni sul prodotto e dell'attuazione di misure di minimizzazione dei rischi, inclusi materiali informativi e formazione da fornire agli utilizzatori del prodotto.

Il CHMP ha anche concluso il riesame di Evicel in base all'articolo 20. Il comitato ha concordato che il rapporto rischi-benefici di Evicel era positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle misure di minimizzazione dei rischi (incluse variazioni delle informazioni sul prodotto) simili a quelle di Quixil.

Questa relazione si riferisce esclusivamente alla valutazione di Tisseel/Tissucol, Artiss e Beriplast P.

Discussione scientifica

Per quanto riguarda l'efficacia dei sigillanti a base di fibrina applicabili in spray, il CHMP ha valutato le informazioni disponibili, inclusi i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il CHMP ha anche osservato che sembrano esservi prove a carico della necessità di usare i sigillanti spray combinati in situazioni in cui vi sia una significativa perdita di sangue da un'area ampia e in cui la sopravvivenza del paziente sia in pericolo. Il CHMP ha quindi concluso che le prove disponibili supportano l'efficacia e l'uso dei sigillanti contenenti fibrinogeno nelle indicazioni approvate.

Rischio di embolia di aria associata all'applicazione spray dei sigillanti a base di fibrina

Per quanto riguarda la sicurezza, il CHMP ha osservato che il rischio principale correlato ai sigillanti a base di fibrina applicabili in spray è il rischio di embolia di aria, dovuta all'ingresso di aria nei vasi. Il CHMP ha quindi considerato che la corretta somministrazione dei sigillanti a base di fibrina applicabili in spray è essenziale per ridurre tale rischio e ha incentrato la valutazione sull'identificazione delle misure che sarebbero necessarie e adeguate per minimizzare tale rischio.

Il CHMP ha riesaminato tutti i casi di embolia gassosa riportati con l'uso di sigillanti a base di fibrina applicabili in spray (inclusi i casi riportati con Quixil ed Evicel). L'analisi delle segnalazioni dei casi ha mostrato che l'embolia di aria/gas sintomatica si è verificata solo quando non sono state seguite le istruzioni per l'uso; in tutti gli altri casi non è stata seguita almeno una delle attuali linee guida sulla somministrazione in spray dei sigillanti a base di fibrina mediante gas pressurizzato:

1. Distanza inadeguata dalla superficie tissutale
2. Pressione eccessiva
3. Uso su vasi aperti o all'interno di una cavità altamente vascolarizzata come il midollo osseo.

In uno dei casi verificatisi con Quixil, l'embolia di aria è stata causata dall'uso di aria pressurizzata per asciugare l'area della ferita, con esito fatale, sebbene non sia stato somministrato alcun prodotto. Il CHMP ha evidenziato che è necessario fornire consigli ai chirurghi e al personale chirurgico sui metodi appropriati per ottenere una superficie tissutale il più asciutta possibile (ad es. applicazione intermittente di compresse di garza, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione).

Durante la procedura ai sensi dell'articolo 31, il CHMP ha anche osservato un nuovo caso di embolia gassosa riferita con l'uso di Evicel durante una prostatectomia laser. Evicel è stato nebulizzato antero-lateralmente attraverso un regolatore di pressione ad N_2 (azoto) con un singolo spruzzo da due secondi a circa 2,5-3 centimetri con una pressione ridotta di 8 (otto) PSI. Questo caso evidenzia i problemi correlati all'applicazione in spray di sigillanti a base di fibrina durante procedure endoscopiche, in cui, quando si nebulizza, non è sempre possibile valutare accuratamente la distanza dal tessuto bersaglio. Di conseguenza, può verificarsi un'embolia gassosa anche con una pressione ridotta.

Un singolo caso non fatale e non ben documentato di embolia di aria potenziale associata a Tisseel è stato riferito nel 2009. Il paziente aveva subito una procedura chirurgica per un motivo sconosciuto ed è stata riferita la nebulizzazione di Tisseel usando il regolatore di pressione Easyspray in una "porta di chiusura", che ha causato un'embolia di aria. Non sono stati forniti altri dettagli.

Nell'ottobre 2012 è stata convocata, su richiesta del CHMP, una riunione di un apposito gruppo consultivo di esperti, durante la quale sono stati discussi i vantaggi dei sigillanti a base di fibrina applicabili in spray oltre alle potenziali misure di minimizzazione dei rischi, in particolare per quanto riguarda il rischio di embolia di aria. Gli esperti hanno concordato che i sigillanti a base di fibrina applicabili in spray sono raccomandati qualora vi sia un'ampia area di sanguinamento chirurgico, generalmente colante, e che il mancato impiego di sigillanti a base di fibrina applicabili in spray in questi casi determinerebbe un aumento dell'uso di altri prodotti ematici, con un conseguente maggior rischio di complicanze. Gli esperti hanno concordato all'unanimità che il rischio di embolia di aria non è correlato al medicinale in sé ma alla progettazione del dispositivo e al suo scorretto utilizzo. Essi erano del parere che, come precauzione di sicurezza, si dovrebbe usare CO_2 invece dell'aria considerato il rischio marcatamente inferiore di embolia gassosa vista l'elevata solubilità della CO_2 nel sangue. Il dispositivo, inoltre, dovrebbe essere dotato di uno specifico regolatore di pressione del gas da usare con l'applicatore spray, che applichi un limite non superiore alla pressione massima ottimale raccomandata. Gli esperti raccomandano inoltre di fornire materiali informativi e formazione appropriati ai professionisti in assistenza sanitaria per la corretta somministrazione del prodotto (alla distanza e alla pressione raccomandate per l'applicazione spray).

Tisseel/Tissucol e Artiss

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito risposte alla richiesta del CHMP di discutere i meriti e la fattibilità di eventuali misure di minimizzazione dei rischi che potrebbero essere introdotte per migliorare il rapporto rischi-benefici dell'applicazione spray di Tisseel, Tissucol e Artiss.

Una volta considerati tutti i dati disponibili, le risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le raccomandazioni dell'apposito gruppo consultivo, il CHMP ha identificato e concordato un certo numero di misure di minimizzazione dei rischi da attuare da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ridurre il rischio di embolia di aria/gas associato all'uso in spray di Tisseel, Tissucol e Artiss. Il CHMP ha però osservato che, allo stato attuale, è stato segnalato solo un caso non fatale di embolia di aria con questi prodotti rispetto agli 8 casi di embolia di aria (inclusi 3 casi con esito fatale) segnalati con Quixil ed Evicel.

In particolare, è stato richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di garantire a tutti gli utilizzatori dell'applicazione spray materiale informativo adeguato sull'uso corretto del prodotto e un programma informativo che insegni il contenuto del materiale summenzionato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre garantire che, a tutti gli utilizzatori dell'applicazione spray di questi prodotti, siano fornite le etichette del regolatore di pressione, recanti un simbolo che dia informazioni sulla pressione e la distanza corrette da utilizzare nella chirurgia a cielo aperto. Per Tisseel e Tissucol, il cui uso è raccomandato anche nelle procedure laparoscopiche, deve essere fornita anche un'etichetta del regolatore di pressione recante un simbolo che dia informazioni sulla pressione e la distanza corrette da utilizzare nelle procedure laparoscopiche.

Artiss è indicato solo per uso sottocutaneo. Non è raccomandato per l'uso in chirurgia laparoscopica.

Infine, Tisseel/Tissucol e Artiss devono essere nebulizzati utilizzando esclusivamente un regolatore di pressione che fissi un limite massimo di pressione a 2,0 bar nella chirurgia a cielo aperto e un regolatore di pressione che eroghi una pressione massima di 1,5 bar e biossido di carbonio gassoso nelle procedure minimamente invasive/laparoscopiche.

Per quanto riguarda l'uso clinico dei prodotti, il CHMP ha ritenuto, in base all'ultimo caso di embolia di aria riferito durante una procedura endoscopica con Evicel, in cui il chirurgo aveva una visibilità limitata della superficie tissutale, che l'uso di sigillanti a base di fibrina con gas compresso debba essere preso in considerazione solo se è possibile valutare accuratamente la distanza di nebulizzazione.

Devono essere fornite ai chirurghi istruzioni chiare per quanto riguarda le distanze e le pressioni raccomandate e il gas pressurizzato da utilizzare e l'uso deve essere ristretto a chirurghi esperti addestrati all'uso di questi prodotti. Durante l'applicazione di questi prodotti mediante spray devono essere intraprese misure appropriate per ottenere una superficie tissutale il più asciutta possibile ed è necessario monitorare variazioni di pressione sanguigna, pulsazioni, saturazione dell'ossigeno e pressione di CO_2 espirata data la possibilità che si verifichino embolie di aria o gas.

Tisseel/Tissucol utilizzano regolatori di pressioni diversi rispettivamente per la chirurgia a cielo aperto (aria pressurizzata) e le procedure minimamente invasive/laparoscopiche (CO_2 pressurizzata). Il CHMP ha preso in considerazione la limitazione dell'applicazione spray di questi prodotti alla sola CO_2 gassosa. Ha però ritenuto che gli obblighi tecnici in caso di limitazione dell'applicazione spray alla CO_2 gassosa aggiungano incertezze all'uso clinico di questi prodotti; nelle procedure minimamente invasive/laparoscopiche, ad esempio, in cui la pressione massima da applicare è 1,5 bar, potrebbe essere utilizzato per sbaglio il regolatore di pressione destinato alla chirurgia a cielo aperto, che permette una pressione superiore, o la manipolazione associata alle bombole di CO_2 e i relativi connettori per la riduzione della pressione in sala operatoria. Il vantaggio previsto nel rendere obbligatorio l'uso della CO_2 nella chirurgia a cielo aperto potrebbe non superare i rischi correlati all'uso scorretto di Tisseel/Tissucol e Artiss. Considerato che le prove di rischi di embolia di aria con questi prodotti specifici (Tisseel/Tissucol e Artiss) sono limitate, il CHMP ha concluso che al di là delle misure di minimizzazione dei rischi summenzionate non sono ritenute giustificate altre azioni. Il CHMP ha quindi concordato che, per questi prodotti, l'uso del biossido di carbonio non debba essere obbligatorio per l'applicazione spray con un regolatore di pressione. Il CHMP, comunque, ha raccomandato l'inclusione nelle informazioni sul prodotto dell'avvertenza che il rischio di embolia gassosa sembra essere maggiore quando i sigillanti a base di fibrina sono nebulizzati con aria, rispetto alla CO_2, e che tale rischio non può essere escluso quando Tisseel/Tissucol e Artiss sono nebulizzati nella chirurgia a cielo aperto. Nelle procedure minimamente invasive/laparoscopiche (Tisseel/Tissucol) deve essere usato solo biossido di carbonio.

Il CHMP ha raccomandato modifiche conseguenti delle informazioni sul prodotto di Tisseel, Tissucol e Artiss, per garantire l'uso sicuro ed efficace di questi prodotti (vedere Allegato III).

Il CHMP ha concordato con una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per comunicare l'esito della presente revisione. Il CHMP ha concordato che la DHPC debba essere fornita a tutti gli utilizzatori di questi prodotti in Europa, non oltre il 15 gennaio 2013.

Beriplast P

Beriplast P non viene nebulizzato con un regolatore di pressione automatizzato. Esso utilizza la pressione manuale che proviene dall'applicatore della siringa e quindi per Beriplast non è disponibile alcun dispositivo spray a gas. Non è fisicamente possibile un collegamento di linee d'alimentazione dell'aria o altri componenti del dispositivo alle punte dello spray manuale. Il CHMP ha quindi ritenuto trascurabile il rischio di embolia di aria con questo prodotto.

Per minimizzare il rischio potenziale che Beriplast P sia usato con un regolatore di pressione non raccomandato per l'uso con questo prodotto, il CHMP ha raccomandato che le informazioni sul prodotto di Beriplast siano modificate per enfatizzare che Beriplast possa essere ricostituito e somministrato esclusivamente in base alle istruzioni e con i dispositivi forniti con tale prodotto. Inoltre, in linea con le modifiche richieste per gli altri sigillanti a base di fibrina usati in spray, le informazioni sul prodotto sono state modificate per evidenziare che si devono utilizzare i metodi adatti per ottenere una superficie tissutale il più asciutta possibile (vedere Allegato III).

Rapporto rischi-benefici

Tisseel/Tissucol e Artiss

Avendo preso in considerazione tutti i dati disponibili, incluse le risposte fornite per iscritto e mediante spiegazioni orali dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le conclusioni della riunione del gruppo apposito di esperti, il CHMP ha concordato che il rapporto rischi-benefici di Tisseel, Tissucol e Artiss, nelle loro indicazioni approvate, sia positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle modifiche delle informazioni sul prodotto (vedere Allegato III), insieme alle misure di minimizzazione dei rischi concordate (vedere Allegato IV) e alla comunicazione diretta agli operatori sanitari.

Beriplast P

Avendo preso in considerazione tutti i dati disponibili, incluse le risposte scritte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le conclusioni della riunione del gruppo apposito di esperti, il CHMP ha concordato che il rapporto rischi-benefici di Beriplast P come terapia di supporto nei casi in cui le tecniche chirurgiche standard siano insufficienti, per il miglioramento dell'emostasi (incluso il trattamento endoscopico di ulcere gastroduodenali sanguinanti), e come adesivo tissutale per promuovere l'adesione/sigillatura o come supporto alla sutura, è positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle modifiche delle informazioni sul prodotto (vedere Allegato III).

Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Tisseel/Tissucol e Artiss (e denominazioni associate)

Considerato che

- il comitato ha preso in considerazione la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sulle soluzioni per sigillatura contenenti fibrinogeno autorizzate per la somministrazione mediante applicazione spray;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati forniti per iscritto e nella spiegazione orale dal titolare dell'autorizzazione in commercio e l'esito della riunione del gruppo consultivo apposito di esperti;
- il comitato ha preso in considerazione tutti i casi segnalati di embolia di aria associati all'uso di sigillanti a base di fibrinogeno mediante applicazione spray e ha concluso che i casi segnalati si sono verificati solo quando non sono state seguite le istruzioni per l'uso;
- il comitato ha concordato su un certo numero di misure di minimizzazione dei rischi, incluse modifiche alle informazioni sul prodotto relative all'uso del prodotto oltre a materiali informativi e formativi da fornire agli utilizzatori del prodotto, che trattino adeguatamente il rischio identificato di embolia di aria;
- il comitato, di conseguenza, ha concluso che il rapporto rischi-benefici dell'applicazione spray di sigillanti a base di fibrinogeno è positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle misure di minimizzazione dei rischi concordate, incluse le modifiche alle informazioni sul prodotto,

il CHMP ha quindi raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali Tisseel/Tissucol e Artiss (e denominazioni associate) a cui si fa riferimento nell'Allegato I, in conformità con le modifiche del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo stabilite nell'Allegato III e tenendo conto delle condizioni stabilite nell'Allegato IV.

Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Beriplast P

Considerato che

- il comitato ha preso in considerazione la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sulle soluzioni per sigillatura contenenti fibrinogeno autorizzate per la somministrazione mediante applicazione spray;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati forniti per iscritto e l'esito della riunione del gruppo consultivo apposito di esperti;
- il comitato ha preso in considerazione tutti i casi segnalati di embolia di aria associati all'uso di sigillanti a base di fibrinogeno mediante applicazione spray e ha concluso che i casi segnalati si sono verificati solo quando non sono state seguite le istruzioni per l'uso;
- il comitato ha considerato che, non essendo disponibile per Beriplast alcun dispositivo spray a gas e non essendo possibile alcun collegamento delle linee di alimentazione dell'aria o di altri componenti del dispositivo alle punte dello spray manuale, il rischio di embolia di aria con Beriplast è trascurabile;
- il comitato, di conseguenza, ha concluso che il rapporto rischi-benefici dell'applicazione spray di Beriplast P è positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto,

il CHMP ha quindi raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali Beriplast P (e denominazioni associate) a cui si fa riferimento nell'Allegato I, in conformità con le modifiche del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo stabilite nell'Allegato III.