

Allegato II

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

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Quixil

Informazioni generali

Quixil fa parte della prima generazione di sigillanti a base di fibrina, contiene due componenti, la proteina coagulabile umana e la trombina umana ed è stato approvato attraverso la procedura di mutuo riconoscimento con il Regno Unito come Stato membro di riferimento.

Il componente di fibrinogeno di Quixil contiene anche acido tranexamico. Quixil è indicato come trattamento di supporto in chirurgia per il miglioramento dell'emostasi quando le tecniche chirurgiche standard siano insufficienti. Può essere sia fatto gocciolare oppure spruzzato sul tessuto con getti brevi. Qualora sia richiesta la forma in spray, deve essere utilizzato un regolatore di pressione con CO2 pressurizzata o aria compressa.

Dal 2008 al maggio 2012, quattro casi di embolia gassosa potenzialmente mortale sono stati riportati per l'applicazione della forma in spray di Quixil (uno dei quali ha avuto esito mortale ma senza la somministrazione di alcun prodotto). Nello stesso periodo, 4 casi (dei quali due hanno avuto esito mortale) sono stati riportati a seguito della somministrazione di Evicel in spray, un sigillante a base di fibrina di seconda generazione, approvato attraverso procedura centralizzata nel 2008. Il componente trombina di Evicel è identico al componente di Quixil ma il fibrinogeno di Evicel differisce da quello di Quixil principalmente perché non contiene l'acido tranexamico.

Malgrado le attività di mitigazione dei rischi intraprese tra l'agosto 2010 e l'inizio del 2011 per Quixil e 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 gassosa (e un terzo caso 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 le problematiche di cui sopra e il loro effetto sul rapporto rischi-benefici di Evicel e 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, tra cui Quixil.

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 dal titolare 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 di Quixil nelle indicazioni approvate.

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 gassosa, dovuta all'ingresso d'aria/gas 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. L'analisi dei rapporti ha mostrato che i casi di embolia gassosa sintomatica si sono verificati 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 di Quixil 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 gassosa 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, tamponi, uso di dispositivi aspiranti).

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 a N₂ (azoto) con un singolo spruzzo da due secondi a circa 2,5 – 3 centimetri con una pressione ridotta di 8 (otto) PSI. Questo caso si è verificato durante uno studio clinico ed 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 giudicare accuratamente la distanza (ad esempio 4 cm). Di conseguenza, può verificarsi un'embolia gassosa anche con una pressione ridotta.

Il CHMP ha riportato che la differenza di composizione tra Quixil ed Evicel porta a una maggiore viscosità per Quixil il quale, di conseguenza, richiede più forza per erogare lo spray. L'intervallo di pressione per Quixil è, per ciò, maggiore (2,0-2,5 bar) in confronto a Evicel (1,0-1,7 bar). Il CHMP ha riportato che, nonostante le differenti impostazioni del regolatore di pressione consigliate, i sistemi sigillanti spray a base di fibrina possono avere simili velocità del gas. Inoltre, il CHMP ha concluso che vi erano prove insufficienti per confermare il maggiore rischio di embolia gassosa per Quixil (rispetto a Evicel) a causa del diverso intervallo di pressione richiesto per Quixil.

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 embolie gassose. 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 gassosa non è correlato al medicinale in sé ma al dispositivo e al suo scorretto utilizzo. Essi erano del parere che si dovrebbe usare CO₂ invece dell'aria come precauzione di sicurezza a causa del rischio marcatamente inferiore di embolia gassosa dovuta all'elevata solubilità della CO₂ 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).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha 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 Quixil.

In conclusione, una volta considerati i dati disponibili, le risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, tenuto conto delle raccomandazioni dell'apposito gruppo consultivo, il CHMP ha identificato e concordato un certo numero di misure di minimizzazione dei rischi da attuare da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ridurre il rischio di embolie gassose associate all'uso di sigillanti a base di fibrina in spray. In particolare, è stato richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di inoltrare un piano di gestione del rischio dell'EU alle Autorità nazionali competenti che comprende problemi di sicurezza relative all'embolia gassosa e 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. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che tutti gli utilizzatori dell'applicazione spray del prodotto siano dotati di etichette del regolatore di pressione che diano informazioni sulla corretta pressione e distanza nella chirurgia in aperto, di una scheda di avvertenze che dia informazioni sulla corretta pressione e distanza per l'applicazione dello spray nella chirurgia in aperto e di un'etichetta gialla da posizionare sul tubo dell'aria del dispositivo che fornisca le istruzioni per l'uso. Infine, il prodotto deve essere nebulizzato soltanto utilizzando biossido di carbonio pressurizzato e con un regolatore di pressione che fissi un limite massimo di pressione a 2,5 bar.

Per quanto riguarda l'uso clinico del prodotto, il CHMP ha ritenuto, in base all'ultimo caso di embolia gassosa riferito durante una procedura endoscopica, in cui il chirurgo ha una visibilità limitata della superficie tissutale, che l'uso di Quixil attraverso l'applicazione spray debba essere preso in considerazione solo se è possibile valutare accuratamente la distanza di nebulizzazione. La nebulizzazione di Quixil nelle procedure endoscopiche deve, pertanto, essere controindicato. Devono essere fornite ai chirurghi istruzioni chiare per quanto riguarda le distanze e le pressioni raccomandate e i gas pressurizzati da utilizzare e l'uso deve essere ristretto a chirurghi esperti addestrati all'uso di Quixil. Durante l'applicazione di Quixil mediante spray devono essere intraprese misure appropriate per ottenere una superficie tissutale il più asciutta possibile e si devono monitorare variazioni di pressione sanguigna, pulsazioni, saturazione dell'ossigeno e pressione di CO₂ espirata a causa della possibilità che si verifichino embolie gassose. Di conseguenza, il CHMP ha revisionato le informazioni sul prodotto di Quixil per garantirne l'uso sicuro ed efficace (consultare l'Allegato III). Sono state introdotte modifiche di minore entità relative alla formattazione.

Infine, il CHMP ha concordato con una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per comunicare l'esito della presente revisione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conferma che la spedizione di Quixil in Europa è cessata nel maggio 2012 e che solo poche unità di Quixil sono disponibili in Francia e in Italia. Il CHMP ha concordato che la DHPC debba essere fornita a tutti gli utilizzatori di Quixil in Francia e in Italia, entro e non oltre il 30 novembre 2012.

Rapporto rischi-benefici

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 Quixil come trattamento di supporto in chirurgia dove le tecniche standard siano insufficienti a migliorare l'emostasi, resta positivo nelle normali condizioni d'uso, soggetto alle 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.

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

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, compreso Quixil;
- 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 considerato tutti i casi di embolia gassosa associati all'uso di Quixil tramite l'applicazione spray che sono stati riportati e ha concluso che le misure di minimizzazione dei rischi precedentemente implementate sono insufficienti per mitigare il rischio identificato di embolia gassosa associato all'uso dell'applicazione spray di Quixil;
- il CHMP ha concordato su un certo numero di misure aggiuntive 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 gassosa;
- il Comitato, di conseguenza, ha concluso che il rapporto rischi-benefici di Quixil come trattamento di supporto in chirurgia dove le tecniche standard siano insufficienti a migliorare l'emostasi, resta positivo nelle normali condizioni d'uso, soggetto alle 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 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 soggette alle condizioni stabilite nell'Allegato IV.