

II priedas

Mokslinės išvados ir rinkodaros leidimų sąlygų keitimo motyvai

Mokslinės išvados

Quixil mokslinio vertinimo bendra santrauka

Bendra informacija

Quixil – tai iš dviejų sudedamųjų dalių – kraujo krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo ir žmogaus trombino – susidedantys pirmos kartos fibrino klizai, patvirtinti pagal savitarpio pripažinimo procedūrą, kurioje referencinė valstybė narė buvo JK.

Quixil sudėtyje esančiame fibrinogene taip pat yra traneksamo rūgšties. Quixil skirtas vartoti kaip pagalbinė priemonė chirurginių operacijų metu, kai kraujavimui sustabdyti nepakanka standartinių chirurginių priemonių. Quixil galima užlašinti arba trumpais purkštelėjimais užpurkšti ant audinio. Jeigu preparatas purškiamas, turi būti naudojamas slėgio reguliatorius su suslėgtu CO₂ arba suslėgtu oru.

Nuo 2008 m. iki 2012 m. gegužės mėn. užregistruoti 4 pavojų gyvybei keliančios oro embolijos atvejai, susiję su purškiamuoju Quixil vartojimu (iš jų vienu atveju pacientas mirė, nors preparato nebuvo purkšta). Tuo pačiu laikotarpiu užregistruoti 4 oro embolijos atvejai (dviem atvejais pacientai mirė), susiję su purškiamuoju Evicel – antros kartos fibrino klizais, patvirtintais 2008 m. centralizuotos procedūros būdu. Evicel sudėtyje yra to paties trombino kaip ir Quixil, tačiau šiuose preparatuose esantis fibrinogenas skiriasi iš esmės – Evicel esančio fibrinogeno sudėtyje nėra traneksamo rūgšties.

Nors nuo 2010 m. rugpjūčio mėn. iki 2011 m. pradžios imtasi Quixil ir Evicel rizikos mažinimo veiksmų, įskaitant: 1) išplatintą tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams dėl preparato ženklinimo pakeitimo, 2) pranešimą dėl slėgio reguliatoriaus naudojimo saugumo, įskaitant naudojimo instrukcijos pakeitimus, ir 3) atnaujintas klientų mokymo programas, pranešta apie du naujus oro embolijos atvejus (apie trečią atvejį pranešta kreipimosi procedūros metu), pasireiškusių pavartojus purškiamąjį Evicel: vieną nemirtiną 2011 m. rugpjūčio mėn. ir mirtiną atvejį 2012 m. sausio mėn.

Atsižvelgdama į tai, 2012 m. gegužės 21 d. Europos Komisija inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti minėtus nerimą keliančius klausimus ir jų poveikį Evicel naudos ir rizikos santykiui, pateikti savo nuomonę dėl priemonių, kurios būtinos siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą Evicel vartojimą ir dėl to, ar nereikėtų panaikinti šio preparato rinkodaros leidimo, sustabdyti jo galiojimą, pakeisti jo sąlygų, ar palikti šį leidimą galioti. Po šio Europos Komisijos žingsnio 2012 m. gegužės 24 d. JK vaistų ir sveikatos priežiūros produktų reguliavimo agentūra pradėjo 31 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė CHMP atlikti tokį pat kitų ES rinkoje esančių fibrino klizų, įskaitant Quixil, vertinimą.

Mokslinė diskusija

Purškiamųjų fibrino klizų veiksmingumas: CHMP įvertino turimą informaciją, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis, ir atkreipė dėmesį į tai, jog yra įrodymų, kad prasidėjus gausiam didelio paviršiaus ploto kraujavimui ir iškilus pavojui, kad pacientas gali neišgyventi, reikia naudoti sudėtinius purškiamuosius klizus. Todėl CHMP priėjo prie išvados, jog turimi įrodymai patvirtina, kad Quixil klizai yra veiksmingi ir juos galima naudoti esant patvirtintoms indikacijoms.

Saugumas: CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad pagrindinė su purškiamaisiais fibrino klizais susijusi rizika yra oro (dujų) embolijos rizika dėl į kraujagysles patenkančio oro (dujų). Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad tinkamas purškiamųjų fibrino klizų naudojimas itin svarbus siekiant sumažinti šią riziką, ir atlikdamas vertinimą daugiausia dėmesio skyrė priemonėms, kurios yra būtinos ir kurių pakaktų šiai rizikai sumažinti.

CHMP peržiūrėjo informaciją apie visus dujų embolijos atvejus, pasireiškusius naudojant purškiamuosius fibrino klijus. Išanalizavus pranešimus apie pavienius atvejus, nustatyta, kad simptominė oro (dujų) embolija pasireiškė tik tais atvejais, kai nebuvo laikomasi naudojimo instrukcijos; visais kitais atvejais nesilaikyta bent vienos iš dabartinių Quixil purškimo naudojant suslėgtas dujas gairių:

1. nesilaikyta tinkamo atstumo nuo purškimo priemonės iki audinio paviršiaus;
2. viršytas leidžiamas slėgis;
3. purkšta ant atvirų kraujagyslių arba į ertmę, kurioje yra daug kraujagyslių, pvz., kaulų čiulpus.

Vienu iš su Quixil susijusių atvejų oro emboliją sukėlė žaizdos sričiai nusausinti naudotas suslėgtas oras; pacientas mirė, preparato nepavartojus. CHMP nustatė, kad chirurgams ir operacijose dalyvaujančiam personalui reikia rekomenduoti priemones, kuriomis būtų galima kuo geriau nusausinti audinio paviršių (pvz., protarpiais uždėti kompresą, nusausinti tamponu ar naudoti siurbimo prietaisą).

31 straipsnyje numatytos procedūros metu CHMP taip pat atkreipė dėmesį į naują dujų embolijos atvejį, užregistruotą naudojant Evicel atliekant lazerinę prostatektomiją. Evicel purkšta vieną kartą dvi sekundes iš priekio į šoną, per slėgio reguliatorių su N₃ (azotu), laikantis maždaug 2½–3 centimetrų atstumo ir sumažintu 8 (aštuonių) PSI slėgiu. Šis klinikiniame tyrime užregistruotas atvejis išryškino problemas, susijusias su purškiamųjų fibrino klijų naudojimu atliekant endoskopines procedūras, kai ne visada įmanoma tiksliai nustatyti atstumą nuo purškimo priemonės iki audinio (pvz., 4 cm atstumą). Dėl šios priežasties dujų embolija gali pasireikšti net nustačius mažesnę slėgį.

CHMP atkreipė dėmesį, kad dėl skirtingos sudėties Quixil yra klampesnis už Evicel, todėl jam išpurkšti reikia daugiau jėgos. Dėl šios priežasties Quixil slėgio diapazonas (2–2,5 baro) yra aukštesnis už Evicel (1,0–1,7 baro). CHMP atkreipė dėmesį, kad nepaisant rekomenduojamų skirtingų slėgio reguliatoriaus nustatymų, fibrino klijų purškimo sistemų dujų greitis gali būti panašus. Be to, CHMP priėjo prie išvados, kad turimų įrodymų nepakanka įrodyti, kad vartojant Quixil oro embolijos rizika yra didesnė nei vartojant Evicel, nes Quixil atveju naudojamas kitoks slėgio diapazonas.

2012 m. spalio mėn. CHMP prašymu sušauktas *ad hoc* patariamiosios ekspertų grupės posėdis, kuriame ekspertai aptarė purškiamųjų fibrino klijų naudą ir galimas rizikos mažinimo priemones, ypač susijusias su oro embolijos rizika. Ekspertai sutarė, kad purškiamuosius fibrino klijus rekomenduojama vartoti, kai atliekant chirurginę procedūrą kraujuoja didelis paviršiaus plotas (kraujas sunkiasi) ir kai neįvartojant purškiamųjų fibrino klijų reikėtų vartoti daugiau kitų kraujo preparatų ir dėl to padidėtų komplikacijų rizika. Ekspertai vienbalsiai sutarė, kad oro embolijos rizika susijusi ne su pačiu vaistiniu preparatu, o su prietaiso konstrukcija ir netinkamu jo naudojimu. Jie laikėsi nuomonės, kad saugumo labui vietoj oro reikėtų naudoti CO₂, nes tokiu atveju dėl didelio CO₂ tirpumo kraujyje dujų embolijos rizika būtų gerokai mažesnė. Be to, į purkštuvą turėtų būti įmontuotas specialus dujų slėgio reguliatorius, kuris neleistų viršyti rekomenduojamo didžiausio optimalaus slėgio. Ekspertai taip pat rekomendavo nustatyti reikalavimą sveikatos priežiūros specialistams parengti atitinkamą mokomąją medžiagą ir mokymus apie tai, kaip tinkamai vartoti preparatą (išlaikant rekomenduojamą atstumą ir rekomenduojamą dujų slėgį).

Rinkodaros leidimo turėtojas taip pat atsakė į CHMP prašymą aptarti rizikos mažinimo priemonių, kurias būtų galima nustatyti siekiant pagerinti purškiamojo Quixil naudos ir rizikos santykį, pranašumus ir galimybę įgyvendinti šias priemones.

Taigi, apsvaustę turimus duomenis, rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus atsakymus ir atsižvelgdamas *ad hoc* patariamiosios grupės rekomendacijas, CHMP nustatė ir suderino kelias rizikos mažinimo priemones, kurias rinkodaros leidimo turėtojas turi įgyvendinti siekdamas sumažinti su purškiamaisiais fibrino klijais susijusias oro (dujų) embolijos riziką. Visų pirma pareikalauta, kad rinkodaros leidimo turėtojas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms

pateiktų ES rizikos mažinimo planą, kuriame būtų išnagrinėtas nerimą keliantis saugumo klausimas dėl dujų embolijos, ir užtikrintų, kad visi specialistai, kurie vartoja šį preparatą purškiamuoju būdu, gautų atitinkamą mokomąją medžiagą apie tinkamą jo vartojimą ir kad jiems būtų parengta mokymo programa apie tai, kas išdėstyta šioje mokomojoje medžiagoje. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas turi užtikrinti, kad visi specialistai, kurie vartoja šį preparatą purškiamuoju būdu, gautų slėgio reguliatorių etiketes su informacija apie tinkamą slėgį ir atstumą nuo purškimo priemonės iki audinio, kuriuos reikia nustatyti atliekant atviras operacijas, ir ant prietaiso oro žarnos tvirtinamą geltoną kortelę su naudojimo instrukcija. Galiausiai, šis preparatas turi būti purškiamas naudojant tik suslėgtas anglies dvideginio dujas ir tik su slėgio reguliatoriumi, kuris neleistų viršyti didžiausio 2,5 baro slėgio ribos.

Dėl klinikinio šio preparato vartojimo, atsižvelgdamas į paskutinį oro embolijos atvejį, pasireiškusį atliekant endoskopinę procedūrą, CHMP laikėsi nuomonės, kad vartoti purškiamuosius Quixil kljus turi būti leidžiama tik tuomet, kai įmanoma tiksliai nustatyti atstumą nuo purškimo priemonės iki audinio (atlikdamos endoskopinę operaciją chirurgas aiškiai nemato audinio paviršiaus). Todėl vartoti purškiamuosius Quixil kljus endoskopinėse procedūrose turėtų būti kontraindikuotina. Chirurgams turi būti parengti aiškūs nurodymai dėl rekomenduojamo Quixil purškimo atstumo ir slėgio bei suslėgtų dujų, kurias reikia naudoti su šiuo preparatu, ir vartoti Quixil turi būti leidžiama tik patyrusiems chirurgams, išmokusiems jį vartoti. Reikia naudoti atitinkamas priemones audinio paviršiui kuo geriau nusausti ir purškiant kljus stebėti paciento kraujo spaudimo pulso, įsotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėptame ore pokyčius dėl dujų ar oro embolijos pavojaus. Siekdamas užtikrinti saugų ir veiksmingą Quixil vartojimą, CHMP atitinkamai pakoregavo šio preparato informacinius dokumentus (žr. III priedą). Taip pat padaryti nedideli formato pakeitimai.

Galiausiai CHMP sutarė dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams informuoti apie šios peržiūros rezultatus. Rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad Quixil tiekimas Europos rinkai buvo nutrauktas 2012 m. gegužės mėn. ir kad Prancūzijos ir Italijos rinkose buvo vos keli Quixil vienetai. CHMP sutarė, kad ne vėliau kaip 2012 m. lapkričio 30 d. minėtą pranešimą turėtų gauti visi Quixil naudotojai Prancūzijoje ir Italijoje.

Naudos ir rizikos santykis

Apsvarstęs visus turimus duomenis, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojo raštu ir žodžiu pateiktus paaiškinimus ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio išvadas, CHMP sutiko, kad pagal patvirtintas indikacijas įprastomis vartojimo sąlygomis kaip pagalbinė priemonė chirurginėse operacijose, kai kraujavimui sustabdyti nepakanka standartinių priemonių, vartojamo Quixil naudos ir rizikos santykis bus teigiamas, jeigu bus padaryti jo informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą), įgyvendintos sutartos rizikos mažinimo priemonės (žr. IV priedą) ir išplatintas sutartas pranešimas sveikatos priežiūros specialistams.

Rinkodaros leidimo sąlygų keitimo motyvai

Kadangi

- komitetas apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl purškiamųjų kljų tirpalų su fibrinogenu, įskaitant Quixil;
- komitetas peržiūrėjo visus rinkodaros leidimo turėtojo raštu ir žodžiu pateiktus duomenis bei *ad hoc* patariamąsias ekspertų grupės posėdžio rezultatus;
- komitetas apsvairstė visus užregistruotus oro embolijos atvejus, susijusius su purškiamuoju Quixil, ir priėjo prie išvados, kad anksčiau įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių nepakanka nustatyti su purškiamuoju Quixil susijusiai oro embolijos rizikai sumažinti;

- CHMP sutarė dėl papildomų rizikos mažinimo priemonių, įskaitant preparatų informacinių dokumentų pakeitimus, susijusius su preparato vartojimu, ir mokomąją medžiagą ir mokymus šio preparato vartotojams, kuriomis tinkamai išspręstas nustatytos oro embolijos rizikos klausimas;
- dėl to komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis kaip pagalbinė priemonė chirurginėse operacijose, kai kraujavimui sustabdyti nepakanka standartinių priemonių, vartojamo Quixil naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu bus įgyvendintos sutartos rizikos mažinimo priemonės ir padaryti atitinkami preparato informacinių dokumentų pakeitimai;

todėl CHMP rekomendavo pakeisti I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimų sąlygas, atsižvelgiant į III priede pateikiamus preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimus ir taikant IV priede nustatytas sąlygas.