

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni tat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Quixil

Informazzjoni ta' sfond

Quixil huwa sigillant tal-fibrina tal-ewwel ġenerazzjoni li fih żewġ komponenti, proteina umana li tgħaqqad u trombina umana. Dan ġie approvat permezz tal-proċedura ta' rikonossiment reċiproku bir-Renju Unit bħala l-Istat Membru ta' referenza.

Il-komponent ta' fibrinogen ta' Quixil fih ukoll l-aċidu traneksamiku. Quixil huwa indikat bħala kura ta' appoġġ f'kirurgija fejn tekniki kirurġiċi standard ma jkunux biżżejjed, għat-titjib tal-emostażi. Jista' jitqattar fuq it-tessut jew jiġi sprejja fuq it-tessut fi splużjonijiet qosra. Jekk ikun jenħtieġ jintuża sprej, għandu jintuża regolatur tal-pressjoni b'CO₂ taħt pressjoni jew b'arja kkompressata.

Mill-2008 sa Mejju 2012 ġew irrapportati erba' każi ta' emboliżmu tal-arja ta' periklu għall-ħajja bl-applikazzjoni ta' Quixil bħala sprej (li wieħed minnhom kellu riżultat fatali imma bla ma kien ingħata l-ebda prodott). Fl-istess perjodu, kienu rrapportati 4 każi (li minnhom tnejn kellhom riżultat fatali) wara l-applikazzjoni bħala sprej ta' Evicel, sigillant tal-fibrina tat-tieni ġenerazzjoni, approvat permezz tal-proċedura ċentralizzata fl-2008. Il-komponent ta' trombina ta' Evicel huwa identiku għall-komponent ta' trombina ta' Quixil imma l-komponent ta' fibrinogen ta' Evicel prinċipalment ivarja minn dak ta' Quixil fil-fatt li ma fihx aċidu traneksamiku.

Minkejja attivitajiet ta' mitigazzjoni tar-riskji stabbiliti bejn Awwissu 2010 u kmieni fl-2011 għal Quixil u Evicel, inklużi: 1) komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar tibdil fit-tikketti tal-prodott, 2) notifika ta' sikurezza fuq il-post għar-regolatur tal-pressjoni inkluż tibdil fl-istruzzjonijiet għall-użu, u 3) programmi aġġornati ta' taħriġ għall-klijenti, żewġ każi godda ta' emboliżmu tal-arja (u t-tielet każ matul il-proċedura ta' riferiment) ġew irrapportati wara l-użu tal-applikazzjoni ta' Evicel bħala sprej (każ wieħed mhux fatali f'Awwissu 2011 u każ fatali f'Jannar 2012).

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, il-Kummissjoni Ewropea nidiet proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 fil-21 ta' Mejju 2012, u fiha talbet lis-CHMP jivvaluta t-tħassib imsemmi hawn fuq u l-impatt tiegħu fuq il-benefiċċju-riskju għal Evicel. Talbitu wkoll jagħti l-opinjoni tiegħu dwar miżuri meħtieġa li jiżguraw l-użu sigur u effettiv ta' Evicel u dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal dan il-prodott għandhiex tinzamm, tiġi varjata, sospiża jew irtirata. Wara dan l-Aġenzija Regolatorja tal-Medicini u tal-prodotti għall-Kura tas-Saħħa tar-Renju Unit nediet proċedura skont l-Artikolu 31 fl-24 ta' Mejju 2012, fejn talbet lis-CHMP jagħmel l-istess valutazzjoni għas-sigillanti l-oħra tal-fibrina disponibbli fl-UE, inkluż Quixil.

Diskussjoni xjentifika

Fir-rigward tal-effikaċja ta' sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġi sprejjati, is-CHMP evalwa l-informazzjoni disponibbli, inkluż dejta sottomessa mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH). Is-CHMP innota wkoll li jidher li hemm evidenza favur il-ħtieġa li f'sitwazzjonijiet fejn ikun hemm telf sinifikanti ta' demm minn superfiċje wiesgħa u s-sopravivenza tal-pazjent tkun fil-periklu tintuża l-kombinazzjoni ta' sigillanti f'għamla ta' sprej. Għalhekk is-CHMP ikkonkluda li l-evidenza disponibbli tappoġġa l-effikaċja u l-użu ta' Quixil fl-indikazzjonijiet approvati.

Fir-rigward tas-sigurtà s-CHMP innota li r-riskju ewlieni b'sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġi sprejjati huwa r-riskju ta' emboliżmu tal-arja/gass, minħabba l-arja/gass li jidhol fil-vaskulatura. Is-CHMP għalhekk qies li l-ghoti korrett ta' sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġi sprejjati huwa essenzjali biex dan ir-riskju jitnaqqas u ffoka l-valutazzjoni tiegħu fuq l-identifikazzjoni ta' miżuri meħtieġa u adegwati biex dan ir-riskju jiġi minimizzat.

Is-CHMP irreveda l-kaži kollha ta' emboliżmu tal-gass irrapportati bl-użu ta' sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġi sprejjati. L-analiżi tar-rapporti tal-kaži uriet li emboliżmu sintomatiku tal-arja/gass kien seħħ biss meta l-istruzzjonijiet għall-użu ma ġewx segwiti; f'kull wieħed mill-kaži l-oħra kien hemm nuqqas li tiġi segwita tal-anqas waħda mill-linji gwida attwali dwar l-għoti tal-applikazzjoni ta' Quixil bħala sprej bl-użu ta' gass taħt pressjoni:

1. Distanza inadegwata mill-wiċċ tat-tessut
2. Pressjoni eċċessiva
3. Użu fuq važi tad-demem miftuħa jew f'kavità vaskulari ħafna eż. il-mudullun.

F'wieħed mill-kaži ta' Quixil, l-emboliżmu tal-arja kien ikkawżat mill-użu ta' arja taħt pressjoni biex tnixxef iż-żona tal-ferita, b'riżultat fatali, għalkemm l-ebda prodott ma kien ingħata. Is-CHMP fakkar li l-kirurgi u l-persunal kirurgiku għandhom jiġu avżati dwar il-mezzi adegwati biex jiksbu wiċċ tat-tessut xott kemm jista' jkun (eż. l-applikazzjoni intermittenti ta' kompressi, tajjar, l-użu ta' apparat li jiġbed).

Matul il-proċedura skont l-Artikolu 31, is-CHMP innota wkoll każ ġdid ta' emboliżmu tal-gass irrapportat bl-użu ta' Evicel matul prostatektomija bil-lejżer. Evicel kien sprejjet antero-lateralment permezz ta' regolatur tal-pressjoni b'N₂ (nitroġenu) għal splużjoni unika ta' żewġ sekondi f'madwar 2½ sa 3 centimetri bi pressjoni mnaqqsa ta' 8 (tmien) PSI. Dan il-każ seħħ waqt prova klinika u jenfasizza l-problemi bl-applikazzjoni ta' sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġu sprejjati matul proċeduri endoskopici, fejn ma jkunx dejjem possibbli li d-distanzi jiġu ġġudikati (eż 4cm) b'mod preċiż waqt l-isprejjar. Bħala riżultat emboliżmu tal-gass jista' jseħħ anke bi pressjoni mnaqqsa.

Is-CHMP innota li d-differenza fil-kompożizzjoni bejn Quixil u Evicel twassal għal viskożità oġhla għal Quixil, b'konsegwenza li jkun jenħtieġ aktar forza biex twassal l-applikazzjoni ta' Quixil bħala sprej. Il-firxa tal-pressjoni għal Quixil hija għalhekk oġhla (2.0-2.5 bar) apparagun ma' dik ta' Evicel (1.0-1.7 bar). Is-CHMP innota li minkejja s-settings differenti rakkomandati għar-regolatur tal-pressjoni, sistemi ta' sigillanti tal-fibrina bħala sprej jista' jkollhom veloċità simili tal-gass. Barra dan, is-CHMP ikkonkluda li ma kienx hemm biżżejjed evidenza biex tissostanzja riskju oġhla ta' embolu tal-arja għal Quixil (relattiv għal Evicel) minħabba l-firxa differenti tal-pressjoni meħtieġa għal Quixil.

F'Ottubru 2012, fuq talba tas-CHMP, tlaqqgħet laqgħa tal-grupp konsultattiv espert ad-hoc, li matulha l-esperti ddiskutew il-benefiċċji ta' sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġu sprejjati kif ukoll miżuri potenzjali ta' minimizzazzjoni tar-riskju, b'mod partikulari fir-rigward tar-riskju ta' emboliżmu tal-arja. L-esperti qablu li sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġu sprejjati huma rakkomandati meta jkun hemm superfiċje kbira ta' fsada kirurgika, li ġeneralment tkun qed tnixxi, u li jekk f'dawn il-każijiet ma jintużawx sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġu sprejjati dan iwassal għal żieda fl-użu ta' prodotti oħra tad-demem, li jwassal għal riskju oġhla ta' komplikazzjonijiet. L-esperti qablu unimament li r-riskju ta' emboliżmu tal-arja mhuwiex relatat mal-prodott mediċinali nnifsu imma mad-disinn tal-apparat u l-użu ħażin tiegħu fil-prattika. Kienu tal-opinjoni li bħala prekawzjoni ta' sigurtà għandu jintuża CO₂ minflok arja minħabba r-riskju ferm aktar baxx ta' emboliżmu tal-gass minħabba s-solubilità għolja ta' CO₂ fid-demem. Barra minn hekk, id-disinn tal-apparat għandu jkollu regolatur speċifiku tal-pressjoni tal-gass li għandu jintuża mal-applikatur tal-isprej u b'limitu mhux akbar mill-pressjoni massima ottimali rakkomandata. Irrakkomandaw ukoll li hemm il-ħtieġa ta' materjal edukattiv adegwat u taħriġ għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biex jamministraw il-prodott b'mod korrett (skont id-distanza u l-pressjoni rakkomandata għall-applikazzjoni bħala sprej).

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ipprova wkoll twegibiet għal talba mis-CHMP biex jiddiskuti l-merti u l-fattibbiltà ta' kwalunkwe miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskju li tista' tiġi introdotta sabiex jitjieb il-benefiċċju/riskju tal-applikazzjoni ta' Quixil bħala sprej.

Bħala konkluzjoni, wara li kkunsidra d-dejta kollha disponibbli, it-twegibiet tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u b'kunsiderazzjoni tar-rakkomandazzjonijiet tal-grupp konsultattiv ad-hoc, is-CHMP identifika u qabel dwar għadd ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju

biex jiġu implimentati mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq biex jitnaqqas ir-riskju ta' emboliżmu tal-gass/arja assoċjat mal-użu ta' sigillanti tal-fibrina li jistgħu jiġi sprejjati. B'mod partikolari, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq intalab jissottometti pjan għall-ġestjoni tar-riskju tal-UE lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti li jinkludi t-tħassib dwar is-sigurtà ta' emboliżmu tal-gass u biex jiżgura li l-utenti kollha tal-applikazzjoni bħala sprej jiġu pprovduti b'materjal edukattiv adegwat dwar l-użu korrett tal-prodott u jiġu offruti programm edukattiv li jgħalliem il-kontenut tal-materjal edukattiv imsemmi. Barra minn hekk, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiżgura li l-utenti kollha tal-applikazzjoni ta' dan il-prodott bħala sprej jiġu pprovduti b'tikketti għar-regolatur tal-pressjoni li jinformatu dwar il-pressjoni u d-distanza korretta f'kirurgija miftuħa, tabella ta' twissija li tinforma dwar il-pressjoni u d-distanza korretta għall-applikazzjoni bħala sprej għal kirurgija miftuħa u tikketta safra, li għandha titqiegħed fuq il-pajp tal-arja tal-apparat, li tipprovi istruzzjonijiet għall-użu. Fl-aħħarnett, il-prodott għandu jiġi sprejjat biss b'dijossidu tal-karbonju taħt pressjoni u b'regolatur tal-pressjoni li jillimita l-pressjoni massima f'2.5 bars.

Dwar l-użu kliniku tal-prodott, is-CHMP kien tal-opinjoni, abbażi tal-aħħar każ ta' emboliżmu tal-arja li kien irrapportat matul proċedura ta' endoskopija, fejn il-kirurgu għandu viżibilità limitata tal-wiċċ tat-tessut li l-użu ta' Quixil bl-applikazzjoni bħala sprej għandu jiġi kkunsidrat biss jekk ikun possibbli li d-distanza tal-isprejjar tiġi ġġudikata b'mod preċiż. L-isprejjar ta' Quixil fi proċeduri endoskopiċi għandu għalhekk ikun kontraindikata. Istruzzjonijiet ċari lill-kirurgi dwar id-distanzi u l-pressjonijiet rakkomandati u l-gass taħt pressjoni li għandu jintuża għandhom jiġu pprovduti u l-użu għandu jiġi ristrett għal kirurgi li ġew imħarrġa fl-użu ta' Quixil. Għandhom jintużaw mezzi xierqa biex jinkiseb wiċċ tat-tessut xott kemm jista' jkun u tibdil fil-pressjoni tad-demem, il-polz, is-saturazzjoni tal-ossiġenu u l-*end tidal* CO₂ għandhom jiġu mmonitorjati matul l-applikazzjoni ta' Quixil permezz ta' sprej minħabba l-possibbiltà tal-okkorrenza ta' emboliżmu tal-arja jew tal-gass. Is-CHMP irreveda l-informazzjoni dwar il-prodott ta' Quixil kif xieraq, biex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv ta' Quixil (ara Anness III). Ġie introdott ukoll tibdil minuri fl-ifformattjar.

Fl-aħħarnett, is-CHMP qabel fuq Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (DHPC), biex jikkomunika r-riżultat tar-reviżjoni attwali. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ikkonforma li t-trasbord ta' Quixil fl-Ewropa kien waqaf f'Mejju 2012 u li kien hemm biss ftit unitajiet ta' Quixil disponibbli fi Franza u fl-Italja. Is-CHMP qabel li d-DHPC għandha tiġi ċċirkolata lill-utenti kollha ta' Quixil fi Franza u fl-Italja, sa mhux aktar tard mit-30 ta' Novembru 2012.

Bilanċ tal-Benefiċċju u tar-Riskju

Wara li kkunsidra d-dejta kollha disponibbli, inkluż it-tweġibiet tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ipprovduti bil-miktub u waqt spjegazzjonijiet orali u l-konklużjonijiet tal-laqgħa tal-Esperti Ad-hoc, is-CHMP qabel li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Quixil bħala kura ta' appoġġ f'kirurgija fejn tekniċi kirurġiċi standard mhumieq biżżejjed, għat-titjib tal-emostasi, jibqa' pożittiv taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, soġġett għat-tibdil għall-informazzjoni dwar il-prodott, (ara Anness III), flimkien mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju miftiehma (ara Anness IV) u l-Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonali tal-Kura tas-Saħħa miftiehma.

Raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal soluzzjonijiet li fihom fibrinogen għal sigillanti awtorizzati għall-ġħoti b'applikazzjoni bħala sprej, inkluż Quixil;
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha pprovduta mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq bil-miktub u fl-ispejgazzjoni orali u r-riżultat tal-laqgħa tal-grupp konsultattiv esperti ad-hoc;

- Il-Kumitat ikkunsidra l-każijiet kollha ta' emboliżmu tal-arja assoċjati mal-użu ta' Quixil permezz ta' applikazzjoni bħala sprej li ġew irrapportati u kkonkluda li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju implimentati qabel ma kinux biżżejjed biex itaffu r-riskju identifikat ta' emboliżmu tal-arja assoċjat mal-użu tal-applikazzjoni ta' Quixil bħala sprej;
- Il-Kumitat qabel fuq għadd ta' miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju, inkluż tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott dwar l-użu tal-prodott kif ukoll materjal edukattiv u taħriġ li għandu jiġi pprovdut lill-utenti tal-prodott, li b'mod adegwat jindirizzaw ir-riskju identifikat ta' emboliżmu tal-arja;
- Il-Kumitat, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Quixil bħala kura ta' appoġġ f'kirurġija fejn tekniki kirurġiċi standard mhumiex biżżejjed, għat-titjib tal-emostasi, huwa pożittiv taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, soġġett għall-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju miftiehma, inkluż tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Għalhekk, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termeni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali msemmija f'Anness I, skont l-emendi lis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif stabbiliti f'Anness III u soġġett għall-kundizzjonijiet stabbiliti f'Anness IV.