

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Quixil

Achtergrondinformatie

Quixil is een eerstegeneratie-hechtingsmiddel op basis van fibrine dat twee bestanddelen bevat, namelijk humaan stollingseiwit en humaan trombine, en werd goedgekeurd via de procedure van wederzijdse erkenning met het Verenigd Koninkrijk als rapporterende lidstaat.

Het fibrinogeenbestanddeel van Quixil bevat ook tranexaminezuur. Quixil is geïndiceerd als ondersteunende behandeling bij chirurgische ingrepen wanneer chirurgische standaardtechnieken onvoldoende zijn, ter verbetering van hemostase. Het middel kan ofwel op het weefsel worden gedruppeld of in korte pulsen op het weefsel worden gesprayd. Als sprayen nodig is, moet een drukregelaar worden gebruikt met CO₂ onder druk of perslucht.

Van 2008 tot mei 2012 werden vier gevallen van levensbedreigende luchtembolie gemeld voor de sprayapplicatie van Quixil (waarvan een met dodelijke afloop maar zonder enige toediening van het middel). In dezelfde periode werden vier gevallen (waarvan twee met dodelijke afloop) gemeld na sprayapplicatie van Evicel, een tweedegeneratie-hechtingsmiddel op basis van fibrine, dat in 2008 werd goedgekeurd via de gecentraliseerde procedure. Het trombinebestanddeel van Evicel is identiek aan het trombinebestanddeel van Quixil, maar het fibrinogeenbestanddeel van Evicel verschilt voornamelijk van dat van Quixil wat betreft het feit dat het geen tranexaminezuur bevat.

Ondanks de risicobeperkende maatregelen die tussen augustus 2010 en begin 2011 voor Quixil en Evicel werden getroffen, waaronder 1) een brief ('direct healthcare professional communication', DHPC) over een wijziging in de etikettering van het middel, 2) een veldveiligheidskennisgeving voor de drukregelaar, met onder meer wijziging van de gebruiksaanwijzing, en 3) bijgewerkte trainingsprogramma's voor gebruikers, zijn er twee nieuwe gevallen van luchtembolie gemeld (en een derde tijdens de verwijzingsprocedure) na gebruik van de sprayapplicatie van Evicel (een niet-dodelijk geval in augustus 2011 en een dodelijk geval in januari 2012).

Op grond van het voorgaande zette de Europese Commissie op 21 mei 2012 een procedure in gang krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en werd het CHMP verzocht de bovengenoemde punten van zorg en de invloed ervan op de baten-risicoverhouding voor Evicel te beoordelen. Ook vroeg de Europese Commissie om advies over maatregelen die noodzakelijk zijn om een veilig en effectief gebruik van Evicel te waarborgen en over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van dit middel moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Hierna startte de Britse regelgevende instantie op het gebied van geneesmiddelen en medische producten (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) op 24 mei 2012 een procedure krachtens artikel 31, waarbij het CHMP werd verzocht dezelfde beoordeling uit te voeren voor de andere in de EU verkrijgbare hechtingsmiddelen op basis van fibrine, waaronder Quixil.

Wetenschappelijke discussie

Met betrekking tot de werkzaamheid van spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine beoordeelde het CHMP de beschikbare informatie, waaronder door de houder van de handelsvergunning ingediende gegevens. Het CHMP merkte ook op dat er aanwijzingen lijken te zijn voor de noodzaak de combinatiesprayhechtingsmiddelen te gebruiken in situaties waarbij sprake is van aanzienlijk bloedverlies uit een grote oppervlakte en de patiënt in levensgevaar is. Het CHMP concludeerde daarom dat het beschikbare bewijsmateriaal de werkzaamheid en het gebruik van Quixil in de goedgekeurde indicaties ondersteunt.

Met betrekking tot de veiligheid merkte het CHMP op dat het belangrijkste risico van spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine het risico op lucht-/gasemolie is door het binnentreden van lucht/gas in het vaatstelsel. Het CHMP was daarom van oordeel dat het op juiste wijze

toedienen van spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine van essentieel belang is om dit risico te verminderen, en richtte zijn beoordeling op het vaststellen van maatregelen die nodig en adequaat zouden zijn om dit risico te minimaliseren.

Het CHMP beoordeelde alle gemelde gevallen van gasembolie bij gebruik van spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine. Uit de analyse van de case-reports bleek dat symptomatische lucht-/gasembolie alleen was opgetreden wanneer de gebruiksaanwijzing niet in acht werd genomen; in de andere gevallen was telkens verzuimd ten minste een van de huidige richtsnoeren voor toediening van de Quixil-sprayapplicatie met gas onder druk op te volgen:

1. onjuiste afstand tot het weefseloppervlak;
2. overmatige druk;
3. toepassing op open vaten of in een aan bloedvaten rijke holte, bijv. beenmerg.

In een van de gevallen met Quixil werd de luchtembolie veroorzaakt door droging van het wondgebied met behulp van perslucht, met dodelijke afloop, hoewel er geen middel werd toegediend. Het CHMP wees erop dat chirurgen en operatiemedewerkers advies moeten krijgen over de geschikte hulpmiddelen om een zo droog mogelijk weefseloppervlak te verkrijgen (bijv. afwisselende toepassing van kompressen, doekjes, gebruik van zuiginrichtingen).

Tijdens de artikel 31-procedure nam het CHMP er ook kennis van dat melding was gemaakt van een nieuw geval van gasembolie bij het gebruik van Evicel tijdens laserprostatectomie. Evicel werd anterolateraal gesprayd via een drukregelaar met N₂ (stikstof) gedurende één enkele, twee seconden durende puls op een afstand van ongeveer 2½ tot 3 cm bij een verminderde druk van 8 (acht) psi. Dit geval deed zich voor tijdens een klinische proef en belicht de problemen met de applicatie van spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine tijdens endoscopische procedures, waarbij het niet altijd haalbaar is bij het sprayen afstanden (zoals 4 cm) goed in te schatten. Hierdoor kan zelfs bij verminderde druk gasembolie optreden.

Het CHMP merkte op dat het verschil in samenstelling tussen Quixil en Evicel resulteert in een hogere viscositeit voor Quixil, wat weer tot gevolg heeft dat toediening van de sprayapplicatie van Quixil meer kracht vergt. Het drukbereik voor Quixil is daarom hoger (2,0-2,5 bar) vergeleken met dat van Evicel (1,0-1,7 bar). Het CHMP merkte op dat ondanks de verschillende aanbevolen instellingen voor de drukregelaar de gassnelheden van spraysystemen voor hechtingsmiddelen op basis van fibrine vergelijkbaar kunnen zijn. Bovendien concludeerde het CHMP dat er onvoldoende bewijsmateriaal was om te onderbouwen dat Quixil een hoger risico op luchtembolie geeft (vergeleken met Evicel) vanwege het afwijkende drukbereik dat voor Quixil nodig was.

Op verzoek van het CHMP werd in oktober 2012 een bijeenkomst van de ad-hocadviesgroep van deskundigen belegd, waarin de deskundigen spraken over de voordelen van spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine en over mogelijke risicobeperkende maatregelen, in het bijzonder met betrekking tot het risico op luchtembolie. De deskundigen waren het erover eens dat spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine worden aanbevolen bij een chirurgische bloeding met een grote oppervlakte, doorgaans met verlies van wondvocht, en dat indien spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine in deze gevallen niet zouden worden gebruikt, dit zou leiden tot een toename van het gebruik van andere bloedproducten, wat zou leiden tot een hoger risico op complicaties. De deskundigen waren het unaniem erover eens dat het risico op luchtembolie niet verband houdt met het geneesmiddel zelf, maar met het ontwerp van het hulpmiddel en het verkeerde gebruik ervan in de praktijk. Ze waren van mening dat als veiligheidsvoorzorgsmaatregel CO₂ in plaats van lucht moet worden gebruikt vanwege het aanzienlijk lagere risico op gasembolie als gevolg van de hoge oplosbaarheid van CO₂ in het bloed. Bovendien moet het hulpmiddel zijn ontworpen met een specifieke gasdrukregelaar, die met de sprayapplicator moet worden gebruikt en begrensd is tot de aanbevolen maximale optimale druk. Ze deden ook de aanbeveling dat geschikt voorlichtingsmateriaal en geschikte training voor

professionele zorgverleners noodzakelijk zijn om het middel correct toe te dienen (op de aanbevolen afstand en bij de aanbevolen druk voor sprayapplicatie).

De houder van de handelsvergunning verstrekke ook antwoorden op een verzoek van het CHMP om de merites en haalbaarheid van risicobeperkende maatregelen te bespreken die kunnen worden ingevoerd om de baten-risicoverhouding van de Quixil-sprayapplicatie te verbeteren.

Samenvattend kan worden gesteld dat, na beoordeling van de beschikbare gegevens en de antwoorden van de houder van de handelsvergunning en rekening houdend met de aanbevelingen van de ad-hocadviesgroep, het CHMP een aantal risicobeperkende maatregelen heeft vastgesteld en is overeengekomen die door de houder van de handelsvergunning moeten worden ingevoerd om het risico op met spraybare hechtingsmiddelen op basis van fibrine samenhangende lucht-/gasembolie te verminderen. In het bijzonder werd de houder van de handelsvergunning verzocht een EU-programma voor risicobeheer aangaande het veiligheidsprobleem van gasembolie in te dienen bij de nationale bevoegde instanties en ervoor te zorgen dat alle gebruikers van de sprayapplicatie worden voorzien van geschikt voorlichtingsmateriaal over het juiste gebruik van het middel en een voorlichtingsprogramma krijgen aangeboden dat de materie van het genoemde voorlichtingsmateriaal behandelt. Daarnaast moet de houder van de handelsvergunning ervoor zorgen dat alle gebruikers van de sprayapplicatie van dit middel worden voorzien van etiketten voor de drukregelaar waarop de juiste druk en afstand bij open chirurgie staan vermeld, een waarschuwingskaart waarop de juiste druk en afstand voor de sprayapplicatie bij open chirurgie staan vermeld en een op de luchtslang van het hulpmiddel te plakken gele sticker met de gebruiksaanwijzing. Ten slotte mag het middel alleen worden gesprayd met kooldioxidegas onder druk en met een drukregelaar die de druk tot een maximumwaarde van 2,5 bar begrenst.

Ten aanzien van het klinische gebruik van het middel was het CHMP, op grond van het laatste geval van luchtembolie dat werd gemeld tijdens een endoscopische procedure, van oordeel dat indien de chirurg beperkt zicht heeft op het weefseloppervlak het gebruik van Quixil door sprayapplicatie alleen mag worden overwogen als het mogelijk is de sprayafstand goed in te schatten. Het sprayen van Quixil bij endoscopische procedures moet daarom worden gecontra-indiceerd. Chirurgen moeten duidelijke instructies krijgen over de aanbevolen afstanden en drukken en het te gebruiken gas onder druk, en het gebruik moet worden beperkt tot ervaren chirurgen die getraind zijn in het gebruik van Quixil. Er moeten geschikte hulpmiddelen worden gebruikt om het weefseloppervlak zo droog mogelijk te maken, en veranderingen in bloeddruk, hartslag, zuurstofverzadiging en end-tidal CO₂ moeten worden gecontroleerd tijdens de sprayapplicatie van Quixil vanwege de kans op lucht- of gasembolie. Het CHMP herzag de productinformatie van Quixil dienovereenkomstig om een veilig en effectief gebruik van Quixil te waarborgen (zie bijlage III). Tevens werden er kleine formatwijzigingen doorgevoerd.

Ten slotte stemde het CHMP in met een brief ('direct healthcare professional communication', DHPC), waarin de uitkomst van de onderhavige beoordeling wordt beschreven. De houder van de handelsvergunning bevestigde dat de levering van Quixil in Europa in mei 2012 was gestopt en dat er in Frankrijk en Italië maar zeer weinig eenheden Quixil verkrijgbaar waren. Het CHMP besloot dat de DHPC vóór 30 november 2012 onder alle gebruikers van Quixil in Frankrijk en Italië moet worden verspreid.

Baten-risicoverhouding

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens, waaronder de door de houder van de handelsvergunning schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekke antwoorden en de conclusies van de bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen, was het CHMP het erover eens dat de baten-risicoverhouding van Quixil als ondersteunende behandeling bij chirurgie wanneer chirurgische standaardtechnieken ontoereikend zijn, ter verbetering van hemostase, onder normale gebruiksomstandigheden positief blijft, met inachtneming van de veranderingen in

de productinformatie (zie bijlage III), samen met de overeengekomen risicobeperkende maatregelen (zie bijlage IV) en de overeengekomen 'direct healthcare professional communication'.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunning

Overwegende dat,

- het Comité de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor fibrinogeen bevattende oplossingen voor hechtingsmiddelen goedgekeurd voor toediening door sprayapplicatie, waaronder Quixil, heeft bestudeerd;
- het Comité alle door de houder van de handelsvergunning schriftelijk en in de mondelinge toelichting verstrekte gegevens en de uitkomst van de bijeenkomst van de ad-hocadviesgroep van deskundigen heeft beoordeeld;
- het Comité alle gemelde gevallen van luchtembolie die met het gebruik van Quixil door sprayapplicatie samenhangen, heeft bestudeerd en heeft geconcludeerd dat de eerder doorgevoerde risicobeperkende maatregelen ontoereikend waren om het vastgestelde risico op met het gebruik van de Quixil-sprayapplicatie samenhangende luchtembolie te verminderen;
- het CHMP een aantal aanvullende risicobeperkende maatregelen is overeengekomen, waaronder veranderingen in de productinformatie met betrekking tot het gebruik van het middel, alsmede aan gebruikers van het middel aan te bieden voorlichtingsmateriaal en training, die adequaat afrekenen met het vastgestelde risico op luchtembolie;
- het Comité daarom heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Quixil als ondersteunende behandeling bij chirurgie wanneer chirurgische standaardtechnieken ontoereikend zijn, ter verbetering van hemostase, onder normale gebruiksomstandigheden positief is, met inachtneming van de overeengekomen risicobeperkende maatregelen, waaronder veranderingen in de productinformatie,

heeft het CHMP daarom geadviseerd de voorwaarden van de handelsvergunningen voor de in bijlage I vermelde geneesmiddelen te wijzigen, overeenkomstig de in bijlage III uiteengezette wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter en onder de in bijlage IV uiteengezette voorwaarden.