

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Informacje podstawowe

Od 2008 roku do maja 2012 roku wykryto osiem przypadków zagrażającej życiu zatorowości powietrznej związanej ze stosowaniem rozpylanych klejów fibrynowych Quixil lub Evicel (z których trzy przypadki zakończyły się śmiercią pacjenta, a w jednym przypadku nie zastosowano żadnego z produktów).

Pomimo podjętych między sierpniem 2010 r. a początkowym okresem 2011 r. czynności mający na celu zmniejszenie ryzyka stosowania preparatów Quixil i Evicel, w tym: 1) rozesłania pisma do personelu medycznego z informacją dotyczącą zmian w oznakowaniu produktu, 2) wydania powiadomienia dotyczącego bezpieczeństwa w odniesieniu do regulatora ciśnienia, wraz ze zmianą w instrukcji stosowania, a także 3) aktualizacji programów szkoleń dla klientów, zgłoszono dwa nowe przypadki zatorowości powietrznej (oraz trzeci wykryty w trakcie procedury arbitrażowej) po zastosowaniu rozpylanego preparatu Evicel (jeden przypadek niezakończony zgonem w sierpniu 2011 r. i jeden przypadek śmiertelny w styczniu 2012 r.).

Na tej podstawie w dniu 21 maja 2012 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, zwracając się do CHMP z prośbą o ocenę wyżej wymienionych kwestii i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Evicel, a także o wydanie opinii, czy konieczne jest zastosowanie odpowiednich środków w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania preparatu Evicel oraz czy pozwolenie na dopuszczenie tego produktu do obrotu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane. Następnie w dniu 24 maja 2012 r. brytyjska agencja nadzorująca leki i produkty medyczne wszczęła procedurę zgodną z art. 31, zwracając się do CHMP z prośbą o przeprowadzenie podobnej oceny w przypadku innych klejów fibrynowych dostępnych na terenie UE, tj. preparatów Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).

Produkty te zawierają różne substancje czynne, a główną różnicę stanowi składnik przeciwfibrynolityczny. Preparaty Beriplast P, Tisseel, Tissucol oraz Artiss zawierają aprotyninę, natomiast preparat Quixil zawiera kwas traneksamowy. Preparaty Tisseel i Tissucol różnią się zawartością XIII czynnika krzepnięcia.

Zatwierdzone wskazania do stosowania preparatów Tisseel/Tissucol i Beriplast P obejmują „leczenie podtrzymujące w przypadkach, w których standardowe techniki chirurgiczne są niewystarczające do poprawy hemostazy” oraz „wspomaganie łączenia/uszczelniania lub jako pomoc przy zakładaniu szwów”. Preparat Artiss jest wskazany do stosowania jako klej do tkanek w celu łączenia/uszczelniania tkanek podskórnych w chirurgii plastycznej, rekonstrukcyjnej i oparzeniowej, jako substytut lub dodatek do szwów bądź zszywek. Dodatkowo preparat ARTISS jest wskazany do stosowania jako środek wspomagający przywracanie hemostazy na powierzchniach tkanek podskórnych.

Kleje fibrynowe mogą być nakładane w postaci kropli lub rozpylane, a o wyborze metody decyduje chirurg w oparciu o oczekiwaną lub zaistniałą intensywność albo powierzchnię krwawienia, a także dostępność miejsca, w którym występuje krwawienie. W przypadku rozpylania w celu uzyskania wystarczająco drobnej i równo nałożonej mgiełki do strzykawki zawierającej fibrynę i trombinę zwykle podłącza się strumień gazu z regulatorem ciśnienia.

Choć w obecnym oznakowaniu produktu są zawarte instrukcje dotyczące ciśnienia, jakie powinno być ustawione, i odległości od krwawiącej tkanki, jaką należy zachować podczas rozpylania w celu uniknięcia wprowadzenia gazu do naczyń krwionośnych i ryzyka wystąpienia zatorowości powietrznej, istnieje obawa, że instrukcje te nie zawsze są przestrzegane, co jest źródłem ryzyka wystąpienia zatorowości powietrznej.

W dniu 15 listopada 2012 r. CHMP zakończył ponowną ocenę preparatu Quixil (względem którego zgłoszono cztery przypadki zagrażającej życiu zatorowości powietrznej) i uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Quixil jako leczenia podtrzymującego w przypadkach chirurgicznych, w których standardowe techniki chirurgiczne są niewystarczające do poprawy hemostazy, jest korzystny w normalnych warunkach użytkowania, pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie i podjęcia działań służących zminimalizowaniu ryzyka, w tym udostępnienia materiałów edukacyjnych i szkoleń dla użytkowników produktu.

CHMP zakończył również ponowną ocenę preparatu Evicel zgodnie z art. 20. Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Evicel jest korzystny w normalnych warunkach użytkowania, pod warunkiem podjęcia podobnych działań służących zminimalizowaniu ryzyka (w tym wprowadzenia zmian w informacji o produkcie) jak w przypadku preparatu Quixil.

Niniejsze sprawozdanie odnosi się jedynie do oceny preparatów Tisseel/Tissucol, Artiss oraz Beriplast P.

Dyskusja naukowa

CHMP ocenił dostępne informacje w kwestii skuteczności rozpylanych klejów fibrynowych, w tym dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne. CHMP zauważył też, że najwyraźniej brak jest dowodów uzasadniających potrzebę stosowania kombinacji klejów fibrynowych w sytuacjach, w których nastąpiła znaczna utrata krwi z dużej powierzchni i zagrożone jest życie pacjenta. W związku z tym CHMP stwierdził, że dostępne dowody potwierdzają skuteczność i uzasadniają stosowanie klejów zawierających fibrynogen w przypadku zatwierdzonych wskazań.

Ryzyko wystąpienia zatorowości powietrznej związane ze stosowaniem rozpylanych klejów fibrynowych

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania rozpylanych klejów fibrynowych CHMP zauważył, że głównym zagrożeniem jest w tym przypadku ryzyko wystąpienia zatorowości powietrznej z powodu przedostawania się powietrza do naczyń krwionośnych. W związku z tym CHMP uznał, że prawidłowe stosowanie rozpylanych klejów fibrynowych ma podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka, i skupił swoją ocenę na identyfikacji środków, które byłyby konieczne i wystarczające do minimalizacji tego ryzyka.

CHMP ocenił wszystkie przypadki zatorowości gazowej zgłoszone po zastosowaniu rozpylanych klejów fibrynowych (w tym przypadki zgłoszone po zastosowaniu preparatów Quixil i Evicel). Analiza opisów przypadków wykazała, że objawowa zatorowość gazowa/powietrzna występowała jedynie wtedy, gdy nie przestrzegano instrukcji stosowania; w każdym z pozostałych przypadków złamano przynajmniej jedno z obowiązujących zaleceń dotyczących rozpylania klejów fibrynowych za pomocą gazu pod ciśnieniem:

1. Niewłaściwa odległość od powierzchni tkanki.
2. Nadmierne ciśnienie.
3. Zastosowanie na otwartych naczyniach lub w silnie unaczynionej jamie, np. szpiku kostnym.

W jednym z przypadków dotyczących preparatu Quixil, zakończonym zgonem, zatorowość powietrzna była spowodowana użyciem powietrza pod ciśnieniem do osuszenia obszaru rany, przy braku zastosowania produktu. CHMP zaznaczył, że należy pouczyć chirurgów i personel operacyjny o właściwych sposobach uzyskania możliwie suchej powierzchni tkanki (np. powtarzane przykładanie kompresów lub wacików, stosowanie urządzeń odsysających).

W trakcie procedury zgodnej z art. 31 CHMP wspomniał też o nowo zgłoszonym przypadku zatorowości gazowej po zastosowaniu preparatu Evicel podczas zabiegu prostatektomii laserowej. Preparat Evicel rozpylono z pozycji przednio-bocznej z użyciem strumienia N₂ (azotu) w postaci pojedynczego, dwusekundowego impulsu z odległości ok. 2½–3 cm o ciśnieniu obniżonym za

pomocą regulatora do 8 (ośmiu) PSI. Przypadek ten wskazuje na problemy z zastosowaniem rozpylanych klejów fibrynowych podczas zabiegów endoskopowych, w czasie których nie zawsze możliwa jest dokładna ocena odległości od tkanki docelowej podczas rozpylania. W wyniku tego może dojść do zatorowości gazowej nawet po obniżeniu ciśnienia.

W 2009 r. zgłoszono pojedynczy, słabo udokumentowany, niezakończony zgonem przypadek potencjalnej zatorowości powietrznej w związku z zastosowaniem preparatu Tisseel. Pacjenta poddano zabiegowi chirurgicznemu z nieznanego powodu, a preparat Tisseel został rozpylony z użyciem regulatora ciśnienia na „port przeznaczony do zamknięcia”, co doprowadziło do wystąpienia zatorowości powietrznej. Nie przedstawiono dalszych szczegółów.

W październiku 2012 r. obradowała zwołana w tym celu na prośbę CHMP doradcza grupa ekspertów, której członkowie omawiali korzyści ze stosowania rozpylanych klejów fibrynowych oraz środki służące zminimalizowaniu potencjalnego ryzyka, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zatorowości powietrznej. Eksperci uznali, że stosowanie rozpylanych klejów fibrynowych jest zalecane w przypadku występowania dużej powierzchni krwawienia podczas zabiegu z uogólnionym sączeniem się krwi oraz że niestosowanie rozpylanych klejów fibrynowych w takich przypadkach prowadziłoby do zwiększonego zużycia innych preparatów krwiopochodnych, co z kolei zwiększałoby ryzyko wystąpienia powikłań. Eksperci jednogłośnie uznali, że ryzyko wystąpienia zatorowości powietrznej nie jest związane z samym produktem leczniczym, ale z konstrukcją urządzeń i ich błędnym wykorzystaniem w praktyce. Byli oni zdania, iż jako środek ostrożności zamiast powietrza należy stosować CO₂, ze względu na znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia zatorowości gazowej dzięki wysokiej rozpuszczalności CO₂ we krwi. Ponadto konstrukcja urządzenia powinna zawierać specjalny, stosowany wraz z rozpylaczem regulator ciśnienia gazu o ustawieniu maksymalnym nieprzekraczającym maksymalnego zalecanego ciśnienia. Zalecili oni również, aby obowiązkowe było zapewnienie odpowiednich materiałów edukacyjnych i szkoleń dla personelu medycznego z zakresu prawidłowego stosowania produktu (w zalecanej odległości i pod ciśnieniem odpowiednim do rozpylania).

Preparaty Tisseel/Tissucol i Artiss

Podmioty odpowiedzialne przedłożyły odpowiedzi na wezwanie Komitetu do omówienia celowości i wykonalności działań służących minimalizacji ryzyka, które można by podjąć w celu poprawy stosunku korzyści do ryzyka stosowania preparatów Tisseel, Tissucol oraz Artiss w postaci rozpylanej.

Po rozważeniu wszystkich dostępnych danych, odpowiedzi podmiotów odpowiedzialnych oraz zaleceń zwołanej w tym celu grupy doradczej CHMP zidentyfikował i uznał słuszność pewnych działań służących minimalizacji ryzyka, które miałyby zostać podjęte przez podmioty odpowiedzialne w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zatorowości gazowej/powietrznej podczas stosowania rozpylanych preparatów Tisseel, Tissucol oraz Artiss. CHMP zauważył jednak, że do tej pory w związku ze stosowaniem tych produktów zgłoszono tylko jeden niezakończony zgonem przypadek zatorowości powietrznej w porównaniu z 8 przypadkami zatorowości powietrznej (w tym 3 śmiertelnymi) zgłoszonymi po zastosowaniu preparatów Quixil i Evicel.

W szczególności podmiot odpowiedzialny został wezwany do dopilnowania, aby wszyscy użytkownicy preparatu rozpylanego otrzymali odpowiednie materiały edukacyjne w zakresie prawidłowego stosowania produktu oraz propozycję wzięcia udziału w programie szkoleń, w którym omawiano by zawartość wspomnianych materiałów edukacyjnych. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby wszyscy użytkownicy rozpylanych produktów otrzymali etykiety do regulatorów ciśnienia z oznaczeniem informującym o prawidłowym ciśnieniu i odległości w chirurgii otwartej. W przypadku produktów Tisseel i Tissucol, których stosowanie jest zalecane w zabiegach laparoskopowych, również należy zapewnić etykiety do regulatorów ciśnienia z oznaczeniem informującym o prawidłowym ciśnieniu i odległości w chirurgii laparoskopowej.

Preparat Artiss jest wskazany wyłącznie do stosowania podskórnego. Nie jest zalecany do stosowania w chirurgii laparoskopowej.

W końcu preparaty Tisseel/Tissucol oraz Artiss powinny być rozpylane wyłącznie z użyciem regulatora ciśnienia, w którym ciśnienie maksymalne wynosi 2,0 bary w chirurgii otwartej, oraz regulatora z ograniczeniem ciśnienia maksymalnego do 1,5 bara i wykorzystującego jedynie dwutlenek węgla w zabiegach o minimalnej inwazyjności lub laparoskopowych.

W odniesieniu do zastosowań klinicznych produktów CHMP wydał opinię na podstawie ostatniego zgłoszonego przypadku zatorowości powietrznej podczas zabiegu endoskopowego z użyciem preparatu Evicel, w trakcie którego chirurg miał ograniczoną widoczność powierzchni tkanki, iż stosowanie klejów fibrynowych wraz ze strumieniem gazu powinno być rozważane tylko wtedy, gdy możliwa jest dokładna ocena odległości, z jakiej prowadzone jest rozpylanie.

Należy stworzyć jasne wskazówki dla chirurgów, dotyczące zalecanej odległości i ciśnienia oraz rodzaju gazu, który ma być używany, a możliwość stosowania tej metody powinni mieć jedynie doświadczeni chirurdzy z przeszkoleniem w tym zakresie. Z uwagi na możliwość wystąpienia zatorowości powietrznej lub gazowej podczas rozpylania wspomnianych produktów należy stosować właściwe sposoby uzyskania możliwie suchej powierzchni tkanki i monitorować zmiany ciśnienia krwi, tętna, saturacji krwi tlenem oraz końcowo-wydechowego stężenia CO₂.

W przypadku preparatów Tisseel/Tissucol inne regulatory ciśnienia są stosowane w chirurgii otwartej (z użyciem strumienia powietrza), a inne w zabiegach o minimalnej inwazyjności lub laparoskopowych (z użyciem strumienia CO₂). CHMP rozważał ograniczenie rodzaju gazu używanego do rozpylania tych produktów wyłącznie do CO₂. Jednakże uznano, że wymogi techniczne wynikające z użycia wyłącznie CO₂ do rozpylania tych produktów zwiększają poziom niepewności w zastosowaniach klinicznych, np. w przypadku zabiegów o minimalnej inwazyjności lub laparoskopowych, w których maksymalne dopuszczalne ciśnienie wynosi 1,5 bara, mógłby zostać przez pomyłkę użyty regulator ciśnienia do chirurgii otwartej, który zezwala na zastosowanie wyższego ciśnienia lub w przypadku posługiwania się w salach operacyjnych pojemnikami z CO₂ i odpowiednimi łącznikami do redukcji ciśnienia. Oczekiwane korzyści z obowiązkowego stosowania CO₂ w chirurgii otwartej mogą nie przewyższyć ryzyka związanego z niewłaściwym stosowaniem preparatów Tisseel/Tissucol i Artiss. Biorąc pod uwagę ograniczone dowody na istnienie ryzyka wystąpienia zatorowości powietrznej w odniesieniu do tych konkretnych produktów (Tisseel/Tissucol i Artiss), CHMP uznał, że nie są uzasadnione żadne dalsze działania poza wyżej wymienionymi środkami służącymi zminimalizowaniu ryzyka. W związku z tym CHMP uznał, że stosowanie dwutlenku węgla nie powinno być obowiązkowe w rozpylaniu tych produktów z użyciem regulatora ciśnienia. CHMP zalecił jednak dodanie do informacji o produkcie ostrzeżenia, iż ryzyko wystąpienia zatorowości gazowej wydaje się wyższe, gdy kleje fibrynowe są rozpylane z użyciem powietrza niż z użyciem CO₂, i nie można go wykluczyć w chirurgii otwartej z użyciem rozpylanych preparatów Tisseel/Tissucol oraz Artiss. Podczas zabiegów o minimalnej inwazyjności lub laparoskopowych (Tisseel/Tissucol) należy stosować wyłącznie dwutlenek węgla.

CHMP zalecił zmiany w informacji o produkcie w odniesieniu do preparatów Tisseel, Tissucol oraz Artiss w celu zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tych produktów (patrz Aneks III).

CHMP zatwierdził również treść pisma do personelu medycznego (DHPC), którego celem jest poinformowanie tych osób o wynikach niniejszej oceny. CHMP uznał, że DHPC powinien zostać rozesłany do wszystkich użytkowników wspomnianych produktów w Europie nie później niż do 15 stycznia 2013 r.

Beriplast P

Preparat Beriplast P nie jest rozpylany za pomocą automatycznego regulatora ciśnienia. Jego użycie polega na ręcznym wytworzeniu ciśnienia za pomocą dozownika strzykawkowego, zatem nie jest dostępny przyrząd do rozpylania preparatu Beriplast wykorzystujący strumień gazu. Podłączenie przewodów dostarczających powietrze lub innych elementów do końcówek rozpylacza ręcznego nie jest fizycznie możliwe. Stąd w przypadku tego produktu CHMP uznał ryzyko wystąpienia zatorowości gazowej za znikome.

W celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka w przypadku zastosowania preparatu Beriplast P z regulatorem ciśnienia, niezalecanym do użycia z tym produktem, CHMP zalecił wprowadzenie poprawek do informacji o produkcie Beriplast, które podkreśliłyby, iż produkt ten należy przywracać do pierwotnej postaci i stosować zgodnie z instrukcją za pomocą przyrządów dostarczonych wraz z produktem. Dodatkowo zgodnie ze zmianami zaleconymi w odniesieniu do innych rozpylanych klejów fibrynowych do informacji o produkcie wprowadzono poprawki dotyczące konieczności stosowania właściwych sposobów uzyskania możliwie suchej powierzchni tkanki (patrz Aneks III).

Stosunek korzyści do ryzyka

Preparaty Tisseel/Tissucol i Artiss

Po uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych, w tym odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego udzielonych na piśmie i w trakcie wyjaśnień ustnych, a także wniosków ze zwołanego w tym celu posiedzenia doradczej grupy ekspertów, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka preparatów Tisseel, Tissucol oraz Artiss w przypadku zatwierdzonych wskazań jest korzystny w normalnych warunkach stosowania, pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie (patrz Aneks III), wraz z uzgodnionymi środkami służącymi zminimalizowaniu ryzyka (patrz Aneks IV) oraz pismem do personelu medycznego o uzgodnionej treści.

Beriplast P

Po uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych, w tym odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego udzielonych na piśmie, a także wniosków ze zwołanego w tym celu posiedzenia doradczej grupy ekspertów, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka preparatu Beriplast P jako leczenia podtrzymującego w przypadkach, w których standardowe techniki chirurgiczne są niewystarczające do poprawy hemostazy (włączając endoskopowe leczenie krwawiącego wrzodu żołądka i dwunastnicy), oraz jako materiału wspomagającego łączenie/uszczelnianie lub jako pomocy przy zakładaniu szwów, jest korzystny w normalnych warunkach stosowania, pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie (patrz Aneks III).

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla preparatów Tisseel/Tissucol oraz Artiss (i nazw produktów związanych)

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą roztworów klejących zawierających fibrynogen, zatwierdzonych do stosowania w postaci rozpylanej;
- Komitet dokonał oceny wszystkich danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, a także wyników zwołanego w tym celu posiedzenia doradczej grupy ekspertów;
- Komitet rozpatrzył wszystkie zgłoszone przypadki zatorowości powietrznej związane z zastosowaniem rozpylanych klejów fibrynowych i stwierdził, że przypadki te wystąpiły wyłącznie w sytuacjach, w których nie przestrzegano instrukcji stosowania.
- Komitet uznał słuszność pewnych działań służących minimalizacji ryzyka, w tym zmian w informacji o produkcie dotyczących jego stosowania, a także udostępnienia materiałów edukacyjnych i szkoleń dla użytkowników produktu, które stanowiłyby wystarczające omówienie zidentyfikowanego ryzyka wystąpienia zatorowości powietrznej;
- w rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania rozpylanych klejów fibrynowych jest korzystny w normalnych warunkach stosowania, pod warunkiem podjęcia uzgodnionych środków służących zminimalizowaniu ryzyka, w tym wprowadzenia zmian do informacji o produkcie.

W związku z powyższym CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych Tisseel/Tissucol oraz Artiss (i nazw produktów związanych) wymienionych w Aneksie I, zgodnie z poprawkami w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla użytkownika, które przedstawiono w Aneksie III, i po spełnieniu warunków przedstawionych w Aneksie IV.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Beriplast P

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą roztworów klejących zawierających fibrynogen, zatwierdzonych do stosowania w postaci rozpylanej;
- Komitet dokonał oceny wszystkich danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie, a także wyników zwołanego w tym celu posiedzenia doradczej grupy ekspertów;
- Komitet rozpatrzył wszystkie zgłoszone przypadki zatorowości powietrznej związane z zastosowaniem rozpylanych klejów fibrynowych i stwierdził, że przypadki te wystąpiły wyłącznie w sytuacjach, w których nie przestrzegano instrukcji stosowania;
- Komitet uznał, że ze względu na fakt, iż nie jest dostępny przyrząd do rozpylania preparatu Beriplast wykorzystujący strumień gazu i niemożliwe jest podłączenie przewodów dostarczających powietrze lub innych elementów do końcówek rozpylacza ręcznego, ryzyko wystąpienia zatorowości powietrznej w przypadku tego preparatu jest znikome;
- w rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania rozpylanego preparatu Beriplast P jest korzystny w normalnych warunkach użytkowania, pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie.

W związku z tym CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych Beriplast P (i nazw produktów związanych) wymienionych w Aneksie I, zgodnie z poprawkami w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla użytkownika, które przedstawiono w Aneksie III.