

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu leczniczego Quixil

Informacje podstawowe

Preparat Quixil jest klejem fibrynowym pierwszej generacji zawierającym dwa składniki, ludzkie białko krzepnięcia i ludzką trombinę, który został zatwierdzony w drodze procedury wzajemnego uznania przy udziale Wielkiej Brytanii jako referencyjnego państwa członkowskiego.

Składnik fibrynogenowy preparatu Quixil zawiera również kwas traneksamowy. Preparat Quixil jest wskazany do stosowania jako leczenie podtrzymujące w przypadkach chirurgicznych, w których standardowe techniki chirurgiczne są niewystarczające do poprawy hemostazy. Może on być nakładany w postaci kropli lub rozpylany na tkankę za pomocą krótkich impulsów. Jeśli konieczne jest jego rozpylenie, należy zastosować regulator kontrolujący ciśnienie strumienia CO₂ lub sprężonego powietrza.

Od 2008 r. do maja 2012 r. wykryto cztery przypadki zagrażającej życiu zatorowości powietrznej związanej ze stosowaniem rozpylonego preparatu Quixil (z których jeden przypadek zakończył się śmiercią pacjenta, choć nie zastosowano produktu). W tym samym okresie zgłoszono 4 przypadki (z których dwa zakończyły się śmiercią pacjenta) związane ze stosowaniem rozpylonego preparatu Evicel, kleju fibrynowego drugiej generacji zatwierdzonego w drodze procedury centralnej w 2008 r. Składnik trombinowy preparatu Evicel jest identyczny ze składnikiem trombinowym preparatu Quixil, natomiast składnik fibrynogenowy preparatu Evicel różni się od tego w preparacie Quixil głównie tym, że nie zawiera kwasu traneksamowego.

Pomimo podjętych między sierpniem 2010 r. a początkowym okresem 2011 r. czynności mających 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 przypadek 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, w tym preparatu Quixil.

Dyskusja naukowa

CHMP ocenił dostępne informacje dotyczące skuteczności rozpylanych klejów fibrynowych, w tym dane przedłożone przez podmiot odpowiedzialny. CHMP zauważył też, że najwyraźniej występują dowody uzasadniające 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 preparatu Quixil w przypadku zatwierdzonych wskazań.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania rozpylanych klejów fibrynowych CHMP zauważył, że głównym zagrożeniem jest w tym przypadku ryzyko wystąpienia zatorowości powietrznej/gazowej z powodu przedostawania się powietrza/gazu 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. 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 preparatu Quixil 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. 2,5–3 cm o ciśnieniu obniżonym za pomocą regulatora do 8 (ośmiu) PSI. Przypadek ten miał miejsce w trakcie badania klinicznego, co wskazuje na problemy z zastosowaniem rozpylanych klejów fibrynowych podczas zabiegów endoskopowych, w czasie których nie zawsze możliwa jest dokładna ocena odległości (np. 4 cm) podczas rozpylania. W wyniku tego może dojść do zatorowości gazowej nawet po obniżeniu ciśnienia.

CHMP zauważył, że różnice w składzie między preparatami Quixil i Evicel powodują wyższą lepkość preparatu Quixil, co skutkuje tym, że do jego rozpylenia jest potrzebna większa siła. W związku z tym zakres ciśnienia dla preparatu Quixil jest wyższy (2,0–2,5 bara) niż dla preparatu Evicel (1,0–1,7 bara). CHMP zauważył, że pomimo różnych zalecanych ustawień regulatora ciśnienia systemy do rozpylania klejów fibrynowych mogą wytwarzać strumień gazu o podobnej prędkości. Ponadto CHMP stwierdził, że dowody uzasadniające wyższe ryzyko wystąpienia zatorowości powietrznej w przypadku preparatu Quixil (w stosunku do preparatu Evicel) z uwagi na wymagany wyższy zakres ciśnienia są niewystarczające.

W październiku 2012 r. obradowała zwołana w tym celu na prośbę CHMP tymczasowa 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. Ekspersi uznali, że stosowanie rozpylanych klejów fibrynowych jest zalecane w przypadku występowania dużej powierzchni krwawienia podczas zabiegu z uogólnionym śączeniem 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. Ekspersi 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).

Podmiot odpowiedzialny przedłożył również 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 preparatu Quixil w postaci rozpylanej.

Podsumowując, po rozważeniu dostępnych danych, odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego oraz zaleceń zwołanej w tym celu tymczasowej grupy doradczej CHMP zidentyfikował i uznał słuszność pewnych działań służących minimalizacji ryzyka, które miałyby zostać podjęte przez podmiot odpowiedzialny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zatorowości gazowej/powietrznej związanej ze stosowaniem rozpylanych klejów fibrynowych. W szczególności podmiot odpowiedzialny został wezwany do przedłożenia właściwym organom krajowym planu zarządzania ryzykiem, który będzie dotyczył zagrożenia związanego z bezpieczeństwem obejmującego występowanie zatorowości gazowej, a także 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 rozpylanej postaci produktu otrzymali etykiety do regulatorów ciśnienia informujące o prawidłowym ciśnieniu i odległości w chirurgii otwartej, kartę z ostrzeżeniem informującą o prawidłowym ciśnieniu i odległości rozpylania w chirurgii otwartej oraz żółtą zawieszkę z instrukcją stosowania, przeznaczoną do umieszczenia na przewodzie powietrznym urządzenia. Ponadto produkt należy rozpylać wyłącznie z użyciem sprężonego dwutlenku węgla oraz regulatora ciśnienia, w którym ciśnienie maksymalne wynosi 2,5 bara.

W odniesieniu do zastosowań klinicznych produktu CHMP wydał opinię na podstawie ostatniego zgłoszonego przypadku zatorowości powietrznej podczas zabiegu endoskopowego, w trakcie którego chirurg miał ograniczoną widoczność powierzchni tkanki, iż stosowanie preparatu Quixil w postaci rozpylanej powinno być rozważane tylko wtedy, gdy możliwa jest dokładna ocena odległości, z jakiej prowadzone jest rozpylanie. W związku z tym rozpylanie preparatu Quixil w zabiegach endoskopowych powinno być przeciwwskazane. 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 zakresie stosowania preparatu Quixil. Z uwagi na możliwość wystąpienia zatorowości powietrznej lub gazowej podczas rozpylania preparatu Quixil należy stosować właściwe sposoby uzyskania możliwie suchej powierzchni tkanki i monitorować zmiany ciśnienia krwi, tętna, saturacji krwi tlenem oraz końcowo-wydechowego stężenia CO₂. CHMP wprowadził stosowne zmiany do informacji o produkcie Quixil w celu zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego preparatu (patrz aneks III). Wprowadzono również drobne zmiany w formatowaniu.

CHMP zatwierdził również treść pisma do personelu medycznego (DHPC), którego celem jest poinformowanie tych osób o wynikach niniejszej oceny. Podmiot odpowiedzialny potwierdził, że dystrybucja preparatu Quixil w Europie została wstrzymana w maju 2012 r. i że tylko niewielka liczba jednostek produktu była dostępna we Francji i Włoszech. CHMP uznał, że DHPC powinien zostać rozesłany do wszystkich użytkowników preparatu Quixil we Francji i Włoszech nie później niż do 30 listopada 2012 r.

Stosunek korzyści do ryzyka

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 stosowania preparatu Quixil jako leczenia podtrzymującego w przypadkach chirurgicznych, w których standardowe techniki chirurgiczne są niewystarczające do poprawy hemostazy, 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.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

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, w tym preparatu Quixil;
- Komitet dokonał oceny wszystkich danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, a także wyników zwołanego w tym celu posiedzenia tymczasowej doradczej grupy ekspertów;
- Komitet rozpatrzył wszystkie zgłoszone przypadki zatorowości powietrznej związane z zastosowaniem preparatu Quixil w postaci rozpylanej i stwierdził, że uprzednio wdrożone działania służące zminimalizowaniu ryzyka były niewystarczające do zmniejszenia zidentyfikowanego ryzyka wystąpienia zatorowości powietrznej związanej ze stosowaniem preparatu Quixil w postaci rozpylanej;
- CHMP uznał słuszność pewnych dodatkowych 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 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 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 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.