

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de
punere pe piață**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice

Informații generale

Din 2008 până în mai 2012, un total de opt cazuri de embolie aeriană care puneau viața în pericol au fost asociate cu aplicarea prin pulverizare a produselor de etanșare pe bază de fibrină Quixil sau Evicel (trei dintre acestea au fost letale, iar în unul dintre cazuri nu a fost administrat niciun produs).

În ciuda activităților de reducere a riscurilor întreprinse între august 2010 și începutul anului 2011 pentru Quixil și Evicel, care au inclus: 1) o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății referitoare la o modificare a etichetării produsului, 2) o notificare de siguranță pentru regulatorul de presiune, inclusiv modificarea instrucțiunilor de utilizare, și 3) programe actualizate de instruire a utilizatorilor, ca urmare a utilizării aplicării Evicel prin pulverizare, au fost raportate două cazuri noi de embolie aeriană – un caz neletal în august 2011 și un caz letal în ianuarie 2012 (iar un al treilea caz a fost confirmat în cursul procedurii de sesizare).

Pe baza celor de mai sus, Comisia Europeană a inițiat, la 21 mai 2012, o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, solicitând CHMP să evalueze motivele de îngrijorare de mai sus și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc pentru Evicel și să emită un aviz prin care să indice dacă sunt necesare măsuri pentru a se garanta utilizarea sigură și eficace a Evicel și dacă autorizația de punere pe piață pentru acest produs ar trebui menținută, modificată, suspendată sau retrasă. În urma acesteia, la 24 mai 2012, Agenția de reglementare pentru medicamente și produse de îngrijire a sănătății (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) din Regatul Unit a inițiat o procedură în temeiul articolului 31, solicitând CHMP să realizeze aceeași evaluare pentru celelalte produse de etanșare pe bază de fibrină disponibile în Uniunea Europeană (UE), și anume Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P și denumirile asociate (vezi Anexa I).

Ingredientele active din aceste produse variază, principala diferență fiind reprezentată de componentul antifibrinolitic. Beriplast P, Tisseel, Tissucol și Artiss conțin aprotinină, în timp ce Quixil conține acid tranexamic. Tisseel și Tissucol diferă în ceea ce privește conținutul de factor XIII.

Indicațiile autorizate pentru Tisseel/Tissucol și Beriplast P sunt „tratamentul adjuvant în cazul în care tehnicile chirurgicale standard nu sunt suficiente pentru îmbunătățirea hemostazei” și „accelerarea aderenței/etanșării sau ca adjuvant al suturii”. Artiss este indicat ca adeziv pentru țesuturi pentru aderența/etanșarea țesuturilor subcutanate în chirurgia plastică, reconstructivă și a arsurilor, ca înlocuitor sau adjuvant pentru suturi sau cleme. În plus, ARTISS este indicat ca adjuvant pentru hemostază pe suprafețele țesuturilor subcutanate.

Produsele de etanșare pe bază de fibrină pot fi aplicate prin picurare sau prin pulverizare, alegerea metodei fiind lăsată la latitudinea chirurgului în funcție de gradul și suprafața de sângerare, preconizate sau întâlnite, și de cât de departe este localizată suprafața care sângerează. Când se aplică prin pulverizare și pentru a se obține o pulverizare suficient de fină și uniformă, seringă care conține componentele de fibrină și trombină este conectată, de obicei, la o sursă de gaz prin intermediul unui regulator de presiune.

Deși etichetarea actuală a produsului conține instrucțiuni de utilizare cu privire la presiunea care trebuie fixată și distanța care trebuie menținută față de țesutul care sângerează în timpul aplicării prin pulverizare pentru a preveni pătrunderea gazului în rețeaua sanguină și riscul de embolie aeriană, există motive de îngrijorare cu privire la faptul că aceste instrucțiuni nu sunt respectate întotdeauna, ceea ce conduce la risc de embolie aeriană.

La 15 noiembrie 2012, CHMP a finalizat evaluarea Quixil (pentru care au fost raportate patru cazuri de embolie aeriană care au pus viața în pericol) și a fost de acord cu faptul că raportul beneficiu-risc pentru Quixil ca tratament adjuvant în chirurgie, în cazul în care tehnicile chirurgicale standard nu sunt suficiente pentru îmbunătățirea hemostazei, este pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva modificărilor Informațiilor referitoare la produs și a punerii în aplicare a măsurilor de reducere la minim a riscurilor, inclusiv furnizarea de materiale educaționale și instruire pentru utilizatorii produsului.

De asemenea, CHMP a finalizat evaluarea Evicel în temeiul articolului 20. Comitetul a fost de acord că raportul beneficiu-risc pentru Evicel a fost pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva unor măsuri similare de reducere la minim a riscurilor (inclusiv modificări ale Informațiilor referitoare la produs) ca și în cazul Quixil.

Acest raport reflectă numai evaluarea pentru Tisseel/Tissucol, Artiss și Beriplast P.

Dezbateri științifice

În ceea ce privește eficacitatea produselor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină, CHMP a evaluat informațiile disponibile, inclusiv datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață. De asemenea, CHMP a reținut faptul că par să existe dovezi privind necesitatea utilizării combinației de produse de etanșare pulverizabile în situații în care se produce o pierdere importantă de sânge de pe o suprafață mare, iar supraviețuirea pacientului este amenințată. Prin urmare, CHMP a concluzionat că dovezile disponibile susțin eficacitatea și utilizarea produselor de etanșare care conțin fibrinogen în indicațiile aprobate.

Riscul de embolie aeriană asociat cu aplicarea prin pulverizare a produselor de etanșare pe bază de fibrină

În ceea ce privește siguranța, CHMP a reținut faptul că riscul principal asociat cu produsele de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină este riscul de embolie aeriană, datorită pătrunderii aerului în rețeaua sanguină. Prin urmare, CHMP a considerat că administrarea corectă a produselor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină este esențială pentru a reduce acest risc și și-a concentrat evaluarea asupra identificării măsurilor care ar fi necesare și adecvate pentru reducerea la minim a acestui risc.

CHMP a evaluat toate cazurile de embolie gazoasă raportate în asociere cu utilizarea produselor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină (inclusiv cazurile raportate în asociere cu Quixil și Evicel). Analiza rapoartelor de caz a indicat că embolia aeriană/gazoasă simptomatică a apărut numai când nu au fost respectate instrucțiunile de utilizare; în fiecare din celelalte cazuri, a existat cel puțin o nerespectare a orientărilor actuale privind administrarea aplicării prin pulverizare a produselor de etanșare pe bază de fibrină folosind gaz sub presiune:

1. distanță inadecvată față de suprafața țesutului
2. presiune excesivă
3. utilizarea pe vase deschise sau într-o cavitate puternic vascularizată, de exemplu măduva osoasă.

Într-unul dintre cazurile asociate cu Quixil, embolia aeriană a fost cauzată de utilizarea aerului comprimat pentru a usca zona plăgii, rezultatul fiind letal, deși nu fusese administrat niciun produs. CHMP a evidențiat faptul că chirurgii și personalul secțiilor de chirurgie trebuie informați cu privire la metodele adecvate pentru obținerea unei suprafețe a țesutului cât mai uscate cu putință (de exemplu, aplicarea intermitentă de comprese, tampoane, utilizarea dispozitivelor de aspirare).

În cursul procedurii derulate în temeiul articolului 31, CHMP a reținut, de asemenea, un nou caz de embolie gazoasă raportat la utilizarea Evicel în timpul prostatectomiei cu laser. Evicel a fost pulverizat antero-lateral cu ajutorul unui regulator de presiune cu N₂ (azot) printr-o suflare unică cu durată de două secunde la aproximativ 2½-3 centimetri, cu o presiune redusă de 8 (opt) psi. Acest caz pune în evidență problemele la aplicarea produselor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină în timpul procedurilor endoscopice, când nu este întotdeauna posibil să se determine cu precizie distanța de la țesutul țintă în timp ce se pulverizează. Drept rezultat, embolia gazoasă poate apărea chiar și la utilizarea unei presiuni reduse.

În 2009, a fost raportat un caz unic, neletal, care nu este foarte bine documentat, al unei embolii aeriene potențiale în asociere cu Tisseel. Pacientul a fost supus unei intervenții chirurgicale pentru un motiv necunoscut, iar raportul menționează că Tisseel a fost pulverizat folosindu-se regulatorul de presiune Easyspray pe „orificiul de închidere”, conducând la o embolie aeriană. Nu au fost furnizate alte detalii.

În octombrie 2012, a fost convocată o reuniune ad-hoc a grupului consultativ de experți, la solicitarea CHMP, în cursul căreia experții au discutat despre beneficiile produselor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină, precum și despre măsuri de reducere la minim a riscurilor potențiale, în special cu privire la riscul de embolie aeriană. Experții au fost de acord asupra faptului că produsele de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină sunt recomandate în cazul în care există o suprafață mare cu hemoragie chirurgicală, în general supurări, și că neutilizarea produselor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină în aceste cazuri ar conduce la o utilizare crescută a altor produse pe bază de sânge, ceea ce ar conduce la un risc mai mare de complicații. Experții au fost unanim de acord cu faptul că riscul de embolie aeriană nu este asociat cu medicamentul în sine, ci cu concepția dispozitivului și utilizarea greșită a acestuia în practică. Aceștia au considerat că, în locul aerului, ca măsură de precauție, ar trebui folosit CO₂, ca urmare a riscului cu mult mai scăzut de embolie gazoasă datorat solubilității mari a CO₂ în sânge. În plus, dispozitivul ar trebui să aibă un regulator specific de presiune a gazului care să fie utilizat împreună cu pulverizatorul și cu o limită care să nu depășească presiunea optimă maximă recomandată. De asemenea, experții au recomandat ca fiind necesare materiale educaționale și instruire adecvate pentru profesioniștii din domeniul sănătății pentru administrarea corectă a produsului (la distanța și presiunea de pulverizare recomandate).

Tisseel/Tissucol și Artiss

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat răspunsuri la o solicitare a CHMP pentru discutarea beneficiilor și fezabilității tuturor măsurilor de reducere la minim a riscurilor care ar putea fi introduse în scopul îmbunătățirii raportului beneficiu-risc pentru aplicarea prin pulverizare a Tisseel, Tissucol și Artiss.

După analizarea tuturor datelor disponibile, a răspunsurilor deținătorului autorizației de punere pe piață și a recomandărilor reuniunii ad-hoc a grupului consultativ, CHMP a identificat și a fost de acord cu privire la un număr de măsuri de reducere la minim a riscurilor care să fie puse în aplicare de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru a reduce riscul de embolie aeriană/gazoasă asociat cu utilizarea prin pulverizare a Tisseel, Tissucol și Artiss. Totuși, CHMP a reținut faptul că, până în prezent, nu a fost raportat decât un singur caz, neletal, de embolie aeriană pentru aceste produse, comparativ cu cele 8 cazuri de embolie aeriană (inclusiv 3 cazuri cu rezultat letal) raportate pentru Quixil și Evicel.

Deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat, în special, să se asigure că tuturor utilizatorilor aplicării prin pulverizare li se pun la dispoziție materiale educaționale adecvate cu privire la utilizarea corectă a produsului și li se oferă un program educațional în care să se predea conținutul materialului educațional menționat. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că tuturor utilizatorilor acestor produse cu aplicare prin pulverizare li se pun la dispoziție etichete

pentru regulatorul de presiune cu un simbol care informează cu privire la presiunea și distanța corecte în chirurgia deschisă. Pentru Tisseel și Tissucol, care sunt recomandate, de asemenea, pentru utilizarea în procedurile laparoscopice, trebuie furnizată și o etichetă pentru regulatorul de presiune cu un simbol care informează cu privire la presiunea și distanța corecte în procedurile laparoscopice.

Artiss este indicat numai pentru uz subcutanat. Nu se recomandă pentru utilizarea în chirurgia laparoscopică.

În final, Tisseel/Tissucol și Artiss trebuie pulverizate numai cu folosirea unui regulator de presiune care limitează presiunea maximă la 2,0 bari în chirurgia cu plagă deschisă și cu folosirea unui dispozitiv de reglare a presiunii care să livreze o presiune maximă de 1,5 bari și dioxid de carbon numai în procedurile minim invazive/laparoscopice.

În ceea ce privește utilizarea clinică a produselor, CHMP a considerat, pe baza ultimului caz de embolie aeriană raportat în cursul unei proceduri endoscopice cu Evicel, când chirurgul a avut vizibilitate limitată a suprafeței țesutului, că utilizarea produselor de etanșare pe bază de fibrină cu gaz comprimat trebuie luată în considerare numai dacă este posibil să se determine cu precizie distanța de pulverizare.

Chirurgilor trebuie să le fie furnizate instrucțiuni clare cu privire la distanțele și presiunile recomandate și cu privire la utilizarea gazului comprimat, iar utilizarea trebuie limitată la chirurgii cu experiență care au fost instruiți pentru utilizarea acestor produse. Trebuie utilizate metode adecvate pentru obținerea unei suprafețe a țesutului cât mai uscate cu puțință, iar modificările tensiunii arteriale, pulsului, saturației oxigenului și presiunii parțiale a CO₂ în aerul terminal-expirator trebuie monitorizate în timpul aplicării acestor produse prin pulverizare, din cauza posibilității de apariție a emboliei aeriene sau gazoase.

Tisseel/Tissucol utilizează regulatoare de presiune diferite pentru chirurgia deschisă (aer comprimat) și, respectiv, pentru procedurile minim invazive/laparoscopice (CO₂ comprimat). CHMP a luat în considerare limitarea aplicării prin pulverizare a acestor produse numai cu CO₂. Totuși, s-a considerat că necesitățile tehnice impuse de limitarea aplicării prin pulverizare cu CO₂ introduc elemente de nesiguranță pentru utilizarea clinică a produselor respective; de exemplu, în chirurgia minim invazivă/laparoscopică, când presiunea maximă care trebuie aplicată este de 1,5 bari, poate fi folosit din greșeală regulatorul de presiune destinat chirurgiei cu plagă deschisă, care permite o presiune mai ridicată, sau în sala de operații poate fi utilizată manevrarea asociată cu buteliile de CO₂ și conectorii aferenți de reducere a presiunii. Este posibil ca beneficiile anticipate pentru utilizarea CO₂ în chirurgia deschisă să nu depășească riscurile asociate cu utilizarea inadecvată a Tisseel/Tissucol și Artiss. Având în vedere dovezile limitate privind riscul de embolie aeriană asociat cu aceste produse specifice (Tisseel/Tissucol și Artiss), CHMP a concluzionat că, în afară de măsurile de reducere la minim a riscurilor menționate anterior, alte acțiuni nu au fost considerate justificate. Prin urmare, CHMP a fost de acord că utilizarea dioxidului de carbon nu trebuie să fie obligatorie pentru aplicarea prin pulverizare, cu folosirea unui regulator de presiune, a acestor produse. Totuși, CHMP a recomandat includerea în Informațiile referitoare la produs a atenționării cu privire la faptul că riscul de embolie gazoasă pare să fie mai ridicat când produsele de etanșare pe bază de fibrină sunt pulverizate folosind aer, comparativ cu CO₂, și că nu poate fi exclus când Tisseel/Tissucol și Artiss sunt pulverizate în chirurgia cu plagă deschisă. În procedurile minim invazive/laparoscopice (Tisseel/Tissucol), trebuie utilizat numai dioxid de carbon.

CHMP a recomandat modificarea în consecință a Informațiilor referitoare la produs pentru Tisseel, Tissucol și Artiss pentru a se garanta utilizarea sigură și eficace a acestor produse (vezi Anexa III).

CHMP a aprobat o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (*Direct Healthcare Professional Communication - DHPC*), pentru a transmite rezultatul acestei analize. CHMP a fost de acord că DHPC trebuie să fie distribuită tuturor utilizatorilor acestor produse din Europa, până la 15 ianuarie 2013.

Beriplast P

Beriplast P nu se pulverizează folosind un regulator de presiune automat. Acesta utilizează presiunea manuală rezultată din aplicatorul seringă și, prin urmare, pentru Beriplast nu este disponibil niciun dispozitiv de pulverizare cu ajutorul gazului. Atașarea unei instalații de alimentare cu aer sau a altor componente de dispozitive la capetele pulverizatorului manual nu este posibilă din punct de vedere fizic. Prin urmare, CHMP a considerat riscul de embolie aeriană asociat cu acest produs ca fiind neglijabil.

Pentru a reduce la minim riscul potențial ca Beriplast P să fie utilizat cu un regulator de presiune nerecomandat pentru utilizarea cu acest produs, CHMP a recomandat ca Informațiile referitoare la produs pentru Beriplast să fie modificate pentru a evidenția faptul că Beriplast trebuie reconstituit și administrat numai în conformitate cu instrucțiunile și cu dispozitivele furnizate cu acest produs. În plus, în conformitate cu modificările impuse pentru celelalte produse de etanșare pe bază de fibrină utilizate prin pulverizare, Informațiile referitoare la produs au fost modificate pentru a reflecta metodele adecvate care trebuie utilizate pentru obținerea unei suprafețe a țesutului cât mai uscate cu putință (vezi Anexa III).

Raportul beneficiu-risc

Tisseel/Tissucol și Artiss

După analizarea tuturor datelor disponibile, inclusiv a răspunsurilor deținătorului autorizației de punere pe piață, furnizate în scris și în cursul explicațiilor verbale, precum și a concluziilor reuniunii ad-hoc a experților, CHMP a fost de acord că raportul beneficiu-risc pentru Tisseel, Tissucol și Artiss pentru indicațiile aprobate este pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva modificărilor Informațiilor referitoare la produs (vezi Anexa III), împreună cu măsurile convenite de reducere la minim a riscurilor (vezi Anexa IV) și cu forma convenită pentru comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății.

Beriplast P

După analizarea tuturor datelor disponibile, inclusiv a răspunsurilor scrise ale deținătorului autorizației de punere pe piață și a concluziilor reuniunii ad-hoc a experților, CHMP a fost de acord că raportul beneficiu-risc pentru Beriplast P ca tratament adjuvant în cazul în care tehnicile chirurgicale standard nu sunt suficiente pentru îmbunătățirea hemostazei (inclusiv tratamentul endoscopic al ulcerului gastro-duodenal hemoragic) și a țesutului pentru accelerarea aderării/etanșării sau ca adjuvant al suturii este pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva modificărilor Informațiilor referitoare la produs (vezi Anexa III).

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Tisseel/Tissucol și Artiss (și denumirile asociate)

Întrucât

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru soluțiile de etanșare care conțin fibrinogen autorizate pentru administrarea prin pulverizare;
- comitetul a analizat toate datele furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață, în scris și în explicația verbală, și rezultatul reuniunii ad-hoc a grupului consultativ de experți;
- comitetul a analizat toate cazurile de embolie aeriană asociate cu utilizarea produselor de etanșare care conțin fibrinogen cu aplicare prin pulverizare care au fost raportate și a concluzionat că aceste cazuri raportate au survenit numai când nu au fost respectate instrucțiunile de utilizare;
- comitetul a aprobat o serie de măsuri de reducere la minim a riscurilor, inclusiv modificări ale Informațiilor referitoare la produs cu privire la utilizarea produsului, precum și materialele educaționale și instruirea care trebuie furnizate utilizatorilor produsului, care au abordat în mod corespunzător riscul identificat de embolie aeriană;
- în consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru aplicarea prin pulverizare a produselor de etanșare care conțin fibrinogen este pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva măsurilor convenite de reducere la minim a riscurilor, inclusiv a modificărilor Informațiilor referitoare la produs.

Prin urmare, CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele Tisseel/Tissucol și Artiss (și denumirile asociate) menționate în Anexa I, în conformitate cu modificările Rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului prevăzute în Anexa III și sub rezerva condițiilor prevăzute în Anexa IV.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Beriplast P

Întrucât

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru soluțiile de etanșare care conțin fibrinogen autorizate pentru administrarea prin pulverizare;
- comitetul a analizat toate datele furnizate în scris de deținătorul autorizației de punere pe piață și rezultatul reuniunii ad-hoc a grupului consultativ de experți;
- comitetul a analizat toate cazurile de embolie aeriană asociate cu utilizarea produselor de etanșare care conțin fibrinogen cu aplicare prin pulverizare care au fost raportate și a concluzionat că aceste cazuri raportate au survenit numai când nu au fost respectate instrucțiunile de utilizare;
- comitetul a considerat că, întrucât pentru Beriplast nu este disponibil niciun dispozitiv pentru pulverizarea cu ajutorul gazului și deoarece nu este posibilă atașarea unei instalații de alimentare cu aer sau a altor componente de dispozitive la capetele pulverizatorului manual, riscul de embolie aeriană în asociere cu Beriplast este neglijabil;
- în consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru aplicarea prin pulverizare a Beriplast P este pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva modificărilor Informațiilor referitoare la produs.

Prin urmare, CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele Beriplast P (și denumirile asociate) menționate în Anexa I, în conformitate cu modificările Rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului prevăzute în Anexa III.