

Anexa II

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

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Quixil

Informații de bază

Quixil este o substanță de etanșare pe bază de fibrină din prima generație care conține două componente, proteină coagulantă umană și trombină umană, și care a fost aprobată prin procedura de recunoaștere reciprocă, Regatul Unit fiind statul membru de referință.

Componenta fibrinogen din Quixil conține, de asemenea, acid tranexamic. Quixil este indicat ca tratament adjuvant în intervențiile chirurgicale în care tehnicile chirurgicale standard nu sunt suficiente pentru îmbunătățirea hemostazei. Acesta poate fi picurat sau pulverizat pe țesut în jeturi scurte. Dacă se impune pulverizarea, trebuie utilizat un regulator de presiune cu CO₂ comprimat sau aer comprimat.

Din 2008 până în mai 2012, au fost raportate patru cazuri de embolie aeriană cu potențial letal asociate cu aplicarea prin pulverizare a Quixil (unul dintre acestea a fost letal, însă fără să fi fost administrat vreun produs). În aceeași perioadă, au fost raportate 4 cazuri (dintre care două au fost letale) ca urmare a aplicării prin pulverizare a Evicel, o substanță de etanșare pe bază de fibrină din a doua generație, aprobată prin procedura centralizată în 2008. Componenta trombină din Evicel este identică cu componenta trombină din Quixil, însă componenta fibrinogen din Evicel diferă de cea din Quixil în principal datorită faptului că nu conține acid tranexamic.

În pofida măsurilor de reducere a riscurilor puse în aplicare între august 2010 și începutul anului 2011 pentru Quixil și Evicel, care au inclus: 1) o comunicare directă către personalul medico-sanitar referitoare la o modificare a etichetării produsului, 2) o notificare de siguranță în teren pentru regulatorul de presiune, inclusiv modificarea instrucțiunilor de utilizare și 3) programe actualizate de instruire a utilizatorilor, ca urmare a 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 în cursul procedurii de sesizare).

Pe baza celor de mai sus, la 21 mai 2012, Comisia Europeană a inițiat 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 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), inclusiv pentru Quixil.

Dezbateri științifice

În ceea ce privește eficacitatea substanțelor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină, CHMP a evaluat informațiile disponibile, inclusiv datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață. De asemenea, CHMP a reținut faptul că par a exista dovezi privind necesitatea utilizării combinației de substanțe 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 existente susțin eficacitatea și utilizarea Quixil în indicațiile aprobate.

Referitor la siguranță, CHMP a reținut faptul că riscul principal asociat cu substanțele de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină este riscul de embolie aeriană/gazoasă, datorită pătrunderii aerului/gazului în rețeaua sanguină. Prin urmare, CHMP a considerat că administrarea corectă a substanțelor 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 acestui risc.

CHMP a evaluat toate cazurile de embolie gazoasă raportate asociate cu utilizarea substanțelor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină. Analiza rapoartelor de caz a indicat că embolia aeriană/gazoasă simptomatică a apărut numai când nu au fost respectate instrucțiunile de utilizare; în fiecare dintre celelalte cazuri a existat cel puțin o nerespectare a orientărilor actuale privind aplicarea prin pulverizare a Quixil folosind gaz comprimat:

1. Distanța 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 din cazurile asociate cu Quixil, embolia aeriană a fost cauzată de utilizarea aerului comprimat pentru a usca zona plăgii, rezultatul fiind fatal, deși nu fusese administrat niciun produs. CHMP a evidențiat faptul că chirurgii și personalul secțiilor de chirurgie trebuie informați cu privire la mijloacele adecvate pentru obținerea unei suprafețe tisulare cât mai uscate (de exemplu, aplicarea intermitentă a compreselor, tamponare, utilizarea dispozitivelor de aspirare).

În cursul procedurii 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-un jet unic cu durată de două secunde la aproximativ 2½-3 centimetri, cu o presiune redusă de 8 (opt) psi (0,55 bari). Acest caz a apărut în timpul unui studiu clinic și scoate în evidență problemele asociate cu aplicarea substanțelor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină în timpul procedurilor endoscopice, când nu este întotdeauna posibil să se determine cu precizie distanța (cum ar fi 4 cm) în timpul pulverizării. Drept rezultat, poate apărea embolia gazoasă chiar și la utilizarea unei presiuni reduse.

CHMP a reținut că diferența între compoziția Quixil și cea a Evicel are ca rezultat o vâscozitate mai mare pentru Quixil, ceea ce are drept consecință necesitatea aplicării unei forțe mai mari pentru a administra Quixil prin pulverizare. Prin urmare, intervalul de presiune pentru Quixil este mai mare (2,0-2,5 bari) în comparație cu cel pentru Evicel (1,0-1,7 bari). CHMP a reținut faptul că, în pofida reglării diferite a regulatorului de presiune, sistemele de pulverizare a substanțelor de etanșare pe bază de fibrină pot avea o viteză a gazului similară. În plus, CHMP a concluzionat că dovezile existente nu sunt suficiente pentru a demonstra un risc mai mare de embolus aerian pentru Quixil (raportat la Evicel) datorat intervalului de presiune diferit necesar pentru Quixil.

În octombrie 2012, a fost convocată reuniunea unui grup consultativ de experți *ad-hoc*, la solicitarea CHMP, în cursul căreia experții au discutat despre beneficiile substanțelor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină, precum și despre măsurile de reducere a riscurilor potențiale, în special cu privire la riscul de embolie aeriană. Experții au căzut de acord asupra faptului că substanțele 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 substanțelor de etanșare pulverizabile pe bază de fibrină în aceste cazuri ar conduce la o utilizare crescută a altor produse sanguine, 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 produsului în sine, ci concepției dispozitivului și utilizării greșite a acestuia în practică. Aceștia au considerat că în locul aerului, ca măsură de precauție, trebuie folosit CO₂, din cauza riscului mult mai scăzut de embolie gazoasă datorat solubilității mari a CO₂ în sânge. În plus, dispozitivul trebuie să includă un regulator 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 personalul medico-sanitar pentru administrarea corectă a produsului (la distanța și presiunea de pulverizare recomandate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat, de asemenea, răspunsuri la o solicitare a CHMP pentru discutarea beneficiilor și fezabilității măsurilor de reducere a riscurilor care ar putea fi introduse pentru îmbunătățirea raportului beneficiu/risc pentru Quixil aplicat prin pulverizare.

În concluzie, după analizarea datelor disponibile și a răspunsurilor deținătorului autorizației de punere pe piață și ținând cont de recomandările grupului consultativ *ad-hoc*, CHMP a identificat și a fost de acord cu privire la un număr de măsuri de reducere 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 substanțelor de etanșare pe bază de fibrină. Deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat, în special, să prezinte autorităților naționale competente un plan de gestionare a riscurilor la nivelul Uniunii Europene, care să includă motivul de îngrijorare privind siguranța reprezentat de embolia gazoasă, și să se asigure că tuturor utilizatorilor produsului aplicat 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 produsului aplicat prin pulverizare li se pun la dispoziție etichete pentru regulatorul de presiune care informează cu privire la presiunea și distanța corecte în intervențiile chirurgicale deschise, un card de avertizare care informează cu privire la presiunea și distanța corecte pentru aplicarea prin pulverizare pentru intervențiile chirurgicale deschise și o etichetă galbenă, aplicată pe furtunul de aer al dispozitivului, care furnizează instrucțiuni de utilizare. În final, produsul trebuie pulverizat numai cu folosirea dioxidului de carbon comprimat și cu un regulator de presiune care limitează presiunea maximă la 2,5 bari.

În ceea ce privește utilizarea clinică a produsului, CHMP a considerat, pe baza ultimului caz de embolie aeriană, care a fost raportat în cursul unei proceduri endoscopice, când chirurgul are vizibilitate limitată asupra suprafeței țesutului, că utilizarea Quixil aplicat prin pulverizare trebuie luată în considerare numai dacă distanța de pulverizare se poate determina cu precizie. Prin urmare, pulverizarea Quixil în procedurile endoscopice trebuie să fie contraindicată. Chirurgilor trebuie să le fie furnizate instrucțiuni clare cu privire la distanțele și presiunile recomandate și cu privire la gazul comprimat care trebuie utilizat, iar utilizarea trebuie limitată la chirurgii cu experiență care au fost instruiți cu privire la utilizarea Quixil. Trebuie utilizate mijloace adecvate pentru obținerea unei suprafețe a țesutului cât mai uscate cu puțință, iar modificările tensiunii arteriale, pulsului, saturației oxigenului și a presiunii parțiale a CO₂ în aerul terminal-expirator trebuie să fie monitorizate în timpul aplicării Quixil prin pulverizare din cauza posibilității de apariție a emboliei aeriene sau gazoase. CHMP a revizuit în consecință informațiile referitoare la produs pentru Quixil, pentru a se garanta utilizarea sigură și eficace a Quixil (vezi anexa III). De asemenea, au fost introduse modificări minore ale formatului.

În final, CHMP a aprobat o comunicare directă către personalul medico-sanitar (*Direct Healthcare Professional Communication* - DHPC), pentru a transmite rezultatul acestei evaluări. Deținătorul autorizației de punere pe piață a confirmat că transporturile de Quixil în Europa au fost oprite în mai 2012 și că erau disponibile numai foarte puține unități de Quixil în Franța și Italia. CHMP a fost de acord că DHPC trebuie să fie distribuită tuturor utilizatorilor Quixil din Franța și Italia, nu mai târziu de 30 noiembrie 2012.

Raportul beneficiu-risc

După analizarea tuturor datelor disponibile, inclusiv a răspunsurilor deținătorului autorizației de punere pe piață, furnizate în scris și în cursul explicațiilor verbale, și a concluziilor reuniunii grupului consultativ de experți *ad-hoc*, CHMP a fost de acord că raportul beneficiu-risc pentru Quixil ca tratament adjuvant în intervențiile chirurgicale în care tehnicile chirurgicale standard nu sunt suficiente pentru îmbunătățirea hemostazei se menține pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs, (vezi anexa III), împreună cu măsurile

convenite de reducere a riscurilor (vezi anexa IV) și cu forma convenită pentru comunicarea directă către personalul medico-sanitar.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției de punere pe piață

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, inclusiv pentru Quixil;
- comitetul a analizat toate datele furnizate de deținătorul autorizăției de punere pe piață, în scris și în explicația verbală, și concluziile reuniunii grupului consultativ de experți *ad-hoc*;
- comitetul a analizat toate cazurile de embolie aeriană raportate asociate cu utilizarea Quixil aplicat prin pulverizare și a concluzionat că măsurile de reducere a riscurilor puse în aplicare anterior nu au fost suficiente pentru a reduce riscul identificat de embolie aeriană asociat cu utilizarea Quixil aplicat prin pulverizare;
- CHMP a aprobat o serie de măsuri suplimentare de reducere 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 Quixil ca tratament adjuvant în intervențiile chirurgicale în care tehnicile chirurgicale standard nu sunt suficiente pentru îmbunătățirea hemostazei este pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva măsurilor convenite de reducere a riscurilor, inclusiv a modificărilor informațiilor referitoare la produs.

Prin urmare, CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizățiilor de punere pe piață pentru medicamentele 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.