

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie
na trh**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Quixil

Základné informácie

Liek Quixil je tkanivové fibrínové lepidlo prvej generácie obsahujúci dve zložky, ľudský koagulovateľný proteín a ľudský trombín, ktorý bol schválený prostredníctvom postupu vzájomného uznávania, pričom referenčným členským štátom bolo Spojené kráľovstvo.

Fibrinogénna zložka lieku Quixil obsahuje aj kyselinu tranexamovú. Liek Quixil je indikovaný ako podporná liečba pri operácii, keď štandardné chirurgické techniky nie sú dostatočné na zlepšenie hemostázy. Môže sa buď nakvapkať na tkanivo alebo vstreknúť na tkanivo v krátkych dávkach. Ak je potrebný vstrek, musí sa použiť regulátor tlaku so stlačeným CO₂ alebo stlačeným vzduchom.

Od roku 2008 do mája 2012 boli po aplikovaní lieku Quixil vo forme aerodisperzie ohlásené štyri prípady vzduchovej embólie s ohrozením života (z čoho jeden prípad sa skončil smrťou bez podania akéhokoľvek lieku). V rovnakom období boli ohlásené 4 prípady (z čoho dva sa skončili úmrtím) po aplikácii lieku Evicel, tkanivového fibrínového lepidla druhej generácie vo forme aerodisperzie, ktorý bol schválený v roku 2008 prostredníctvom centralizovaného postupu. Zložka trombínu v lieku Evicel je identická so zložkou trombínu v lieku Quixil, ale fibrinogénna zložka lieku Evicel sa od zložky v lieku Quixil líši najmä tým, že neobsahuje kyselinu tranexamovú.

Napriek opatreniam zameraným na zníženie rizika, ktoré boli zavedené v čase od augusta 2010 do začiatku roku 2011 pre lieky Quixil a Evicel, vrátane: 1) priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom o zmene označovania lieku, 2) bezpečnostného oznámenia pre terén týkajúceho sa regulátoru tlaku vrátane zmeny návodu na používanie a 3) aktualizovaného programu odborného vzdelávania pre klientov, boli ohlásené dva nové prípady vzduchovej embólie (tretí prípad bol predložený počas konania o postúpenej veci) v dôsledku aplikácie lieku Evicel vo forme aerodisperzie (jeden prípad v auguste 2011, ktorý sa neskončil smrťou, a jeden smrteľný prípad v januári 2012).

Na základe uvedeného Európska komisia 21. mája 2012 začala konanie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala výbor CHMP, aby zhodnotil uvedené výhrady a ich vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Evicel, aby poskytol stanovisko k opatreniam potrebným na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku Evicel a k tomu, či sa má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť povolenie na uvedenie tohto lieku na trh. Na základe toho Regulačný úrad pre lieky a zdravotnú starostlivosť v Spojenom kráľovstve (MHRA) 24. mája 2012 inicioval konanie podľa článku 31 a požiadal výbor CHMP, aby uskutočnil rovnaké vyhodnotenie pre ostatné tkanivové fibrínové lepidlá dostupné v EÚ vrátane lieku Quixil.

Vedecká diskusia

Pokiaľ ide o účinnosť tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie, výbor CHMP vyhodnotil dostupné informácie vrátane údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP takisto poznamenal, že pravdepodobne existujú dôkazy o potrebe používania kombinácie lepidiel vo forme aerodisperzie v situáciách, keď dochádza k značnej strate krvi na rozsiahlej ploche a keď je ohrozený život pacienta. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že dostupné dôkazy podporujú účinnosť a používanie lieku Quixil v schválených indikáciách.

Pokiaľ ide o bezpečnosť, výbor CHMP poznamenal, že hlavným rizikom tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie je riziko vzdušnej alebo plynovej embólie z dôvodu vniknutia vzduchu alebo plynu do krvného riečišťa. Výbor CHMP preto usúdil, že správna aplikácia tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie je nevyhnutná na zníženie tohto rizika, a vo svojom hodnotení sa zamerail na identifikáciu opatrení, ktoré sú potrebné a primerané na minimalizáciu tohto rizika.

Výbor CHMP preskúmal všetky prípady plynovej embólie hlásené pri používaní tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie. Analýza hlásení o prípadoch poukázala na to, že symptomatická vzduchová/plynová embólia nastala len v prípade nedodržania pokynov; v každom z ďalších prípadov nebolo dodržané aspoň jedno platné usmernenie týkajúce sa podania lieku Quixil vo forme aerodisperzie pomocou stlačeného plynu:

1. neprimeraná vzdialenosť od povrchu tkaniva,
2. nadmerný tlak,
3. používanie otvorených nádob alebo pri cievnych dutinách, napr. kostnej dreni.

V jednom prípade, pri ktorom bol použitý liek Quixil, bola vzduchová embólia zapríčinená použitím stlačeného vzduchu na vysušenie poranenej oblasti s následkom smrti, aj napriek tomu, že nebol podaný žiadny liek. Výbor CHMP poukázal na to, že chirurgovia a zamestnanci chirurgických oddelení by mali byť poučení o primeranom spôsobe dosiahnutia čo najsuchšieho povrchu tkaniva (napr. občasné aplikovanie obkladov, tampónov, používanie odsávacích zariadení).

Počas konania podľa článku 31 výbor CHMP takisto zaznamenal nový prípad vzduchovej embólie, ktorý bol ohlásený pri použití lieku Evicel v priebehu laserovej prostatektómie. Liek Evicel bol vstreknutý anterolaterálne prostredníctvom regulátora tlaku s obsahom N₂ (dusík) počas jednej až dvoch sekúnd vzplanutia asi 2,5 až 3 centimetre so zníženým tlakom 8 (osem) PSI. K tomuto prípadu došlo počas klinického skúšania a objasňuje problémy s aplikovaním tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie počas endoskopického vyšetrenia, pri ktorom vždy nemožno presne odhadnúť vzdialenosť (ako napríklad 4 cm) aplikácie vstrelu. V dôsledku toho môže dokonca aj pri nižšom tlaku nastať plynová embólia.

Výbor CHMP poznamenal, že pri rozlišovaní zloženia lieku Quixil a lieku Evicel sa zistila vyššia viskozita lieku Quixil, čo na druhej strane vedie k tomu, že na aplikáciu lieku Quixil vo forme aerodisperzie je potrebné vynaložiť viac sily. Rozsah tlaku pre liek Quixil je preto vyšší (2,0 – 2,5 barov) v porovnaní s liekom Evicel (1,0 – 1,7 barov). Výbor CHMP poznamenal, že napriek odlišným odporúčaným nastaveniam regulátorov tlaku majú systémy tkanivového fibrínového lepidla vo forme aerodisperzie podobnú rýchlosť plynu. Výbor CHMP okrem toho dospel k záveru, že neexistuje dostatok dôkazov na odôvodnenie vyššieho rizika vzduchovej embólie v prípade lieku Quixil (súvisiacej s liekom Evicel) z dôvodu odlišného rozsahu tlaku potrebného pre liek Quixil.

V októbri 2012 sa na žiadosť výboru CHMP uskutočnilo zasadnutie poradnej skupiny odborníkov ad hoc, počas ktorého odborníci diskutovali o prínosoch aplikovania tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie, ako aj o potenciálnych opatreniach na minimalizáciu rizík, najmä pokiaľ ide o riziko vzduchovej embólie. Odborníci sa zhodli, že tkanivové fibrínové lepidlá aplikované vo forme aerodisperzie sa odporúčajú v prípade veľkej plochy krvácania pri chirurgických zákrokoch a spravidla pri presakovaní, a že nepoužitie tkanivových fibrínových lepidiel aplikovaných vo forme aerodisperzie by v týchto prípadoch viedlo k vyššej miere používania iných krvných produktov, čím by sa zvýšilo riziko komplikácií. Odborníci sa jednomyselne zhodli, že riziko vzduchovej embólie nie je spojené so samotným liekom, ale s konštrukciou pomôcky a jej nesprávnym používaním v praxi. Domnievali sa, že namiesto vzduchu by sa ako bezpečnostné opatrenie mal používať CO₂ z dôvodu výrazne nižšieho rizika vzniku plynovej embólie v dôsledku vysokej saturácie CO₂ v krvi.

Konštrukcia pomôcky by okrem toho má obsahovať špeciálny regulátor na tlak plynu, ktorý sa má používať s aplikátorom aerodisperzie a tak, aby neprekročil maximálny limit odporúčaného optimálneho tlaku. Odporučili, že sú tiež potrebné primerané vzdelávacie materiály a školenia pre zdravotníckych pracovníkov o správnom podávaní tohto lieku (v odporúčanej vzdialenosti a tlaku pri aplikácii aerodisperzie).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh odpovedal na žiadosť výboru CHMP o prediskutovanie významu a uskutočniteľnosti opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré by sa mohli zaviesť v záujme zlepšenia pomeru prínosu a rizika aplikácie lieku Quixil vo forme aerodisperzie.

Po preskúmaní všetkých dostupných údajov, odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh a zohľadnení odporúčaní poradnej skupiny ad hoc výbor CHMP na záver identifikoval a schválil niekoľko opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré má držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaviesť na zníženie rizika vzduchovej/plynovej embólie súvisiaceho s používaním tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol okrem toho požiadaný, aby príslušným vnútroštátnym orgánom predložil plán na riadenie rizika EÚ, ktorý bude zahŕňať výhrady týkajúce sa bezpečnosti plynovej embólie, a aby zabezpečil, že všetkým používateľom, ktorí aplikujú tento liek vo forme aerodisperzie, bude poskytnutý primeraný vzdelávací materiál o správnom používaní tohto lieku a bude im ponúknutý vzdelávací program, v rámci ktorého budú informovaní o obsahu tohto vzdelávacieho materiálu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal okrem toho zabezpečiť, aby všetci používatelia, ktorí aplikujú tento liek vo forme aerodisperzie, dostali pre regulátor tlaku štítky, ktoré budú obsahovať informácie o správnom tlaku a vzdialenosti pri otvorení chirurgického zákroku, upozornenie s informáciami o správnom tlaku a vzdialenosti pre aplikáciu vstreku pri otvorení chirurgického zákroku a žltú nálepku s pokynmi na používanie, ktorá sa umiestni na vzduchovú hadicu pomôcky. Liek by sa mal v konečnom dôsledku vstreknúť pomocou stlačeného plynu oxidu uhličitého pomocou regulátora tlaku, ktorý maximálny tlak nastaví na 2,5 barov.

Pokiaľ ide o klinické používanie tohto lieku, výbor CHMP sa na základe posledného prípadu vzduchovej embólie ohlásenej počas endoskopického zákroku, pri ktorom mal chirurg obmedzenú viditeľnosť na povrch tkaniva, domnieval, že používanie lieku Quixil vo forme aerodisperzie by sa malo zväziť len v prípade, keď je možné presne stanoviť vzdialenosť aplikácie vstreku. Aplikácia lieku Quixil vo forme aerodisperzie pri endoskopických zákrokoch by preto mala byť kontraindikovaná. Chirurgovia by mali dostať jasné pokyny týkajúce sa odporúčanej vzdialenosti a tlaku, ako aj používania stlačeného plynu, a toto používanie by malo byť určené výhradne skúseným chirurgom, ktorí absolvovali školenie o používaní lieku Quixil. Na dosiahnutie čo najsuššieho povrchu tkaniva by sa mali používať primerané prostriedky, a pri aplikácii tohto lieku vo forme aerodisperzie by sa mali monitorovať zmeny krvného tlaku, pulzu, saturácie kyslíka a hladiny CO₂ na konci výdychu vzhľadom na možnosť vzniku vzduchovej alebo plynovej embólie. Výbor CHMP náležite preskúmal informácie o lieku Quixil s cieľom zaistiť bezpečné a účinné používanie lieku Quixil (pozri prílohu III). Boli zavedené aj menšie zmeny týkajúce sa formátu.

Výbor CHMP nakoniec schválil priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom na informovanie o výsledkoch tohto preskúmania. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh potvrdil, že dodávka lieku Quixil do Európy bola ukončená v máji 2012 a že vo Francúzsku a v Taliansku je dostupných len veľmi málo dávok lieku Quixil. Výbor CHMP súhlasil, že toto oznámenie by sa malo poskytnúť všetkým používateľom lieku Quixil vo Francúzsku a v Taliansku najneskôr do 30. novembra 2012.

Pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP po zvážení všetkých dostupných údajov vrátane odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh poskytnutých písomne a počas ústnych vysvetlení, a záverov zasadnutia odborníkov ad hoc súhlasil, že pomer prínosu a rizika lieku Quixil ako podpornej liečby v chirurgii, kde štandardné chirurgické techniky nepostačujú na zlepšenie hemostázy, zostáva za bežných podmienok používania pozitívny pod podmienkou vykonania zmeny v informácii o lieku (pozri prílohu III), spolu so schválenými opatreniami na minimalizáciu rizík (pozri prílohu IV) a schváleným priamym oznámením zdravotníckym pracovníkom.

Odôvodnenie zmeny podmienok povolenia na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal do úvahy konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre roztoky na tkanivové lepidlo obsahujúce fibrinogén, schválené na podanie vo forme aerodisperzie vrátane lieku Quixil;
- výbor preskúmal všetky údaje získané od držiteľov povolenia na uvedenie na trh v písomnej podobe, ako aj ústne vysvetlenie a výsledok zasadnutia poradnej skupiny odborníkov;
- výbor posúdil všetky prípady vzduchovej embólie súvisiace s používaním lieku Quixil vo forme aerodisperzie, ktoré boli ohlásené, a dospel k záveru, že v minulosti zavedené opatrenia na minimalizáciu rizika neboli dostatočné na zníženie rizika vzduchovej embólie súvisiacej s používaním lieku Quixil vo forme aerodisperzie;
- výbor CHMP schválil množstvo ďalších opatrení na minimalizáciu rizika, vrátane zmeny informácií o lieku týkajúcich sa používania lieku, ako aj vzdelávacích materiálov a školení pre používateľov lieku, ktoré sa v primeranej miere zaoberali zisteným rizikom vzduchovej embólie;
- výbor následne dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Quixil ako podpornej liečby v chirurgii, kde štandardné chirurgické techniky nepostačujú na zlepšenie hemostázy, je za bežných podmienok používania pozitívny, pod podmienkou vykonania schválených opatrení na minimalizáciu rizika vrátane zmien v informácii o lieku,

výbor CHMP preto odporučil zmeniť podmienky povolenia na uvedenie na trh uvedené v prílohe I v súlade so zmenami a doplneniami súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedenými v prílohe III, za podmienok uvedených v prílohe IV.