

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Bakgrundsinformation

Mellan 2008 och maj 2012 var sammanlagt åtta fall av livshotande luftemboli förknippade med sprejapplicering av fibrinvävnadslimmen Quixil eller Evicel (tre med dödlig utgång, medan ingen produkt administrerades i ett av fallen).

Trots att riskreducerande åtgärder sattes in mellan augusti 2010 och tidigt under 2011 för Quixil och Evicel, inräknat 1) ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvården (DHPC-brev) om en ändring i produktmärkningen, 2) ett fältsäkerhetsmeddelande för tryckregulatorn med bland annat ändring av bruksanvisningen, samt 3) uppdaterade utbildningsprogram för kunderna, har två nya fall av luftemboli (och ett tredje fall under hänskjutningsförfarandet) rapporterats efter användning av sprejappliceringen av Evicel (ett fall utan dödlig utgång i augusti 2011 och ett fall med dödlig utgång i januari 2012).

Baserat på ovanstående inledde Europeiska kommissionen den 21 maj 2012 ett förfarande enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och krävde att CHMP skulle bedöma ovanstående farhågor och hur de påverkar nytta-riskförhållandet för Evicel och avge sitt yttrande om de åtgärder som krävs för att säkerställa en säker och effektiv användning av Evicel samt huruvida godkännandet för försäljning för produkten bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in. Därefter inledde Storbritanniens MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ett förfarande enligt artikel 31 den 24 maj 2012 och krävde att CHMP skulle utföra samma bedömning för de andra fibrinvävnadslimmen som finns tillgängliga inom EU, dvs. Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P och associerade namn (se bilaga I).

De aktiva beståndsdelarna skiljer sig åt mellan dessa produkter, där den främsta skillnaden är den antifibrinolytiska komponenten. Beriplast P, Tisseel, Tissucol och Artiss innehåller aprotinin, medan Quixil innehåller tranexamsyra. Tisseel och Tissucol har olika halter av Faktor XIII.

De godkända indikationerna för Tisseel/Tissucol samt Beriplast P är "understödjande behandling där standardoperationstekniker inte är tillräckliga för att förbättra hemostasen" samt "att främja vidhäftning/försegling eller som suturstöd". Artiss är indicerat som vävnadslim för att fästa/försegla subkutan vävnad under plastikkirurgi, rekonstruktiv kirurgi och brännskadekirurgi, i form av ersättning eller tillägg till suturer eller häftor. Dessutom är ARTISS indicerat som tillägg till hemostas på subkutana vävnadsytter.

Fibrinvävnadslim kan appliceras antingen genom droppning eller sprejning, där den valda metoden bestäms av kirurgen beroende på den förväntade eller påträffade blödningsgraden och blödningsytan och på hur avlägset blödningsytan är placerad. Vid applicering genom sprejning och för att uppnå ett tillräckligt fint och enhetligt sprejmoln ansluts vanligtvis sprutan med fibrin- och trombinkomponenterna till gastillförsel genom en tryckregulator.

Trots att den aktuella produktmärkningen innehåller anvisningar för det tryck som måste ställas in och det avstånd som måste upprätthållas från den blödande vävnaden under sprejappliceringen, för att inte gas ska tryckas in i blodkärlen och undvika risken för luftemboli, finns det farhågor för att dessa anvisningar inte alltid följs, med efterföljande risk för luftemboli.

Den 15 november 2012 avslutade CHMP granskningen av Quixil (för vilket fyra fall av livshotande luftemboli rapporterades) och fann att nytta-riskförhållandet för Quixil som understödjande behandling vid kirurgi, där standardoperationstekniker inte är tillräckliga för att förbättra hemostasen, är positivt under normala användningsförhållanden, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen och riskminimeringsåtgärder genomförs, inräknat utbildningsmaterial och utbildning som ska tillhandahållas produktens användare.

CHMP avslutade även granskningen enligt artikel 20 av EviceL. Kommittén instämde i att nytta-riskförhållandet för EviceL är positivt under normala användningsförhållanden förutsatt att liknande riskminimeringsåtgärder genomförs som för Quixil (inräknat ändringar av produktinformationen).

Denna rapport återspeglar endast bedömningen av Tisseel/Tissucol, Artiss och Beriplast P.

Vetenskaplig diskussion

Vad gäller effekten av sprejbara fibrinvävnadslim har CHMP bedömt den tillgängliga informationen, inklusive data som lämnades in av innehavarna av godkännande för försäljning. CHMP konstaterade även att det förefaller finnas fynd som talar för nödvändigheten att använda kombinationssprejvävnadslim i situationer med betydande blodförluster från en bred yta och där patientens överlevnad är hotad. CHMP drog därför slutsatsen att de tillgängliga fynden stödjer effekten och användningen av fibrinogen-innehållande vävnadslim vid de godkända indikationerna.

Risken för luftemboli förknippad med sprejapplisering av fibrinvävnadslim

Vad gäller säkerheten konstaterade CHMP att den främsta risken med sprejbara fibrinvävnadslim är risken för luftemboli genom att luft tränger in i blodkärlen. CHMP fann därför att rätt administrering av sprejbara fibrinvävnadslim är avgörande för att minska risken och inriktade sin bedömning på att identifiera åtgärder som skulle vara nödvändiga och tillräckliga för att minimera denna risk.

CHMP har granskat alla rapporterade fall av gasemboli vid användningen av sprejbara fibrinvävnadslim (inräknat fall som rapporterats med Quixil och EviceL). Analysen av fallrapporterna visade att symtomatisk luft-/gasemboli bara hade inträffat när bruksanvisningen inte hade följts; i alla övriga fall hade man inte följt minst en av de aktuella riktlinjerna om administrering av sprejapplisering av fibrinvävnadslim med hjälp av trycksatt gas:

1. Olämpligt avstånd från vävnadsytan
2. Alltför högt tryck
3. Användning på öppna kärl eller i en kraftigt vaskulariserad hålighet, t.ex. benmärg

I ett av Quixil-fallen uppstod luftemboli efter att trycksatt luft använts för att torka sårområdet, med dödlig utgång, trots att ingen produkt administrerades. CHMP påpekade att kirurger och operationspersonal bör informeras om de lämpliga metoderna för att uppnå en så torr vävnadsyta som möjligt (att t.ex. omväxlande applicera kompresser, torkdukar, och använda suganordningar).

Under förfarandet enligt artikel 31 noterade CHMP även ett nytt rapporterat fall av gasemboli i samband med EviceL under laserprostektomi. EviceL hade sprejats anterolateralt via trycksatt regulator med N₂ (kväve) med en enda två sekunders stöt på cirka 2½ till 3 centimeters avstånd med ett reducerat tryck på 8 PSI (0,5 bar). Detta fall belyser problemet med att applicera sprejbara fibrinvävnadslim under endoskopiska förföanden, där det inte alltid är möjligt att exakt avgöra avståndet från målvävnaden under sprejningen. Detta innebär att gasemboli också kan uppstå vid reducerat tryck.

Ett enda fall utan dödlig utgång av potentiell luftemboli förknippat med Tisseel rapporterades 2009, men var inte väldokumenterat. Av okänd anledning genomgick patienten ett kirurgiskt förfarande, då Tisseel enligt rapporten ska ha sprejats med hjälp av Easyspray tryckregulator mot en "förslutningsport", med följden att luftemboli uppstod. Inga andra uppgifter tillhandahölls.

Ett möte för en rådgivande ad hoc-expertgrupp anordnades i oktober 2012 på CHMP:s begäran, under vilket experterna diskuterade fördelarna med sprejbara fibrinvävnadslim liksom eventuella riskminimeringsåtgärder, särskilt med tanke på risken för luftemboli. Experterna enades om att rekommendera sprejbara fibrinvävnadslim när det finns ett stort ytområde av operationsblödning, allmän diffus blödning, och när underlåtenhet att använda sprejbara fibrinvävnadslim i dessa fall skulle leda till ökad användning av andra blodprodukter, med en högre risk för komplikationer som

följd. Experterna enades enhälligt om att risken för luftemboli inte är förknippad med läkemedlet i sig utan med anordningens utformning och dess felaktiga användning i praktiken. De ansåg att CO₂ bör användas som en säkerhetsåtgärd istället för luft, på grund av den markant lägre risken för gasemboli genom den höga lösligheten för CO₂ i blod. Dessutom bör anordningen vara utformad med en särskild gastryckvakt för användning med sprejapplikatorn och vars gränsvärde ska underskrida det rekommenderade högsta optimala trycket. De rekommenderade även att lämpliga utbildningsmaterial och utbildningsprogram måste tillhandahållas hälso- och sjukvårdspersonalen för att hjälpa dem tillföra produkten på rätt sätt (vid rekommenderat avstånd och tryck för sprejapplisering).

Tisseel/Tissucol och Artiss

Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in svar på en begäran från CHMP att diskutera fördelarna och genomförbarheten av de eventuella riskminimeringsåtgärder som kan införas för att förbättra nytta-riskförhållandet för sprejappliseringen av Tisseel, Tissucol och Artiss.

Efter att ha beaktat alla tillgängliga data, svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och den rådgivande ad hoc-expertgruppens rekommendationer, identifierade och enades CHMP om ett antal riskminimeringsåtgärder som ska införas av innehavaren av godkännande för försäljning för att minska risken för luft-/gasemboli förknippad med sprejanvändning av Tisseel, Tissucol och Artiss. CHMP noterade dock att det hittills bara rapporterats ett enda fall utan dödlig utgång av luftemboli för dessa produkter jämfört med de åtta fallen av luftemboli (inklusive tre fall med dödlig utgång) som har rapporterats med Quixil och Evice.

Innehavaren av godkännande för försäljning ombads i synnerhet att se till att alla användare av sprejappliseringen får adekvat utbildningsmaterial om produktens rätta användning och att de erbjuds ett utbildningsprogram om innehållet i detta utbildningsmaterial. Dessutom ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att alla användare av sprejappliseringen av dessa produkter får märkningar för tryckregulatorn med en symbol som informerar om korrekt tryck och avstånd vid öppen kirurgi. För Tisseel and Tissucol, som också rekommenderas för användning vid laparoskopiska förfaranden, ska en märkning dessutom tillhandahållas för tryckregulatorn med en symbol som informerar om korrekt tryck och avstånd vid laparoskopiska förfaranden.

Artiss är bara indicerat för subkutan användning. Det rekommenderas inte för användning vid laparoskopiska förfaranden.

Slutligen bör Tisseel/Tissucol och Artiss bara sprejas med hjälp av en tryckregulator som begränsar det högsta trycket till 2,0 bar vid öppen sårkirurgi och med hjälp av en tryckregulator som ger ett högsta tryck på 1,5 bar och koldioxidgas endast vid minimalt invasiva/laparoskopiska förfaranden.

För den kliniska användningen av produkterna ansåg CHMP, baserat på det sista rapporterade fallet av luftemboli under ett endoskopiskt förfarande med Evice, där kirurgen hade begränsad översikt över vävnadsytan, att användningen av fibrinvävnadslim med komprimerad gas endast får övervägas om det är möjligt att exakt bedöma sprejavståndet.

Kirurgerna bör få tydliga anvisningar beträffande rekommenderade avstånd och tryck och den trycksatta gas som ska användas, och användningen bör begränsas till erfarna kirurger som har utbildats i att använda dessa produkter. Lämpliga metoder för att uppnå en så torr vävnadsyta som möjligt bör användas och förändringar av blodtryck, puls, syrgasmättnad och sluttidal CO₂ ska övervakas under sprejappliseringen av dessa produkter till följd av den möjliga uppkomsten av luft- eller gasemboli.

Tisseel/Tissucol använder olika tryckregulatorer för öppen kirurgi (trycksatt luft) respektive minimalt invasiva/laparoskopiska förfaranden (trycksatt CO₂). CHMP övervägde att begränsa sprejappliseringen av dessa produkter till endast CO₂-gas. De tekniska kraven vid begränsning av sprejapplisering till CO₂-gas ansågs dock göra den kliniska användningen av dessa produkter mer

osäker; vid t.ex. minimalt invasiv/laparoskopisk kirurgi, där det högsta tryck som får appliceras är 1,5 bar, kan oavsiktlig användning ske av tryckregulatorn avsedd för öppen sårkirurgi som tillåter ett högre tryck, eller vid hantering i samband med CO₂-cylindrar och motsvarande tryckreducerande anslutningar i operationssalen. Den förväntade fördelen av att påbjuda användningen av CO₂ vid öppen kirurgi kanske inte är större än riskerna förknippade med olämplig användning av Tisseel/Tissucol och Artiss. Med tanke på de begränsade bevisen för luftemboli med just dessa produkter (Tisseel/Tissucol och Artiss) drog CHMP slutsatsen att inga andra åtgärder kan motiveras utöver ovanstående riskminimeringsåtgärder. Därför enades CHMP om att användningen av koldioxid inte ska vara obligatorisk för sprejappliceringen av dessa produkter med en tryckregulator. CHMP rekommenderade dock att produktinformationen bör innehålla en varning om att risken för gasemboli förefaller vara högre när fibrinvävnadslim sprejas med hjälp av luft, jämfört med CO₂, och inte kan uteslutas med Tisseel/Tissucol och Artiss vid sprejning under öppen sårkirurgi. Vid minimalt invasiva/laparoskopiska förfaranden (Tisseel/Tissucol) ska bara koldioxidgas användas.

CHMP rekommenderade att produktinformationen för Tisseel, Tissucol och Artiss ändras i enlighet med detta för att säkerställa en säker och effektiv användning av dessa produkter (se bilaga III).

CHMP enades om ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) för att meddela resultatet av den aktuella granskningen. CHMP enades om att det direktadresserade informationsbrevet ska spridas till alla användare i EU, och senast den 15 januari 2013.

Beriplast P

Beriplast P sprejas inte med hjälp av en automatisk tryckregulator. Istället används manuellt tryck som härrör från sprutapplikatoren, varför det inte finns någon gasassisterad sprejanordning för Beriplast. Det är inte möjligt att fysiskt fästa luftslingor eller andra anordningskomponenter till de manuella sprejpetsarna. Risken för luftemboli med denna produkt ansåg CHMP därför vara försumbar.

För att minimera den potentiella risken för att Beriplast P används med en trycksatt regulator som inte rekommenderas för denna produkt, rekommenderade CHMP att produktinformationen för Beriplast bör ändras så att den betonar att Beriplast bara får beredas och administreras i enlighet med anvisningarna och med de anordningar som tillhandahålls med denna produkt. I linje med de begärda ändringarna för de övriga sprejade fibrinvävnadslimmen ändrades dessutom produktinformationen så att den återger vikten av att använda lämpliga metoder för att uppnå en så torr vävnadsyta som möjligt (se bilaga III).

Nytta-riskförhållande

Tisseel/Tissucol och Artiss

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter, inräknat svaren från innehavaren av godkännande för försäljning som lämnades in skriftligt och under muntliga förklaringar, samt slutsatserna från ad hoc-expertmötet, instämde CHMP i att nytta-riskförhållandet för Tisseel, Tissucol och Artiss vid deras godkända indikationer är positivt under normala användningsförhållanden, förutsatt att ändringarna införs i produktinformationen (se bilaga III), tillsammans med de avtalade riskminimeringsåtgärderna (se bilaga IV) och det avtalade direktadresserade informationsbrevet.

Beriplast P

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter, inräknat svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och slutsatserna från ad hoc-expertmötet, instämde CHMP i att nytta-riskförhållandet för Beriplast P som understödjande behandling där standardoperationstekniker inte är tillräckliga för att förbättra hemostasen (inräknat endoskopisk behandling av blödande gastro-duodenalt ulcus), och som en väv för att underlätta vidhäftning/försegling eller som suturstöd, är positivt under normala användningsförhållanden, förutsatt att ändringarna införs i produktinformationen (se bilaga III).

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Tisseel/Tissucol och Artiss (och associerade namn)

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för fibrinogen-innehållande lösningar för vävnadslim som godkänts för administrering genom sprejapplicering.
- Kommittén har granskat alla data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och vid den muntliga förklaringen och resultatet av den rådgivande ad hoc-expertgruppens möte.
- Kommittén har beaktat alla rapporterade fall av luftemboli som förknippas med användningen av fibrinogen-vävnadslim genom sprejapplicering och drog slutsatsen att de rapporterade fallen endast hade inträffat när bruksanvisningen inte följdes.
- Kommittén enades om ett antal riskminimeringsåtgärder, inräknat ändringar i produktinformationen om produktens användning samt utbildningsmaterial och utbildning som ska tillhandahållas produktens användare och som tillräckligt tar itu med den identifierade risken för luftemboli.
- Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för sprejapplicering av fibrinogen-vävnadslim är positivt under normala användningsförhållanden, förutsatt att de avtalade riskminimeringsåtgärderna genomförs, inräknat ändringarna av produktinformationen.

Därför har CHMP rekommenderat ändring av villkoren i godkännandet för försäljning av läkemedlen Tisseel/Tissucol och Artiss (och associerade namn) i enlighet med bilaga I, i överensstämmelse med ändringarna i produktresumén och bipacksedeln i enlighet med bilaga III och på de villkor som anges i bilaga IV.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Beriplast P

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för fibrinogen-innehållande lösningar för vävnadslim godkänt för administrering genom sprejapplicering.
- Kommittén har granskat alla data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och resultatet av den rådgivande ad hoc-expertgruppens möte.
- Kommittén har beaktat alla rapporterade fall av luftemboli förknippade med användning av fibrinogen-vävnadslim genom sprejapplicering och drog slutsatsen att de rapporterade fallen endast hade inträffat när bruksanvisningen inte följdes.
- Kommittén har beaktat att det inte finns någon gasassisterad sprejanordning för Beriplast och att det därför inte är möjligt att fästa luftslangar eller andra anordningskomponenter till de manuella sprejpetsarna, varför risken för luftemboli med Beriplast är försumbar.
- Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för sprejapplicering av Beriplast P är positivt under normala användningsförhållanden, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

Därför har CHMP rekommenderat ändring av villkoren i godkännandet för försäljning av läkemedlen Beriplast P (och associerade namn) i enlighet med bilaga I, i överensstämmelse med ändringarna i produktresumén och bipacksedeln i enlighet med bilaga III.