

Bilaga II

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

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Quixil

Bakgrundsinformation

Quixil är ett första generationens fibrinvävnadslim innehållande två komponenter, humant koagulerbart protein och humant trombin som godkändes via förfarandet för ömsesidigt erkännande med Storbritannien som referensmedlemsstat.

Fibrinogenkomponenten i Quixil innehåller även tranexamsyra. Quixil är indicerat som understödjande behandling vid kirurgi där standardoperationstekniker inte är tillräckliga för att förbättra hemostasen. Det kan antingen droppas på vävnaden eller sprejas på vävnaden i korta stötar. Om sprejning är nödvändig måste en tryckregulator användas med trycksatt CO₂ eller komprimerad luft.

Mellan 2008 och maj 2012 rapporterades fyra fall av livshotande luftemboli för sprejappliceringen av Quixil (ett med dödlig utgång men utan att någon produkt administrerades). Under samma period rapporterades 4 fall (två med dödlig utgång) efter sprejapplicering av Evicel, ett andra generationens fibrinvävnadslim som godkändes 2008 via det centraliserade förfarandet.

Trombinkomponenten i Evicel är identisk med trombinkomponenten i Quixil men fibrinogenkomponenten i Evicel skiljer sig från den i Quixil främst genom att den inte innehåller tranexamsyra.

Trots att riskreducerande åtgärder sattes in mellan augusti 2010 och tidigt under 2011 för Quixil och Evicel, inräknat: 1) en direkt information till sjukvårdspersonalen beträffande 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 samt avge sitt yttrande om de åtgärder som krävs för att säkerställa en säker och effektiv användning av Evicel och huruvida godkännandet för försäljning för produkten bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Därefter utlöste 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, inklusive Quixil.

Vetenskaplig diskussion

Vad gäller effekten av sprejbara fibrinvävnadslim har CHMP bedömt den tillgängliga informationen, inklusive data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning. CHMP noterade även att det verkar finnas fynd som vittnar om behovet av 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 Quixil vid de godkända indikationerna.

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

CHMP har granskat alla fall av gasemboli som rapporterats i samband med användningen av sprejbara fibrinvävnadslim. Analysen av fallrapporterna visade att symtomatisk luft-/gasemboli endast hade inträffat när bruksanvisningen inte följdes; i alla övriga fall hade man inte följt minst en av de aktuella riktlinjerna om administrering av sprejapplikering av Quixil 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 lämpliga metoder för att uppnå en så torr vävnadsyta som möjligt (t.ex. omväxlande applicering av kompresser, torkdukar, användning av suganordningar).

Under förfarandet enligt artikel 31 noterade CHMP även ett nytt rapporterat fall av gasemboli i samband med användning av Evicel under laserprostatektomi. Evicel hade sprejats antero-lateralt 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 uppstod under en klinisk prövning och belyser problemet med att applicera sprejbara fibrinvävnadslim under endoskopiska förfaranden, där det inte alltid är möjligt att exakt avgöra avstånden (såsom 4 cm) under sprejningen. Detta innebär att gasemboli också kan uppstå vid reducerat tryck.

CHMP konstaterade att skillnaden i sammansättning mellan Quixil och Evicel gör att Quixil får en högre viskositet, vilket i sin tur leder till att sprejapplikeringen av Quixil kräver mer kraft. Tryckomfånget för Quixil är därför högre (2,0–2,5 bar) jämfört med det för Evicel (1,0–1,7 bar). CHMP noterade att sprejsystemen för fibrinvävnadslim kan ha liknande gashastighet trots de olika rekommenderade inställningarna för tryckregulatorn. Dessutom drog CHMP slutsatsen att det inte fanns tillräckliga bevis för att stödja en högre risk för luftemboli för Quixil (jämfört med Evicel) till följd av det annorlunda tryckomfång som krävs för Quixil.

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 en 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 sprejapplikering).

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade dessutom 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 sprejapplikeringen av Quixil.

Sammanfattningsvis, och efter att ha beaktat alla tillgängliga data, svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och med hänsyn tagen till den rådgivande ad hoc-expertgruppens rekommendationer, identifierade och avtalade CHMP ett antal riskminimeringsåtgärder som ska införas av innehavaren av godkännande för försäljning för att reducera risken för luft-/gasemboli

förknippad med sprejbara fibrinvävnadslim. Innehavaren av godkännande för försäljning ombads i synnerhet att lämna in en EU-riskhanteringsplan till de nationella behöriga myndigheterna med säkerhetsfarhågorna för gasemboli och att se till att alla användare av sprejappliceringen 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 sprejappliceringen får märkningar för tryckregulatorn som informerar om korrekt tryck och avstånd vid öppen kirurgi, ett varningskort som informerar om korrekt tryck och avstånd för sprejappliceringen vid öppen kirurgi och ett gult märke, för placering på anordningens luftslang, med en bruksanvisning. Slutligen får produkten bara sprejas med hjälp av trycksatt koldioxidgas och med en tryckregulator som begränsar det högsta trycket till 2,5 bar.

För produktens kliniska användning ansåg CHMP, baserat på det sista fallet av luftemboli som rapporterades under ett endoskopiskt förfarande, där kirurgen hade begränsad översikt över vävnadsytan, att användningen av Quixil genom sprejapplicering endast får övervägas om det är möjligt att exakt bedöma sprejavståndet. Sprejning av Quixil vid endoskopiska förfaranden bör därför vara kontraindicerad. 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 Quixil. 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 sprejappliceringen av Quixil till följd av den möjliga uppkomsten av luft- eller gasemboli. CHMP reviderade produktinformationen till Quixil i enlighet med detta för att säkerställa en säker och effektiv användning av Quixil (se bilaga III). Mindre formatändringar infördes även.

Slutligen enades CHMP om ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) för att meddela resultatet av den aktuella granskningen. Innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade att leveransen av Quixil i Europa hade upphört i maj 2012 och att bara mycket få enheter av Quixil fanns tillgängliga i Frankrike och Italien. CHMP enades om att det direktadresserade informationsbrevet bör spridas till alla användare i Frankrike och Italien, och senast den 30 november 2012.

Nytta-riskförhållande

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter, inklusive svaren från innehavaren av godkännande för försäljning som lämnades in skriftligt och under muntliga förklaringar samt slutsatserna från ad hoc-expertmötet, fann CHMP att nytta-riskförhållandet för Quixil som understödjande behandling vid kirurgi där standardoperationstekniker inte är tillräckliga för att förbättra hemostasen, förblir positivt under normala användningsförhållanden efter ändringarna i produktinformationen (se bilaga III) tillsammans med de avtalade riskminimeringsåtgärderna (se bilaga IV) och det avtalade direktadresserade informationsbrevet.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

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, inklusive Quixil.
- 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 Quixil genom sprejapplicering och drog slutsatsen att de tidigare genomförda riskminimeringsåtgärderna var otillräckliga för att reducera den identifierade risken för luftemboli som är förknippad med användning av sprejappliceringen av Quixil.
- CHMP enades om ett antal kompletterande riskminimeringsåtgärder, inräknat ändringar i produktinformationen av produktens användning men även 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 Quixil som understödjande behandling vid kirurgi där standardoperationstekniker inte är tillräckliga för att förbättra hemostasen är positivt under normala användningsförhållanden, förutsatt att de avtalade riskminimeringsåtgärderna genomförs, inräknat ändringarna av produktinformationen.

Därför rekommenderade CHMP att villkoren i godkännandet för försäljning av läkemedlen ska ändras i enlighet med bilaga I, i överensstämmelse med ändringarna i produktresumén och bipacksedeln som fastställs i bilaga III och med reservation för villkoren som fastställs i bilaga IV.