

Приложение II

Научни заключения и основания за отмяна на спирането и изменение и допълнение на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи аprotинин, представени от ЕМА

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка на антифибринолитичите при процедурата по сезиране Лекарствени продукти, съдържащи апротинин (вж. приложение I)

Антифибринолитичите (напр. апротинин, аминокaproнова и транексаминова киселина) са клас хемостатични средства, използвани за предотвратяване на прекомерна кръвозагуба. Апротининът, естествено срещащ се полипептид, е инхибитор на протеолитични ензими. Той има широко действие върху протеолитични ензими като плазмин, трипсин и каликреин. Лизиновите аналози епсилон-аминокaproнова киселина (EACA, наричана още аминокaproнова киселина) и транексаминова киселина (TXA) потискат по-специално превръщането на плазминоген в плазмин.

През март 2010 г. Германия започва процедура за сезиране по член 31 за оценка на ползите и рисковете от антифибринолитичните средства апротинин, EACA и TXA при всичките им одобрени показания. Разрешенията за употреба на апротинин са спрени, когато при предишен преглед през 2007 г. са изразени опасения относно неговата безопасност. Предварителните резултати от рандомизирано контролирано клинично изпитване – „Консервиране на кръв с антифибринолитичи: рандомизирано изпитване в популация със сърдечни операции“ (BART) – показват, че макар употребата на апротинин да се свързва с по-малко сериозно кървене, отколкото при всяко друго от контролните лекарства, се наблюдава повишаване на 30-дневната смъртност поради всякакви причини при пациентите, получаващи апротинин, в сравнение с пациентите, приемащи други лекарства. Тези опасения потвърждават опасенията, изразени в няколко публикувани обсервационни проучвания. Първоначалният преглед от 2007 г. не засяга разрешителните за употреба на EACA и TXA.

За становището си Комитетът черпи информация от няколко източника на данни, включително налични данни от клинични проучвания, публикувана литература, спонтанни съобщения и други данни, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) на лекарствени продукти, съдържащи апротинин, EACA или TXA. Научната консултативна група (НКГ) на CHMP провежда заседание през октомври 2011 г. и нейните становища са разгледани от CHMP в рамките на настоящия преглед.

Отделни становища и заключения се издават от CHMP за трите антифибринолитика (апротинин, EACA и TXA). Настоящият документ представя заключенията относно апротинин.

Апротинин

Разрешенията за употреба на апротинин са спрени през 2007 г. вследствие на предварителните резултати от проучването BART и опасенията, повдигнати от някои обсервационни проучвания. Оттогава насам са станали ясни окончателните резултати от проучването BART, както и важен нов анализ на данните от него. Извършен е подробен преглед и CHMP заключава, че окончателните резултати от проучването BART са били сериозно компрометирани от няколко новооткрити значителни методически недостатъка, които са счетени за изключително важни за валидността и тълкуването на резултатите. Недостатъците включват необяснено изключване на пациенти от анализа, съществени разлики в изходните характеристики между групите на проучването, които не са хомогенни, независимо от рандомизацията, и явно заниженото равнище на хепаринизация в групата за лечение с апротинин, което би повишило риска от тромбогенни събития в нея.

Въз основа на окончателните резултати и новите доказателства от повторния анализ на данните, демонстриращи недостатъците на проучването, които са се появили след края на проучването BART, CHMP счита, че тези данни не са надеждни и не могат да се разглеждат по отношение на сърдечносъдовите рискове на апротинин. Като цяло комитетът счита, че проучването BART не е разработено да определи достоверно риска от смърт, свързан с апротинин, спрямо EACA или TXA и резултатите от по-високата смъртност, първоначално наблюдавани при пациенти, лекувани с апротинин, може да се дължат на случайност. CHMP отбелязва, че от първоначалния преглед през 2007 г. досега са излезли нови данни, по-специално окончателните резултати от проучването и по-специално – нов анализ на проучването BART. Тези нови данни позволяват понастоящем да се посочат основните пропуски на проучването BART, неустановени по-рано.

CHMP отбелязва, че находките от други рандомизирани клинични изпитвания и метаанализ на такива изпитвания (с изключение на BART) не предоставят данни за връзка между апротинин и периперативната смъртност.

При първоначалния преглед от 2007 г. находките от три обсервационни проучвания също стават повод за опасения. Резултатите от повторния анализ на две от тези проучвания не показват статистически значима връзка между лечението с апротинин и миокарден инфаркт и други сърдечносъдови крайни точки; повдигнати са методически въпроси относно третото обсервационно проучване, при което допълнителен анализ също не показва значима връзка между апротинин и 7-дневна вътреболнична смъртност. Понастоящем са налични нови обсервационни проучвания и резултатите показват, че апротининът не влияе на вътреболничната смъртност, като едно проучване съобщава за статистически значима „полза“ от апротинин по отношение на смъртността при пациенти с високорискови сърдечни операции в сравнение с ТХА. CHMP отбелязва неясноти и посочва, че тълкуването на всички налични данни от обсервационни проучвания е ограничено. CHMP счита, че ефикасността на апротинин е ясно демонстрирана при проспективни рандомизирани изпитвания и метаанализ на клинични изпитвания, които показват, че апротинин понижава честотата на обилното кървене, намалява нуждата от преливане на кръвни продукти и необходимостта от повторна операция заради кървене при подлагащи се на сърдечна операция пациенти с нужда от кардиопулмонален байпас (CPB).

Апротинин вече е бил показан за профилактична употреба за намаляване на периоперативната загуба на кръв и необходимостта от преливане на кръв при онези пациенти, подложени на CPB в хода на CABG, които са изложени на повишен риск от загуба на кръв и кръвопреливане. На разположение са достатъчно доказателства за ефикасността при тази възрастова група. Въпреки това към днешна дата новите данни показват, че показанието, както и други части от информацията за продукта, заслужават промяна, за да се вземат предвид известни рискове и свързаните с тях неясноти. В няколко изпитвания, при които са наблюдавани рисковете, проведени в по-широка популация от пациенти, продуктът е бил използван извън показанието, за което е бил разрешен за употреба. CHMP счита, че в текста на показанието трябва да бъде включено пояснение, за да се отрази, че продуктът трябва да се използва при пациенти, подложени на CPB в хода на „изолирана CABG“ операция, тъй като ефикасността и безопасността на апротинин при по-сериозни операции не са достатъчно характеризирани. Освен това апротинин трябва да се използва само при възрастни пациенти (данни при деца не са на разположение), които са с „висок риск“ от значителна загуба на кръв. Няма индикации, че ефективността ще варира по възраст или че моделът на безопасността на апротинин би бил различен при пациенти в напреднала възраст, в сравнение с популациите на цялостното проучване.

Предприет е преглед на информацията за продукта, за да се уточни целевата популация и да се актуализира клиничната част от информацията за продукта, за да се гарантира, че информацията за медицинските специалисти и пациентите е актуална. По време на този преглед са взети предвид модели за преглед на качеството на документите.

CHMP счита, че като цяло предоставените данни илюстрират рисковете, свързани с недостатъчното проследяване на антикоагулантния ефект на хепарина, прилаган по време на процедурата CABG. Други важни опасения относно безопасността включват установения риск от преходно бъбречно увреждане, което е добре характеризиран неблагоприятен ефект на лечението с апротинин. Важно е това да се има предвид при лечението на пациенти с известно предшестващо увреждане и при пациенти, които се лекуват паралелно с лекарства, които могат да засегнат бъбречната функция. Анафилактичните реакции са друга добре известна нежелана реакция, която се проявява предимно след многократно лечение. В случай на многократно лечение лекарите трябва да са запознати с риска и да лекуват своите пациенти по подходящ начин. CHMP счита, че всички тези рискове, заедно с неяснотите относно находките от клинични изпитвания и обсервационни проучвания относно смъртността, трябва да бъдат подходящо отразени чрез предупреждения и препоръки в информацията за продукта и да бъдат обхванати в плана за управление на риска.

Всички известни до този момент рискове на апротинин са били взети предвид. Няма доказателства за връзка между апротинин и периоперативната смъртност от рандомизирани клинични изпитвания, ако се изключи проучването BART. Както е описано по-горе, обсервационните проучвания дават противоречиви резултати, свързани със смъртността. Намаляване на масивен кръвоизлив, на необходимостта от трансфузия и риска от повторна операция поради кървене се считат за важни клинично значими ефекти на апротинин и като взема предвид цялостните данни за известните рискове, CHMP счита, че в определената популация пациенти съотношението безспорно е положително. Повторна операция поради кървене носи висок риск от повишена смъртност, което също беше подчертано от групата от външни експерти, с които CHMP е провела консултация. Намаляването на необходимостта от повторна операция след аортокоронарен байпас (CABG), доказано за апротинин, се счита за полза от висока клинична значимост. Следователно, като се има предвид съвкупността от данни, е преценено, че предишният сигнал за повишена смъртност, свързана с употребата на апротинин, е опроверган, при условие че апротинин е даван в определената целева популация и се спазват препоръките за неговото приложение. В тази връзка е необходимо проучване на профила на употребата на апротинин, особено с оглед на важността на

адекватната антикоагулация. СНМР счита, че ПРУ трябва да проведат регистрация на лекарствените продукти, съдържащи апротинин, засегнати от тази оценка. Регистрацията, която ще бъде задължителна за употребата на продукта, ще следи начина на употреба в страните участнички и документирането на информацията за употреба. Броят на пациентите, които получават апротинин, показанието за приложение, особеностите на пациентите и рисковите фактори и условията на употреба, включително данни за хепаринизация на пациентите, лекувани с апротинин, са някои от данните, които трябва да бъдат събирани. ПРУ ще представят на националните компетентни органи преработен протокол за регистрацията.

Като взема предвид всички налични данни за ефикасността и безопасността на апротинин към днешна дата, СНМР счита, че съществуват недвусмислени доказателства за популация от пациенти, при която ефикасността на системния апротинин несъмнено превишава рисковете от употребата му. Предложеното показание е за профилактична употреба за намаляване на загубата на кръв и кръвопреливане при възрастни пациенти, които са с висок риск от значителна загуба на кръв, подложени на операция за изолиран кардиопулмонален байпас (т.е. операция за аортокоронарен байпас, която не е комбинирана с друга сърдечносъдова хирургия). В резултат, Комитетът се съгласява да се отмени спирането на разрешенията за употреба на апротинин, като счита, че съотношението полза/риск е положително при следното преработено показание за апротинин:

„Апротинин е показан за профилактична употреба за намаляване на кръвозагуба и кръвопреливане при възрастни пациенти с висок риск от голяма кръвозагуба, подлагащи се на отделна операция за кардиопулмонален байпас (т.е. операция за аортокоронарен байпас, която не се комбинира с друга сърдечносъдова операция).“

Апротинин трябва да се използва единствено след внимателна преценка на ползите и рисковете и съображението, че съществуват алтернативни лечения (вж. точка 4.4 и 5.1).“

Към становището са приложени разминаващите се становища.

Одобрено е пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС), за да се предостави на назначаващите информация относно прегледа и актуализацията на информацията относно безопасността на апротинин.

Основания за отмяна на спирането и изменение и допълнение на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи апротинин, посочени в приложение I

Като се има предвид, че:

- Комитетът взема предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за апротинин, аминокaproнова и транексаминова киселина (вж. приложение I);
- Комитетът взема предвид всички данни, предоставени от ПРУ в писмен вид и при устното изслушване, включително данните, налични от литературните обзори и резултатите от научна консултативна група;
- Комитетът заключава, че данните от рандомизирани клинични изпитвания и обсервационни проучвания подкрепят употребата на апротинин за понижаване на честотата на обилното кървене, намаляване на нуждата от преливане на кръвни продукти и необходимостта от повторна операция заради кървене;
- въз основа на съвкупността от данните, налични след прегледа на апротинин през 2007 г., включително по-скорошни обсервационни проучвания, новите анализи на данните от проучването BART и посочените основни пропуски в него и като взема предвид консултацията с НКГ, CHMP заключава, че данните от проучването BART и сигналът за нараснала смъртност, свързана с апротинин, в сравнение с EACA и TXA, не могат да се считат за надеждни. CHMP отбелязва, че от първоначалния преглед през 2007 г. досега са излезли нови данни, като например нови обсервационни проучвания, окончателните резултати от проучването BART и по-специално – нов анализ на това проучване. Тези нови данни позволяват понастоящем да се посочат основните пропуски на проучването BART, неустановени преди;
- Комитетът счита, че наличните рандомизирани клинични изпитвания и метаанализ на такива изпитвания (с изключение на BART) не предоставят данни за връзка между апротинин и периоперативната смъртност. От проучването BART не може да се направи твърдо заключение относно сърдечносъдовите рискове поради установяването на няколко сериозни методически проблема. Освен това резултатите от обсервационните проучвания са в противоречие. Вземайки под внимание съвкупността от данни, е направен изводът, че предишният сигнал за повишена смъртност, свързана с употребата на апротинин, трябва да се отхвърли, при условие че лекарството се прилага в определената целева популация от възрастни пациенти с висок риск от голяма кръвозагуба, подлагащи се на отделна операция за аортокоронарен байпас (CABG) и препоръките за неговото приложение са спазени.
- Комитетът счита, че информацията за продукта трябва да се актуализира, за да се гарантира, че информацията за медицинските специалисти и пациентите е актуална. В информацията за продукта трябва да бъдат включени препоръки за подходящо проследяване на антикоагулантния ефект на хепарина, прилаган по време на процедурата на CABG. Трябва също да се обърне специално внимание на пациенти с бъбречно увреждане и на възможните анафилактични реакции. Всички рискове трябва да бъдат обхванати в плана за управление на риска. Освен това ПРУ на лекарствени продукти, съдържащи апротинин, трябва да водят регистър, за да събират повече информация относно профила на употребата на апротинин. Предвижда се ограничено разпространение на апротинин, достъпен само за центрове, които извършват сърдечна операция за кардиопулмонален байпас и които се ангажират да участват в регистрацията.

Поради това CHMP заключава, че съотношението полза/риск на апротинин, е положително при нормални условия на употреба, при условие че показанието се преработи, както следва:

„профилактична употреба за намаляване на кръвозагуба и кръвопреливане при възрастни пациенти с висок риск от голяма кръвозагуба, подлагащи се на отделна операция за кардиопулмонален байпас (т.е. операция за аортокоронарен байпас, която не се комбинира с друга сърдечносъдова операция).

Апротинин трябва да се използва единствено след внимателна преценка на ползите и рисковете и съображението, че съществуват алтернативни лечения (вж. точка 4.4 и 5.1).“

Въз основа на гореизложеното Комитетът препоръчва отмяна на спирането и изменение и допълнение на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи апротинин, посочени в приложение I, за които измененията и допълненията към информацията за продуктите са посочени в приложение III към становището.

Научните заключения и основанията за отмяна на спирането и изменение и допълнение на разрешенията за употреба са посочени в приложение II към становището.

Условията за безопасна и ефикасна употреба на лекарствения продукт, които да бъдат приложени от държавите-членки, са посочени в приложение IV към становището.