

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění odvolání pozastavení
registrace léčivých přípravků obsahujících aprotinin
předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky
(EMA)**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení postupu pro antifibrinolytika Léčivé přípravky obsahující aprotinin (viz příloha I)

Antifibrinolytika (např. aprotinin, kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová) jsou skupinou hemostatických léčivých látek užívaných k prevenci nadměrné ztráty krve. Aprotinin, přirozeně se vyskytující polypeptid, je inhibitor proteolytických enzymů. Má široký účinek na proteolytické enzymy jako plasmin, trypsin a kalikrein. Lyzinové analogy kyselina epsilon-aminokapronová (EACA rovněž zvaná kyselina aminokapronová) a kyselina tranexamová (TXA) specificky inhibují konverzi plasminogenu na plasmin.

V březnu 2010 zahájilo Německo podle článku 31 postup hodnocení přínosů a rizik antifibrinolytických látek aprotinin, EACA a TXA ve všech schválených indikacích. Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících aprotinin bylo pozastaveno po vyjádření obav ohledně bezpečnosti aprotininu během předchozího hodnocení v roce 2007. Předběžné výsledky randomizované kontrolované klinické studie „Konzervace krve s použitím antifibrinolytik: randomizovaná studie u pacientů po operaci srdce“ (BART) prokázaly, že ačkoliv bylo používání aprotininu ve srovnání se všemi srovnávacími léčivými přípravky spojeno s méně závažným krvácením, byl u pacientů užívajících aprotinin ve srovnání s pacienty, kteří užívali jiné léčivé přípravky, zaznamenán během 30 dnů nárůst mortality z jakýchkoliv příčin. Tyto obavy se objevily v několika zveřejněných observačních studiích. Rozhodnutí o registraci přípravků EACA a TXA nebylo ovlivněno prvním hodnocením z roku 2007.

Stanovisko výboru vycházelo z údajů získaných z různých zdrojů, včetně dostupných údajů z klinických studií, publikované literatury, spontánních hlášení a jiných údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících aprotinin, EACA nebo TXA. Zasedání vědecké poradní skupiny (SAG) výboru CHMP se konalo v říjnu 2011 a její stanoviska byla zohledněna výborem CHMP v rámci tohoto přezkoumání.

Výbor CHMP vydal samostatná stanoviska a závěry pro tři antifibrinolytika (aprotinin, EACA a TXA). Tento dokument předkládá závěry pro přípravek aprotinin.

Aprotinin

Rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících aprotinin bylo pozastaveno po vydání předběžných výsledků studie BART v roce 2007 a vzhledem k obavám vzneseným v souvislosti s některými observačními studiemi.

V současné době jsou k dispozici konečné výsledky studie BART spolu s důležitou novou analýzou údajů ze studie. Byl proveden podrobný přezkum a výbor CHMP dospěl k závěru, že v důsledku řady nově zjištěných metodických nedostatků, které jsou považovány za klíčové z hlediska platnosti a interpretace výsledků, jsou výsledky závažným způsobem zpochybněny. Mezi nedostatky patří neobjasněné vyřazení pacientů z analýzy, výrazné rozdíly v základních vlastnostech mezi studijními skupinami, které nebyly navzdory náhodnému rozdělení homogenní, a viditelně snížená úroveň heparinizace v aprotininové skupině, což by zvýšilo riziko trombotických příhod.

Na základě konečných výsledků a nových důkazů z opětovné analýzy údajů upozorňující na nedostatky, které se objevily po ukončení studie BART, dospěl výbor CHMP k závěru, že tyto údaje jsou nespolehlivé a z hlediska kardiovaskulárních rizik aprotininu je nelze brát v úvahu. Výbor CHMP je celkově toho názoru, že studie BART nebyla navržena tak, aby spolehlivě stanovila riziko úmrtí v souvislosti s užíváním aprotininu ve srovnání s EACA nebo TXA, a že výsledky vyšší úmrtnosti původně zjištěné u pacientů léčených aprotininem mohou být náhodné. Výbor CHMP uvedl, že od prvního hodnocení v roce 2007 přibýlo dostupných údajů, především konečné výsledky studie, a zejména nová analýza studie BART. Tyto nové údaje umožňují identifikovat závažné nedostatky studie BART, které nebylo možné zjistit dříve.

Výbor CHMP konstatoval, že výsledky z jiných randomizovaných klinických studií a meta-analýz randomizovaných klinických studií (studie BART nebyla zařazena) neposkytují důkazy o souvislosti mezi užíváním aprotininu a perioperační úmrtností.

Během prvního hodnocení z roku 2007 byly vzneseny obavy spojené s výsledky tří observačních studií. Výsledky opětovné analýzy dvou z těchto studií nevykazují statisticky významnou spojitost mezi léčbou aprotininem a infarktem myokardu ani dalšími kardiovaskulárními ukazateli. Námitky metodické povahy pak byly vzneseny ke třetí observační studii, kde dodatečná analýza rovněž nepoukazuje na žádnou významnou spojitost mezi aprotininem a úmrtností během sedmidenní hospitalizace. V současné době jsou k dispozici nové observační studie a z výsledků vyplývá, že aprotinin neovlivňuje úmrtnost během hospitalizace a v rámci jedné studie byl ve srovnání s přípravkem TXA hlášen statisticky významný „přínos“ ve smyslu úmrtnosti v souvislosti s užíváním aprotininu u kardiochirurgických pacientů s vysokým rizikem. Výbor CHMP tyto nejistoty zaznamenal a doporučil, aby interpretace všech dostupných údajů z observačních studií byla omezená.

Výbor CHMP usoudil, že účinnost aprotininu byla jasně prokázána prospektivními randomizovanými studiemi a meta-analýzou klinických studií, které naznačují, že aprotinin snižuje výskyt masivního krvácení, nutnost podávání transfuze krevních derivátů a nutnost reoperace z důvodu krvácení u pacientů, kteří podstupují srdeční operaci vyžadující implantaci kardiopulmonálního bypassu (CPB).

Aprotinin již byl indikován k profylaktickému použití ke snížení ztráty krve během operace a nutnosti krevní transfuze u těch pacientů podrobujících se během implantace koronárního arteriálního bypassu (CABG) kardiopulmonálnímu bypassu, u nichž hrozí zvýšené riziko ztráty krve a nutnosti krevní transfuze. U těchto pacientů existuje dostatek důkazů účinnosti aprotininu. Nové údaje, které jsou v současnosti k dispozici, však ukázaly, že ve znění indikace i dalších bodů informace o přípravku jsou zapotřebí změny, tak aby byla patřičně zohledněna známá rizika a nejistoty, které se s těmito riziky pojí. Přípravek se používá mimo svou indikaci, přičemž v několika studiích zahrnujících větší populaci pacientů byla zjištěna rizika. Výbor CHMP usoudil, že by znění indikace mělo být jasnější, tak aby z něj bylo zřejmé, že se přípravek má používat u pacientů, kteří během „izolované implantace koronárního arteriálního bypassu“ podstupují CPB vzhledem k tomu, že účinnost a bezpečnost aprotininu u rozsáhlejších operací nebyla dostatečně popsána. Mimoto by se aprotinin měl používat pouze u dospělých pacientů (údaje u dětí nejsou k dispozici), u nichž hrozí „velké riziko“ značné ztráty krve. Neexistují žádné údaje, které by naznačovaly, že by se účinnost měnila s věkem, nebo že by bezpečnostní charakteristika aprotininu byla u starších pacientů jiná než u celkové studované populace.

Byla provedena revize informací o přípravku zaměřená na specifikaci schválené cílové populace a aktualizaci klinické části informace o přípravku, aby se zajistilo, že informace pro zdravotníky a pacienty budou aktuální. Během tohoto postupu bylo bráno v úvahu hodnocení kvality vzorů dokumentů.

Výbor CHMP usoudil, že celkově předložené údaje dokládají rizika v souvislosti s neadekvátním sledováním antikoagulačního účinku heparinu podávaného během operace CABG. Mezi další významné obavy z hlediska bezpečnosti patří zjištěné riziko přechodné poruchy ledvin, což je dobře zdokumentovaný nepříznivý účinek léčby aprotininem. Tuto skutečnost je nutno brát v úvahu během léčby pacientů se známou poruchou a u pacientů, kteří jsou souběžně léčeni léky s možným účinkem na funkce ledvin. Anafylaktické reakce jsou další dobře známý nežádoucí účinek, který se vyskytuje především po opakované léčbě. V případě opakované léčby by měli lékaři zohlednit toto riziko a pacientům poskytnout vhodnou léčbu. Výbor CHMP dospěl k závěru, že tato rizika spolu s nejasnostmi týkajícími se výsledků klinických a observačních studií ohledně úmrtnosti by měla být náležitě zohledněna v upozornění a doporučení v informaci o přípravku a rovněž v plánu řízení rizik.

V úvahu byla vzata veškerá rizika aprotininu, která jsou v současnosti známa. Vyloučíme-li studii BART, nevyplývá z provedených randomizovaných klinických studií žádný důkaz spojitosti mezi aprotininem a úmrtností během operace. Jak je uvedeno výše, observační studie poskytly ohledně úmrtnosti rozporné výsledky. Snížení masivního krvácení, nutnosti transfuze a reoperace kvůli krvácení jsou považovány za smysluplné klinicky významné účinky a při zvážení celkových údajů o známých rizicích došel výbor CHMP k závěru, že u identifikované populace pacientů je poměr přínosů a rizik jednoznačně příznivý. Reoperace kvůli krvácení je spojena se značným rizikem vzhledem ke zvýšené nemocnosti, jak také zdůraznila skupina externích expertů, se kterou se výbor CHMP radil. Prokazatelně snížená nutnost reoperace po implantaci koronárního arteriálního bypassu (CABG) se považuje za klinicky vysoce významný přínos aprotininu. Proto na základě zvážení všech údajů výbor CHMP usoudil, že předchozí signál zvýšené úmrtnosti při používání aprotininu je vyvrácen, pokud se aprotinin podává stanovené cílové populaci a jsou dodržována doporučení k použití. V tomto směru je zapotřebí studie profilu používání aprotininu, zejména z hlediska důležitosti odpovídající antikoagulace. Výbor CHMP dospěl k závěru, že držitelé rozhodnutí

o registraci léčivých přípravků obsahujících aprotinin, které jsou tímto přezkumem dotčeny, musí založit registr. V registru, který bude pro používání přípravku povinný, se budou sledovat způsoby používání v zúčastněných zemích a zaznamenávat informace o využívání. Mezi shromažďované informace bude patřit počet pacientů, jimž je aprotinin podáván, indikace pro podávání, charakteristiky pacientů a rizikové faktory a podmínky použití, včetně údajů o heparinizaci pacientů léčených aprotininem. Držitelé rozhodnutí o registraci musí příslušným vnitrostátním orgánům předložit přepracovaný protokol registru.

S ohledem na všechny údaje o účinnosti a bezpečnosti aprotininu, jež jsou v současnosti k dispozici, došel výbor CHMP k závěru, že existují jednoznačné důkazy o tom, že pro určitou populaci pacientů přínosy systémového aprotininu zřetelně převyšují jeho rizika. Navrhovanou indikací je profylaktické použití ke zmírnění krevní ztráty a krevní transfuze u dospělých pacientů, kteří jsou vysokou měrou ohroženi závažnou krevní ztrátou a kteří podstupují izolovanou implantaci kardiopulmonálního bypassu (tj. koronární arteriální bypass, který není kombinován s jinou kardiovaskulární operací).

V důsledku toho výbor odsouhlasil odvolání pozastavení rozhodnutí o registraci aprotininu, přičemž došel k závěru, že poměr přínosů a rizik je v následujících revidovaných indikacích aprotininu příznivý:

Aprotinin je určen k profylaktickému použití ke zmírnění krevní ztráty a krevní transfuze u dospělých pacientů, kteří jsou vysokou měrou ohroženi závažnou krevní ztrátou a kteří podstupují izolovanou implantaci kardiopulmonálního bypassu (tj. koronární arteriální bypass, který není kombinován s jinou kardiovaskulární operací).

Aprotinin by se měl používat pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik a možného použití dostupné alternativní léčby (viz bod 4.4 a 5.1).

Součástí stanoviska jsou odlišné postoje.

Prostřednictvím přímé komunikace se zdravotníky (DHPC) jsou lékařům předepisujícím přípravek předávány informace o hodnocení a aktualizované informace týkající se bezpečnosti aprotininu.

Zdůvodnění změny a odvolání pozastavení rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících aprotinin uvedených v příloze I

Vzhledem k tomu, že:

- výbor v případě léčivých látek aprotinin, kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová (viz příloha I) zohlednil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES;
- výbor CHMP zvážil veškeré údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci písemně a během ústního líčení, včetně dat uvedených v přehledech literatury a stanovisek vědecké poradní skupiny;
- výbor dospěl k závěru, že důkazy z randomizovaných klinických a observačních studií podporují používání aprotininu ke snížení výskytu masivního krvácení, při nutnosti transfuze krevních derivátů a při operační revizi pro krvácení;
- výbor CHMP uvedl, že údaje ze studie BART a známky zvýšené úmrtnosti v souvislosti s užíváním aprotininu ve srovnání s ECA a TXA byly na základě souhrnu důkazů, které jsou k dispozici od přezkoumání aprotininu v roce 2007 včetně nedávných observačních studií, nových analýz dat ze studie BART, zjištěných závažných nedostatků studie a s ohledem na doporučení skupiny SAG považovány za nespolehlivé. Výbor CHMP uvedl, že od prvního hodnocení v roce 2007 je k dispozici více údajů, jako jsou nové observační studie, konečné výsledky studie BART, a především nové analýzy studie BART. Tyto nové údaje umožňují identifikovat závažné nedostatky studie BART, které nebylo možné zjistit dříve;
- výbor usoudil, že dostupné randomizované klinické studie a meta-analýzy studií (studie BART nebyla zařazena) neposkytují důkazy o souvislosti mezi užíváním aprotininu a perioperační úmrtností. Na základě studie BART nelze vzhledem k zjištění několika závažných metodických chyb učinit závěr ohledně kardiovaskulárních rizik. Výsledky z observačních studií jsou také vzájemně v rozporu. S ohledem na celkový souhrn všech údajů zastává výbor CHMP názor, že předchozí signály zvýšené úmrtnosti ve spojitosti s používáním aprotininu neplatí, pokud je přípravek podáván stanovené cílové populaci dospělých pacientů výrazně ohrožených závažnou krevní ztrátou, kteří podstupují operační implantaci koronárního arteriálního bypassu (CABG), a jsou dodržována doporučení pro jeho podávání;
- výbor doporučil aktualizaci informace o přípravku, aby byly zdravotníkům a pacientům poskytnuty nejnovější informace. V informaci o přípravku by mělo být zohledněno doporučení ohledně adekvátního sledování antikoagulačního účinku heparinu podávaného během operace CABG. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s poruchami ledvin a možnému výskytu anafylaktických reakcí. Všechna rizika by měla být zachycena v plánu řízení rizik. S ohledem na získání informací ohledně profilu použití aprotininu musí držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících aprotinin založit registr. Předpokládá se omezená distribuce aprotininu, kdy bude tento přípravek dostupný pouze pro zdravotnická zařízení, která provádějí srdeční operace kardiopulmonálního bypassu a jež se zaváží zapojit se do registru;

výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik aprotininu je příznivý za běžných podmínek použití za předpokladu, že jsou provedeny následující změny indikace:

profylaktické použití ke zmírnění krevní ztráty a krevní transfuze u dospělých pacientů, kteří jsou vysokou měrou ohroženi závažnou krevní ztrátou a kteří podstupují izolovanou implantaci kardiopulmonálního bypassu (tj. koronární arteriální bypass, který není kombinován s jinou kardiovaskulární operací).

Aprotinin by se měl používat pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik a možného použití dostupné alternativní léčby (viz bod 4.4 a 5.1).

Na základě výše uvedených informací doporučil výbor odvolání pozastavení rozhodnutí o registraci a změnu rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující aprotinin (příloha I), pro které jsou změny informace o přípravku uvedeny v příloze III tohoto stanoviska.

Vědecké závěry a zdůvodnění změny a odvolání pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze II tohoto stanoviska.

Podmínky pro bezpečné a účinné používání léčivých přípravků, které mají být přijaty členskými státy, jsou uvedeny v příloze IV tohoto stanoviska.