

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ophævelse af suspenderingen og ændring af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende aprotinin fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af indbringelse af antifibrinolytika Lægemidler, der indeholder aprotinin (se bilag I)

Antifibrinolytika (f.eks. aprotinin, aminocaprinsyre og tranexamsyre) er en klasse af hæmostatiske midler til forebyggelse af ekscessivt blodtab. Aprotinin er et naturligt forekommende polypeptid, der er en inhibitor af proteolytiske enzymer. Det virker bredt på proteolytiske enzymer som plasmin, trypsin og kallikrein. Lysinalogerne epsilon-aminocaprinsyre (EACA, der også benævnes aminocaprinsyre) og tranexamsyre (TXA) hæmmer mere specifikt omdannelsen af plasminogen til plasmin.

I marts 2010 indledte Tyskland en artikel 31-indbringelse med henblik på at vurdere fordele og risici ved de antifibrinolytiske lægemidler aprotinin, EACA og TXA til alle de godkendte indikationer. Markedsføringstilladelserne for aprotinin blev suspenderet, da der blev rejst betænkeligheder vedrørende dets sikkerhed ved en tidligere gennemgang i 2007. De foreløbige resultater af en randomiseret, kontrolleret klinisk undersøgelse "*Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*" (BART) havde vist, at selvom brug af aprotinin var associeret med mindre alvorlig blødning end med nogen af sammenligningsstofferne, var der observeret højere dødelighed af alle årsager efter 30 dage hos patienter, der fik aprotinin, sammenlignet med patienter, der fik andre lægemidler. Disse betænkeligheder var af lignende art som dem, der fremgik af nogle få offentliggjorte observationsundersøgelser. Markedsføringstilladelserne for EACA og TXA blev ikke berørt af den første gennemgang i 2007.

Udvalgets udtalelse er baseret på en række datakilder, herunder foreliggende data fra kliniske undersøgelser, offentliggjort litteratur, spontane indberetninger og andre data, der er indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende aprotinin, EACA og TXA. I oktober 2011 afholdtes et møde i en videnskabelig rådgivende gruppe (SAG) nedsat af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), og CHMP tog gruppens standpunkter i betragtning ved denne gennemgang.

CHMP udgav separate udtalelser og konklusioner for de tre antifibrinolytika (aprotinin, EACA og TXA). Dette dokument fremlægger konklusionerne for aprotinin.

Aprotinin

Markedsføringstilladelserne for aprotinin blev suspenderet efter de foreløbige resultater af BART-undersøgelsen i 2007, og der blev påpeget problemer ved visse observationsundersøgelser. De endelige resultater af BART-undersøgelsen er siden blevet forelagt samme med en vigtig ny analyse af undersøgelsesdataene. Der blev foretaget en omfattende gennemgang, og CHMP konkluderede, at de endelige resultater af BART-undersøgelsen var stærkt behæftet med adskillige nyidentificerede store metodefejl, der blev anset for at være afgørende for gyldigheden og fortolkningen af resultaterne. Fejlene omfattede en uforklaret udelukkelse af patienter fra analysen, underliggende forskelle i baselinekarakteristika mellem undersøgelsens grupper, som trods randomisering ikke var homogene, og det tilsyneladende nedsatte niveau af heparinisering i aprotininarmen, som må forventes at give øget risiko for trombogene hændelser i denne gruppe.

På grundlag af de endelige resultater og ny evidens fra reanalyse af dataene, der klarlagde fejlene ved undersøgelsen efter fuldførelse af BART-undersøgelsen, fandt CHMP, at disse data ikke er pålidelige og ikke kan tages i betragtning vedrørende de kardiovaskulære risici ved aprotinin. Samlet set fandt CHMP, at BART-undersøgelsen ikke var designet til på pålidelig vis at bestemme dødsrisikoen associeret med aprotinin i forhold til EACA eller TXA, og den højere mortalitet, der blev iagttaget hos patienter behandlet med aprotinin, kunne skyldes en tilfældighed. CHMP bemærkede, at der siden den indledende gennemgang i 2007 er forelagt flere data, især de endelige resultater af undersøgelsen, og ikke mindst en ny analyse af BART-undersøgelsen. Disse nye data har nu gjort det muligt at identificere vigtige fejl ved BART-undersøgelsen, som ikke tidligere har været påviselige.

CHMP bemærkede, at resultaterne af andre randomiserede, kliniske forsøg og metaanalyse af randomiserede, kliniske forsøg (bortset fra BART) ikke giver holdepunkt for en sammenhæng mellem aprotinin og perioperativ dødelighed.

Under den indledende gennemgang i 2007 blev der også påpeget problemer ved resultaterne af tre observationsundersøgelser. Reanalyse af to af disse undersøgelser viste ikke statistisk signifikant

sammenhæng mellem behandling med aprotinin og myokardieinfarkt eller andre kardiovaskulære endepunkter. Der blev rejst metodologisk tvivl ved en tredje observationsundersøgelse, hvor en supplerende analyse heller ikke viste signifikant sammenhæng mellem aprotinin og mortaliteten under syv dages indlæggelse. Der foreligger nu nye observationsundersøgelser, og resultaterne viste, at aprotinin ikke påvirkede dødeligheden under indlæggelse, hvor én undersøgelse rapporterede om en statistisk signifikant "dødelighedsfordel" ved aprotinin hos højrisikopatienter efter hjerteroperation i sammenligning med TXA. CHMP tog usikkerheden til efterretning og informerede om, at fortolkningen af alle foreliggende data fra observationsundersøgelser er begrænset.

CHMP fandt, at aprotinins virkning er klart påvist i prospektive, randomiserede undersøgelser, og en metaanalyse af kliniske undersøgelser, som viser, at aprotinin reducerer forekomsten af massiv blødning, mindsker behovet for transfusion af blodprodukter og nedsætter behovet for reoperation hos patienter, der får foretaget hjerteroperation med behov for kardiopulmonal bypass (CPB).

Aprotinin var i forvejen indiceret til profylaktisk anvendelse med henblik på reduktion af perioperativt blodtab og transfusionsbehov hos patienter, som sættes i kardiopulmonal bypass under koronar bypassoperation og har øget risiko for blodtab og blodtransfusionsbehov. Virkningen hos denne patientpopulation er tilstrækkeligt dokumenteret. De nye data, der er blevet tilgængelige indtil nu, viser imidlertid, at der er behov for at ændre indikationen og andre dele af produktoplysningerne for at tage behørigt hensyn til de kendte risici og de dermed forbundne usikkerheder. Produktet er blevet anvendt uden for sin indikation, og der er fundet risici i adskillige undersøgelser, som omfattede en bredere patientpopulation. CHMP fandt, at det i ordlyden af indikationen bør præciseres, at produktet er til anvendelse hos patienter, der underkastes kardiopulmonal bypass som led i "enkeltstående koronar bypassoperation", da virkningen og sikkerheden af aprotinin ved mere omfattende kirurgiske indgreb ikke er tilstrækkeligt karakteriseret. Desuden bør aprotinin kun anvendes hos voksne patienter (der foreligger ikke data for børn) med "høj risiko" for større blodtab. Der er ingen tegn på, at virkningen varierer med alderen, eller at sikkerhedsmønstret af aprotinin er anderledes hos ældre patienter end hos den undersøgte population som helhed.

Der blev foretaget en gennemgang af produktoplysningerne for at specificere den pågældende målgruppe og opdatere den kliniske del af produktoplysningerne med det formål at sikre, at informationen til sundhedspersonale og patienter er opdateret. Den seneste kvalitetsvurdering af dokumentskabelonerne blev taget i betragtning under dette gennemsyn.

CHMP fandt, at de indsendte data samlet set illustrerer de risici, der er associeret med utilstrækkelig overvågning af den antikoagulerende virkning af heparin, som administreres under CABG. Andre vigtige sikkerhedsproblemer omfatter den identificerede risiko ved midlertidigt nedsat nyrefunktion, som er en velkarakteriseret uønsket virkning ved behandling med aprotinin. Dette er vigtigt at tage i betragtning ved behandling af patienter med kendt, eksisterende nedsat nyrefunktion og hos patienter i samtidig behandling med lægemidler, der kan påvirke nyrefunktionen. Anafylaktiske reaktioner er en anden velkendt bivirkning, der primært forekommer efter gentagen behandling. I tilfælde af gentagen behandling bør læger være opmærksomme på denne risiko og behandle den aktuelle patient tilstrækkeligt. CHMP fandt, at alle disse risici sammen med alle usikkerhederne ved resultaterne fra kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser af dødeligheden bør oplyses korrekt i advarsler og anbefalinger i produktoplysningerne og medtages i risikostyringsplanen.

Alle de hidtil kendte risici ved aprotinin blev gennemgået. Der er ingen tegn på en sammenhæng mellem aprotinin og den perioperative mortalitet i randomiserede kliniske undersøgelser, når der ses bort fra BART-undersøgelsen. Som omhandlet ovenfor har observationsundersøgelserne givet modstridende resultater vedrørende mortalitet. Reduktion i massiv blødning, transfusionsbehov og risiko for reoperation på grund af blødning anses for meningsfulde, klinisk vigtige virkninger af aprotinin, og på grundlag af den samlede mængde data om de kendte risici fandt CHMP, at risk/benefit-forholdet er klart positivt til den fastlagte patientpopulation. Reoperation på grund af blødning indebærer høj risiko for øget dødelighed, hvilket også blev understreget af den eksterne ekspertgruppe, der blev konsulteret af CHMP. Den for aprotinin påviste reduktion af behovet for reoperation efter koronar bypassoperation anses for at være en fordel af høj klinisk relevans. Når samtlige data tages i betragtning, anses det tidligere signal om øget dødelighed i forbindelse med anvendelse af aprotinin at være tilbagevist, forudsat at aprotinin anvendes hos den udpegede målpopulation og i overensstemmelse med anbefalingerne. I denne henseende er der behov for en undersøgelse om aprotinins anvendelsesprofil, navnlig i lys af vigtigheden af tilstrækkelig antikoagulation. CHMP fandt, at indehaverne af markedsføringstilladelserne for aprotininholdige lægemidler, der omfattes af denne gennemgang, bør føre et register. Registreret vil være obligatorisk ved anvendelse af produktet og skal overvåge anvendelsesmønstret i de deltagende lande og registrere oplysninger om anvendelsen. Antallet af patienter, som får aprotinin, indikationen for

administration, patientkarakteristika og -risikofaktorer samt anvendelsesbetingelser, herunder data om heparinisering af aprotininbehandlede patienter, er blandt de oplysninger, der skal indsamles. Indehaverne af markedsføringstilladelserne skal indsende en revideret protokol for registeret til de nationale kompetente myndigheder.

Når alle de hidtil foreliggende data om virkningen og sikkerheden af aprotinin tages i betragtning, fandt CHMP klar evidens for en patientpopulation, hos hvilken virkningen af systemisk aprotinin klart overstiger dets risici. Den ansøgte indikation er profylaktisk anvendelse til mindskelse af blodtab og blodtransfusionsbehov hos voksne patienter, der har høj risiko for større blodtab under enkeltstående kardiopulmonal bypassoperation (dvs. en koronararteriebypassoperation, der ikke er kombineret med anden kardiovaskulær kirurgi).

Som følge heraf indvilgede udvalget i ophævelse af suspenderingen af aprotinin med et benefit/risk-forhold, der blev anset som positivt, i følgende reviderede indikation for aprotinin:

Aprotinin er indiceret til profylaktisk anvendelse for at reducere blodtab og blodtransfusion hos voksne patienter i højrisko for kraftigt blodtab, der får foretaget enkeltstående koronar bypassoperation (dvs. koronar bypassoperation, der ikke kombineres med anden kardiovaskulær operation).

Aprotinin bør kun anvendes efter nøje overvejelse af fordele og risici, og om der er mulighed for andre behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

Divergerende positioner tilføjes udtalelsen.

Det blev besluttet at udsende en DHPC-meddelelse (direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren) til receptudstedere med information om denne gennemgang og en opdatering af sikkerhedsinformationen for aprotinin.

Begrundelser for ophævelse af suspenderingen og ændring af markedsføringstilladelserne for de i bilag I angivne lægemidler indeholdende aprotinin

Følgende noteres:

- Udvalget overvejede proceduren under artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for aprotinin, aminocaprinsyre og tranexamsyre (se bilag I).
- Udvalget tog hensyn til alle data, der er forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelserne skriftligt og ved den mundtlige fremlæggelse, herunder data fra litteraturgennemgange og fra en videnskabelig rådgivende gruppe.
- Udvalget konkluderede, at evidens fra randomiserede, kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser støtter anvendelsen af aprotinin til reduktion af forekomsten af massiv blødning, behovet for transfusion af blodprodukter og behovet for reoperation på grund af blødning.
- CHMP konkluderede, at data fra BART-undersøgelsen og tegn på øget dødelighed associeret med aprotinin sammenlignet med EACA og TXA ikke kunne anses som pålidelige på grundlag af al evidens, der er fremkommet siden gennemgangen af aprotinin i 2007, herunder nyere observationsundersøgelser, de nye analyser af dataene fra BART-undersøgelsen og de identificerede vigtige fejl ved undersøgelsen, og rådgivning fra SAG taget i betragtning. CHMP bemærkede, at der siden den indledende gennemgang i 2007 er forelagt flere data, som f.eks. nye observationsundersøgelser, de endelige resultater af BART-undersøgelsen, og ikke mindst nye analyser af BART-undersøgelsen. Disse nye data har nu gjort det muligt at identificere vigtige fejl ved BART-undersøgelsen, som ikke kunne identificeres tidligere.
- Udvalget bemærkede, at resultaterne af andre randomiserede, kliniske forsøg og metaanalyse af kliniske forsøg (bortset fra BART) ikke giver holdepunkt for en sammenhæng mellem aprotinin og perioperativ dødelighed. Der kan ikke drages en fast konklusion vedrørende kardiovaskulære risici på grundlag af BART-undersøgelsen på grund af adskillige, alvorlige identificerede metodefejl. Derudover er resultaterne af observationsundersøgelser modstridende.
- Når samtlige data tages i betragtning, anses det tidligere signal om øget dødelighed i forbindelse med anvendelse af aprotinin at være tilbagevist, forudsat at aprotinin anvendes hos den udpegede målpopulation af voksne patienter, der har høj risiko for større blodtab under enkeltstående koronar bypassoperation (CABG), og at det bruges som anbefalet.
- Udvalget bemærkede, at produktoplysningerne skal opdateres for at sikre, at informationen til sundhedspersonale og patienter er opdateret. Anbefalinger om tilstrækkelig overvågning af den antikoagulerende virkning af heparin, der administreres under CABG, bør oplyses i produktoplysningerne. Der skal også udvises særlig opmærksomhed ved patienter med nedsat nyrefunktion og for den mulige forekomst af anafylaktiske reaktioner. Alle risici skal medtages i risikostyringsplanen. Derudover skal der oprettes et register over indehavere af markedsføringstilladelser til lægemidler, der indeholder aprotinin, for at samle mere information om anvendelse af aprotinin. Udleveringen af aprotinin vil blive begrænset til centre, der udfører hjertekirurgi eller kardiopulmonal bypass, og som forpligter sig til at deltage i registret.

Derfor konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for aprotinin er positivt under normale betingelser for anvendelse, under forudsætning af en revision af indikationerne som følger:

profylaktisk anvendelse for at reducere blodtab og blodtransfusion hos voksne patienter i højrisiko for kraftigt blodtab, der får foretaget enkeltstående koronar bypassoperation (dvs. koronar bypassoperation, der ikke kombineres med anden kardiovaskulær operation).

Aprotinin bør kun anvendes efter nøje overvejelse af fordele og risici, og om der er mulighed for andre behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

På ovenstående grundlag anbefalede udvalget ophævelse af suspenderingen og ændring af markedsføringstilladelserne for de i bilag 1 anførte lægemidler indeholdende aprotinin, for hvilke ændringerne af produktoplysningerne fremgår af bilag III til udtalelsen.

De videnskabelige konklusioner og begrundelserne for ophævelse af suspenderingen og ændring af markedsføringstilladelsen fremgår af bilag II til udtalelsen.

Betingelserne vedrørende sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, der skal implementeres af medlemslandene, fremgår af bilag IV til udtalelsen.