Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die Aufhebung der Aussetzung und die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Aprotinin enthaltende Arzneimittel

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung der Befassung zu Antifibrinolytika Aprotinin enthaltende Arzneimittel (siehe Anhang I)

Antifibrinolytika, (z. B. Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure) sind eine Klasse hämostatischer Wirkstoffe, die zur Verhinderung übermäßigen Blutverlusts angewendet wird. Aprotinin, ein natürlich vorkommendes Polypeptid, ist ein Inhibitor proteolytischer Enzyme. Es zeigt ein breites Wirkungsspektrum gegenüber proteolytischen Enzymen wie Plasmin, Trypsin und Kallikrein. Die Lysin-Analoga Epsilon-Aminocaprinsäure (EACA, auch als Aminocaprinsäure bezeichnet) und Tranexamsäure (TXA) verhindern speziell die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin.

Im März 2010 leitete Deutschland eine Befassung gemäß Artikel 31 zur Bewertung von Nutzen und Risiken der Antifibrinolytika Aprotinin, EACA und TXA in sämtlichen zugelassenen Indikationen ein. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Aprotinin wurden ausgesetzt, nachdem bei einer vorangegangenen Überprüfung im Jahr 2007 Bedenken im Hinblick auf seine Sicherheit erhoben worden waren. Die vorläufigen Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung „Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population“ [„Blutkonservierung mit Hilfe von Antifibrinolytika: eine randomisierte Prüfung bei einer Herzchirurgiepopulation“] (BART-Studie) hatten einen Anstieg der 30-Tage-Gesamtmortalität bei Patienten gezeigt, die Aprotinin erhielten, im Vergleich zu Patienten, denen andere Arzneimittel verabreicht wurden, obwohl bei der Anwendung von Aprotinin weniger schwere Blutungen auftraten als bei sämtlichen Vergleichspräparaten. Bedenken ergaben sich außerdem aus den Resultaten einiger veröffentlichter Beobachtungsstudien. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für EACA und TXA waren vom ersten Überprüfungsverfahren im Jahr 2007 nicht betroffen.

Das Gutachten des Ausschusses stützte sich auf verschiedene Datenquellen, u. a. die aus klinischen Studien vorliegenden Daten, die veröffentlichte Literatur, Spontanmeldungen und sonstige von Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für aprotinin-, EACA- und TXA-haltige Arzneimittel vorgelegte Daten. Im Oktober 2011 fand eine Sitzung einer wissenschaftlichen Beratergruppe (scientific advisory group, SAG) des CHMP statt, deren Empfehlungen vom CHMP im Rahmen dieser Überprüfung berücksichtigt wurden.

Für die drei Antifibrinolytika (Aprotinin, EACA und TXA) wurden vom CHMP gesonderte Gutachten und Schlussfolgerungen abgegeben. Dieses Dokument enthält die Schlussfolgerungen zu Aprotinin.

Aprotinin

Aufgrund der vorläufigen Ergebnisse der BART-Studie sowie infolge von Bedenken im Zusammenhang mit einigen Beobachtungsstudien wurden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Aprotinin im Jahr 2007 ausgesetzt. Mittlerweile liegen die abschließenden Ergebnisse der BART-Studie sowie eine wichtige neue Analyse der Studiendaten vor. Eine umfassende Prüfung wurde vorgenommen und der CHMP kam zu dem Schluss, dass die abschließenden Ergebnisse der BART-Studie durch mehrere neu ausgemachte methodische Mängel, die als entscheidend für die Gültigkeit und die Interpretation der Ergebnisse erachtet wurden, schwerwiegend beeinträchtigt wurden. Dazu gehörten u. a. der nicht begründete Ausschluss von Patienten aus der Auswertung, Unterschiede im Hinblick auf die Baseline-Charakteristika zwischen den Studiengruppen, die trotz Randomisierung nicht homogen waren, sowie die geringere Heparinisierung im Aprotinin-Arm, die das Risiko für thrombogene Ereignisse in dieser Gruppe erhöhte.

Auf der Grundlage der abschließenden Ergebnisse und der bei der erneuten Auswertung der Daten erhaltenen Belege, die die nach Abschluss der BART-Studie zutage getretenen Mängel der Studie deutlich machten, kam der CHMP zu der Auffassung, dass diese Daten nicht zuverlässig sind und bezüglich der kardiovaskulären Risiken von Aprotinin nicht berücksichtigt werden können. Insgesamt war der CHMP der Ansicht, dass das Design der BART-Studie nicht geeignet war, das mit Aprotinin verbundene Mortalitätsrisiko im Vergleich zu EACA oder TXA zuverlässig zu bestimmen und dass die zu Beginn bei mit Aprotinin behandelten Patienten beobachteten Resultate einer höheren Mortalität Zufallsergebnisse sein könnten. Der CHMP stellte fest, dass seit der anfänglichen Prüfung im Jahr 2007 zusätzliche Daten zur Verfügung stehen, insbesondere die abschließenden Studienergebnisse sowie vor allem eine neue Auswertung der BART-Studie. Diese

neuen Daten machen es nun möglich, die gravierenden Mängel der BART-Studie auszumachen, die vorher nicht erkennbar waren.

Der CHMP stellte fest, dass die Resultate anderer randomisierter klinischer Prüfungen sowie die Metaanalyse randomisierter klinischer Prüfungen (unter Ausschluss der BART-Studie) keinen Nachweis für einen Zusammenhang zwischen Aprotinin und perioperativer Mortalität erbrachten.

Bei der anfänglichen Prüfung im Jahr 2007 waren darüber hinaus Bedenken aufgrund der Befunde aus drei Beobachtungsstudien erhoben worden. Die Ergebnisse der erneuten Auswertung von zwei dieser Studien zeigten weder einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Aprotinin und Myokardinfarkten noch mit anderen kardiovaskulären Endpunkten. Es wurden Fragen zu den Methoden einer dritten Studie gestellt, bei der eine zusätzliche Auswertung ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Aprotinin und der 7-Tage-Mortalität im Krankenhaus zeigte. Mittlerweile stehen neue Beobachtungsstudien zur Verfügung. Deren Ergebnisse zeigen, dass Aprotinin die Mortalität im Krankenhaus nicht beeinflusste, wobei in einer der Studien sogar über einen statistisch signifikanten Nutzen durch Aprotinin im Vergleich zu TXA im Hinblick auf die Mortalität bei Herzchirurgiepatienten mit hohem Risiko berichtet wurde. Der CHMP stellte die Unsicherheiten fest und bemerkte, dass eine Interpretation aller bei Beobachtungsstudien erhaltenen Daten nur begrenzt möglich ist.

Der CHMP stellte fest, dass die Wirksamkeit von Aprotinin in prospektiven randomisierten Prüfungen und einer Metaanalyse klinischer Prüfungen eindeutig nachgewiesen wurde; diese zeigen, dass Aprotinin bei Patienten, die sich einer Herzoperation unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) unterziehen, sowohl die Inzidenz massiver Blutungen, die Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten als auch die Notwendigkeit von Nachoperationen aufgrund von Blutungen verringert sind.

Aprotinin war bereits angezeigt für die prophylaktische Anwendung zur Verringerung von perioperativen Blutverlusten und des Bedarfs von Bluttransfusionen bei Patienten mit hohem Risiko für größere Blutverluste und Bluttransfusionen, die während einer Koronararterien-Bypassoperation (CABG) einen Herz-Lungen-Bypass (CPB) erhalten. Es sind ausreichende Belege für die Wirksamkeit in dieser Patientenpopulation verfügbar. Die bis dato neuen verfügbaren Daten zeigen jedoch, dass das Anwendungsgebiet und andere Abschnitte der Produktinformationen Änderungen bedurften, um die bekannten Risiken und Unsicherheiten im Zusammenhang mit diesen Risiken angemessen darzustellen. Das Arzneimittel wurde außerhalb seines Anwendungsgebiets angewendet, wobei mehrere Studien, in denen Risiken beobachtet wurden, in einer umfassenderen Patientenpopulation durchgeführt wurden. Der CHMP stellte fest, dass der Wortlaut des Anwendungsgebiets deutlicher formuliert werden sollte, um widerzuspiegeln, dass das Arzneimittel nur bei Patienten angewendet werden sollte, die während einer „isolierten CABG“ einen CPB erhalten, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Aprotinin bei umfangreicheren Operationen nicht ausreichend untersucht wurde. Darüber hinaus sollte Aprotinin nur bei erwachsenen Patienten (es sind keine Daten zur Anwendung bei Kindern verfügbar) mit hohem Risiko für größere Blutverluste angewendet werden. Es liegen keine Hinweise vor, dass die Wirksamkeit aufgrund des Alters variieren oder das Sicherheitsprofil von Aprotinin bei älteren Patienten im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation anders sein würde.

Es wurde eine Überprüfung der Produktinformationen vorgenommen, bei der die identifizierte Zielgruppe angegeben und der klinische Teil der Produktinformationen aktualisiert wurde, um sicherzustellen, dass die Informationen für medizinische Fachkräfte und Patienten auf dem neuesten Stand sind. Bei dieser Überprüfung wurde die Qualitätskontrolle der Dokumentvorlagen berücksichtigt.

Der CHMP kam zu der Auffassung, dass die vorgelegten Daten insgesamt die Risiken verdeutlichen, die mit einer unzureichenden Kontrolle der antikoagulativen Wirkung des Heparins verbunden sind, das bei CABG-Eingriffen verabreicht wird. Andere wichtige Sicherheitsbedenken betreffen u. a. das Risiko für eine transiente Niereninsuffizienz, eine gut charakterisierte unerwünschte Wirkung einer Behandlung mit Aprotinin. Diese muss bei der Therapie von Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz sowie von Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, unbedingt berücksichtigt werden. Eine weitere bekannte Nebenwirkung, die überwiegend nach wiederholter Behandlung auftritt, sind anaphylaktische Reaktionen. Bei wiederholter Verabreichung von Aprotinin müssen sich Ärzte über die damit verbundenen Risiken im Klaren sein und ihre Patienten entsprechend behandeln. Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass all diese Risiken sowie die unklaren Ergebnisse der klinischen Prüfungen und der Beobachtungsstudien zur Mortalität in geeigneter Form in Warnhinweisen und Empfehlungen in den Produktinformationen dargestellt und im Risikomanagementplan berücksichtigt werden sollten.

Alle bis dato bekannten Risiken von Aprotinin wurden berücksichtigt. Es liegen keine Belege aus randomisierten klinischen Prüfungen für einen Zusammenhang zwischen Aprotinin und perioperativer Mortalität vor, wenn die BART-Studie ausgeschlossen wird. Die Beobachtungsstudien haben wie oben erörtert zu diskrepanten Ergebnissen in Bezug auf die Mortalität geführt. Die Verringerung massiver Blutungen, der Notwendigkeit von Transfusionen sowie des Risikos einer Nachoperation aufgrund von Blutungen gilt als bedeutende klinisch wichtige Wirkung von Aprotinin. Der CHMP stellte unter Berücksichtigung der Gesamtdaten zu den bekannten Risiken fest, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis in der ausgemachten Population eindeutig positiv ist. Eine Nachoperation aufgrund von Blutungen beinhaltet ein hohes Risiko erhöhter Morbidität, was von der Gruppe der externen Experten, die vom CHMP konsultiert wurde, ebenfalls betont wurde. Die für Aprotinin nachgewiesene Verringerung der Notwendigkeit einer Nachoperation nach einer Koronararterien-Bypassoperation (CABG) gilt als ein Nutzen hoher klinischer Relevanz. Daher wird unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Daten geurteilt, dass das die vorherigen Anzeichen einer erhöhten Mortalität im Zusammenhang mit der Anwendung von Aprotinin widerlegt sind, sofern Aprotinin in der ausgemachten Zielpopulation und gemäß den Anwendungsempfehlungen verabreicht wird. In dieser Hinsicht ist eine Studie zum Profil der Anwendung von Aprotinin erforderlich, insbesondere angesichts der Wichtigkeit einer angemessenen Antikoagulation. Der CHMP stellte fest, dass von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Register für aprotininhaltige Arzneimittel, die von dieser Überprüfung betroffen sind, geführt werden sollte. Das Register, das für die Anwendung des Arzneimittels verpflichtend sein wird, wird die Anwendungsmuster in den teilnehmenden Ländern überwachen und Informationen zur Anwendung erfassen. Zu den zu erfassenden Informationen zählen unter anderem die Anzahl an Patienten, die Aprotinin erhalten, das Anwendungsgebiet, die Patientenmerkmale und die Risikofaktoren und Bedingungen der Anwendung, einschließlich Daten zur Heparinisierung der mit Aprotinin behandelten Patienten. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden bei den zuständigen nationalen Behörden ein überarbeitetes Protokoll für das Register einreichen.

Unter Berücksichtigung der gesamten bis dato verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aprotinin stellte der CHMP fest, dass eindeutige Belege für eine Patientenpopulation vorliegen, in welcher der Nutzen der Wirksamkeit systemischen Aprotinins eindeutig gegenüber den Risiken eindeutig. Das vorgeschlagene Anwendungsgebiet ist die prophylaktische Anwendung zur Verringerung von Blutverlusten und Bluttransfusionen bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für größere Blutverluste im Rahmen einer isolierten Koronararterien-Bypassoperation (d. h., die Koronararterien-Bypassoperation erfolgt nicht in Kombination mit einem anderen kardiovaskulären Eingriff).

Folglich befürwortete der Ausschuss die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Aprotinin, nachdem das Nutzen-Risiko-Verhältnis in der folgenden geänderten Indikation für Aprotinin als günstig beurteilt wurde:

Aprotinin ist angezeigt für die prophylaktische Anwendung zur Verringerung von Blutverlusten und Bluttransfusionen bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für größere Blutverluste, die sich einer isolierten Koronararterien-Bypassoperation unterziehen (d. h., die Koronararterien-Bypassoperation erfolgt nicht in Kombination mit einem anderen kardiovaskulären Eingriff).

Aprotinin darf nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken sowie verfügbarer alternativer Behandlungsmöglichkeiten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Abweichende Positionen sind dem Gutachten beigefügt.

Es wurde beschlossen, dass verschreibende Ärzte in einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) über die Überprüfung und die Aktualisierung der Sicherheitsinformationen für Aprotinin in Kenntnis gesetzt werden sollen.

Begründung für die Aufhebung der Aussetzung sowie die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Aprotinin enthaltenden Arzneimittel

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure durchgeführt (siehe Anhang 1).
- Der Ausschuss hat alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen einer mündlichen Erläuterung zur Verfügung gestellten Daten, einschließlich in Übersichtsartikeln enthaltener Daten, sowie die die Beratungsergebnisse einer wissenschaftlichen Beratergruppe berücksichtigt.
- Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass die Daten aus randomisierten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien für eine Anwendung von Aprotinin zur Verringerung der Inzidenz massiver Blutungen, der Notwendigkeit von Transfusionen von Blutprodukten und der Notwendigkeit von Nachoperationen aufgrund von Blutungen sprechen.
- Der Ausschuss stellte fest, dass, auf der Grundlage der Gesamtheit aller aktuell vorliegenden Daten, die sich seit der Prüfung von Aprotinin im Jahr 2007 angesammelt haben, einschließlich Beobachtungsstudien aus jüngerer Zeit, der erneuten Auswertung der BART-Studienergebnisse und der festgestellten gravierenden Mängel der Studie, sowie unter Berücksichtigung der Empfehlungen des SAG, die Daten der BART-Studie und das Signal einer erhöhten Mortalität im Zusammenhang mit Aprotinin im Vergleich zu EACA und TXA nicht als zuverlässig anzusehen sind; der CHMP stellte fest, dass seit der anfänglichen Prüfung im Jahr 2007 zusätzliche Daten zur Verfügung stehen, insbesondere neue Beobachtungsstudien, die abschließenden Ergebnisse der BART-Studie sowie vor allem eine neue Auswertung der BART-Studie; diese neuen Daten machen es nun möglich, die gravierenden Mängel der BART-Studie auszumachen, die vorher nicht erkennbar waren.
- Der Ausschuss stellte fest, dass die vorliegenden Ergebnisse von randomisierten klinischen Prüfungen sowie Metaanalysen klinischer Prüfungen (unter Ausschluss der BART-Studie) keinen Nachweis für einen Zusammenhang zwischen Aprotinin und perioperativer Mortalität erbringen; aus der BART-Studie können aufgrund verschiedener gravierender methodischer Mängel keine eindeutigen Schlussfolgerungen im Hinblick auf kardiovaskuläre Risiken gezogen werden; darüber hinaus sind die Ergebnisse der Beobachtungsstudien diskrepant. Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Daten wird geurteilt, dass die vorherigen Anzeichen einer erhöhten Mortalität im Zusammenhang mit der Anwendung von Aprotinin widerlegt sind, sofern Aprotinin in der ausgemachten Zielpopulation erwachsener Patienten mit hohem Risiko eines größeren Blutverlusts im Rahmen einer isolierten Koronararterien-Bypassoperation (CABG) und gemäß den Anwendungsempfehlungen verabreicht wird.
- Der Ausschuss gelangte zu der Auffassung, dass die Produktinformationen aktualisiert werden sollten, um sicherzustellen, dass die Informationen für medizinische Fachkräfte und Patienten auf dem neuesten Stand sind; Empfehlungen zur geeigneten Beobachtung des antikoagulativen Effekts von Heparin, das bei CABG-Verfahren verabreicht wird, sollten sich in den Produktinformationen widerspiegeln; Patienten mit Niereninsuffizienz und dem möglichen Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion sollte besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden; alle Risiken im Risikomanagementplan sollten berücksichtigt werden; des Weiteren muss von den Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen für aprotininhaltige Arzneimittel ein Register geführt werden, um weitere Informationen über das Anwendungsprofil von Aprotinin zu erhalten. Es wird ein beschränkter Vertrieb von Aprotinin vorgesehen, wobei Aprotinin nur für Kliniken verfügbar sein wird, in denen Herzoperationen unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses durchgeführt werden und die sich zur Teilnahme am Register verpflichten –

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass unter normalen Umständen das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Aprotinin positiv ist, eine Anwendung in der folgenden geänderten Indikation vorausgesetzt:

prophylaktische Anwendung zur Verringerung von Blutverlusten und Bluttransfusionen bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für größere Blutverluste, die sich einer isolierten Koronararterien-Bypassoperation unterziehen (d. h., die Koronararterien-Bypassoperation erfolgt nicht in Kombination mit einem anderen kardiovaskulären Eingriff). Aprotinin darf nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken sowie verfügbarer alternativer Behandlungsmöglichkeiten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Demzufolge empfahl der Ausschuss die Aufhebung der Aussetzung sowie die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I erwähnten Aprotinin enthaltenden Arzneimittel sowie die Änderung der Produktinformationen, wie in Anhang III des Gutachtens ausgeführt.

Die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und die Begründung für die Aufhebung der Aussetzung sowie die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang II des Gutachtens dargelegt.

Die Bedingungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind, sind in Anhang IV des Gutachtens ausgeführt.