

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para levantar la suspensión y para la modificación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen aprotinina presentadas por la EMA

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica del procedimiento de arbitraje relativo a los medicamentos antifibrinolíticos que contienen aprotinina (véase el Anexo I)

Los antifibrinolíticos (p. ej., la aprotinina, el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico) son una clase de agentes hemostáticos indicados para prevenir las pérdidas de sangre excesivas. La aprotinina, un polipéptido de origen natural, es un inhibidor de las enzimas proteolíticas con un amplio espectro de actuación sobre las enzimas proteolíticas, como la plasmina, la tripsina y la calicreína. Los análogos de la lisina ácido épsilon aminocaproico (EACA, también denominado ácido aminocaproico) y el ácido tranexámico (ATX) inhiben más específicamente la conversión de plasminógeno a plasmina.

En marzo de 2010, Alemania puso en marcha un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 para evaluar los beneficios y riesgos de los medicamentos antifibrinolíticos: aprotinina, EACA y ATX en todas sus indicaciones aprobadas. Las autorizaciones de comercialización para la aprotinina fueron suspendidas cuando se plantearon preocupaciones sobre su seguridad en una revisión previa en 2007. Los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado controlado, el estudio «Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population» (BART, Conservación de la sangre usando antifibrinolíticos: ensayo aleatorizado en una población bajo cirugía cardíaca) demostraron que, si bien la utilización de aprotinina estaba asociada a unas hemorragias menos graves que cualquiera de los fármacos comparativos, se había observado un aumento de la mortalidad a 30 días, teniendo en cuenta todas las causas, entre los pacientes a los que se administró aprotinina en comparación con los pacientes a los que se administraron otros medicamentos. Estas preocupaciones invocaban las mencionadas en ciertos estudios de observación publicados. Las autorizaciones de comercialización de EACA y TXA no se vieron afectadas por la revisión inicial de 2007.

Varias fuentes de información comunicaron el dictamen del Comité, en particular los datos disponibles de estudios clínicos, la bibliografía publicada, informes espontáneos y otros datos remitidos por los titulares de autorización de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen aprotinina, EACA o TXA. En octubre de 2011 tuvo lugar una reunión de un grupo asesor científico (GAC) del CHMP y sus opiniones fueron examinadas por el CHMP en el marco de esta revisión.

El CHMP formuló otras opiniones y conclusiones sobre los tres antifibrinolíticos (aprotinina, EACA y TXA). Este documento presenta las conclusiones sobre la aprotinina.

Aprotinina

Las autorizaciones de comercialización correspondientes a la aprotinina fueron suspendidas tras los resultados preliminares del estudio BART efectuado en 2007 y las preocupaciones que plantearon varios estudios de observación.

Desde entonces, se han hecho públicos los resultados finales del estudio BART, así como un nuevo análisis importante de los datos obtenidos a partir del estudio. El CHMP efectuó un examen exhaustivo y concluyó que los resultados finales del estudio BART quedaban gravemente en entredicho debido a varias deficiencias metodológicas importantes, identificadas recientemente, consideradas cruciales para la validez y la interpretación de los resultados. Se trataba en particular de la exclusión no justificada de pacientes para el análisis, de diferencias subyacentes en las características de base previas al tratamiento entre los grupos estudiados que no eran homogéneas pese a la aleatorización, y del nivel aparentemente reducido de heparinización en el grupo de aprotinina, que aumentaría el riesgo de episodios trombogénicos en dicho grupo.

De acuerdo con los resultados finales y con las pruebas aportadas por el nuevo análisis de los datos, que subrayan las carencias del estudio aparecidas tras la conclusión del estudio BART, el CHMP consideró que estos datos no son fiables y que no pueden considerarse a la hora de determinar los riesgos cardiovasculares de la aprotinina. En conjunto, el CHMP consideró que el estudio BART no había sido adecuadamente concebido para determinar de manera fiable el riesgo de muerte asociado a la aprotinina por comparación con EACA o TXA y que los resultados inicialmente observados de mayor mortalidad entre los pacientes tratados con aprotinina podrían deberse al azar. El CHMP constató que, desde el examen inicial efectuado en 2007, se disponía actualmente de más datos, en concreto de los resultados finales del estudio y, sobre todo, del nuevo análisis del estudio BART. Estos nuevos datos permiten en la actualidad constatar las principales carencias del estudio BART, que no pudieron identificarse anteriormente.

El CHMP indicó que los resultados de otros ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (con exclusión del estudio BART) no aportan pruebas de una asociación entre la aprotinina y la mortalidad perioperatoria.

En el examen inicial de 2007, también habían suscitado preocupaciones las conclusiones de tres estudios de observación. Los resultados del nuevo análisis de estos estudios no demostraron una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con aprotinina y el infarto de miocardio y otros criterios de valoración cardiovasculares; se suscitaron cuestiones sobre la metodología de un tercer estudio de observación en el que un análisis suplementario tampoco demostró una asociación significativa entre la aprotinina y la mortalidad hospitalaria en siete días. En la actualidad se dispone de nuevos estudios de observación, cuyos resultados han demostrado que la aprotinina no tiene ningún efecto sobre la mortalidad intrahospitalaria; un estudio en particular señala para la aprotinina un «beneficio» estadísticamente significativo por lo que se refiere a pacientes de alto riesgo en cirugía cardíaca, por comparación con TXA. El CHMP constató las incertidumbres e informó de que la interpretación del conjunto de datos disponibles extraídos de los estudios de observación es limitada.

El CHMP consideró que la eficacia de la aprotinina ha quedado claramente demostrada en ensayos prospectivos aleatorizados. El CHMP consideró que los resultados de eficacia del estudio BART eran coherentes con los datos disponibles extraídos de otros ensayos clínicos y meta-análisis de ensayos clínicos, que muestran menor incidencia de la hemorragia masiva, menor necesidad de transfusión de productos sanguíneos y menor necesidad de nueva cirugía para la hemorragia, por efecto de la aprotinina, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que precisan derivación cardiopulmonar.

La aprotinina ya estaba indicada a título preventivo para reducir la pérdida de sangre perioperatoria y la necesidad de transfusiones sanguíneas en pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar durante una intervención aislada de derivación aortocoronaria con injerto (CABG) con mayor riesgo de pérdida de sangre y de requerir transfusiones sanguíneas. Existen evidencias suficientes de la eficacia en esta población de pacientes. Los nuevos datos disponibles hasta la fecha, sin embargo, demostraron que la indicación y otras secciones de la información sobre el producto debían modificarse para tener debidamente en cuenta los riesgos conocidos y las incertidumbres asociadas a estos riesgos. El producto se ha estado empleando fuera de esta indicación y se han realizado ensayos en una población de pacientes más amplia en la que se observaron riesgos. El CHMP consideró que debía incluirse una aclaración en la redacción de la indicación para que refleje que el producto debe usarse en pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar durante una «intervención aislada de derivación aortocoronaria con injerto (CABG)», ya que la eficacia y la seguridad de la aprotinina no se ha caracterizado suficientemente en intervenciones a mayor escala. Además, la aprotinina debe usarse únicamente en pacientes adultos (no existen datos en niños) con «riesgo elevado» de pérdida de sangre importante. No existen indicaciones de que la eficacia pueda ser distinta dependiendo de la edad ni de que el patrón de seguridad de la aprotinina sea diferente entre los pacientes ancianos que en las poblaciones generales de los estudios.

Se examinaron las informaciones sobre el producto con el fin de especificar la población diana acordada y actualizar la parte clínica de la información sobre el producto a fin de velar por que la información destinada a los profesionales sanitarios y a los pacientes se encuentre actualizada. En el curso de esta revisión, se han tenido en cuenta los modelos de control de la calidad de los documentos.

El CHMP consideró que, globalmente, los datos facilitados ilustran los riesgos asociados a una supervisión inadecuada del efecto anticoagulante de la heparina administrada en el procedimiento CABG. Entre las demás preocupaciones notables en materia de seguridad figura el riesgo detectado de insuficiencia renal transitoria, que es un efecto desfavorable y bien caracterizado del tratamiento con aprotinina. Es importante tener en cuenta este factor en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal preexistente conocida y en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que puedan afectar a la función renal. Las reacciones anafilácticas constituyen otro efecto indeseable bien conocido, que se registra fundamentalmente después de un tratamiento repetido. En caso de tratamiento repetido, los médicos deben ser informados de este riesgo y tratar a sus pacientes de manera adecuada. El CHMP consideró que todos estos riesgos, así como las incertidumbres sobre las conclusiones de los ensayos clínicos y los estudios de observación sobre la mortalidad, deben reflejarse adecuadamente por medio de advertencias y recomendaciones en las informaciones sobre el producto y deben tener cabida en el plan de gestión de riesgos.

Se consideraron todos los riesgos de la aprotinina conocidos hasta la fecha. No existen evidencias de que exista una asociación entre la aprotinina y la mortalidad perioperatoria en ensayos clínicos aleatorizados si se excluye el estudio BART. Los estudios de observación han arrojado resultados contradictorios en lo relativo a la mortalidad, como se ha indicado anteriormente. La reducción de las hemorragias masivas, de las necesidades de transfusión y del riesgo de tener que volver a intervenir a causa de las hemorragias se consideran efectos significativos y clínicamente importantes de la aprotinina y, teniendo

en cuenta los datos globales sobre los riesgos conocidos, el CHMP consideró que la relación es claramente positiva en la población de pacientes identificada. La necesidad de volver a intervenir a causa de las hemorragias comporta un elevado riesgo de mayor morbilidad, lo que también fue destacado por el grupo de expertos externos consultado por el CHMP. La reducción de la necesidad de volver a intervenir tras una derivación aortocoronaria con injerto (CABG) que ha demostrado la aprotinina se considera que es un beneficio de alta relevancia clínica. Por tanto, teniendo en cuenta la totalidad de los datos, se considera refutada la anterior señal de que existía una mayor mortalidad asociada al uso de la aprotinina siempre que esta se administre en la población diana identificada y se sigan las recomendaciones de uso. A este respecto, es necesario realizar un estudio sobre el perfil del uso de la aprotinina, en particular a la vista de la importancia de un tratamiento anticoagulante adecuado. El CHMP consideró que los TAC de los productos que contienen aprotinina afectados por esta revisión deben elaborar un registro. Este, que será obligatorio para el uso del producto, controlará el patrón de uso en los países participantes y registrará la información sobre su utilización. Algunos de los datos que se deberán registrar son el número de pacientes que reciben aprotinina, la indicación para la administración, las características de los pacientes y los factores de riesgo y condiciones de uso que incluyan datos sobre la heparinización de pacientes tratados con aprotinina. Los TAC presentarán un protocolo revisado para el registro a las autoridades nacionales competentes

Teniendo en cuenta todos los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de la aprotinina hasta la fecha, el CHMP consideró que existen evidencias claras de que hay una población diana en la que la eficacia de la aprotinina sistémica claramente supera los riesgos. La indicación propuesta es a título preventivo para reducir la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones sanguíneas en pacientes adultos con riesgo elevado de pérdida de sangre importante sometidos a cirugía aislada de derivación aortocoronaria con injerto (es decir, derivación aortocoronaria con injerto no combinada con otras intervenciones cardiovasculares).

Por ello, el Comité decidió levantar la suspensión para la aprotinina, considerándose positivo el balance beneficios/riesgos en la indicación revisada siguiente para la aprotinina:

La aprotinina está indicada a título preventivo para reducir las pérdidas de sangre y la necesidad de transfusiones sanguíneas en pacientes adultos sometidos a cirugía aislada de derivación cardiopulmonar con injerto (es decir, una derivación aortocoronaria con injerto no combinada con otra cirugía cardiovascular) que presentan un riesgo elevado de pérdida sanguínea.

La aprotinina sólo debe administrarse después de un examen minucioso de los beneficios y de los riesgos y tras evaluar la existencia de tratamientos alternativos disponibles (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

Se adjuntan al dictamen las posiciones divergentes.

Se acordó una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHCP) con el fin de facilitar a los prescriptores información sobre la revisión y una actualización de las informaciones sobre seguridad relativas a la aprotinina.

Motivos para levantar la suspensión y para la modificación de las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen aprotinina, enumerados en el Anexo I

Considerando que

- El Comité examinó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para la aprotinina, el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico (véase el Anexo I).
- El Comité examinó todos los datos proporcionados por los TAC por escrito y en la explicación oral, incluidos datos extraídos de revisiones de la bibliografía y las conclusiones de un grupo científico consultivo.
- El Comité concluyó que los datos de los ensayos clínicos aleatorizados y de los estudios de observación justifican el uso de la aprotinina para reducir la incidencia de hemorragias masivas, la necesidad de transfusión de productos sanguíneos y la necesidad de nueva cirugía por hemorragia.
- El CHMP concluyó que los datos del estudio BART y los datos sobre incremento de la mortalidad asociado a la aprotinina en comparación con EACA y ATX no se consideran fiables, sobre la base de la totalidad de las pruebas disponibles en la actualidad, desde la revisión de la aprotinina realizada en 2007, que incluyen los estudios de observación más recientes, nuevos análisis de los datos del estudio BART y las principales carencias detectadas en los estudios, así como la asesoría del GCA. El CHMP indicó que, desde la revisión inicial en 2007, se dispone de más datos, en particular nuevos estudios de observación, los resultados finales del estudio BART y, sobre todo, nuevos análisis del estudio BART. Estos nuevos datos permiten ahora detectar las carencias principales del estudio BART, no detectadas anteriormente.
- El Comité tomó nota de que los resultados de otros ensayos clínicos y el metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (con exclusión del estudio BART) no aportan pruebas de una asociación entre la aprotinina y la mortalidad perioperatoria. No es posible alcanzar una conclusión definitiva en relación con los riesgos vasculares a tenor del estudio BART, debido a varios problemas metodológicos constatados. Además, los resultados de ciertos estudios de observación son contradictorios. Teniendo en cuenta todos los datos, se considera refutada la anterior señal de que existía una mayor mortalidad asociada al uso de la aprotinina siempre que esta se administre en la población diana identificada: pacientes adultos sometidos a cirugía aislada de derivación aortocoronaria con injerto (CABG) que presentan un elevado riesgo de pérdida importante de sangre, y se sigan las recomendaciones de uso.
- El Comité concluyó que debe actualizarse la información sobre el producto para garantizar que la información destinada a los profesionales sanitarios y a los pacientes se encuentre actualizada. Las recomendaciones sobre supervisión adecuada del efecto anticoagulante de la heparina administrada en el procedimiento CABG deben reflejarse en la información sobre el producto. También se debe prestar atención especial a los pacientes con insuficiencia renal y a la posible aparición de reacciones anafilácticas. Todos los riesgos deben recogerse en el plan de gestión de riesgos. Además, debe realizarse un registro por parte de los TAC de medicamentos que contienen aprotinina para recabar más información sobre el perfil de utilización de la aprotinina. Se prevé restringir la distribución de la aprotinina de forma que esté disponible únicamente para los centros que realizan intervenciones cardíacas de derivación cardiopulmonar y que se comprometan a participar en el registro.
-

En consecuencia, el CHMP concluyó que el balance de riesgos y beneficios para la aprotinina es positivo en condiciones normales de utilización, a reserva de la siguiente revisión de las indicaciones:

Administración a título preventivo para reducir las pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones sanguíneas en pacientes adultos sometidos a cirugía aislada de derivación cardiopulmonar con injerto (es decir, una derivación aortocoronaria con injerto no combinada con otra cirugía cardiovascular) que presentan un riesgo elevado de pérdida sanguínea
La aprotinina sólo debe administrarse después de un examen minucioso de los beneficios y de los riesgos y tras evaluar la existencia de tratamientos alternativos disponibles (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

Sobre la base de todo lo anterior, el Comité recomendó levantar la suspensión y la modificación de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen aprotinina catalogados en el Anexo I para los que se establecen las modificaciones de las informaciones sobre el producto como se establece en el anexo III del dictamen.

Las conclusiones científicas y los motivos para la retirada de la suspensión y la modificación de la autorización de comercialización se presentarán en el anexo II del dictamen.

Las condiciones para una utilización segura y eficaz del medicamento que deberán aplicar los Estados miembros se presentarán en el anexo IV del dictamen.