

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien palauttamiselle ja muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä lausuntomenettelyssä toteutetusta tieteellisestä arvioinnista, joka koskee fibrinolyysia estäviä aineita sisältäviä lääkevalmisteita Aprotiniinia sisältävät lääkevalmisteet (ks. liite I)

Fibrinolyysia estävät aineet (esim. aprotiniini, aminokapronihappo ja traneksaamihappo) muodostavat hemostaattisten aineiden luokan. Näitä aineita käytetään estämään liiallista verenhukkaa. Aprotiniini, luonnossa esiintyvä polypeptidi, on proteolyttisten entsyymien estäjä. Sillä on laaja vaikutus proteolyttisiin entsyymeihin, kuten plasmiiniin, trypsiiniin ja kallikreiiniin. Lysiinianalogit epsilon-aminokapronihappo (EACA, johon viitataan myös nimellä aminokapronihappo) ja traneksaamihappo (TXA), ehkäisevät spesifisemmin plasminogeenin muuntumista plasmiiniksi.

Saksa käynnisti maaliskuussa 2010 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn fibrinolyysia estävien lääkeaineiden (aprotiniinin, EACA:n ja TXA:n) hyötyjen ja riskien arvioimiseksi kaikissa niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa. Aprotiniinin myyntiluvat peruutettiin tilapäisesti, kun sen turvallisuutta koskevia huolenaiheita tuotiin esille aikaisemmassa arvioinnissa vuonna 2007. Alustavat tulokset satunnaistetusta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART) (veren säästäminen antifibrinolyttien avulla: satunnaistettu tutkimus sydänleikkauspotilailla) olivat osoittaneet, että vaikka aprotiniinin käyttöön liittyi vähemmän vakavaa verenvuotoa kuin kummankaan vertailuvalmisteen käyttöön, 30 päivän kohdalla oli havaittu mistä tahansa syystä aiheutuvan kuolleisuuden lisääntymistä niillä potilailla, jotka saivat aprotiniinia, verrattuna muita lääkkeitä käyttäviin potilaisiin. Nämä huolenaiheet olivat samantyyppisiä kuin joissakin julkaistuissa havaintotutkimuksissa. Alkuperäinen vuoden 2007 arviointi ei vaikuttanut EACA:n ja TXA:n myyntilupiin.

Useat tietolähteet vaikuttivat komitean lausuntoon. Näitä olivat mm. kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot, julkaistu kirjallisuus, spontaanit ilmoitukset ja muut tiedot, joita aprotiniinia, EACA:ta tai TXA:ta sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijat toimittivat. Lääkevalmistekomitean (CHMP) tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän (SAG) kokous pidettiin lokakuussa 2011, ja CHMP otti huomioon sen näkemykset tätä arviointia laatiessaan.

Lääkevalmistekomitea antoi erilliset lausunnot ja johtopäätökset kolmesta fibrinolyysia ehkäisevästä aineesta (aprotiniini, EACA ja TXA). Tässä asiakirjassa esitetään aprotiniinia koskevat johtopäätökset.

Aprotiniini

Aprotiniinin myyntiluvat peruutettiin tilapäisesti BART-tutkimuksesta saatujen alustavien tulosten ja joidenkin havaintotutkimusten yhteydessä esiin nousseiden huolenaiheiden seurauksena vuonna 2007. BART-tutkimuksen lopulliset tulokset ja tutkimustietojen merkittävä uusi analyysi ovat tulleet nyttemmin saataville. Perusteellisen arvioinnin seurauksena lääkevalmistekomitea katsoi, että useat vasta havaitut suuret metodologiset puutteet asettivat BART-tutkimuksen lopulliset tulokset hyvin kyseenalaisiksi, ja tätä pidettiin olennaisena tulosten hyväksyttävyyden ja tulkinnan suhteen. Puutteita olivat potilaiden poissulkeminen analyysistä ilman selitystä, satunnaistamisesta huolimatta epähomogeenisten tutkimusryhmien väliset erot lähtötilanneominaisuuksien suhteen ja aprotiniiniryhmän heparinisoinnin ilmeinen vähyys, joka lisäsi tromboogeenisten tapahtumien riskiä tässä ryhmässä.

Lopullisten tulosten ja BART-tutkimuksen päättymisen jälkeen tietojen uudelleenanalysoinnissa tutkimuksen puutteet osoittavan uuden todistusaineiston nojalla CHMP katsoi, että nämä tiedot eivät ole luotettavia eikä niiden perusteella voida arvioida aprotiniinin kardiovaskulaarisia riskejä. Kaiken kaikkiaan CHMP totesi, ettei BART-tutkimuksen tutkimusasetelma mahdollistanut aprotiniiniin liittyvän kuoleman riskin luotettavaa määrittämistä suhteessa EACA- tai TXA-hoitoon, ja että aprotiniinihoitoa saaneilla potilailla aluksi havaittu korkeampi kuolleisuus saattaa selittyä satunnaisuudella. CHMP totesi, että alkuperäisen vuoden 2007 arvioinnin jälkeen saataville on tullut enemmän tietoja, erityisesti tutkimuksen lopulliset tulokset, ja vielä merkittävämpänä asiana BART-tutkimuksen uusi analyysi. Näiden uusien tietojen perusteella on havaittu BART-tutkimuksen keskeiset puutteet, joita ei ollut mahdollista havaita aiemmin.

CHMP totesi, että muiden satunnaistettujen kliinisten tutkimusten havainnot ja satunnaistettujen kliinisten tutkimusten (BART pois lukien) meta-analyysi eivät tue aprotiniinin ja perioperatiivisen kuolleisuuden välistä yhteyttä.

Alkuperäisessä vuoden 2007 arvioinnissa myös kolmen havaintotutkimuksen löydökset olivat antaneet aiheita huoleen. Kun kaksi näistä havaintotutkimuksista analysoitiin uudelleen, tulokset eivät osoittaneet tilastollisesti merkitsevää yhteyttä aprotiniinihoidon ja sydäninfarktin sekä muiden kardiovaskulaaristen päätetapahtumien välillä. Kolmas havaintotutkimus herätti metodologisia kysymyksiä; senkään osalta lisäanalyysissä ei paljastunut merkittävää yhteyttä aprotiniiniin ja seitsemän päivän sairaalakuolleisuuden välillä. Käytettävissä on nyt uusia havaintotutkimuksia, eikä aprotiniinilla ollut niiden tulosten mukaan vaikutusta sairaalakuolleisuuteen; yhden tutkimuksen mukaan aprotiniinilla oli tilastollisesti merkitsevä "hyöty" kuolleisuuden suhteen suuren riskin sydänleikkauspotilailla TXA:han verrattuna. CHMP pani tulosten epävarmuuden merkille, ja sen mukaan havaintotutkimusten kaikkia käytettävissä olevia tietoja voidaan tulkita rajallisesti. CHMP katsoi, että aprotiniinin teho on osoitettu selvästi prospektiivisissä satunnaistetuissa tutkimuksissa ja kliinisten tutkimusten meta-analyysissä, jotka osoittavat, että aprotiniini vähentää massiivisen verenvuodon esiintyvyyttä, vähentää verivalmistesiirron tarvetta ja vähentää verenvuodosta johtuvan uusintaleikkauksen tarvetta sydämen ja keuhkojen ohitusta tarvitsevien potilaiden sydänleikkauksessa.

Aprotiniinin käyttöaiheeksi oli jo hyväksytty ennalta ehkäisevä käyttö perioperatiivisen verenhukan ja verensiirron tarpeen vähentämiseen potilailla, joille tehdään sydämen ja keuhkojen ohitus osana sepelvaltimon ohitussuonisiirrettä (CABG) ja joilla on suurentunut verenhukan ja verensiirron tarpeen riski. Teho on todistettu riittävästi tässä potilasryhmässä. Uudet tiedot osoittivat kuitenkin, että käyttöaihetta sekä muita valmistetietojen osia on tarpeen muuttaa, jotta tunnetut riskit ja niihin liittyvät epävarmuustekijät voidaan huomioida. Valmistetta on käytetty käyttöaihetta laajempaan tarkoitukseen, ja useisiin tutkimuksiin, joissa riskejä havaittiin, osallistui käyttöaiheessa määritettyä laajempi potilasryhmä. CHMP katsoi, että käyttöaiheen sanamuotoa on tarkennettava siten, että valmiste on tarkoitettu potilaille, joille tehdään sydämen ja keuhkojen ohitus erillisen sepelvaltimon ohitussuonisiirteen yhteydessä, sillä aprotiniinin tehoa ja turvallisuutta laajemmissa leikkauksissa ei ole osoitettu riittävästi. Lisäksi aprotiniinia saa käyttää ainoastaan aikuispotilaille (lapsia koskevia tietoja ei ole saatavissa), joilla on suuri vakavan verenhukan riski. Mikään ei viittaa siihen, että teho vaihtelisi potilaan iän mukaan tai että aprotiniinin turvallisuus iäkkäille potilaille poikkeaisi yleisistä tutkimuspopulaatioista.

Valmistetietoja ryhdyttiin arvioimaan kohderyhmän määrittämiseksi ja valmistetietojen kliinisen osan päivittämiseksi, jotta voitaisiin varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden saatavilla olevat tiedot ovat ajan tasalla. Asiakirjamallien laaduntarkastus otettiin huomioon tämän arvioinnin aikana.

CHMP katsoi, että toimitetut tiedot havainnollistavat kokonaisuudessaan riskejä, jotka liittyvät CABG-toimenpiteessä annetun hepariinin antikoagulaatiivisen vaikutuksen riittämättömään seurantaan. Muita huomionarvoisia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ovat mm. tilapäisen munuaisten vajaatoiminnan tunnettu riski, joka on hyvin kuvattu aprotiniinihoidon haittavaikutus. Tämä on tärkeää ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan munuaisten vajaatoiminta, sekä potilaita, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa munuaisten toimintaan. Anafylaktiset reaktiot ovat toinen hyvin tunnettu haittavaikutus, jota ilmenee etupäässä toistetun hoidon jälkeen. Toistetun hoidon osalta lääkäreiden pitäisi olla tietoisia riskeistä ja ohjata potilaitensa hoitoa sen mukaisesti. CHMP katsoi, että kaikkien näiden riskien, yhdessä kliinisten tutkimusten tuloksiin liittyvien epävarmuustekijöiden ja kuolleisuutta koskevien havaintotutkimusten epävarmuustekijöiden kanssa, pitäisi näkyä asianmukaisesti valmistetietojen varoituksissa ja suosituksissa ja sisältyä riskinhallintasuunnitelmaan.

Kaikkia tähän mennessä tietoon saatuja aprotiniinin riskejä tarkasteltiin. Aprotiniinin ja perioperatiivisen kuolleisuuden välisestä suhteesta ei ole satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista saatuja todisteita, kun BART-tutkimus suljetaan pois. Havaintotutkimuksista on saatu ristiriitaisia tuloksia kuolleisuuden osalta, kuten edellä on todettu. Massiivisen verenvuodon, verensiirron tarpeen ja verenvuodosta johtuvan uusintaleikkauksen tarpeen vähentämistä pidetään aprotiniinin merkittävänä ja kliinisesti tärkeinä vaikutuksina, ja CHMP katsoi tunnettuja riskejä koskevien tietojen perusteella, että hyöty-riskisuhde on selkeästi myönteinen määritetyssä potilasryhmässä. Verenvuodosta johtuvaan uusintaleikkaukseen liittyy suuri lisääntyneen sairastuvuuden riski, jota korosti myös ulkopuolisten asiantuntijoiden ryhmä, jota CHMP kuuli. Aprotiniinin on osoitettu vähentävän uusintaleikkauksen tarvetta sepelvaltimon ohitussuonisiirteen jälkeen, mitä pidettiin kliinisesti erittäin merkittävänä hyötynä. Kun kaikki tiedot otetaan huomioon, aiempia viitteitä aprotiniinin käyttöön liittyvästä kuolleisuuden kasvusta voidaan pitää kumottuina edellyttäen, että aprotiniinia annetaan määritetylle potilasryhmälle ja että sen käyttösuosituksia noudatetaan. Tältä osin tutkimus aprotiniinin käyttöprofiilista on tarpeen, varsinkin riittävän hyytymisenestohoidon merkityksen osalta. CHMP katsoi,

että aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden, joita tämä tarkastelu koskee, on laadittava rekisteri. Tämä rekisteri on pakollinen edellytys valmisteen käytölle, ja sen avulla seurataan käyttömalleja rekisteröintiin osallistuvissa maissa ja kirjataan käyttöön liittyviä tietoja. Kerättäviä tietoja ovat esimerkiksi aprotiniinia saavien potilaiden määrä, lääkkeen määräämisen syy, potilaiden ominaispiirteet ja riskitekijät sekä käyttöolosuhteet, kuten aprotiniinia saavien potilaiden heparinisaatiotiedot. Myyntiluvan haltijat toimittavat rekisteriä varten tarkistetun pöytäkirjan kansallisille toimivaltaisille viranomaisille.

Ottaen huomioon kaikki tähän mennessä aprotiniinista saadut tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot komitea katsoi, että on selvää näyttöä potilasryhmästä, jossa systeemisen aprotiniinin teho on selkeästi riskejä suurempi. Ehdotettu käyttöaihe on ehkäisevä käyttö verenhukan ja verensiirron vähentämiseksi aikuispotilailla, joilla on vakavan verenvuodon suuri riski ja jotka ovat menossa erilliseen sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (eli sepelvaltimon ohitusleikkaukseen, johon ei liity muuta kardiovaskulaarista kirurgiaa).

Niinpä komitea päätti palauttaa aprotiniinin myyntiluvan, koska riski-hyötysuhdetta pidettiin suotuisana seuraavassa tarkistetussa aprotiniinin käyttöaiheessa:

Aprotiniini on tarkoitettu ehkäisevää käyttöä varten verenhukan ja verensiirron vähentämiseksi aikuispotilailla, joilla on vakavan verenvuodon suuri riski ja jotka ovat menossa erilliseen sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (eli sepelvaltimon ohitusleikkaukseen, johon ei liity muuta kardiovaskulaarista kirurgiaa).

Aprotiniinia tulee käyttää vain hyötyjen ja riskien huolellisen harkinnan jälkeen ja ottaen huomioon, että vaihtoehtoisia hoitoja on saatavilla (katso kohta 4.4 ja 5.1).

Eriävät kannat on liitetty lausuntoon.

Sovittiin terveydenhuollon ammattilaisille suunnatusta tiedotteesta (DHPC), jossa lääkkeen määrääjille annetaan tietoa tästä arvioinnista ja aprotiniinin turvallisuustietojen päivityksestä.

Perusteet liitteessä I esitettyjen aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien palauttamiselle ja myyntilupien muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea arvioi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä aprotiniinin, aminokapronihapon ja traneksaamihapon osalta (katso liite I).
- Komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset tiedot ja suullisessa selonteossa annetut tiedot, mukaan lukien saatavissa olevat kirjallisuuskatsausten tiedot ja tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän päätelmä.
- Komitea katsoi, että satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista saatu näyttö tukee aprotiniinin käyttöä massiivisen verenvuodon esiintyvyyden, verituotteiden transfuusion tarpeen ja verenvuodosta johtuvien uusintaleikkausten tarpeen vähentämisessä.
- Komitea katsoi, että BART-tutkimuksen tuloksia ja näyttöä aprotiniiniin liittyvästä lisääntyneestä kuolleisuuden riskistä EACA:han ja TXA:han verrattuna ei voida pitää luotettavina aprotiniinin vuonna 2007 tehdyn arvioinnin jälkeen saadun todistusaineiston nojalla, joka sisältää uudemmat havaintotutkimukset, BART-tutkimuksen tulosten uudet analyysit ja havaitut merkittävät tutkimuksen puutteet, sekä ottaen huomioon tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän neuvot. Komitea katsoi, että alkuperäisen vuoden 2007 arvioinnin jälkeen saataville on tullut enemmän tietoja, kuten uusia havaintotutkimuksia, BART-tutkimuksen lopulliset tutkimustulokset ja vielä merkittävämpänä asiana BART-tutkimuksen uudet analyysit. Näiden uusien tietojen avulla nyt on pystytty yksilöimään BART-tutkimuksen merkittävät puutteet, jotka eivät olleet aiemmin havaittavissa.
- Komitea totesi, että käytettävissä oleva satunnaistettu kliininen tutkimus ja satunnaistettujen kliinisten tutkimusten meta-analyysi (pois lukien BART-tutkimus) eivät tarjoa todistusaineistoa aprotiniinin ja perioperatiivisen kuolleisuuden välisestä yhteydestä. BART-tutkimuksen perusteella ei voida tehdä mitään varmoja johtopäätöksiä kardiovaskulaarisista riskeistä useiden vakavien metodologisten ongelmien vuoksi. Lisäksi havaintotutkimusten tulokset ovat ristiriitaisia. Kaikkien tietojen perusteella katsotaan, että aiemmat viitteet aprotiniinin käyttöön liittyvästä kuolleisuuden kasvusta kumoutuvat sillä ehdolla, että aprotiniinia annetaan määritetylle potilasryhmälle eli aikuispotilaille, joilla on suuri vakavan verenhukan riski ja jotka ovat menossa erilliseen sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (CABG), ja että käyttöön liittyviä suosituksia noudatetaan.
- Komitea katsoi, että valmistetiedot tulisi päivittää sen varmistamiseksi, että terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille suunnatut tiedot ovat ajan tasalla. CABG-toimenpiteen aikana annetun hepariinin antikoagulaatiivisen vaikutuksen riittävää seurantaa koskevien suositusten tulisi näkyä tuotetiedoissa. Erityistä huomiota tulee kiinnittää myös potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sekä anafylaktisten reaktioiden mahdolliseen ilmenemiseen. Kaikki riskit tulee kuvata riskinhallintasuunnitelmassa. Lisäksi myyntiluvan haltijoiden on laadittava aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden rekisteri, jotta voitaisiin kerätä lisätietoja aprotiniinin käyttöprofiilista. Suunnitteilla on aprotiniinin jakelun rajoittaminen keskuksiin, joissa tehdään sydämen ja keuhkojen ohituksia ja jotka sitoutuvat osallistumaan rekisteriin.

Näin ollen CHMP katsoi, että aprotiniinin riski-hyötysuhde on suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa, kun käyttöaihetta tarkistetaan seuraavasti:

ehkäisevää käyttöä verenhukan ja verensiirron vähentämiseksi aikuispotilailla, joilla on runsaan verenvuodon suuri riski ja jotka ovat menossa erilliseen sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (eli sepelvaltimon ohitusleikkaukseen, johon ei liity muuta kardiovaskulaarista kirurgiaa).

Aprotiniinia tulee käyttää vain hyötyjen ja riskien huolellisen harkinnan jälkeen ja ottaen huomioon, että vaihtoehtoisia hoitoja on saatavilla (katso kohta 4.4 ja 5.1).

Edellä esitettyjen seikkojen nojalla komitea suosittelee liitteessä I esitettyjen aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien palauttamista ja valmistetietojen muuttamista lausunnon liitteen III mukaisesti.

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan palauttamiselle ja myyntiluvan muuttamiselle esitetään lausunnon liitteessä II.

Lääkevalmisteen turvallista ja tehokasta käyttöä varten laaditut ehdot, jotka jäsenvaltioiden on täytettävä, esitetään tämän lausunnon liitteessä IV.