

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la levée de la suspension et de la modification des autorisations de mise sur le marché pour des médicaments contenant de l'aprotinine présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de la saisine relative aux médicaments contenant les antifibrinolytiques aprotinine (voir annexe I)

•

Les antifibrinolytiques (par exemple, l'aprotinine, l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique) sont une classe d'agents hémostatiques utilisés pour prévenir les pertes sanguines excessives. L'aprotinine, un polypeptide d'origine naturelle, est un inhibiteur d'enzymes protéolytiques. Elle a un large spectre d'action sur les enzymes protéolytiques telles que la plasmine, la trypsine et la kallikréine. Les analogues de lysine acide epsilon-aminocaproïque (EACA, également appelé acide aminocaproïque) et acide tranexamique (TXA) inhibent plus spécifiquement la conversion de plasminogène en plasmine.

En mars 2010, l'Allemagne a formé une saisine au titre de l'article 31 pour évaluer les bénéfices et les risques des médicaments antifibrinolytiques aprotinine, EACA et TXA dans toutes leurs indications approuvées. Les autorisations de mise sur le marché pour l'aprotinine ont été suspendues lorsque des préoccupations de sécurité ont été soulevées lors d'un examen précédent en 2007. Les résultats préliminaires d'un essai clinique randomisé contrôlé, l'étude « Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population » (BART), ont montré que, bien que l'utilisation d'aprotinine ait été associée à des hémorragies moins graves que l'un quelconque des médicaments comparatifs, une augmentation de la mortalité toutes causes confondues à 30 jours a été observée chez les patients recevant de l'aprotinine, par rapport à ceux prenant d'autres médicaments. Ces préoccupations font écho à celles mentionnées dans quelques études d'observation publiées. Les autorisations de mise sur le marché d'EACA et TXA n'ont pas été affectées par l'examen initial de 2007.

Plusieurs sources de données ont étayé l'avis du comité, notamment des données d'études cliniques disponibles, la littérature publiée, des rapports spontanés et d'autres données soumises par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (TAMM) de médicaments contenant de l'aprotinine, de l'EACA ou du TXA. Une réunion du groupe consultatif scientifique du CHMP a eu lieu en octobre 2011 et ses conclusions ont été examinées par le CHMP dans le cadre de cet examen.

D'autres avis et conclusions ont été émis par le CHMP pour les trois antifibrinolytiques (aprotinine, EACA et TXA). Le présent document expose les conclusions relatives à l'aprotinine.

Aprotinine

Les autorisations de mise sur le marché pour l'aprotinine ont été suspendues après les résultats préliminaires de l'étude BART menée en 2007 et des doutes qui ont été soulevés quant à certaines études d'observation.

Depuis, les résultats finals de l'étude BART ont été dévoilés et une nouvelle analyse importante des données de l'étude a été réalisée. Le CHMP a entrepris un examen complet et a conclu que les résultats finals de l'étude BART étaient gravement compromis par plusieurs défauts méthodologiques majeurs nouvellement identifiés, qui ont été considérés comme essentiels pour la validité et l'interprétation des résultats. Il s'agissait notamment de l'exclusion inexplicite de patients pour l'analyse, des différences sous-jacentes des caractéristiques avant traitement entre les groupes d'étude qui n'étaient pas homogènes malgré la randomisation, et du niveau apparemment réduit d'héparinisation dans le bras aprotinine, qui augmenterait le risque d'événements thrombogènes dans ce groupe.

Sur la base des résultats finals et des nouveaux éléments probants dans la dernière analyse des données, soulignant les carences de l'étude apparues après la finalisation de l'étude BART, le CHMP considère que ces données ne sont pas fiables et ne peuvent être prises en compte pour ce qui concerne les risques cardiovasculaires de l'aprotinine. Globalement, le CHMP a estimé que l'étude BART n'était pas propre à déterminer de manière fiable le risque de mortalité associé à l'aprotinine par rapport à l'EACA ou au TXA et que les résultats de mortalité supérieure initialement observés chez les patients sous aprotinine pouvaient être dus au hasard. Le CHMP a constaté que depuis l'examen initial de 2007, d'autres données étaient devenues disponibles, notamment les résultats finals de l'étude, et surtout, une nouvelle analyse de l'étude BART. Ces nouvelles données permettent désormais d'identifier les principaux défauts de l'étude BART, non identifiables auparavant.

Le CHMP a noté que les résultats d'autres essais cliniques randomisés et méta-analyses d'essais cliniques randomisés (à l'exclusion de l'étude BART) ne donnent pas la preuve d'une association entre l'aprotinine et la mortalité peropératoire.

Dans l'examen initial de 2007, des préoccupations ont également été soulevées concernant les résultats de trois études d'observation. Une nouvelle analyse de deux d'entre elles n'a mis en évidence aucune

association statistiquement significative entre le traitement avec l'aprotinine et l'infarctus du myocarde, et d'autres effets cardiovasculaires; des questions d'ordre méthodologique ont été posées concernant une troisième étude d'observation, pour laquelle une analyse supplémentaire n'a pas non plus révélé d'association significative entre l'aprotinine et la mortalité à 7 jours à l'hôpital. De nouvelles études d'observation sont désormais disponibles, dont les résultats montrent que l'aprotinine n'a aucun effet sur la mortalité à l'hôpital, une étude signalant notamment un «bénéfice» statistiquement significatif sur la mortalité pour l'aprotinine chez les patients à risque élevé en chirurgie cardiaque, par rapport au TXA. Le CHMP a pris bonne note des incertitudes et a indiqué que l'interprétation de toutes les données disponibles issues d'études d'observation est limitée.

Le CHMP a estimé que l'efficacité de l'aprotinine a été clairement démontrée dans des essais randomisés prospectifs et une méta-analyse d'essais cliniques, qui montrent que l'aprotinine diminue l'incidence de saignement massif, diminue le besoin de transfusion de produits sanguins et diminue le besoin de nouvelle chirurgie pour hémorragie chez les patients ayant subi une intervention cardiaque de type pontage cardiopulmonaire.

L'aprotinine était déjà indiquée à titre préventif pour réduire les pertes sanguines peropératoires et le besoin de transfusion sanguine chez les patients ayant subi un pontage cardiopulmonaire au cours d'un pontage aortocoronarien qui présentaient un risque accru de pertes sanguines et de besoin d'une transfusion sanguine. Il existe suffisamment de preuves d'efficacité disponibles dans cette population de patients. Les nouvelles données disponibles à ce jour montrent toutefois que l'indication, ainsi que d'autres rubriques des informations sur le produit, méritaient d'être modifiées, afin de prendre dûment en compte les risques connus et leurs incertitudes associées. Le produit a été utilisé en dehors de son indication, plusieurs essais cliniques mettant en évidence des risques ayant été menés dans une population plus étendue de patients. Le CHMP a estimé qu'une clarification devrait être incluse dans le libellé de l'indication pour refléter le fait que le produit doit être utilisé chez les patients subissant un pontage cardiopulmonaire au cours d'une chirurgie de pontage aortocoronarien isolée, car l'efficacité et l'innocuité de l'aprotinine ne sont pas totalement établies dans le cadre d'une chirurgie plus étendue. De plus, l'aprotinine doit être utilisée uniquement chez les patients adultes (on ne dispose pas de données chez les enfants) qui sont «à risque élevé» de perte sanguine majeure. Rien n'indique que l'efficacité pourrait varier selon l'âge ou que le profil de sécurité de l'aprotinine pourrait être différent chez les patients âgés par rapport à l'ensemble des sujets étudiés.

Les informations sur le produit ont été examinées afin de spécifier la population cible et d'en mettre à jour la partie clinique afin de s'assurer que les informations fournies aux professionnels de la santé et aux patients sont à jour. Les modèles de contrôle de la qualité des documents ont été pris en compte dans cet examen.

Le CHMP a considéré que dans l'ensemble, les données fournies illustrent les risques associés à une surveillance inadéquate de l'effet anticoagulant de l'héparine administrée dans la procédure de pontage aortocoronarien. Parmi les autres préoccupations de sécurité notables figurent le risque identifié d'insuffisance rénale transitoire, qui est un effet défavorable bien caractérisé d'un traitement par l'aprotinine. Il est important de prendre cela en compte lors du traitement de patients ayant une insuffisance préexistante connue et chez des patients concomitamment traités avec des médicaments susceptibles d'affecter la fonction rénale. Des réactions anaphylactiques constituent un autre effet indésirable bien connu qui survient principalement après un traitement répété. En cas de traitement répété, les médecins doivent être informés de ce risque et prendre en charge leurs patients de manière adéquate. Le CHMP a estimé que tous ces risques, ainsi que les incertitudes sur les résultats d'essais cliniques et d'études d'observation sur la mortalité, doivent être reflétés de manière appropriée au moyen de mises en garde et de recommandations dans les informations sur le produit et pris en compte dans le plan de gestion des risques.

Tous les risques de l'aprotinine connus à ce jour ont été pris en compte. Il n'existe aucun élément de preuve pour affirmer l'existence d'un lien entre l'aprotinine et la mortalité peropératoire d'après les essais cliniques randomisés, si l'on exclut l'étude BART. Les études d'observation ont donné des résultats contradictoires concernant la mortalité, comme indiqué précédemment. La diminution du saignement massif, des besoins transfusionnels et du risque de nouvelle chirurgie pour hémorragie est considérée comme un effet significatif et cliniquement important de l'aprotinine, et compte tenu de l'ensemble des données recueillies sur les risques connus, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque est nettement positif dans la population de patients identifiée. Devoir réopérer pour hémorragie fait augmenter le risque de mortalité, comme l'a également souligné le groupe d'experts indépendants consulté par le CHMP. La diminution du besoin de nouvelle chirurgie après un pontage aortocoronarien, démontrée pour l'aprotinine, est considérée comme un avantage de grande valeur clinique. Par conséquent, sur la base de l'intégralité des données prises en compte, on estime que le signal antérieur de mortalité accrue associée à l'utilisation de l'aprotinine est réfuté, sous réserve que l'aprotinine soit administrée dans la population cible identifiée et que les recommandations pour son utilisation soient respectées. À cet égard, une étude portant sur le profil de l'utilisation de l'aprotinine s'avère nécessaire, compte tenu en particulier de

l'importance d'une anticoagulation adéquate. Le CHMP a estimé qu'un registre doit être tenu par les TAMM de médicaments contenant de l'aprotinine concernés par cet examen. Ce registre, qui sera obligatoire dans le cadre de l'utilisation du produit, permettra de surveiller son profil d'utilisation dans les pays participants et d'enregistrer les informations relatives à son utilisation. Parmi les informations à collecter figurent le nombre de patients qui reçoivent l'aprotinine, l'indication pour laquelle le médicament est administré, les caractéristiques et les facteurs de risque des patients et les conditions d'utilisation, y compris les données sur l'héparinisation des patients traités par l'aprotinine. Les TAMM devront présenter aux autorités nationales compétentes un protocole pour le registre.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles sur l'efficacité et la sécurité de l'aprotinine à ce jour, le CHMP a estimé qu'il existe des preuves claires de l'existence d'une population de patients dans laquelle l'efficacité de l'aprotinine en administration systémique l'emporte clairement sur ses risques. L'indication proposée l'est à titre préventif, pour réduire les pertes sanguines et le besoin de transfusion sanguine chez les patients adultes à risque élevé de perte sanguine majeure qui subissent un pontage cardiopulmonaire isolé (c'est-à-dire, un pontage aortocoronarien qui n'est pas combiné avec une autre chirurgie cardiovasculaire).

Par conséquent, le comité a décidé de lever la suspension pour l'aprotinine, le rapport bénéfices/risques étant considéré comme positif dans l'indication révisée suivante pour l'aprotinine :

L'aprotinine est indiquée à titre préventif pour réduire les pertes sanguines et le besoin de transfusion sanguine chez les patients adultes à risque élevé de perte sanguine majeure qui subissent un pontage cardiopulmonaire isolé (c'est-à-dire, un pontage aortocoronarien qui n'est pas combiné avec une autre chirurgie cardiovasculaire).

L'aprotinine ne doit être utilisée qu'après examen minutieux des bénéfices et des risques, et compte tenu du fait que d'autres traitements sont disponibles (voir sections 4.4 et 5.1).

Des positions divergentes sont annexées à l'avis.

Il a été convenu d'une communication directe aux professionnels de la santé (DHCP) afin de fournir aux prescripteurs des informations sur l'examen et une mise à jour des informations de sécurité pour l'aprotinine.

Motifs de la levée de la suspension et de la modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'aprotinine répertoriés à l'annexe I

Considérant que,

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, pour l'aprotinine, l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique (voir annexe I) ;
- le comité a examiné toutes les données fournies par les TAMM par écrit et lors d'une présentation orale, y compris les données tirées d'examen de la littérature et les conclusions d'un groupe consultatif scientifique ;
- le comité a conclu que les données d'essais cliniques randomisés et d'études d'observation justifient l'utilisation de l'aprotinine dans la réduction de l'incidence de saignements massifs, du besoin de transfusion de produits sanguins et du besoin de nouvelle chirurgie pour saignement ;
- le comité a conclu que les données de l'étude BART et les signaux relatifs à la mortalité accrue associés à l'aprotinine par rapport à l'EACA et au TXA n'étaient pas fiables. Il s'est pour cela basé sur l'intégralité des éléments de preuve désormais à disposition depuis l'examen mené sur l'aprotinine en 2007, y compris les études d'observation plus récentes, les nouvelles analyses des données de l'étude BART et les principaux défauts identifiés de l'étude et a tenu compte de l'avis du groupe consultatif scientifique. Le comité a constaté que depuis l'examen initial de 2007, d'autres données étaient devenues disponibles, notamment les études d'observation, les résultats finals de l'étude BART, et surtout, de nouvelles analyses de l'étude BART. Ces nouvelles données permettent désormais d'identifier les principaux défauts de l'étude BART, non identifiables auparavant;
- le comité a pris acte du fait que les résultats d'autres essais cliniques randomisés et méta-analyses d'essais cliniques randomisés (à l'exclusion de l'étude BART) ne fournissent pas la preuve d'une association entre l'aprotinine et la mortalité peropératoire. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant aux risques cardiovasculaires d'après l'étude BART en raison de plusieurs problèmes de méthodologie majeurs. En outre, les résultats de certaines études d'observation sont contradictoires.
- Compte tenu de l'intégralité des données prises en compte, on estime que le signal antérieur de mortalité accrue associée à l'utilisation de l'aprotinine doit être réfuté, sous réserve que le médicament soit administré dans la population cible identifiée de patients adultes à risque élevé de perte sanguine majeure subissant une chirurgie de pontage aortocoronarien isolé, et que les recommandations pour son utilisation soient respectées;
- le comité a conclu que les informations sur le produit devaient être mises à jour afin de s'assurer que les informations fournies aux professionnels de la santé et aux patients sont à jour. Les recommandations sur la surveillance adéquate de l'effet anticoagulant d'héparine administrée dans la procédure de pontage aortocoronarien doivent être reflétées dans les informations sur le produit. Une attention particulière doit également être apportée aux patients atteints d'insuffisance rénale et à l'occurrence possible de réactions anaphylactiques. Tous les risques doivent être pris en compte dans le plan de gestion des risques. De plus, un registre des médicaments contenant de l'aprotinine doit être tenu par les TAMM afin de collecter plus d'informations sur le profil d'utilisation de l'aprotinine. Une distribution restreinte de l'aprotinine est envisagée, l'aprotinine n'étant mise à la disposition que des centres pratiquant des interventions cardiaques de type pontage cardiopulmonaire et s'engageant à participer au registre,

Le CHMP a conclu en conséquence que le rapport bénéfices/risques pour l'aprotinine est positif dans des conditions normales d'utilisation sous réserve de la révision suivante des indications:

utilisation à titre préventif pour réduire les pertes sanguines et le besoin de transfusion sanguine chez les patients adultes à risque élevé de perte sanguine majeure qui subissent un pontage cardiopulmonaire isolé (c'est-à-dire, un pontage aortocoronarien qui n'est pas combiné avec une autre chirurgie cardiovasculaire).

L'aprotinine ne doit être utilisée qu'après examen minutieux des bénéfices et des risques, et l'évaluation des autres traitements disponibles (voir sections 4.4 et 5.1).

Sur la base de ce qui précède, le comité a recommandé la levée de la suspension et de la modification des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'aprotinine répertoriés à l'annexe I, pour lesquels les modifications des informations sur le produit sont définies comme décrit à l'annexe III de l'avis.

Les conclusions scientifiques et les motifs de la levée de la suspension et de la modification de l'autorisation de mise sur le marché sont présentés à l'annexe II de l'avis.

Les conditions pour l'utilisation sûre et efficace du médicament devant être mises en œuvre par les États membres sont présentées à l'annexe IV de l'avis.