

II. melléklet

**Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések
és az aprotinin-tartalmú gyógyszerkészítmények
forgalomba hozatali engedélyei felfüggesztése
megszüntetésének és módosításának indoklása**

Tudományos következtetések

Az antifibrinolitikumokra vonatkozó betérjesztés tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

Aprotinin-tartalmú gyógyszerkészítmények (lásd az I. mellékletet)

Az antifibrinolitikumok (pl. aprotinin, aminokapronsav és tranexámsav) a túlzott vérvesztés megelőzésére használt hemosztatikus készítmények egyik csoportja. Az aprotinin, egy természetesen előforduló polipeptid, a fehérjebontó enzimek egyik inhibitora. Átfogó hatást fejt ki az olyan fehérjebontó enzimekre, mint például a plazmin, tripszin vagy kallikrein. A lizin-analógok, az epsilon-aminokapronsav (EACA vagy aminokapronsav) és a tranexámsav (TXA), elsősorban a plazminogén plazminná történő átalakítását gátolják.

2010 márciusában Németország a 31. cikk értelmében betérjesztést nyújtott be az aprotinin, EACA és TXA antifibrinolitikus készítményekkel összefüggő előnyök és kockázatok értékelésére, azok valamennyi jóváhagyott javallatában. Az aprotinin forgalomba hozatali engedélyeit egy 2007-ben végzett felülvizsgálat során a készítmény biztonságossága kapcsán felmerült aggályok miatt felfüggesztették. Egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, „Vérkonzerválás antifibrinolitikumokkal: szívűtéten átesett populáción végzett randomizált vizsgálat” (Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population), (BART vizsgálat) eredményei arra utaltak, hogy bár az aprotinin alkalmazása kevésbé súlyos vérzéssel jár együtt, mint az összehasonlító készítmények bármelyike, az aprotininnel kezelt betegeknek a 30 napos, bármilyen oknak tulajdonítható halálozás nagyobb volt, mint az egyéb gyógyszereket szedő betegeknek. Ezek az eredmények megerősítették a néhány publikált megfigyelés vizsgálatban jelzett aggályokat. Az EACA és a TXA forgalomba hozatali engedélyét nem befolyásolta az eredeti 2007-es felülvizsgálat.

A bizottság véleményét számos adatforrásra, többek között a klinikai vizsgálatokból, a publikált szakirodalomból, spontán bejelentésekből származó adatokra, illetve az aprotinin, EACA- vagy TXA-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott egyéb adatokra támaszkodva alakította ki. 2011 októberében sor került a CHMP tudományos tanácsadó csoportjának (TTCS) ülésére, amelynek véleményét a CHMP figyelembe vette a felülvizsgálat során.

A CHMP külön véleményeket és következtetéseket adott ki a három antifibrinolitikummal (aprotinin, EACA és TXA) kapcsolatban. Ez a dokumentum az aprotininnel kapcsolatos következtetéseket ismerteti.

Aprotinin

Az aprotinin forgalomba hozatali engedélyeit a BART vizsgálat előzetes eredményeit követően felfüggesztették fel 2007-ben, és aggályok merültek fel egyes megfigyelés vizsgálatok kapcsán. Azóta elérhetővé váltak a BART vizsgálat végleges eredményei, valamint a vizsgálati adatok fontos újabb elemzése is. Átfogó felülvizsgálat történt, és a CHMP megállapította, hogy a BART vizsgálat végleges eredményeit súlyosan befolyásolta számos újonnan feltárt jelentős módszertani hiányosság, amelyek döntő fontosságúak voltak az eredmények validitása és értelmezése szempontjából. Ilyen hiányosságok voltak például a következők: néhány beteg magyarázat nélküli kizárása az elemzésből, a vizsgálati csoportok kiindulási jellemzői közötti eltérések, amelyek a randomizáció ellenére sem voltak homogének, a heparinizáció alacsony szintje az aprotinin karban, ami fokozhatta a trombogén események kockázatát ebben a csoportban.

A végleges eredmények és a vizsgálat hiányosságait mutató új bizonyítékok alapján, amelyek az adatok újraelemzéséből származnak, és amelyek a BART vizsgálat befejezésekor derültek ki, a CHMP úgy véli, hogy ezek az adatok nem megbízhatóak és nem lehet őket figyelembe venni az aprotinin kardiovaszkuláris kockázatainak vonatkozásában. Összességében a CHMP úgy vélte, hogy a BART vizsgálat felépítése nem alkalmas arra, hogy megbízhatóan meg lehessen állapítani az aprotininhez kapcsolódó halálozási kockázatot az EACA-hoz vagy a TXA-hoz képest,

és az aprotininrel kezelt betegeknel a kezdetben megfigyelt magasabb halálozási arány a véletlennek tulajdonítható. A CHMP figyelembe vette, hogy a 2007-es első felülvizsgálat óta további adatok váltak hozzáférhetővé, nevezetesen a végleges eredmények, és a BART vizsgálat számos fontos új elemzése is. Ezek az új adatok mostanra lehetővé tették, hogy a BART vizsgálat korábban feltárhatatlan, jelentős hiányosságai kiderüljenek.

A CHMP megállapította, hogy más randomizált klinikai vizsgálatok és a randomizált klinikai vizsgálatok (kivéve a BART vizsgálatot) metaanalízisének eredményei nem szolgálnak bizonyítékkal az aprotinin és a perioperatív mortalitás közötti összefüggésre. A 2007-es első felülvizsgálat során három megfigyelés vizsgálat eredményei is aggályokat vetettek fel. Ezek közül kettőnek az adatait újraelemezték, és az eredmények nem mutattak statisztikailag szignifikáns összefüggést az aprotinin-kezelés és szívinfarktus és más kardiovaszkuláris végpont között. Módszertani kérdések merültek fel a harmadik megfigyelés vizsgálat kapcsán, amelynél a kiegészítő elemzés szintén nem mutatott szignifikáns összefüggést az aprotinin és a hétnapos kórházi halálozás között. Az új megfigyelés vizsgálatok mostanra hozzáférhetőek, és az eredmények azt mutatják, hogy az aprotinin nem befolyásolta a kórházi halálozást, és egy vizsgálat magas kockázatú szívsebészeti betegeknel statisztikailag szignifikáns halálozási „előnyről” számolt be az aprotinin javára a TXA-hoz képest. A CHMP felhívta a figyelmet a bizonytalanságokra, és tájékoztatása szerint az elérhető adatok értelmezése korlátozott a megfigyelés vizsgálatoknál. A CHMP úgy vélte, hogy prospektív randomizált vizsgálatok egyértelműen bizonyították az aprotinin hatásosságát, és a klinikai vizsgálatok metaanalízisében kapott eredményekkel, amelyek arra utaltak, hogy az aprotinin csökkenti a jelentős vérzés előfordulási gyakoriságát, a vérkészítmények transzfúziójának és a műtét vérzés miatti megismétlésének szükségességét a kardiopulmonális bypass (CPB) műtéten átesett betegeknel.

Az aprotinin javallatai között már szerepel a perioperatív vérveszteség csökkentését, valamint a CABG-műtét során CPB-n is áteső betegeknel a transzfúzió szükségességének csökkentését szolgáló profilaktikus használat, abban az esetben, ha a vérveszteség és transzfúzió szempontjából magas kockázatúnak számítanak. Ennél a betegpopulációnál elegendő bizonyíték áll rendelkezésre a hatásosság alátámasztására. Az újonnan közölt adatok azonban azt mutatják, hogy a javallatot és a terméktájékoztató más részeit módosítani kell, hogy azok megfelelően tükrözzék az ismert kockázatokat és a kockázatokhoz kötődő bizonytalanságokat. A terméket az indikáción túl is alkalmazták széles betegpopuláción végzett számos vizsgálatban, amelyek során különféle kockázatokat vizsgáltak. A CHMP úgy véli, hogy a javallat szövegét pontosabban kell megfogalmazni azért, hogy tükrözze azt, hogy a terméket azoknál az „izolált CABG” műtéten áteső betegeknel kell alkalmazni, akiknél CPB-t is végeznek, mivel az ennél nagyobb műtéteknél nincs kellően meghatározva az aprotinin hatásossága és biztonságossága. Ezen túlmenően az aprotinint csak azoknál a felnőtteknél szabad alkalmazni (gyermekekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre), akiknél nagy a jelentős vérveszteség kockázata. Az adatok nem mutatják azt, hogy a hatásosság a beteg életkorával változna vagy az aprotinin biztonságossága más lenne az idős betegeknel, mint a teljes vizsgálati populációban.

Sor került a terméktájékoztató ellenőrzésére is az egyeztetett célpopuláció meghatározása és a terméktájékoztató klinikai részének frissítése céljából, hogy naprakész információk álljanak az egészségügyi szakemberek és a betegek rendelkezésére. A felülvizsgálat során figyelembe vették a dokumentumok minőségügyi felülvizsgálatát is.

A CHMP megállapította, hogy összességükben a kapott adatok alátámasztják a CABG-beavatkozás során alkalmazott heparin vérárvadásgátló hatásának nem megfelelő ellenőrzésével járó kockázatokat. A biztonságossággal kapcsolatos további aggályok közé tartozik az átmeneti vesekárosodás kockázata, amely az aprotinin kezelés jól ismert nemkívánatos hatása. Ezt fontos figyelembe venni azon betegek kezelésénél, akiknél már fennáll vesekárosodás, illetve egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek befolyásolhatják a vesefunkciót. Az anafilaxiás reakciók szintén jól ismert mellékhatások, amelyek elsősorban ismételt kezelés esetén fordulnak elő. Ezért ismételt kezelés esetén az orvosoknak tisztában kell lenniük ezzel a kockázattal, és a betegeket ennek megfelelően kell kezelniük. A CHMP szerint ezeket a kockázatokat, a klinikai vizsgálatok és a megfigyelés vizsgálatok mortalitásra vonatkozó eredményeivel kapcsolatos bizonytalanságokkal együtt, figyelmeztetések és ajánlások formájában megfelelő módon ismertetni kell a terméktájékoztatóban, és figyelembe kell venni a kockázatkezelési tervben.

Az aprotinin mostanáig ismertté vált összes kockázatát figyelembe vették. A randomizált klinikai vizsgálatok, a BART vizsgálatot leszámítva, nem szolgáltatnak bizonyítékot arra nézve, hogy összefüggés lenne az aprotinin és a perioperatív halálozás között. A megfigyeléses vizsgálatokból ellentmondásos eredmények származnak a halálozás szempontjából, amint azt már ez előzőekben ismertettük. A jelentős vérzés, a transzfúzió szükségességének és a vérzés miatti ismételt műtéti beavatkozás kockázatának csökkentése klinikailag értelmezhető és jelentős hatásai az aprotininnek, és az ismert kockázatokra vonatkozó összes adatra való tekintettel a CHMP úgy véli, hogy a meghatározott betegpopuláció esetében a mérleg egyértelműen pozitív. A vérzés miatti ismételt műtéti beavatkozás a magas morbiditás kockázatát hordozza, és ezt a CHMP által megkérdőjelezett külső szakértői csoport is hangsúlyozta. A koszorúér bypass műtétet (CABG) követő ismételt műtéti beavatkozás szükségességének igazolt csökkentése az aprotinin esetében olyan előny, amely klinikailag kiemelkedően fontos. Következésképpen, tekintettel az összes adatra, úgy ítélték meg, hogy az aprotinin alkalmazásával összefüggő, fokozott halálozásra korábban utaló jel téves, amennyiben az aprotinint a meghatározott célpopulációnál alkalmazzák, és betartják az alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat. Ebben a vonatkozásban az aprotinin profilját feltáró vizsgálat elvégzése válik szükségessé, különösen a megfelelő véralvadás-gátlás fontosságának a fényében. A CHMP úgy véli, hogy az aprotinin-tartalmú gyógyszerkészítmények jelen felülvizsgálat által érintett forgalomba hozatali engedélye jogosultjainak nyilvántartást kell vezetniük. A termék alkalmazásával egyidejűleg kötelezően vezetendő nyilvántartás segítségével figyelemmel követhetők a résztvevő országokban az aprotinin tipikus használati formái és feljegyezhetők lesznek az alkalmazásra vonatkozó adatok. Gyűjteni kell, többek között, az aprotininnel kezelt betegek számára, az alkalmazás javallataira, a betegek jellemzőire, a kockázati tényezőkre és az alkalmazási körülményekre vonatkozó adatokat, ideértve a heparinizációra vonatkozó adatokat is. A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak módosított protokollt kell benyújtaniuk az illetékes nemzeti hatóságokhoz a nyilvántartás vonatkozásában.

Tekintettel az aprotinin jelenleg rendelkezésre álló hatásossági és biztonságossági adataira, a CHMP úgy véli, hogy egyértelmű bizonyíték létezik arra nézve, hogy van egy olyan betegpopuláció, amelynél az aprotinin szisztémás alkalmazásának előnyei egyértelműen meghaladják az alkalmazás kockázatait. A javasolt indikáció a vérvesztés és a vértranszfúzió szükségességének csökkentésére irányuló profilaktikus alkalmazás azoknál az izolált kardiopulmonális bypass műtéten (pl. koszorúér bypass műtét, amelyet nem kombinálnak egyéb kardiovaszkuláris műtéttel) áteső felnőtt betegeknek, akiknél nagy a vérvesztés kockázata.

Következésképpen a bizottság beleegyezését adta az aprotinin engedélyére vonatkozó felfüggesztés megszüntetéséhez, mivel a kockázatok és az előnyök arányát kedvezőnek találta az aprotinin alábbi módosított javallatában:

Az aprotinin a perioperatív vérvesztés és a vértranszfúzió szükségességének megelőzésére javallt azoknál az izolált kardiopulmonális bypass műtéten (pl. koszorúér bypass műtét, amelyet nem kombinálnak egyéb kardiovaszkuláris műtéttel) áteső felnőtt betegeknek, akiknél nagy a vérvesztés kockázata.

Az aprotinin csak az előnyök és kockázatok alapos mérlegelése, illetve annak figyelembe vétele után használható, hogy léteznek alternatív kezelési lehetőségek (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az ettől eltérő álláspontok mellékelve vannak a Véleményhez.

Kidolgozták az egészségügyi szakembereknek szánt közleményt (DHPC), amely a felíró szakemberek számára nyújt információkat az aprotinin biztonságossági adatainak ellenőrzésére és frissítésére.

Az I. mellékletben felsorolt, aprotinin-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése megszüntetésének és módosításának indoklása

Tekintettel arra, hogy

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az aprotininre, aminokaprónsavra és tranexámsavra vonatkozóan indított eljárást (lásd I. melléklet).
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott vagy a szóbeli magyarázatok alkalmával ismertetett összes adatot, beleértve a szakirodalom áttekintése alapján kapott adatokat és a tudományos tanácsadó csoport eredményeit is.
- A bizottság megállapította, hogy a randomizált klinikai vizsgálatokban és a megfigyeléses vizsgálatokban kapott adatok megerősítik, hogy az aprotinin csökkenti a jelentős vérzés előfordulási gyakoriságát, a vérkészítmények transfúziójának és a műtét vérzés miatti megismétlésének szükségességét.
- A 2007-es aprotinin felülvizsgálat óta elérhető bizonyítékok alapján, beleértve az új megfigyeléses vizsgálatokat, a BART vizsgálat adatainak új elemzéseit is, továbbá a vizsgálat jelentősebb hiányosságait, valamint szem előtt tartva a tudományos tanácsadó csoport tanácsát, a CHMP úgy vélte, hogy a BART vizsgálat adatai és az aprotinin-kezeléssel összefüggő, az EACA- és TXA-kezeléshez viszonyított megnövekedett mortalitásra utaló jelek nem tekinthetők megbízhatónak. A CHMP figyelembe vette, hogy a 2007-es első felülvizsgálat óta további adatok váltak hozzáférhetővé, többek között az új megfigyeléses vizsgálatok eredményei, a BART vizsgálat végleges eredményei és főképpen a BART vizsgálat számos fontos új elemzése is. Ezek az új adatok mostanra lehetővé tették a BART vizsgálat - korábban feltárhatatlan - jelentős hiányosságainak felismerését.
- A bizottság megállapította, hogy a rendelkezésre álló randomizált klinikai vizsgálatok és a randomizált klinikai vizsgálatok (kivéve a BART vizsgálatot) metaanalízisének eredményei nem szolgálnak bizonyítékkal az aprotinin és a perioperatív mortalitás közötti összefüggésre. Ezen kívül, a számos súlyos módszertani hiányosság miatt a BART vizsgálat alapján nem vonható le egyértelmű következtetések a kardiovaszkuláris kockázatokra vonatkozóan. A megfigyeléses vizsgálatok eredményei ellentmondásosak. Tekintettel az összes adatra, úgy ítélték meg, hogy az aprotinin alkalmazásával összefüggő, fokozott halálozásra korábban utaló jelzés téves, amennyiben a gyógyszert a meghatározott célpopulációnál alkalmazzák, vagyis azoknál az izolált koszorúér bypass műtéten (CABG) áteső felnőtt betegeknél, akiknél nagy a jelentős vérvesztés kockázata, és betartják az alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat.
- A bizottság úgy vélte, hogy a terméktájékoztatókat frissíteni kell annak biztosítása érdekében, hogy naprakész információk álljanak az egészségügyi szakemberek és a betegek rendelkezésére. A terméktájékoztatóknak tükröznie kell a CABG eljárás során alkalmazott heparin alvadásgátló hatása megfelelő ellenőrzésére vonatkozó ajánlásokat. Különös figyelmet kell fordítani a vesekárosodásban szenvedő betegekre és az anafilaxiás reakciók előfordulásának lehetőségére. Ezeket a kockázatokat figyelembe kell venni a kockázatkezelési tervben. Ezen kívül az aprotinin-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélye jogosultjainak nyilvántartást kell vezetniük, amelyben további információkat gyűjtenek össze az aprotinin használatára vonatkozóan. Az aprotinin korlátozott forgalmazása ajánlott úgy, hogy az aprotinin csak azokban a centrumokban legyen elérhető, ahol szívsebészeti beavatkozásokat végeznek kardiopulmonális bypass műtéttel, és elkötelezik magukat a regiszterben való részvétel (az említett nyilvántartás vezetése) mellett.

Ezért a CHMP megállapította, hogy az aprotinin előny/kockázat profilja rendes felhasználási feltételek mellett kedvező a javallat alábbi módosításaival:

a perioperatív vérvesztés és a vértranszfúzió szükségességének megelőzése azoknál az izolált kardiopulmonális bypass műtéten (pl. koszorúér bypass műtét, amelyet nem kombinálnak egyéb kardiiovaszkuláris műtéttel) áteső felnőtt betegeknél, akiknél nagy a vérvesztés kockázata. Az aprotinin csak az előnyök és kockázatok alapos mérlegelése, illetve annak figyelembe vétele után használható, hogy léteznek alternatív kezelési lehetőségek (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A fentiek alapján a bizottság az I. mellékletben foglalt aprotinin-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyei felfüggesztésének megszüntetését és módosítását javasolja a terméktájékoztatóknak a vélemény III. mellékletében foglalt módosításaival.

A tudományos következtetéseket és a forgalomba hozatali engedély felfüggesztése megszüntetésének és módosításának indoklását a vélemény II. melléklete tartalmazza.

A gyógyszerkészítmény biztonságos és hatékony használatára vonatkozó feltételeket, amelyeket a tagállamoknak be kell vezetniük, a vélemény IV. melléklete tartalmazza.