

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del ritiro della sospensione e della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti aprotinina presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto complessivo della valutazione scientifica della procedura di deferimento per antifibrinolitici

Medicinali contenenti aprotinina (v. allegato I)

2.

Gli antifibrinolitici (ad es. aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico) sono una classe di agenti emostatici utilizzati per prevenire i sanguinamenti eccessivi. Aprotinina, un polipeptide presente in natura, è un inibitore degli enzimi proteolitici. Esercita un'ampia azione su enzimi proteolitici come plasmina, tripsina e callicreina. Gli analoghi della lisina acido epsilon aminocaproico (*epsilon aminocaproic acid*, EACA, altresì noto come acido aminocaproico) e acido tranexamico (*tranexamic acid*, TXA), inibiscono più specificamente la conversione di plasminogeno in plasmina.

Nel marzo 2010 la Germania ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 per valutare i benefici e i rischi di alcuni medicinali antifibrinolitici, ossia aprotinina, EACA e TXA, in tutte le loro indicazioni approvate. Le autorizzazioni all'immissione in commercio per aprotinina erano state sospese in seguito ai timori sollevati sulla sua sicurezza in un precedente esame nel 2007. Dai risultati preliminari di una sperimentazione clinica controllata randomizzata, lo studio *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population* (BART, conservazione del sangue mediante antifibrinolitici: una sperimentazione randomizzata in una popolazione sottoposta a cardiocirurgia), era emerso che, sebbene l'impiego di aprotinina fosse associato a un sanguinamento meno grave rispetto ai medicinali di confronto, era stato osservato un aumento della mortalità per qualsiasi causa a 30 giorni tra pazienti trattati con aprotinina rispetto a quelli trattati con altri medicinali. Questi timori facevano eco a quelli di alcuni studi osservazionali pubblicati. Le autorizzazioni all'immissione in commercio di EACA e TXA non erano contemplate nell'esame iniziale del 2007.

Il parere del comitato è stato basato su varie fonti di dati, tra cui studi clinici, letteratura pubblicata, segnalazioni spontanee e altri dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali contenenti aprotinina, EACA o TXA. Nell'ottobre 2011 è stata tenuta una riunione del gruppo consultivo scientifico (*scientific advisory group*, SAG) del comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) i cui punti di vista sono stati presi in considerazione dal CHMP nel quadro del presente esame.

Il CHMP ha emesso pareri e conclusioni separati per i tre medicinali antifibrinolitici (aprotinina, EACA e TXA). Questo documento presenta le conclusioni in merito ad aprotinina.

Aprotinina

Le autorizzazioni all'immissione in commercio per aprotinina sono state sospese nel 2007 alla luce dei risultati preliminari dello studio BART e dei timori sollevati riguardo ad alcuni studi osservazionali. Da allora si sono resi disponibili i risultati finali dello studio BART, unitamente a una nuova importante analisi dei dati dello studio. Il CHMP ha condotto un esame completo, concludendo che i risultati definitivi dello studio BART erano seriamente compromessi da diverse carenze metodologiche di recente identificate, ritenute cruciali per la validità e l'interpretazione dei risultati. Tali carenze comprendevano: esclusione immotivata di pazienti dall'analisi; differenze di fondo nelle caratteristiche al basale tra i gruppi dello studio che non erano omogenei nonostante la randomizzazione; livello apparentemente ridotto di eparinizzazione nel braccio di trattamento con aprotinina, che avrebbe aumentato il rischio di eventi trombotici in questo gruppo.

Sulla base dei risultati finali e delle nuove prove scaturite dalla rianalisi dei dati indicando le carenze dello studio BART emerse dopo il suo completamento, il CHMP ritiene che questi dati non siano affidabili e che non possano essere considerati con riferimento ai rischi cardiovascolari di aprotinina. Nel complesso, il CHMP ha ritenuto che il disegno dello studio BART non fosse inteso a determinare con affidabilità il rischio di morte associato ad aprotinina, rispetto a EACA o TXA, e che i risultati della più elevata mortalità inizialmente osservata nei pazienti trattati con aprotinina potrebbero essere dovuti al caso. Il CHMP ha osservato che, dall'esame iniziale del 2007, si sono resi disponibili un maggior numero di dati, in particolare i risultati finali dello studio, e soprattutto una nuova analisi dello studio BART. Questi nuovi dati hanno ora consentito di individuare i principali difetti dello studio BART, non identificabili in precedenza.

Il CHMP ha osservato che dai risultati di altre sperimentazioni cliniche randomizzate e meta-analisi di sperimentazioni cliniche randomizzate (se si esclude lo studio BART) non emerge prova di un collegamento tra aprotinina e mortalità perioperatoria.

Nell'esame iniziale del 2007 erano stati sollevati timori anche dalle conclusioni di tre studi osservazionali. I risultati della rianalisi di due di questi studi non hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa fra il trattamento con aprotinina e infarto del miocardio, e altri endpoint cardiovascolari; quesiti metodologici sono stati sollevati riguardo a un terzo studio osservazionale, in cui anche un'analisi supplementare non ha evidenziato un'associazione significativa tra aprotinina e la mortalità intra-ospedaliera a sette giorni. Sono ora disponibili nuovi studi osservazionali i cui risultati dimostrano che aprotinina non ha influito sulla mortalità intra-ospedaliera, mentre uno studio ha riferito un "beneficio" statisticamente significativo in termini di mortalità, nei pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico ad alto rischio, per aprotinina rispetto a TXA. Il CHMP ha preso nota delle incertezze e ha avvisato che l'interpretazione di tutti i dati disponibili dagli studi osservazionali è limitata. Il CHMP ha ritenuto che l'efficacia di aprotinina fosse stata chiaramente dimostrata in sperimentazioni prospettiche randomizzate e nella meta-analisi di sperimentazioni cliniche, che dimostrano come l'aprotinina riduca l'incidenza di emorragia massiva, oltre alla necessità di ricorrere a trasfusioni di prodotti ematici o di ulteriori interventi chirurgici per emorragia, in pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia che richiedono bypass cardiopolmonare (CPB).

Aprotinina era già indicata per l'uso profilattico allo scopo di ridurre il sanguinamento perioperatorio e la necessità di trasfusioni di sangue nei pazienti sottoposti a CPB nel corso di CABG, che erano a più alto rischio di sanguinamento e trasfusioni di sangue. Sono disponibili prove sufficienti dell'efficacia in questa popolazione di pazienti. I nuovi dati finora disponibili hanno tuttavia evidenziato la necessità di modificare l'indicazione e gli altri paragrafi delle informazioni sul prodotto, per tenere in debita considerazione i rischi noti e le incertezze associate a tali rischi. Il medicinale è stato utilizzato al di fuori della sua indicazione, con diverse sperimentazioni cliniche, in cui erano stati osservati rischi, condotte in una popolazione di pazienti più ampia. Il CHMP ha ritenuto necessario inserire un chiarimento nel testo dell'indicazione, per specificare che il medicinale deve essere utilizzato nei pazienti sottoposti a CPB nel corso di un intervento di "CABG isolato", poiché l'efficacia e la sicurezza di aprotinina in interventi chirurgici di più ampia portata non sono state sufficientemente definite. Inoltre, aprotinina deve essere usata solo in pazienti adulti (non sono disponibili dati nei bambini) ad "alto rischio" di emorragia grave. Non vi sono indicazioni di una variazione dell'efficacia in base all'età o di un diverso modello di sicurezza di aprotinina nei pazienti anziani, rispetto alle popolazioni di studio generali.

Un esame delle informazioni sul prodotto è stato avviato per precisare la popolazione target concordata e rivedere la parte clinica delle informazioni sul prodotto, così da garantire che le informazioni per gli operatori sanitari e i pazienti siano aggiornate. L'esame ha tenuto conto dei modelli di revisione della qualità dei documenti.

Il CHMP ha considerato che, nel complesso, i dati forniti evidenziano i rischi associati a un inadeguato monitoraggio degli effetti anticoagulanti di eparina somministrata nella procedura CABG. Fra gli altri timori pertinenti, in termini di sicurezza, permaneva il rischio identificato di compromissione transiente della funzionalità renale, un effetto sfavorevole ben caratterizzato del trattamento con aprotinina. Quest'ultimo deve essere tenuto in stretta considerazione nei pazienti con compromissione pre-esistente nota e in pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che potrebbero avere effetti sulla funzionalità renale. Le reazioni anafilattiche sono un altro effetto avverso ben noto che si manifesta principalmente dopo trattamenti ripetuti. In caso di trattamento ripetuto, i medici devono essere consapevoli del rischio e trattare i pazienti in maniera adeguata. Il CHMP ha considerato che tutti questi rischi, in aggiunta alle incertezze dei risultati delle sperimentazioni cliniche e degli studi osservazionali sulla mortalità, devono trovare un riscontro puntuale nelle avvertenze e nelle raccomandazioni contenute nelle informazioni sul prodotto, oltre che essere contemplati nel piano di gestione del rischio.

Tutti i rischi di aprotinina a oggi noti sono stati tenuti in considerazione. Non vi sono prove di un'associazione tra aprotinina e mortalità perioperatoria derivate da sperimentazioni cliniche randomizzate, se si esclude lo studio BART. Gli studi osservazionali hanno fornito risultati contrastanti relativamente alla mortalità, come discusso in precedenza. La riduzione di emorragia massiva, della necessità di trasfusione e del rischio di ulteriori interventi chirurgici per emorragia è ritenuta un effetto significativo clinicamente importante di aprotinina e, in considerazione dei dati complessivi sui rischi noti, il CHMP è giunto alla conclusione che il rapporto benefici/rischi sia chiaramente positivo nella popolazione di pazienti identificata. Un ulteriore intervento chirurgico per emorragia comporta un alto rischio di aumento della morbidità, sottolineato anche dal gruppo di esperti esterni consultati dal CHMP. La riduzione della necessità di ulteriori interventi chirurgici dopo innesto di bypass aortocoronarico (CABG), dimostrata per aprotinina, è ritenuta un beneficio di elevata rilevanza clinica. Pertanto, tenendo conto della totalità dei dati, si ritiene confutato il precedente segnale di un aumento della mortalità associato all'uso di aprotinina, a condizione che aprotinina sia somministrata nella popolazione target identificata e che si seguano le raccomandazioni di impiego. A questo riguardo, è necessario uno studio sul profilo di aprotinina, in particolare alla luce dell'importanza di un'adeguata anticoagulazione. Il CHMP ha ritenuto che i titolari dell'AIC dei medicinali contenenti aprotinina interessati da questa revisione debbano tenere un registro. Il registro, che sarà obbligatorio per l'uso del medicinale, monitorerà il modello di impiego nei

Paesi partecipanti e riporterà le informazioni di utilizzo. Il numero di pazienti che ricevono aprotinina, l'indicazione per la somministrazione, le caratteristiche e i fattori di rischio dei pazienti e le condizioni di impiego, inclusi i dati sull'eparinizzazione dei pazienti trattati con aprotinina, sono alcune delle informazioni che dovranno essere raccolte. I titolari dell'AIC presenteranno un protocollo rivisto per il registro alle autorità nazionali competenti.

Tenendo conto di tutti i dati finora disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza di aprotinina, il CHMP ritiene che vi siano chiare prove di una popolazione di pazienti in cui l'efficacia di aprotinina sistemica supera nettamente i rischi. L'indicazione proposta si riferisce all'uso profilattico per ridurre il sanguinamento e le trasfusioni di sangue in pazienti adulti ad alto rischio di emorragia grave durante un intervento isolato di innesto di bypass cardiopolmonare (ossia un intervento di innesto di bypass aortocoronarico che non sia in combinazione con altro intervento cardiovascolare).

Di conseguenza, il comitato si è detto d'accordo sul ritiro della sospensione per aprotinina considerando positivo il rapporto rischi/benefici con la seguente indicazione rivista per aprotinina:

Aprotinina è indicata per uso profilattico per ridurre il sanguinamento e le trasfusioni di sangue in pazienti adulti ad alto rischio di emorragia grave durante un intervento isolato di innesto di bypass cardiopolmonare (ossia un intervento di innesto di bypass aortocoronarico che non sia in combinazione con altro intervento cardiovascolare).

L'aprotinina deve essere usata solo dopo attenta analisi dei benefici e dei rischi e dopo aver considerato che sono disponibili trattamenti alternativi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Le posizioni divergenti sono aggiunte al parere.

Veniva concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari, per fornire ai medici che effettuano la prescrizione le informazioni sulla revisione e un aggiornamento delle informazioni sulla sicurezza per aprotinina.

Motivi per il ritiro della sospensione e modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti aprotinina elencati nell'allegato I

Considerato che

- Il comitato ha seguito la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, per aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico (v. allegato I).
- Il comitato ha considerato tutti i dati presentati per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la spiegazione orale, compresi dati presenti in letteratura e le risultanze di un gruppo consultivo scientifico.
- Il comitato è giunto alla conclusione che le prove derivanti da sperimentazioni cliniche randomizzate e studi osservazionali sono favorevoli all'impiego di aprotinina per ridurre l'incidenza di emorragia massiva, la necessità di trasfusione di prodotti ematici nonché la necessità di ulteriori interventi chirurgici per emorragia.
- Il CHMP ha concluso che i dati dello studio BART e il segnale di un aumento della mortalità associato ad aprotinina, rispetto a EACA e TXA, non sono considerati affidabili, sulla base della mole di prove resasi disponibile dopo l'esame di aprotinina condotto nel 2007, tra cui studi osservazionali più recenti, le nuove analisi dei dati dello studio BART e gli importanti difetti dello studio individuati, e tenuto altresì conto del parere del SAG. Il CHMP ha sottolineato che, dall'esame iniziale del 2007, si sono resi disponibili un maggior numero di dati, come nuovi studi osservazionali, i risultati finali dello studio BART e, soprattutto, nuove analisi dello studio BART. Questi nuovi dati hanno ora consentito di individuare i principali difetti dello studio BART, non identificabili in precedenza.
- Il comitato ha considerato che dalle sperimentazioni cliniche randomizzate e dalla meta-analisi di sperimentazioni cliniche (se si esclude lo studio BART) non emerge la prova di un collegamento tra aprotinina e mortalità perioperatoria. Dallo studio BART non può essere tratta alcuna conclusione certa sui rischi cardiovascolari, a causa di diverse problematiche metodologiche gravi identificate. Inoltre, i risultati degli studi osservazionali condotti in proposito sono contrastanti. Tenendo conto della totalità dei dati, si ritiene che debba essere confutato il precedente segnale di un aumento della mortalità associato all'uso di aprotinina, a condizione che il farmaco sia somministrato nella popolazione target identificata di pazienti adulti ad alto rischio di emorragia grave, sottoposti a un intervento isolato di innesto di bypass aortocoronarico (CABG) e che si seguano le raccomandazioni di impiego.
- Il comitato ha considerato che le informazioni sul prodotto devono essere riviste affinché le informazioni destinate agli operatori sanitari e ai pazienti siano aggiornate. Le informazioni sul prodotto devono riportare raccomandazioni sull'adeguato monitoraggio dell'effetto anticoagulante di eparina somministrata nella procedura CABG. Attenzione speciale deve essere altresì rivolta ai pazienti con insufficienza renale e al possibile verificarsi di reazioni anafilattiche. Tutti i rischi devono essere contemplati nel piano di gestione del rischio. Inoltre, i titolari dell'AIC devono tenere un registro dei medicinali contenenti aprotinina, al fine di raccogliere maggiori informazioni sul profilo d'impiego di aprotinina. Si prevede una distribuzione ristretta di aprotinina, che sarà disponibile solo per i centri che eseguono interventi di cardiocirurgia su bypass cardiopolmonare e che si impegnano a partecipare alla tenuta del registro.

Pertanto, il CHMP è giunto alla conclusione che il rapporto benefici/rischi per aprotinina sia positivo in normali condizioni d'uso, subordinatamente alla revisione delle indicazioni come segue:

uso profilattico per ridurre sanguinamenti e trasfusioni di sangue in pazienti adulti ad alto rischio di emorragia grave durante un intervento isolato di innesto di bypass cardiopolmonare (ossia intervento di innesto di bypass aortocoronarico non associato ad altro intervento cardiovascolare).

L'aprotinina deve essere usata solo dopo attenta analisi dei benefici e dei rischi e dopo aver considerato che sono disponibili trattamenti alternativi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Sulla base di quanto suddetto, il comitato ha raccomandato il ritiro della sospensione e la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti aprotinina di cui all'allegato I, per i quali le modifiche alle informazioni sul prodotto sono esposte nell'allegato III del parere.

Le conclusioni scientifiche e i motivi per il ritiro della sospensione e la modifica all'autorizzazione all'immissione in commercio sono esposte nell'allegato II del parere.

Le condizioni relative all'uso sicuro ed efficace del medicinale, la cui attuazione incombe agli Stati membri, sono esposte nell'allegato IV del parere.