

II Priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas atšaukti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aprotinino, rinkodaros teisių galiojimo sustabdymą ir iš dalies pakeisti rinkodaros teises

Kreipimosi dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra antifibrinolizinio vaisto aprotinino (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Antifibrinoliziniai vaistai (pvz., aprotininas, aminokaprono rūgštis ir traneksamo rūgštis) – tai hemostatinių medžiagų, kurios vartojamos siekiant išvengti pernelyg gausaus kraujavimo, grupė. Aprotininas, natūralus polipeptidas, yra proteolitinų fermentų inhibitorius. Jo poveikis proteolitinams fermentams, tokiems kaip plazminas, tripsinas ir kalikreinas, yra plataus spektro. Konkrečiau, lizino analogai – epsilon-aminokaprono rūgštis (dar vadinama aminokaprono rūgštimi, EACA) ir traneksamo rūgštis (TXA) – slopina plazminogeno vartimą plazminu.

2010 m. kovo mėn. Vokietija, vadovaudamasi 31 straipsniu, kreipėsi į Europos vaistų agentūrą, kad būtų įvertintas antifibrinolizinių vaistų aprotinino, EACA ir TXA naudos ir rizikos santykis pagal visas patvirtintas jų indikacijas. Aprotinino rinkodaros teisių galiojimas buvo sustabdytas 2007 m., per ankstesnę peržiūros procedūrą, iškilus abejonių dėl jo saugumu. Preliminarūs atsitiktinės atrankos, kontroliuojamo klinikinio tyrimo „Kraujavimo stabdymas antifibrinolizininiais vaistais: pacientų, kuriems atlikta širdies operacija, atsitiktinės atrankos tyrimas“ (angl. *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*, BART) rezultatai parodė, kad vartojant aprotiną, kraujavimas buvo ne toks stiprus, kaip vartojant visus kitus palyginamuosius vaistus, tačiau 30 dienų mirtingumo dėl įvairių priežasčių rodiklis aprotiną vartojusių pacientų grupėje buvo didesnis, nei tarp vartojusių kitus vaistus. Panašių nerimą keliančių duomenų gauta ir atliekant kelis kitus paskelbtus stebimuosius tyrimus. Ši pirminė 2007 m. peržiūra neturėjo įtakos EACA ir TXA rinkodaros teisėms.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) nuomonė pagrįsta keliais duomenų šaltiniais, įskaitant turimus klinikinių tyrimų duomenis, paskelbtos literatūros informaciją, spontaniškus pranešimus ir kitus duomenis, kuriuos pateikė vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aprotinino, EACA arba TXA, rinkodaros teisės turėtojai. 2011 m. spalio mėn. sušauktas CHMP mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis, kuriame CHMP aptarė su šia peržiūra susijusias šios grupės narių nuomones.

CHMP parengė atskiras nuomones ir išvadas dėl kiekvieno iš šių trijų antifibrinolizinių vaistų (aprotinino, EACA ir TXA). Šiame dokumente pateikiamos išvados dėl aprotinino.

Aprotininas

Aprotinino rinkodaros teisių galiojimas sustabdytas 2007 m., remiantis preliminariais tyrimo BART rezultatais ir iškilus abejonių dėl kai kurių stebimųjų tyrimų.

Per tą laiką gauti galutiniai tyrimo BART rezultatai kartu su svarbia nauja tyrimo duomenų analize. CHMP atliko išsamią peržiūrą ir padarė išvadą, kad nustatyti keli nauji svarbūs metodologiniai trūkumai turi lemiamos įtakos galutinių tyrimo BART rezultatų patikimumui ir jų aiškinimui. Šie trūkumai tai – nepaaiškintas pacientų neįtraukimas į analizę, esminiai tyrimo grupių charakteristikų skirtumai gydymo pradžioje, nepaisant atsitiktinės atrankos, nevienalytės tyrimo grupės ir akivaizdžiai mažesnis heparinizacijos lygis aprotinino atšakoje, dėl kurio šioje grupėje padidėtų trombogeninių reiškinių rizika.

Atsižvelgdamas į galutinius rezultatus ir atlikus pakartotinę duomenų analizę gautus naujus įrodymus, atskleidusius tyrimo trūkumus, kurie išryškėjo tik užbaigus tyrimą BART, CHMP laikosi nuomonės, kad šie duomenys yra nepatikimi ir jų negalima naudoti vertinant aprotinino keliamą riziką širdies ir kraujagyslių sistemai. Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad tyrimo BART modelis buvo netinkamas siekiant patikimai įvertinti su aprotininu susijusių mirties riziką, jį lyginant su EACA arba TXA, ir kad tai, jog iš pradžių buvo nustatytas didesnis mirtingumo rodiklis aprotininu gydytų pacientų grupėje, galėjo lemti atsitiktinumą. CHMP atkreipė dėmesį, kad per laikotarpį nuo 2007 m., kai buvo atlikta pirminė peržiūra, surinkta daugiau duomenų, visų pirma gauti galutiniai tyrimo rezultatai, be to, – ir tai yra dar svarbiau – atlikta nauja tyrimo BART analizė. Šie nauji duomenys suteikė galimybę nustatyti didžiausius tyrimo BART trūkumus, kurių nebuvo įmanoma nustatyti anksčiau.

CHMP atkreipė dėmesį, kad kitų atsitiktinės atrankos klinikinio tyrimų ir atsitiktinės atrankos klinikinio tyrimų metaanalizės (neįtraukus BART tyrimo duomenų) rezultatai nepatvirtina aprotinino sąsajos su pacientų mirtingumu perioperaciniu laikotarpiu.

Atliekant pirminę peržiūrą 2007 m. nustatyta, kad abejonių kėlė ir trijų stebimųjų tyrimų rezultatai. Pakartotinai išanalizavus du iš šių tyrimų, statistiškai reikšmingos gydymo aprotininu sąsajos su miokardo infarktu ar kitais su širdies ir kraujagyslių sistema susijusiais kritiniais atskaitos taškais nenustatyta; metodologinių klausimų iškilo dėl trečiojo tyrimo, bet atlikus dar vieną jo analizę, reikšmingos aprotinino

sąsajos su pacientų mirtingumu ligoninėje septynių dienų laikotarpiu taip pat nenustatyta. Jau atlikta naujų stebimųjų tyrimų ir iš jų rezultatų matyti, kad aprotininas neturėjo įtakos pacientų mirtingumui ligoninėje; viename iš šių tyrimų nustatyta statistiškai reikšminga, palyginti su TXA, aprotinino nauda didelės rizikos grupei priskirtiems pacientams, kuriems buvo atliekama širdies operacija. CHMP atkreipė dėmesį į neaiškumus ir nurodė, kad visų turimų stebimųjų tyrimų duomenų aiškinimas turi tam tikrų trūkumų.

CHMP laikėsi nuomonės, jog aprotinino veiksmingumą aiškiai patvirtina perspektyviniai atsitiktinės atrankos tyrimai ir klinikinių tyrimų – iš kurių matyti, kad naudojant aprotiną, mažėja stipraus kraujavimo atvejų, poreikis perpilti kraujo preparatus ir poreikis atlikti pakartotinę operaciją dėl kraujavimo pacientams, kuriems atliekama širdies operacija naudojant dirbtinės širdies ir plaučių kraujotakos (DŠPK) aparatą, – metaanalizė.

Pagal patvirtintą indikaciją aprotiną jau buvo rekomenduota naudoti profilaktiškai atliekant vainikinės arterijos šuntavimo operaciją (angl. *coronary artery bypass grafting*, CABG), kai naudojamas DŠPK aparatas, pacientams, kuriems padidėjusi kraujavimo ir poreikio atlikti kraujo perpylimą rizika, siekiant sumažinti kraujavimą perioperaciniu laikotarpiu ir poreikį perpilti kraują. Esama pakankamai duomenų apie aprotinino veiksmingumą šioje pacientų populiacijoje. Tačiau iš šiuo metu turimų naujų duomenų matyti, kad šią indikaciją ir kitas preparato informacinių dokumentų dalis reikėtų pakoreguoti, kad jose būtų tinkamai atsižvelgta į žinomus pavojus ir su tokiais pavojais susijusius neaiškumus. Aprotininas buvo naudojamas ne pagal patvirtintą indikaciją – platesnėje pacientų populiacijoje atlikti keli tyrimai, kuriuose nustatyta tam tikra šio preparato keliama rizika. CHMP laikėsi nuomonės, jog indikacijos formuluotėje reikėtų patikslinti, kad šis preparatas turėtų būti naudojamas kai su DŠPK aparatu atliekama vadinamoji izoliuota vainikinės arterijos šuntavimo operacija, nes aprotinino veiksmingumas ir saugumas atliekant didesnę operaciją nepakankamai ištirtas. Be to, aprotininas turėtų būti naudojamas operuojant tik suaugusius pacientus (su vaikais susijusių duomenų nėra), kuriems yra didelė rizika netekti daug kraujo. Jokių duomenų, kad aprotinino veiksmingumas skirtųsi gydant skirtingo amžiaus pacientus arba kad aprotinino saugumo charakteristikos gydant vyresnio amžiaus pacientus būtų kitokios, nei gydant visus kitus tyrimuose dalyvavusius pacientus, nėra.

Atlikta preparato informacinių dokumentų peržiūra siekiant nustatyti suderintą tikslinę populiaciją ir atnaujinti klinikinę preparato informaciją, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai visose šalyse narėse turėtų naujausius duomenis. Atliekant šią peržiūrą buvo atsižvelgta į dokumentų šablonų kokybės peržiūros rezultatus.

CHMP laikėsi nuomonės, kad apskritai pateikti duomenys rodo, jog rizika atsiranda dėl netinkamo heparino, skiriamo CABG metu, antikoaguliantinio poveikio stebėjimo. Kiti reikšmingi saugumo aspektai apima patvirtintą laikiną inkstų funkcijos sutrikimą, kuris puikiai atspindi neigiamą gydymo aprotininiu poveikį. Į tai svarbu atsižvelgti gydant pacientus, kuriems jau anksčiau nustatyta inkstų funkcijos sutrikimų, ir kurie tuo pat metu gydomi vaistais, kurie gali pakenkti inkstų funkcijai. Anafilaksinės reakcijos yra kitas gerai žinomas neigiamas poveikis, kuris visų pirma atsiranda po pakartotinio gydymo. Skirdami pakartotinį gydymą gydytojai turėtų žinoti apie šią riziką ir į tai atsižvelgti gydant savo pacientus. CHMP nuomone, visi šie pavojai kartu su neaiškumais dėl su mirtingumu susijusių klinikinių ir stebimųjų tyrimų rezultatų turėtų atitinkamai atsispindėti preparato informacinių dokumentų įspėjimų ir rekomendacijų skiltyse bei rizikos valdymo plane.

Apsvarstyti visi šiuo metu žinomi aprotinino keliami pavojai. Atliekant visus atsitiktinės atrankos klinikinius tyrimus, išskyrus tyrimą BART, nenustatyta jokių įrodymų, kurie patvirtintų, kad aprotininas susijęs su pacientų mirtingumu perioperaciniu laikotarpiu. Kaip minėta pirmiau, su mirtingumu susiję stebimųjų tyrimų rezultatai buvo prieštaringi. Stipraus kraujavimo, poreikio perpilti kraują ir pakartotinės operacijos rizikos dėl kraujavimo sumažėjimas laikomi reikšmingu ir kliniškai svarbiu aprotinino poveikiu, todėl atsižvelgdamas į visus duomenis apie žinomą riziką, CHMP laikėsi nuomonės, kad šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis nustatytoje pacientų populiacijoje yra neabejotinai teigiamas. Dėl kraujavimo atliekama pakartotinė operacija kelia didelę didesnio sergamumo riziką, į kurią dėmesį atkreipė ir CHMP konsultavusi išorės ekspertų grupė. Tai, kad naudojant aprotiną sumažėjo poreikis atlikti CABG pakartoti šią operaciją, laikoma labai kliniškai svarbia vaistinio preparato teikiama nauda. Todėl atsižvelgiant į visus duomenis, manoma, kad anksčiau padaryta išvada dėl su aprotininiu siejamo galimo didesnio mirtingumo yra neteisinga, jeigu aprotininas naudojamas nustatytoje tikslinėje populiacijoje ir laikomasi šio vaisto naudojimo rekomendacijų. Šiuo tikslu reikėtų ištirti aprotinino vartojimo ypatumus, ypač atsižvelgiant į pakankamo antikoaguliacinio poveikio svarbą. CHMP laikėsi nuomonės, kad su šia peržiūra susijusių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aprotinino, rinkodaros teisės turėtojai turėtų kaupti savo duomenis registre. Pagal registro, kuris bus privalomas norint naudoti aprotiną, duomenis bus stebimi šio vaisto naudojimo ypatumai dalyvaujančiose šalyse; jame bus kaupiama informacija apie šio vaisto naudojimą. Pacientų, gydomų aprotininiu, skaičius, šio vaisto skyrimo indikacija, pacientų charakteristikos, rizikos veiksniai ir naudojimo sąlygos, taip pat duomenys apie heparinizacijos lygį aprotininiu gydytų pacientų grupėje, yra tik dalis informacijos, kuria numatoma

rinkti. Rinkodaros teisės turėtojai atnaujintą registro protokolą teiks nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Atsižvelgdamas į visus lig šiol sukauptus duomenis apie aprotinino saugumą ir veiksmingumą, CHMP laikėsi nuomonės, jog yra aiškių įrodymų, kad yra pacientų, kurių sisteminio gydymo aprotininu veiksmingumas yra akivaizdžiai didesnis už jiems keliamą riziką. Pagal pasiūlytą indikaciją aprotinina rekomenduojama naudoti profilaktiškai, kad didelei smarkaus kraujavimo rizikos grupei priskiriamiems suaugusiems pacientams, kuriems atliekama izoliuota širdies ir plaučių šuntavimo operacija (t. y. vainikinės arterijos šuntavimo operacija, kai kartu neatliekama kita širdies ir kraujagyslių operacija), sumažėtų kraujavimas ir kraujo perpylimo poreikis.

Todėl komitetas sutiko atšaukti aprotinino rinkodaros teisės sustabdymą, o jo naudos ir rizikos santykis laikomas teigiamu esant šiai persvarstytai aprotinino indikacijai:

Aprotininas naudojamas profilaktiškai, kad prie didelės smarkaus kraujavimo rizikos grupės priskiriamiems suaugusiems pacientams, kuriems atliekama izoliuota širdies ir plaučių šuntavimo operacija (t. y. vainikinės arterijos šuntavimo operacija, kai kartu neatliekama kita širdies ir kraujagyslių operacija), sumažėtų kraujavimas ir kraujo perpylimo poreikis.

Aprotinina reikėtų vartoti tik gerai įvertinus jo naudą ir riziką ir apsvarsčius kitus galimus gydymo būdus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Skirtingos nuomonės pridamos prie Nuomonės dokumento.

Susitarta išsiųsti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriame būtų pateikta informacija apie peržiūrą ir su saugumu susijusi atnaujinta informacija apie aprotinina.

Pagrindas atšaukti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aprotinino, rinkodaros teisių galiojimo sustabdymą ir iš dalies pakeisti rinkodaros teises

Kadangi

- komitetas išnagrinėjo kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl aprotinino, aminokaprono rūgšties ir traneksamo rūgšties (žr. I priedą);
- komitetas apsvairstė visus rinkodaros teisių turėtojų raštu ir žodžiu pateiktus duomenis, įskaitant turimus literatūros apžvalgos duomenis ir mokslinių konsultacijų grupės posėdžio rezultatus;
- komitetas padarė išvadą, kad atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų ir stebimųjų tyrimų metu gauti duomenys patvirtina aprotinino naudojimo pagrįstumą siekiant sumažinti smarkų kraujavimą, poreikį perpilti kraujo preparatus ir dėl kraujavimo atlikti pakartotinę operaciją;
- remdamasis visais įrodymais, gautais nuo pirminės aprotinino peržiūros 2007 m., įskaitant naujesnius stebimuosius tyrimus, naujas tyrimo BART duomenų analizes ir nustatytus pagrindinius tyrimų trūkumus, bei atsižvelgdamas į mokslinių konsultacijų grupės rekomendacijas, CHMP priėjo prie išvados, kad tyrimo BART duomenys ir išvada dėl su aprotininu siejamo didesnio, palyginti su EACA ir TXA, mirtingumo yra nepatikimi. CHMP atkreipė dėmesį, kad nuo pirminės peržiūros 2007 m. surinkta daugiau duomenų, t. y. atlikta naujų stebimųjų tyrimų, gauti galutiniai tyrimo BART rezultatai, o dar svarbiau yra tai, kad atliktos naujos BART tyrimo analizės. Šie nauji duomenys suteikė galimybę nustatyti svarbiausius tyrimo BART trūkumus, kurių nebuvo įmanoma nustatyti anksčiau;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad turimi atsitiktinės atrankos klinikiniai tyrimai ir klinikinių tyrimų metaanalizė (neįtraukus tyrimo BART duomenų) nepatvirtina aprotinino sąsajos su pacientų mirtingumu perioperaciniu laikotarpiu. Dėl nustatytų kelių svarbių metodologinių trūkumų, remiantis tyrimo BART duomenimis, negalima padaryti jokių tvirtų išvadų dėl širdies ir kraujagyslių sistemai kylančios rizikos. Be to, stebimųjų tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Atsižvelgiant į visus duomenis, manoma, kad anksčiau padarytą išvadą dėl su aprotininu siejamo galimo didesnio pacientų mirtingumo reikėtų atmesti, jeigu preparatas bus naudojamas nustatytai tikslinei populiacijai – suaugusiems pacientams, kuriems yra didelė rizika stipriai nukraujuoti vainikinės arterijos šuntavimo operacijos (CABG) metu, ir bus laikomasi šio vaisto naudojimo rekomendacijų;
- Komiteto nuomone, būtina atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai turėtų naujausius duomenis. Preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti pateiktos rekomendacijos dėl tinkamo antikoaguliantinio CABG metu naudojamo heparino poveikio stebėjimo. Taip pat reikia skirti ypatingą dėmesį pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas ir kuriems gali pasireikšti anafilaksinės reakcijos. Visus rizikos veiksnius būtina nurodyti rizikos valdymo plane. Be to, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aprotinino, rinkodaros teisių turėtojai turi sukurti registrą, kad surinktų daugiau informacijos apie aprotinino vartojimo pobūdį. Aprotinina numatoma platinti taikant tam tikrus apribojimus, t. y. jo bus galima gauti tik tuose centruose, kuriuose atliekamos širdies operacijos naudojant dirbtinės širdies ir plaučių kraujotakos aparatą ir kurie įsipareigoja kaupti savo duomenis registre.

Todėl CHMP nusprendė, kad aprotinino rizikos ir naudos santykis yra teigiamas vartojant jį įprastomis sąlygomis ir laikantis žemiau pateiktos persvarstytos indikacijos:

naudojamas profilaktiškai, kad prie didelės smarkaus kraujavimo rizikos grupės priskiriamiems pacientams, kuriems atliekama izoliuota širdies ir plaučių šuntavimo operacija (t. y. vainikinės arterijos šuntavimo operacija, kai kartu neatliekama kita širdies ir kraujagyslių operacija), sumažėtų kraujavimas ir kraujo perpylimo poreikis).

Aprotinina reikėtų vartoti tik gerai įvertinus jo naudą ir riziką ir apsvarsčius kitus galimus gydymo būdus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius)..

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktus teiginius, komitetas rekomendavo atšaukti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aprotinino, rinkodaros teisių galiojimo sustabdymą ir iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus taip, kaip nurodyta nuomonės III priede.

Mokslinės išvados ir rinkodaros teisės galiojimo sustabdymo atšaukimo bei rinkodaros teisės pakeitimo priežastys pateikiamos nuomonės II priede.

Vaistinio preparato saugaus ir veiksmingo vartojimo sąlygos, kurias turi įvykdyti valstybės narės, pateiktos nuomonės IV priede.