

II Pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums aprotinīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanai un grozījumiem Eiropas Zāļu aģentūras skatījumā

Zinātniskie secinājumi

Antifibrinolītisko līdzekļu pārvērtēšanas procedūras zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Aprotinīnu saturošas zāles (skatīt I pielikumu)

Antifibrinolītiskie līdzekļi (piemēram, aprotinīns, aminokaprnskābe un traneksāmskābe) pieder pie hemostatisko līdzekļu grupas, un tos lieto, lai novērstu pārmērīgu asins zudumu. Aprotinīns, dabiskas izcelsmes polipeptīds, ir proteolītisko enzīmu inhibitors. Tam piemīt plaša iedarbība uz proteolītiskajiem enzīmiem, piemēram, plazmīnu, tripsīnu un kalikreīnu. Līdzīga analogi epsilon-aminokaprnskābe (EAKS, dēvēta arī par aminokaprnskābi) un traneksāmskābe (TXA) specifiskāk inhibē plazminogēna pārveidošanos par plazmīnu.

Vācija 2010. gada martā ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar 31. pantu, lai novērtētu antifibrinolītisko līdzekļu aprotinīna, EAKS un TXA ieguvumu un risku attiecībā uz visām to reģistrētajām indikācijām. Aprotinīna reģistrācijas apliecības tika apturētas, kad iepriekšējās pārskatīšanas laikā 2007. gadā radās bažas par tā drošumu. Nejaušināta, kontrolēta klīniskā pētījuma "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART) (Asins konservēšana ar antifibrinolītiskiem līdzekļiem: nejaušināts pētījums pacientiem, kam tiek veikta sirds operācija) sākotnējie rezultāti apliecināja, ka, kaut gan aprotinīna lietošana bija saistīta ar mazāk smagu asiņošanu nekā, lietojot salīdzinājuma zāles, pacientiem, kuri saņēma aprotinīnu, novēroja jebkādu cēloņu izraisītas mirstības pieaugumu 30 dienu laikā, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja citas zāles. Šīs bažas vēlāk atsaucās arī uz dažu publikāciju datiem attiecībā uz novērojumpētījumiem. Sākotnējā pārskatīšana 2007. gadā neietekmēja EAKS un TXA reģistrācijas apliecības.

Komitejas atzinums pamatojās uz informāciju no vairākiem datu avotiem, tostarp uz pieejamiem klīnisko pētījumu datiem, publicēto literatūru, spontāniem ziņojumiem un citiem aprotinīnu, EAKS vai TXA saturošu zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) iesniegtiem datiem. CHMP zinātnisko padomdevēju grupas (ZPG) sanāksme notika 2011. gada oktobrī, un viņu viedokļus CHMP ņēma vērā šajā pārskatīšanā.

CHMP sniedza atsevišķus atzinumus un secinājumus par trim antifibrinolītiskiem līdzekļiem (aprotinīnu, EAKS un TXA). Šajā dokumentā ir iekļauti secinājumi par aprotinīnu.

Aprotinīns

Aprotinīna reģistrācijas apliecības apturēja pēc sākotnējo BART pētījuma rezultātu saņemšanas 2007. gadā un bažu izteikšanas par dažiem novērojuma rakstura pētījumiem. Kopš tā laika ir kļuvuši pieejami BART pētījuma galīgie rezultāti un nozīmīga jauna pētījuma datu analīze. Veica visaptverošu pārskatīšanu, un CHMP secināja, ka BART pētījuma galīgos rezultātus ir būtiski ietekmējuši vairāki nesen konstatēti metodoloģiski trūkumi, kurus uzskatīja par izšķirošiem rezultātu derīguma un interpretēšanas kontekstā. Šo trūkumu vidū bija pacientu neizskaidrota izslēgšana no analīzes, esošas sākotnējo rādītāju atšķirības starp pētījuma grupām, kas nebija homogēnas par spīti nejaušināšanai, un šķietami pazemināts heparinizācijas līmenis aprotinīna grupā, kas palielinātu trombogēnu gadījumu risku šajā grupā.

Ņemot vērā galīgos rezultātus un jaunus pierādījumus, kas iegūti, atkārtoti analizējot datus, kuri atklāja pētījuma trūkumus, kas konstatēti pēc BART pētījuma pabeigšanas, CHMP uzskata, ka šie dati nav uzticami un tos nevar attiecināt uz aprotinīna kardiovaskulāro risku. Kopumā CHMP uzskatīja, ka BART pētījums nebija plānots tā, lai droši noteiktu ar aprotinīnu saistītas nāves risku salīdzinājumā ar EAKS vai TXA, un rezultāti par augstāku mirstību, kas sākotnēji novērota ar aprotinīnu ārstēto pacientu vidū, var būt nejauši. CHMP ņēma vērā, ka kopš sākotnējās pārskatīšanas 2007. gadā ir kļuvuši pieejami papildu dati, īpaši pētījuma noslēguma rezultāti un, kas ir vēl svarīgāk, — jauna BART pētījuma analīze. Šie jaunie dati tagad ļāva atklāt nozīmīgus BART pētījuma trūkumus, kas iepriekš netika konstatēti.

CHMP ņēma vērā, ka citu nejaušināto klīnisko pētījumu dati un nejaušinātu klīnisko pētījumu (izņemot BART pētījumu) metaanalīze nesniedz pierādījumus par aprotinīna saistību ar perioperatīvo mirstību.

Sākotnējās 2007. gadā veiktās pārskatīšanas laikā bažas izraisīja arī trijos novērojumpētījumos iegūtie dati. Atkārtotas analīzes rezultāti diviem no šiem pētījumiem neuzrādīja statistiski nozīmīgu saistību starp ārstēšanu ar aprotinīnu un miokarda infarktu, kā arī citiem vērtētajiem kardiovaskulāriem

rādītājiem; saistībā ar trešo novērojumpētījumu tika ierosināti jautājumi par metodoloģiju un papildu analīze arī neuzrādīja nozīmīgu saistību starp aprotinīnu un intrahospitālo mirstību pirmajās septiņās dienās. Tagad ir pieejami jauni novērojumpētījumi, un rezultāti liecina, ka aprotinīns nav ietekmējis intrahospitālo mirstību. Vienā pētījumā ziņots par statistiski nozīmīgu ieguvumu mirstības ziņā salīdzinājumā ar TXA augstam riskam pakļautiem pacientiem, kuriem veic sirds operāciju. CHMP ņēma vērā neskaidrības un norādīja, ka visu pieejamo novērojumpētījumu datu interpretācija ir ierobežota. CHMP uzskatīja, ka aprotinīna iedarbīgums ir skaidri pierādīts prospektīvos nejaušinātos pētījumos un klīnisko pētījumu metaanalīzē. Tas liecina, ka aprotinīns mazina masīvas asiņošanas sastopamību, mazina nepieciešamību pēc asins preparātu transfūzijas un mazina nepieciešamību pēc atkārtotas ķirurģiskas manipulācijas asiņošanas dēļ pacientiem, kuriem veic sirds operāciju un kuriem nepieciešama kardiopulmonāla reanimācija.

Aprotinīns jau bija indicēts profilaktiskai lietošanai, lai samazinātu perioperatīvu asins zudumu un vajadzību pēc asins transfūzijas pacientiem ar paaugstinātu asins zuduma un asins pārliešanas risku, izmantojot mākslīgo asinsriti koronārās artērijas šuntēšanas (CABG) operācijā. Par efektivitāti šai pacientu populācijai pieejams pietiekams pierādījumu daudzums. Taču jaunie, uz šo brīdi pieejamie dati uzrādīja, ka šai indikācijai un citiem zāļu apraksta apakšpunktiem ir nepieciešamas izmaiņas, ņemot vērā zināmos riskus un ar šiem riskiem saistītās neskaidrības. Vairākos risku novērojumpētījumos zāles tika lietotas, ignorējot indikāciju, plašākā pacientu populācijā. CHMP uzskatīja, ka indikācijas apraksts ir jāprecizē, lai atspoguļotu to, ka šīs zāles jālieto pacientiem, kuriem izmanto kardiopulmonālo reanimāciju, veicot "izolētu CABG" operāciju, jo aprotinīna iedarbīgums un drošums plašākas operācijas gadījumā nav pietiekami raksturots. Turklāt aprotinīnu drīkst lietot tikai pieaugušiem pacientiem (dati par lietošanu bērniem nav pieejami), kuriem ir paaugstināts liela asins zuduma risks. Nav norādījumu par vecuma ietekmi uz efektivitāti vai faktu, ka aprotinīna drošuma raksturojums būtu atšķirīgs vecākiem pacientiem, salīdzinot kopumā ar pētījuma populācijām.

Tika veikta zāļu apraksta pārskatīšana, lai noteiktu saskaņoto mērķa populāciju un atjauninātu zāļu apraksta klīnisko daļu, tādējādi nodrošinot veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem atjauninātu informāciju. Šīs pārskatīšanas laikā ņēma vērā dokumentu standartformu kvalitātes pārskatīšanas rezultātus.

CHMP uzskatīja, ka kopumā sniegtie dati atspoguļo riskus, kas saistīti ar CABG procedūras laikā ievadītā heparīna antikoagulējošās iedarbības neatbilstošu uzraudzību. Citas būtiskas bažas par drošumu bija konstatētais pārejošu nieru darbības traucējumu risks, kas aprotinīna terapijas gadījumā ir ļoti raksturīga nelabvēlīga blakusparādība. Tas ir jāņem vērā, ārstējot pacientus ar iepriekš zināmiem traucējumiem, kā arī pacientus, kurus vienlaikus ārstē ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību. Citas labi zināmas nelabvēlīgas blakusparādības, kas galvenokārt rodas pēc atkārtotas ārstēšanas, ir anafilaktiskas reakcijas. Atkārtotas ārstēšanas gadījumā ārstiem ir jāapzinās risks un atbilstoši jāārstē pacienti. CHMP uzskatīja, ka visi šie riski līdz ar neskaidrībām par klīniskajos pētījumos un novērojumpētījumos iegūtajiem datiem par mirstību atbilstoši jāatspoguļo brīdinājumos un ieteikumos zāļu aprakstā, kā arī jāiekļauj riskvadības plānā.

Visi šobrīd zināmie ar aprotinīnu saistītie riski tika ņemti vērā. Nejaušinātos klīniskos pētījumos, ja neskaita BART pētījumu, nav pierādījumu par aprotinīna saistību ar perioperatīvu mirstību. Kā minēts iepriekš, novērojumpētījumos ir iegūti pretrunīgi rezultāti par mirstību. Masīvas asiņošanas, nepieciešamības pēc asins transfūzijas un atkārtotas operācijas riska asiņošanas dēļ samazināšana ir uzskatāma par pārlicinošu, klīniski nozīmīgu aprotinīna efektu, un ņemot vērā kopējos datus par zināmajiem riskiem, CHMP uzskatīja, ka identificētajā pacientu populācijā līdzsvars ir nepārprotami pozitīvs. Atkārtota operācija asiņošanas dēļ ir saistīta ar augstu saslimstības pieauguma risku, ko uzsvēra arī piesaistītā ekspertu grupa, kas konsultēja CHMP. Samazināta atkārtotas operācijas nepieciešamība pēc koronārās artērijas šuntēšanas (CABG), lietojot aprotinīnu, ir uzskatāma par augstu klīniski nozīmīgu ieguvumu. Tādēļ, ņemot vērā datu kopumu, tiek spriests, ka iepriekšējais signāls par palielinātu mirstību saistībā ar aprotinīna lietošanu ir atspēkots, pieņemot, ka aprotinīnu lieto noteiktai mērķa populācijai, ievērojot rekomendācijas tā lietošanai. Šajā saistībā ir nepieciešams pētījums par aprotinīna lietošanas profilu, īpaši ņemot vērā attiecīgas antikoagulantu terapijas nozīmību. CHMP uzskatīja, ka aprotinīnu saturošu zāļu, kas attiecas uz šo pārskatu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāveido reģistrs. Ar šo reģistru, kas būs obligāts zāļu lietošanā, uzraudzīs lietošanas veidu dalībvalstīs un reģistrēs izmantošanas informāciju. Ir jāapkopo informācija par to pacientu skaitu, kuri saņem aprotinīnu, par lietošanas indikācijām, pacientu raksturojumiem un riska faktoriem, kā arī lietošanas nosacījumiem, ieskaitot datus par heparinizāciju pacientiem, kurus ārstē ar aprotinīnu. Reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedz pārskatītu reģistra protokolu valsts kompetentajām iestādēm.

Ņemot vērā visu šobrīd pieejamo informāciju par aprotinīna iedarbīgumu un drošumu, CHMP uzskatīja, ka pacientu populācija, kurai sistēmiski lietota aprotinīna efektivitāte nepārprotami atsver ar tā lietošanu saistītos riskus, ir skaidri pierādīta. Piedāvātā indikācija ietver profilaktisku lietošanu, lai samazinātu asins zudumu un asins transfūziju pieaugušiem pacientiem ar paaugstinātu liela asins zuduma risku, veicot izolētu kardiopulmonālu šuntēšanas operāciju (t. i., koronārās artērijas šuntēšanas operāciju, ko nekombinē ar citu kardiovaskulāru operāciju).

Rezultātā Komiteja vienojās par aprotinīna reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanu, un ieguvumu un riska attiecība tika uzskatīta par pozitīvu šādu pārskatītu aprotinīna lietošanas indikāciju gadījumā:

Aprotinīns ir indicēts profilaktiskai lietošanai, lai mazinātu asins zudumu un asins transfūzijas pieaugušiem pacientiem, kuriem ir paaugstināts liela asins zuduma risks, veicot koronāro artēriju šuntēšanas operāciju (t. i., koronāro artēriju šuntēšanas operāciju, kas netiek kombinēta ar citu kardiovaskulāru operāciju).

Aprotinīnu drīkst lietot tikai pēc ieguvumu un riska rūpīgas izvērtēšanas un, apsverot pieejamās alternatīvās terapijas iespējas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Atzinumam ir pievienots atšķirīgo uzskatu apraksts.

Tika nolemts tieši sazināties ar veselības aprūpes speciālistiem (VAS), lai sniegtu zāļu parakstītājiem informāciju par aprotinīna drošuma informācijas pārskatīšanu un atjaunināšanu.

Pamatojums I pielikumā minēto aprotinīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanai un grozījumiem

Tā kā

- Komiteja izvērtēja procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam par aprotinīnu, aminokapronskābi un traneksāmskābi (skatīt I pielikumu);
- Komiteja izvērtēja visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus, rakstveida un mutvārdu skaidrojumus, tostarp datus no literatūras un zinātnisko konsultantu grupas slēdzienu;
- Komiteja secināja, ka nejaušinātos klīniskos pētījumos un novērojumpētījumos iegūtie pierādījumi atbalsta aprotinīna lietošanu, lai samazinātu masīvas asiņošanas, nepieciešamību pēc asins preparātu transfūzijas un nepieciešamību pēc atkārtotas operācijas asiņošanas dēļ;
- pamatojoties uz visiem šobrīd pieejamiem pierādījumiem saistībā ar aprotinīna pārskatīšanu, kas veikta 2007. gadā, kā arī jaunākajiem novērojuma rakstura pētījumiem, jaunajām *BART* pētījuma datu analizēm un konstatētajiem nozīmīgajiem pētījuma trūkumiem, kā arī ņemot vērā zinātnisko padomdevēju grupas ieteikumus, *CHMP* secināja, ka *BART* dati un signāls par palielinātu mirstību saistībā ar aprotinīnu, salīdzinot ar *EAKS* un *TXA*, nav uzskatāmi par drošām ziņām. *CHMP* ņēma vērā, ka kopš sākotnējās pārskatīšanas 2007. gadā ir kļuvuši pieejami papildu dati, piemēram, no jauniem novērojumpētījumiem, *BART* pētījuma galīgie rezultāti un, kas ir vēl svarīgāk — jaunas *BART* pētījuma analīzes. Tagad šie jaunie dati jāva atklāt nozīmīgus, iepriekš nekonstatētus *BART* pētījuma trūkumus;
- Komiteja secināja, ka pieejamie nejaušinātu klīnisko pētījumu dati un klīnisko pētījumu (izņemot *BART* pētījumu) metaanalīze nesniedz pierādījumus par aprotinīna saistību ar perioperatīvo mirstību. Pēc *BART* pētījuma nav iespējams izdarīt nepārprotamus secinājumus par kardiovaskulāro risku, jo tika konstatēti vairāki nopietni metodoloģiski trūkumi. Turklāt novērojuma rakstura pētījumu rezultāti ir pretrunīgi;
- Ņemot vērā datu kopumu, tiek spriests, ka iepriekšējais signāls par palielinātu mirstību saistībā ar aprotinīna lietošanu ir jāatspēko, pieņemot, ka šīs zāles lieto noteiktai mērķa populācijai pieaugušiem pacientiem ar paaugstinātu asins zuduma risku, veicot izolētu koronāro artēriju šuntēšanas (*CABG*) operāciju un ievēro rekomendācijas tā lietošanai;
- Komiteja uzskatīja, ka jāatjaunina zāļu apraksts, lai nodrošinātu, ka informācija veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem ir atjaunināta. Zāļu aprakstā jāatspoguļo ieteikumi par *CABG* procedūras laikā ievadītā heparīna antikoagulējošās iedarbības atbilstošu novērošanu. Īpaša uzmanība jāpievērš arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un anafilaktisku reakciju rašanās iespējamībai. Visi riski jāiekļauj riskvadības plānā. Turklāt aprotinīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāizveido reģistri, lai apkopotu vairāk informācijas par aprotinīna lietošanas raksturojumu. Paredzēta ierobežota aprotinīna izplatīšana ar aprotinīna pieejamību tikai centros, kur veic kardioloģiskas operācijas, izmantojot mākslīgo asinsriti un tie aņņas piedalīties reģistra veidošanā.

Tādēļ *CHMP* nolēma, ka aprotinīna ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva parastas lietošanas apstākļos ar šādām pārskatītām lietošanas indikācijām:

profilaktiskai lietošanai, lai mazinātu asins zudumu un asins transfūzijas pieaugušiem pacientiem, kuriem ir paaugstināts liela asins zuduma risks, veicot koronāro artēriju šuntēšanas operāciju (t. i., koronāro artēriju šuntēšanas operāciju, kas netiek kombinēta ar citu kardiovaskulāru operāciju).

Aprotinīnu drīkst lietot tikai pēc ieguvumu un riska rūpīgas izvērtēšanas un apsverot pieejamās alternatīvās terapijas iespējas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pamatojoties uz iepriekš minēto, Komiteja ieteica atcelt I pielikumā minēto aprotinīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu un veikt grozījumus un zāļu apraksta papildinājumus, kas izklāstīti atzinuma III pielikumā.

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanai un grozījumiem ir izklāstīti atzinuma II pielikumā.

Nosacījumi attiecībā uz drošu un efektīvu zāļu lietošanu, kas jāievieš dalībvalstīm, izklāstīti atzinuma IV pielikumā.