

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għat-tneħħija tas-suspensjoni u l-emenda tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom aprotinin ippreżentati mill-EMA

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' riferiment dwar prodotti mediċinali antifibrinolitici li fihom Aprotinin (ara Anness I)

Antifibrinolitici (eż. aprotinin, aminocaproic acid u tranexamic acid), huma klassi ta' aġenti emostatici li jintużaw biex jiġi evitat li jintilef ammont eċċessiv ta' demm. Aprotinin, li huwa polypeptide li jinstab b'mod naturali, huwa inibitur tal-enzimi proteolitici. Għandu azzjoni wiesgħa fuq l-enzimi proteolitici bħal plasmin, trypsin u kallikrein. L-analogu ta' lysines epsilon aminocaproic acid (EACA, imsejjaħ ukoll aminocaproic acid) u tranexamic acid (TXA) jinibixxi b'mod iktar speċifiku l-konverżjoni ta' plasminogen fi plasmin.

F'Marzu 2010, il-Ġermanja tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 sabiex jiġu evalwati l-benefiċċji u r-riskji tal-mediċini antifibrinolitici aprotinin, EACA u TXA fl-indikazzjonijiet approvati kollha tagħhom. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal aprotinin ġew sospizi wara li f'reviżjoni preċedenti li saret fl-2007 kien tqajjem tħassib dwar is-sigurtà tiegħu. Ir-riżultati preliminari ta' prova klinika kkontrollata randomizzata, l-istudju dwar il-Konservazzjoni tad-demm permezz tal-antifibrinolitici: prova randomizzata f'popolazzjoni ta' kirurgija tal-qalb' (BART), urew li minkejja li l-użu ta' aprotinin kien assoċjat ma' fsadjet inqas serji minn dawk li jirriżultaw mill-mediċini ta' tqabbil, ġiet osservata żieda fir-rata ta' mortalità fuq perjodu ta' 30 jum minhabba kwalunkwe kawża fost il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu aprotinin meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qegħdin jiehdu mediċini oħra. Dan it-tħassib kien qiegħed jirrifletti dak it-tħassib ta' xi studji ta' osservazzjoni oħra li kienu ġew ippubblikati. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' EACA u TXA ma ġewx affettwati mir-reviżjoni inizjali tal-2007.

L-opinjoni tal-Kumitat ġiet iffurmata permezz ta' diversi sorsi ta' dejta, inkluż dejta disponibbli minn studji klinici, dokumentazzjoni ppubblikata, rapporti spontanji u dejta oħra sottomessa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ta' prodotti mediċinali li fihom aprotinin, EACA jew TXA. F'Ottubru 2011 ġiet organizzata laqgħa tal-grupp ta' konsulenza xjentifika (SAG) tas-CHMP u l-fehmiet li tqajmu fiha ġew ikkunsidrati mis-CHMP fil-qafas ta' din ir-reviżjoni.

Is-CHMP ħareġ opinjonijiet u konklużjonijiet separati għat-tliet antifibrinolitici (aprotinin, EACA u TXA). Dan id-dokument jippreżenta l-konklużjonijiet dwar aprotinin.

Aprotinin

L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal aprotinin ġew sospizi wara r-riżultati preliminari tal-istudju BART fl-2007, u t-tħassib imqajjem dwar xi studji ta' osservazzjoni. Ir-riżultati finali tal-istudju BART issa saru disponibbli, flimkien ma' analiżi ġdida importanti tad-dejta tal-istudju. Saret revizjoni komprensiva u s-CHMP ikkonkluda li r-riżultati finali tal-istudju BART kienu kompromessi serjament b'bosta nuqqasijiet metodoloġiċi maġġuri identifikati godda, likienu kkunsidrati kruċjali għall-validità u l-interpretazzjoni tar-riżultati. In-nuqqasijiet kienu jinkludu l-esklużjoni inspjegabbli ta' pazjenti mill-analiżi, differenzi sottostanti fil-karatteristiċi fil-linja bażi bejn il-gruppi tal-istudju li ma kinux omoġenji minkejja randomizzazzjoni, u t-tnaqqis evidenti fil-livell ta' eparinnazzjoni fil-fergħa ta' aprotinin li żżid ir-riskju ta' avvenimenti tromboġeniċi f'dan il-grupp.

Abbażi tar-riżultati finali u l-evidenza l-ġdida mill-analiżi mill-ġdid tad-dejta li ġibdet l-attenzjoni għan-nuqqasijiet tal-istudju li ħarġu wara l-finalizzazzjoni tal-istudju BART, is-CHMP huwa tal-fehma li din id-dejta mhijiex affidabbli u ma tistax tkun ikkunsidrata fir-rigward ta' riskji kardjovaskulari ta' aprotinin. B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li l-istudju BART ma kienx maħsub biex jiddetermina b'mod affidabbli r-riskju ta' mewt assoċjat ma' aprotinin fir-rigward ta' EACA jew ta' TXA u r-riżultati ta' mortalità oġġla osservati inizjalment f'pazjenti kkurati b'aprotinin jistgħu jkunu kumbinazzjoni. Is-CHMP innota li mir-reviżjoni inizjali fl-2007, saret disponibbli aktar dejta, b'mod partikolari r-riżultati finali tal-istudju, u b'mod aktar importanti analiżi ġdida tal-istudju BART. Din id-dejta l-ġdida issa għamlitha possibbli li d-difetti ewlenin tal-istudju BART, li ma kinux indentifikabbli qabel, jiġu identifikati.

Is-CHMP innota li s-sejbiet minn provi klinici randomizzati oħra u minn meta-analiżi ta' provi klinici randomizzati (meta l-istudju BART jiġi eskluż) ma jipprovdux evidenza ta' rabta bejn aprotinin u mortalità periperattiva.

Fir-reviżjoni inizjali tal-2007 kien tqajjem ukoll tħassib mis-sejbiet ta' tliet studji ta' osservazzjoni. Ir-riżultati tal-analiżi mill-ġdid ta' tnejn minn dawn l-istudji ma wriet l-ebda assoċjazzjoni statistikament

sinifikanti bejn il-kura b'aprotinin u infart mijokardjaku, u punti ta' tmiem kardjovaskulari oħrajn; tqajmu dubji metodologiċi dwar it-tielet studju ta' osservazzjoni fejn analiżi supplimentari wkoll ma wriet l-ebda assoċjazzjoni sinifikanti bejn aprotinin u mewt wara sebat ijiem fl-isptar. Issa studji ġodda ta' osservazzjoni huma disponibbli u r-riżultati wrew li aprotinin ma affettwax il-mortalità fl-isptar, bi studju wieħed jirrapporta "benefiċċju" statistikament sinifikanti ta' mortalità għal aprotinin f'pazjenti li għaddejjin minn kirurġija tal-qalb li qegħdin f'riskju għoli, meta mqabbla ma' TXA. Is-CHMP innota l-inċertezzu u ta parir li l-interpretazzjoni tad-dejta kollha disponibbli minn studji ta' osservazzjoni hija limitata.

Is-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja ta' aprotinin intweriet b'mod ċar fi provi randomizzati prospettivi u minn meta-analiżi ta' provi kliniċi li juru li aprotinin inaqqas l-inċidenza ta' fsada massiva, inaqqas il-ħtieġa għat-trasfużjoni ta' prodotti tad-dem m u jnaqqas il-bżonn għal kirurġija mill-ġdid għal fsada f'pazjenti li għaddejjin minn kirurġija tal-qalb li jeħtieġu bypass kardjopulmonari (CPB).

Aprotinin kien diġà indikat għall-użu profilattiku sabiex inaqqas it-telf ta' demm perioperattiv u l-ħtieġa għal trasfużjoni tad-dem m f'dawk il-pazjenti li jkollhom CPB waqt CABG li kienu f'riskju akbar li jitilfu d-dem m u li jkunu jeħtieġu trasfużjoni tad-dem m. Evidenza suffiċjenti tal-effikaċja f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti hija disponibbli. Id-dejta l-ġdida disponibbli s'issa madankollu wriet li l-indikazzjoni, u sezzjonijiet oħrajn tat-tagħrif dwar il-prodott, kienu jeħtieġu jinbidlu, sabiex jikkunsidraw kif xieraq ir-riskji magħrufa u l-inċertezzu assoċjati ma' dawn ir-riskji. Il-prodott intuża barra l-indikazzjoni tiegħu, b'diversi provi fejn ir-riskji kienu osservati isiru f'popolazzjoni ta' pazjenti usa'. Is-CHMP ikkunsidra li għandha tkun inkluża kjarifika fil-kliem tal-indikazzjoni li tirrifletti li l-prodott għandu jintuża f'pazjenti għaddejjin minn CPB waqt kirurġija 'iżolata ta' CABG', peress li l-effikaċja u s-sigurtà ta' aprotinin f'kirurġija aktar estensiva ma ġewx ikkaratterizzati biżżejjed. Barra minn hekk, aprotinin għandu jintuża biss f'pazjenti adulti (mhommx disponibbli dejta fit-tfal) li huma f' 'riskju għoli' ta' telf kbir ta' demm. M'hemm l-ebda indikazzjoni li l-effikaċja tvarja skont l-età jew li l-mudell ta' sigurtà ta' aprotinin tkun differenti f'pazjenti anzjani meta mqabbel mal-popolazzjonijiet ġenerali tal-istudju.

Saret reviżjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott biex tispeċifika l-popolazzjoni fil-mira miftiehma u biex tagġorna l-parti klinika tal-informazzjoni dwar il-prodott biex jiġi żgurat li l-informazzjoni għall-professionisti tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti tkun aġġornata. Ir-reviżjoni tal-kwalità tal-mudelli tad-dokumenti ttehdet f'kunsiderazzjoni matul din ir-reviżjoni.

Is-CHMP ikkunsidra li b'mod ġenerali d-dejta pprovduta turi r-riskji assoċjati ma' monitoraġġ inadegwat tal-effett kontra l-koagulazzjoni tal-eparina mogħtija fil-proċedura CABG. Thassib notevoli ieħor dwar is-sigurtà jinkludi r-riskju identifikat għal indeboliment renali temporanju, li huwa effett mhux favorevoli kkaratterizzat sew tal-kura b'aprotinin. Huwa importanti li dan jittiehed f'kunsiderazzjoni waqt il-kura ta' pazjenti b'indeboliment magħruf minn qabel u f'pazjenti li qegħdin jirċievu kura konkomitanti b'mediċini li jistghu jaffettwaw il-funzjoni renali. Ir-reazzjonijiet anafilattiċi huma effetti avversi oħra magħrufa sew li primarjament isehhu wara kura ripetuta. Fil-każ ta' kura ripetuta, it-tobba għandhom ikunu konxji mir-riskju, u jimmaniġġjaw il-pazjenti tagħhom b'mod adegwat. Is-CHMP ikkunsidra li dawn ir-riskji kollha, flimkien mal-inċertezzu dwar ir-riżultati minn provi kliniċi u minn studji ta' osservazzjoni dwar il-mortalità, għandhom jiġi riflessi adegwament permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott u jinqabdu fil-pjan tal-ġestjoni tar-riskju.

Ir-riskji kollha ta' aprotinin magħrufin s'issa ġew ikkunsidrati. M'hemm l-ebda evidenza ta' assoċjazzjoni bejn aprotinin u l-mortalità perioperattiva minn provi kliniċi aleatorji meta l-istudju BART ikun eskluż. L-istudji ta' osservazzjoni taw riżultati kunfligġenti dwar il-mortalità kif ġie diskuss aktar 'il fuq. It-tnaqqis fi fsada massiva, ħtieġa ta' trasfużjoni u riskju ta' kirurġija mill-ġdid minħabba l-fsada huma kkunsidrati effetti klinikament importanti sinifikanti ta' aprotinin, u meta kkunsidra d-dejta globali u r-riskji magħrufa, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ huwa pożittiv b'mod ċar fil-popolazzjoni ta' pazjenti identifikata. Il-kirurġija mill-ġdid minħabba l-fsada iġġorr riskju għoli ta' żieda fil-morbidità li kienet enfasizzata wkoll mill-grupp ta' esperti esterni kkonsultati mis-CHMP. It-tnaqqis tal-ħtieġa ta' kirurġija mill-ġdid wara bypass graft tal-arterja koronarja (CABG) muri għal aprotinin huwa kkonsidrat bħala benefiċċju ta' rilevanza klinika għolja. Għaldaqstant, meta wieħed iqis id-dejta kollha huwa meqjus li s-sinjal preċedenti għal żieda fil-mortalità assoċjata mal-użu ta' aprotinin huwa miċħud diment li aprotinin jingħata fil-popolazzjoni fil-mira identifikata u li wieħed isegwi r-rakkomandazzjonijiet għall-użu tiegħu. F'dan ir-rigward, jeħtieġ studju dwar il-profil tal-użu ta' aprotinin, b'mod partikolari fid-dawl tal-importanza ta' antikoagulazzjoni adegwata. Is-CHMP ikkunsidra li għandu jsir reġistru mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom aprotinin affettwati minn din ir-reviżjoni. Ir-reġistru, li għandu jkun obbligatorju għall-użu ta' dan il-prodott, jimmonitorja x-xejra tal-użu fil-pajjiżi parteċipanti u jirreġistra l-informazzjoni dwar l-

użu. L-ghadd ta' pazjenti li jingħataw aprotinin, l-indikazzjoni għall-ġhoti, il-karattteristiċi u l-fatturi ta' riskju tal-pazjenti u l-kundizzjonijiet għall-użu inkluża dejta dwar l-eparinizzazzjoni tal-pazjenti kkunrati b'protinin hija xi ftit mill-informazzjoni li għandha tingabar. Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jissottomettu protokoll rivedut għar-reġistru lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti.

Wara li kkunsidra d-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' aprotinin s'issa, is-CHMP ikkunsidra li hemm evidenza ċara ta' popolazzjoni ta' pazjenti li fiha l-effikaċja ta' aprotinin sistemiku tiżboq b'mod ċar ir-riskji tiegħu. L-indikazzjoni proposta hija għall-użu profilattiku sabiex jonqos it-telf tad-demm u t-trasfużjonijiet tad-demm f'pazjenti adulti li huma f'riskju għoli ta' telf maġġuri ta' demm li jkunu għaddejjin minn kirurġija iżolata ta' bypass graft tal-arterja koronarja (jiġifieri kirurġija ta' bypass graft tal-arterja koronarja li ma tkunx ikkombinata ma' kirurġija kardjovaskulari oħra).

B'riżultat ta' dan, il-Kumitat qabel dwar it-tneħħija tas-sospensjoni għal aprotinin bil-bilanċ tar-riskji u tal-benefiċċji jiġi kkunsidrat pożittiv fl-indikazzjoni riveduta li ġejja għal aprotinin:

Aprotinin huwa indikat għall-użu profilattiku biex jitnaqqas it-telf ta' demm u t-trasfużjoni tad-demm f'pazjenti adulti li qegħdin f'riskju għoli ta' telf maġġuri ta' demm li għaddejjin minn kirurġija iżolata ta' bypass graft tal-arterja koronarja (jiġifieri kirurġija ta' bypass graft tal-arterja koronarja li ma tkunx ikkombinata ma' kirurġija kardjovaskulari oħra).

Aprotinin għandu jintuża biss wara kunsiderazzjoni xierqa tal-benefiċċji u tar-riskji, u l-kunsiderazzjoni li kura differenti hija disponibbli (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

Pożizzjonijiet diverġenti huma meħmuża mal-Opinjoni.

Ġiet miftiehma komunikazzjoni professjonali diretta tal-kura tas-saħħa (DHPC) biex tipprovdi informazzjoni lil dawk li jippreskrivu dwar ir-reviżjoni u aġġornament dwar l-informazzjoni tas-sigurtà għal aprotinin.

Raġunijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni u l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom aprotinin elenkati fl-Anness I

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, għal aprotinin, aminocaproic acid u tranexamic acid (ara Anness I).
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq bil-miktub u waqt l-ispejgazzjoni orali, inkluż dejta disponibbli mir-reviżjonijiet tad-dokumentazzjoni u r-riżultat tal-laqqha tal-grupp ta' konsulenza xjentifika.
- Il-Kumitat ikkonkluda li l-evidenza minn provi kliniċi randomizzati u minn studji ta' osservazzjoni tappoġġa l-użu ta' aprotinin fit-tnaqqis tal-inċidenza ta' fsada massiva, il-ħtieġa għal trasfużjoni ta' prodotti tad-dem u l-ħtieġa għal kirurġija mill-ġdid għall-fsada.
- Is-CHMP ikkonkluda li d-dejta BART u s-sinjal dwar iż-żieda fil-mortalità assoċjata ma' aprotinin meta mqabbla ma' EACA u TXA ma kinux ikkunsidrati affidabbli, abbażi tat-totalità ta' evidenza issa disponibbli mir-reviżjoni ta' aprotinin li saret fl-2007, inklużi studji aktar reċenti ta' osservazzjoni, l-analiżi l-ġdida tad-dejta tal-istudju BART u d-difetti maġġuri identifikati tal-istudju, u b'kunsiderazzjoni tal-parir tas-SAG. Is-CHMP innota li mir-reviżjoni inizjali fl-2007, aktar dejta saret disponibbli, bħal studji godda ta' osservazzjoni, ir-riżultati finali tal-istudju BART, u b'mod aktar importanti l-analiżi l-ġdida tal-istudju BART. Din id-dejta l-ġdida issa għamlitha possibbli li d-difetti ewlenin tal-istudju BART jiġu identifikati, li dawn ma kinux identifikabbli qabel.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-prova klinika randomizzata disponibbli u l-meta-analiżi ta' provi kliniċi (meta l-istudju BART jiġi eskluż) ma jagħtux xhieda ta' rabta bejn aprotinin u mortalità perioperattiva. Ma tista' ssir l-ebda konkluzjoni soda dwar riskji kardjovaskulari abbażi tal-istudju BART minhabba diversi kwistjonijiet metodoloġiċi serji identifikati. Barra minn hekk, ir-riżultati minn studji ta' osservazzjoni qegħdin f'kunflitt.
- Meta wieħed iqis id-dejta kollha, huwa meqjus li s-sinjal preċedenti għal żieda fil-mortalità assoċjata mal-użu ta' aprotinin huwa miċhud diment li aprotinin jingħata fil-popolazzjoni fil-mira identifikata ta' pazjenti adulti f'riskju għoli ta' telf maġġuri ta' demm li għaddejjin minn kirurġija iżolata ta' *bypass graft tal-arterja koronarja* (CABG) u r-rakkomandazzjonijiet dwar l-użu tiegħu jiġu segwiti.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex jiġi żgurat li l-informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti tkun aġġornata. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar monitoraġġ adegwat tal-effett kontra l-koagulazzjoni tal-eparina mogħtija fil-proċedura CABG għandhom jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott. Għandha tingħata wkoll attenzjoni speċjali lill-pazjenti b'indeboliment renali u lill-okkorrenza possibbli ta' reazzjonijiet anafilattiċi. Ir-riskji kollha għandhom jinqabdu fil-pjan tal-ġestjoni tar-riskji. Barra minn hekk, għandu jsir reġistru mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom aprotinin sabiex tingħabar aktar informazzjoni dwar il-profil tal-użu ta' aprotinin. Tqassim limitat ta' aprotinin huwa previst b'aprotinin ikun disponibbli biss għal ċentri li jagħmlu kirurġija kardijaka fuq bypass kardjopulmonari u li jimpennjaw ruħhom li jipparteċipaw fir-reġistru.

Għalhekk is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ tar-riskji u tal-benefiċċji għal aprotinin huwa pożittiv taħt kundizzjonijiet normali ta' użu soġġett għar-reviżjoni tal-indikazzjoni kif ġej:

użu profilattiku biex jitnaqqas it-telf ta' demm u t-trasfużjoni tad-dem f'pazjenti adulti li qegħdin f'riskju għoli ta' telf maġġuri ta' demm li għaddejjin minn kirurġija kardjopulmonari iżolata ta' bypass graft (jiġifieri kirurġija ta' bypass graft tal-arterja koronarja li ma tkunx ikkombinata ma' kirurġija kardjovaskulari oħra).

Aprotinin għandu jintuża biss wara kunsiderazzjoni xierqa tal-benefiċċji u tar-riskji, u l-kunsiderazzjoni li kura differenti hija disponibbli (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat irrakkomanda t-tneħħija tas-sospensjoni u l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom aprotinin imsemmija fl-Anness I li għalihom l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott huma stabbiliti fl-Anness III għall-opinjoni.

II-konklużjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni u l-emenda tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq huma stabbiliti fl-Anness II għall-opinjoni.

II-kundizzjonijiet fir-rigward tal-użu sigur u effettiv tal-prodott mediċinali li għandhom jiġu implimentati mill-Istati Membri huma stipulati fl-Anness IV għall-opinjoni.