

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zniesienia zawieszenia oraz zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających aprotyninę przedstawione przez EMA

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej procedury arbitrażowej dotyczącej leków przeciwfibrinolitycznych **Produkty lecznicze zawierające aprotyninę (patrz Aneks I)**

Leki przeciwfibrinolityczne (np. aprotynina, kwas aminokapronowy i kwas traneksamowy) to grupa leków hemostatycznych stosowanych w zapobieganiu nadmiernej utracie krwi. Aprotynina, naturalnie występujący polipeptyd, jest inhibitorem enzymów proteolitycznych. Ma szeroki zakres działania na enzymy proteolityczne, takie jak plazmina, trypsyna i kalikreina. Analogi lizyny, kwas epsilon-aminokapronowy (EACA, nazywany także kwasem aminokapronowym) i kwas traneksamowy (TXA), działają w bardziej specyficzny sposób, hamując przekształcanie plazminogenu w plazminę.

W marcu 2010 r. Niemcy wszczęły procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 w celu oceny korzyści i ryzyka leków przeciwfibrinolitycznych — aprotyniny, EACA i TXA — we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach do ich stosowania. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla aprotyniny zostały zawieszone po wniesieniu zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w czasie poprzedniej oceny przeprowadzonej w 2007 r. Wstępne wyniki badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną o tytule: „Utrzymanie krwi za pomocą leków przeciwfibrinolitycznych: badanie z randomizacją u osób po zabiegu kardiokirurgicznym” (ang. „Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population”, badanie BART) wykazały, że chociaż stosowanie aprotyniny ma związek z krwawieniem mniejszego stopnia niż w przypadku leków porównywanych, wśród pacjentów otrzymujących aprotyninę zaobserwowano wzrost umieralności ze wszystkich przyczyn w okresie 30 dni w porównaniu z pacjentami przyjmującymi inne leki. Zastrzeżenia te były zgodne z wnioskami z kilku opublikowanych badań obserwacyjnych. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla EACA i TXA pozostały niezmienione po pierwszej ocenie w 2007 r.

Opinia Komitetu opierała się na danych z wielu źródeł, takich jak dostępne dane z badań klinicznych, publikacje w literaturze naukowej, zgłoszenia spontaniczne i inne dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających aprotyninę, EACA lub TXA. W październiku 2011 r. odbyło się posiedzenie naukowej grupy doradczej CHMP, której opinii zostały uwzględnione przez Komitet w ramach tej oceny.

CHMP wydał opinie i opublikował wnioski osobno dla trzech leków przeciwfibrinolitycznych (aprotyniny, EACA i TXA). W niniejszym dokumencie zawarto wnioski dotyczące aprotyniny.

Aprotynina

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla aprotyniny zostały zawieszone po wstępnych wynikach badania BART w 2007 r. Wątpliwości budziły również wyniki niektórych badań obserwacyjnych. Od tego czasu zostały udostępnione ostateczne wyniki badania BART oraz wyniki nowej, istotnej analizy danych badania. Po przeprowadzeniu kompleksowej oceny CHMP uznał, że końcowe wyniki badania BART zostały w znacznym stopniu podane w wątpliwość z uwagi na nowo zidentyfikowane poważne niedociągnięcia metodologiczne, które uznano za kluczowe dla prawidłowości wyników i ich interpretacji. Niedociągnięcia obejmowały między innymi niewyjaśnione wykluczenie pacjentów z analizy, różnice w cechach wyjściowych pomiędzy grupami leczenia, które nie były jednolite pomimo randomizacji, i wyraźnie mniejszy poziom heparynizacji w grupie otrzymującej aprotyninę, który mógł zwiększyć ryzyko zdarzeń zakrzepowych w tej grupie.

Na podstawie ostatecznych wyników i nowych dowodów z przeprowadzonej ponownej analizy danych uwzględniającej niedociągnięcia w badaniu, które zostały ujawnione po zakończeniu badania BART, CHMP stwierdza, że dane te nie są wiarygodne i nie mogą być brane pod uwagę w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem aprotyniny. Ogółem CHMP uznał, że badanie BART nie zostało przygotowane w sposób umożliwiający rzetelną ocenę ryzyka umieralności podczas stosowania aprotyniny w porównaniu z EACA lub TXA i że wyniki wykazujące wyższą śmiertelność, zaobserwowane u pacjentów przyjmujących aprotyninę, mogą być przypadkowe. CHMP zauważył, że od czasu pierwszej oceny przeprowadzonej w 2007 r. pojawiło się wiele nowych danych, w szczególności ostateczne wyniki badania, a także, co istotniejsze, nowa analiza badania BART. Nowe dane umożliwiły zidentyfikowanie głównych niedociągnięć badania BART, co nie było możliwe wcześniej.

CHMP zwrócił uwagę, że wyniki innych badań klinicznych z randomizacją oraz metaanalizy badań klinicznych z randomizacją (z wyłączeniem badania BART) nie dostarczają dowodów na poparcie związku pomiędzy aprotyniną a umieralnością w okresie okołoperacyjnym.

W pierwszej ocenie z 2007 r. pojawiły się również wątpliwości dotyczące wyników trzech badań obserwacyjnych. Wyniki ponownej analizy dwóch z tych badań nie wykazały statystycznie istotnego związku pomiędzy leczeniem aprotyniną a zawałem mięśnia sercowego i innymi sercowo-naczyniowymi punktami końcowymi. W przypadku trzeciego badania obserwacyjnego wątpliwości dotyczyły kwestii metodologicznych, gdyż dodatkowa analiza nie wykazała istotnej zależności między stosowaniem aprotyniny a śmiertelnością występującą w ciągu siedmiu dni u hospitalizowanych pacjentów. Obecnie dostępne są wyniki nowych badań obserwacyjnych, które wskazują, że stosowanie aprotyniny nie zwiększa śmiertelności w czasie hospitalizacji, przy czym jedno badanie wykazało statystycznie istotną zależność pomiędzy stosowaniem aprotyniny a zmniejszoną umieralnością pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym wysokiego ryzyka w porównaniu z TXA. CHMP odnotował wątpliwości i stwierdził, że możliwość interpretowania wszystkich dostępnych danych z badań obserwacyjnych jest ograniczona.

CHMP uznał, że skuteczność aprotyniny została wyraźnie wykazana w prospektywnych badaniach z randomizacją i w metaanalizie badań klinicznych, w których ustalono, że aprotynina zmniejsza częstość występowania masywnych krwawień, ogranicza potrzebę przetaczania produktów krwi oraz konieczność reoperacji z powodu krwawienia u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym wymagającym pomostowania sercowo-płucnego (CPB).

Aprotynina była już wcześniej wskazana do stosowania w profilaktyce w celu zmniejszenia okołoooperacyjnej utraty krwi i potrzeby transfuzji u pacjentów poddawanych pomostowaniu sercowo-płucnemu (CPB) w trakcie pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia utraty krwi i konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi. Dostępne są wystarczające dowody na skuteczność leku w tej grupie pacjentów. Jednak udostępnione do tej pory nowe dane wykazały, że wskazania oraz inne części informacji o produkcie wymagają zmian, w których uwzględniono by znane zagrożenia i związane z nimi wątpliwości. Zaobserwowano szereg zagrożeń podczas kilku badań przeprowadzonych na większej grupie pacjentów, w których zastosowano produkt niezgodnie ze wskazaniem. CHMP uznał, że w treści wskazań należy uwzględnić wyjaśnienie, iż produkt należy stosować u pacjentów poddawanych CPB w trakcie zabiegu „izolowanego CABG”, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo aprotyniny w bardziej skomplikowanych zabiegach nie zostały wystarczająco określone. Dodatkowo aprotyninę powinno się stosować tylko u dorosłych pacjentów z „wysokim ryzykiem” wystąpienia dużej utraty krwi (dane dotyczące stosowania leku u dzieci nie są dostępne). Nie ma żadnych przesłanek sugerujących, że skuteczność leku jest zależna od wieku oraz że profil bezpieczeństwa stosowania aprotyniny w przypadku pacjentów starszych jest inny niż w całej badanej populacji.

Dokonano oceny informacji o produkcie w celu określenia uzgodnionej docelowej populacji i uaktualnienia części klinicznej informacji o produkcie w celu zagwarantowania, że informacje dla pracowników służby zdrowia i pacjentów będą aktualne. W czasie niniejszej oceny uwzględniono przegląd jakości szablonów dokumentów.

CHMP uznał, że ogólnie przedstawione dane odzwierciedlają ryzyko związane z nieodpowiednim monitorowaniem wpływu przeciwzakrzepowego heparyny podanej podczas zabiegu CABG. Inną ważną kwestią dotyczącą bezpieczeństwa jest ryzyko przejściowej niewydolności nerek, która jest dobrze opisanym niepożądanym skutkiem leczenia aprotyniną. Uwzględnienie go jest istotne podczas leczenia pacjentów ze znanymi, wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą wpływać na czynność nerek. Innymi dobrze znanymi działaniami niepożądanymi są reakcje anafilaktyczne, które występują głównie przy powtórным leczeniu. W przypadku powtórnego leczenia lekarze powinni być świadomi ryzyka i odpowiednio prowadzić pacjentów. CHMP uznał, że wszystkie te zagrożenia wraz z niejasnościami dotyczącymi wyników badań klinicznych i obserwacyjnych w odniesieniu do umieralności powinny zostać w odpowiedni sposób odzwierciedlone w postaci ostrzeżeń i zaleceń w informacji o produkcie, a także ujęte w planie zarządzania ryzykiem.

Rozważono wszystkie dotychczas znane zagrożenia związane ze stosowaniem aprotyniny. Po wykluczeniu badania BART w randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano związku między stosowaniem aprotyniny a śmiertelnością okołoooperacyjną. Badania obserwacyjne dostarczyły sprzecznych wyników w odniesieniu do śmiertelności, jak omówiono powyżej. Zmniejszenie występowania masywnych krwawień, potrzeby transfuzji i ryzyka wystąpienia konieczności powtórnego zabiegu z powodu krwawienia uważa się za znaczące i ważne klinicznie skutki stosowania aprotyniny. Biorąc pod uwagę ogólne dane dotyczące znanych zagrożeń, CHMP uznał, że w zidentyfikowanej grupie pacjentów stosunek korzyści do ryzyka jest zdecydowanie korzystny. Spowodowana krwawieniem konieczność przeprowadzenia ponownego zabiegu niesie ze sobą poważne ryzyko występowania podwyższonej zapadalności, co zostało podkreślone przez grupę ekspertów zewnętrznych, z którą CHMP przeprowadził konsultacje. Zmniejszenie potrzeby ponownego zabiegu po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (ang. coronary artery bypass grafting, CABG) dzięki stosowaniu aprotyniny jest uważane za wysoce istotną korzyść z klinicznego punktu widzenia. Dlatego biorąc pod uwagę całość danych uznano, że poprzednie sygnały o zwiększonej śmiertelności

związanej ze stosowaniem aprotyniny można odrzucić, jeśli lek ten jest podawany zidentyfikowanej grupie docelowej z przestrzeganiem zaleceń dotyczących jego stosowania. Niezbędne jest przeprowadzenie badania profilu stosowania aprotyniny, zwłaszcza z uwagi na znaczenie prawidłowej krzepliwości krwi. CHMP uznał, że rejestr powinny prowadzić podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających aprotyninę. Prowadzenie rejestru będzie obowiązkowo dotyczyło stosowania produktu i będzie polegało na monitorowaniu profilu stosowania leku w krajach uczestniczących w badaniu oraz na rejestrowaniu zużycia leku. Informacje, które należy gromadzić to m.in. liczba pacjentów przyjmujących aprotyninę, wskazania do jej podawania, charakterystyka pacjenta i czynniki ryzyka oraz warunki stosowania aprotyniny łącznie z danymi dotyczącymi heparynizacji pacjentów przyjmujących lek. Podmioty odpowiedzialne mają przedstawić poprawiony protokół rejestru właściwym organom narodowym.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aprotyniny CHMP uznał, że istnieją wyraźne dowody na istnienie grupy pacjentów, u których skuteczność aprotyniny podawanej układowo wyraźnie przewyższa ryzyko. Zaproponowane wskazanie dotyczy stosowania profilaktycznego w celu zmniejszenia utraty krwi i potrzeby transfuzji u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia dużej utraty krwi, poddawanych zabiegowi izolowanego pomostowania sercowo-płucnego (tj. zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych, który nie jest połączony z innym zabiegiem sercowo-naczyniowym).

W rezultacie Komitet zatwierdził zniesienie zawieszenia dla aprotyniny, uznając stosunek korzyści do ryzyka za korzystny w następującym poprawionym wskazaniu do stosowania:

Aprotynina jest wskazana do stosowania profilaktycznego w celu zmniejszenia utraty krwi i potrzeby przetaczania krwi u osób dorosłych z wysokim ryzykiem dużej utraty krwi, poddawanych zabiegowi izolowanego pomostowania sercowo-płucnego (tzn. zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych, który nie jest połączony z innym zabiegiem sercowo-naczyniowym).

Aprotyninę należy stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka oraz wzięciu pod uwagę możliwości zastosowania innych leków (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Do opinii załączono stanowiska rozbieżne.

Uzgodniono treść komunikatu do fachowych pracowników służby zdrowia w celu dostarczenia lekarzom przepisującym lek informacji dotyczących tej oceny i aktualnych danych związanych z bezpieczeństwem aprotyniny.

Podstawy zniesienia zawieszenia i zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających aprotyninę wymienionych w Aneksie I

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą aprotyniny, kwasu aminokapronowego i kwasu traneksamowego (patrz Aneks I).
- Komitet rozpatrzył wszystkie dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, w tym dane dostępne z przeglądów literatury oraz stanowisko naukowej grupy doradczej.
- Komitet uznał, że dane z badań klinicznych z randomizacją i z badań obserwacyjnych popierają stosowanie aprotyniny w celu zmniejszenia częstości występowania masywnych krwawień, potrzeby przetaczania produktów krwi i konieczności reoperacji z powodu krwawienia.
- Na podstawie wszystkich dowodów dostępnych od czasu oceny aprotyniny w 2007 r., w tym nowej analizy danych z badania BART, dostrzeżonych głównych niedociągnięć badania, nowych badań obserwacyjnych i z uwzględnieniem porady naukowej grupy doradczej CHMP uznał, że dane uzyskane w ramach badania BART i informacje o zwiększonej umieralności związanej ze stosowaniem aprotyniny w porównaniu z EACA i TXA nie były wiarygodne. CHMP zauważył, że od czasu pierwszej oceny przeprowadzonej w 2007 r. pojawiło się wiele nowych danych, takich jak nowe badania obserwacyjne, ostateczne wyniki badania BART, a także, co istotniejsze, nowe analizy badania BART. Nowe dane umożliwiły zidentyfikowanie głównych niedociągnięć badania BART, co nie było możliwe wcześniej.
- Komitet uznał, że dostępne badania kliniczne z randomizacją oraz metaanaliza badań klinicznych (z wykluczeniem badania BART) nie dostarczają dowodów potwierdzających związek pomiędzy aprotyniną a umieralnością w okresie okołoperacyjnym. Z powodu wielu stwierdzonych uchybień metodologicznych na podstawie badania BART nie można wyciągnąć pewnych wniosków dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto wyniki badań obserwacyjnych są sprzeczne. Biorąc pod uwagę całość danych uważa się, że poprzednie sygnały o zwiększonej śmiertelności związanej ze stosowaniem aprotyniny można odrzucić, jeśli lek jest podawany zidentyfikowanej grupie docelowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia dużej utraty krwi, poddawanych zabiegowi izolowanego pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), z przestrzeganiem zaleceń dotyczących jego stosowania.
- CHMP uznał, że nie ma wyraźnych dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko umieralności, jeśli aprotynina jest stosowana u osób dorosłych z wysokim ryzykiem dużej utraty krwi poddawanych zabiegowi izolowanego pomostowania tętnic wieńcowych (CABG).
- Komitet uznał, że należy uaktualnić informację o produkcie w celu zagwarantowania, że informacje dla pracowników służby zdrowia i pacjentów będą aktualne. W informacji o produkcie należy zamieścić zalecenia dotyczące odpowiedniego monitorowania wpływu przeciwzakrzepowego heparyny podanej w czasie zabiegu CABG. Należy także zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z niewydolnością nerek oraz na możliwość występowania reakcji anafilaktycznych. Wszystkie te zagrożenia powinny zostać ujęte w planie zarządzania ryzykiem. Ponadto podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających aprotyninę muszą prowadzić rejestr w celu zebrania większej liczby informacji na temat profilu stosowania aprotyniny. Przewidziana jest ograniczona dystrybucja aprotyniny, która będzie dostępna tylko dla ośrodków przeprowadzających operacje serca z zastosowaniem pomostowania sercowo-płucnego i które zobowiążą się do uczestnictwa w prowadzeniu rejestru.

Dlatego CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla aprotyniny jest korzystny w normalnych warunkach stosowania pod warunkiem poprawienia wskazania w następujący sposób:

stosowanie profilaktyczne w celu zmniejszenia utraty krwi i potrzeby przetaczania krwi u osób dorosłych z wysokim ryzykiem dużej utraty krwi, poddawanych zabiegowi izolowanego pomostowania sercowo-płucnego (tzn. zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych, który nie jest połączony z innym zabiegiem sercowo-naczyniowym).

Aprotyninę należy stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka oraz wzięciu pod uwagę możliwości zastosowania innych leków (patrz punkt 4.4 i 5.1).

W związku z powyższym Komitet zalecił zniesienie zawieszenia i zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających aprotyninę wymienionych w Aneksie I, dla których zmiany w informacji o produkcie przedstawiono w Aneksie III do tej opinii.

Wnioski naukowe i podstawy do zniesienia zawieszenia oraz zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawiano w Aneksie II tej opinii.

Warunki dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego do wdrożenia przez państwa członkowskie przedstawiono w Aneksie IV tej opinii.