

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru ridicarea suspendării
și modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru
medicamente care conțin aprotinină prezentate de EMA**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice a sesizării cu privire la antifibrinolitice Medicamente care conțin aprotinină (a se vedea Anexa I)

Antifibrinoliticele (de exemplu, aprotinina, acidul aminocaproic și acidul tranexamic) sunt o clasă de agenți hemostatici utilizați pentru prevenirea pierderii excesive de sânge. Aprotinina, o polipeptidă naturală, este un inhibitor al enzimelor proteolitice. Are o acțiune largă asupra enzimelor proteolitice, cum ar fi plasmina, tripsina și kalicreina. Analogii de lizină, acidul epsilon-aminocaproic (EACA, denumit și acid aminocaproic) și acidul tranexamic (TXA), inhibă mai exact conversia plasminogenului în plasmină.

În martie 2010, Germania a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 pentru evaluarea beneficiilor și riscurilor medicamentelor antifibrinolitice aprotinină, acid aminocaproic și acid tranexamic, pentru toate indicațiile lor aprobate. Autorizațiile de punere pe piață pentru aprotinină au fost suspendate atunci când, la o revizuire anterioară din 2007, au fost formulate motive de îngrijorare cu privire la siguranța acestora. Rezultatele preliminare ale unui studiu clinic randomizat controlat, studiul „Conservarea sângelui utilizând antifibrinolitice: un studiu randomizat la pacienții supuși chirurgiei cardiace” (BART), au arătat că, deși utilizarea aprotininei a fost asociată cu o sângerare mai puțin severă decât la oricare dintre medicamentele cu care a fost comparată, s-a observat o creștere a mortalității din orice cauză la 30 de zile în rândul pacienților care primeau aprotinină comparativ cu pacienții care luau alte medicamente. Aceste motive de îngrijorare le-au repetat pe cele formulate de câteva studii observaționale publicate. Autorizațiile de punere pe piață pentru acidul aminocaproic și acidul tranexamic nu au fost afectate de revizuirea inițială din 2007.

În acordarea avizului, Comitetul a utilizat mai multe surse de informații, inclusiv datele disponibile din studii clinice, literatura de specialitate publicată, rapoarte spontane și alte date prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin aprotinină, acid aminocaproic sau acid tranexamic. O reuniune a grupului consultativ științific (GCS) al CHMP a avut loc în octombrie 2011, iar opiniile acestuia au fost luate în considerare de CHMP în cadrul acestei revizuiri.

CHMP a emis avize și concluzii separate pentru cele trei antifibrinolitice (aprotinina, acidul aminocaproic și acidul tranexamic). Prezentul document expune concluziile cu privire la aprotinină.

Aprotinina

Autorizațiile de punere pe piață pentru aprotinină au fost suspendate ca urmare a rezultatelor preliminare ale studiului BART din 2007 și a motivelor de îngrijorare formulate în ceea ce privește câteva studii observaționale.

Din acel moment au devenit disponibile rezultatele finale ale studiului BART împreună cu noua analiză importantă a datelor de studiu. A fost efectuată o revizuire cuprinzătoare și CHMP a concluzionat că rezultatele finale ale studiului BART au fost grav compromise de identificarea unei noi serii de deficiențe metodologice majore, care au fost considerate cruciale pentru validitatea și interpretarea rezultatelor. Printre deficiențe s-au numărat excluderea inexplicabilă a unor pacienți din analiză, diferențe subiacente ale caracteristicilor inițiale între grupurile de studiu care nu erau omogene în pofida randomizării, precum și nivelul aparent redus de heparinizare în grupul de tratament cu aprotinină care ar putea crește riscul de evenimente trombotice în acest grup.

Pe baza rezultatelor finale și a unor noi dovezi provenind din reanaliza datelor, care subliniază deficiențele studiului apărute după finalizarea studiului BART, CHMP consideră că aceste date nu sunt fiabile și nu pot fi luate în considerare în ceea ce privește riscurile cardiovasculare ale aprotininei. În ansamblu, CHMP a considerat că studiul BART nu a fost destinat determinării cu precizie a riscului de deces asociat cu aprotinina în relație cu acidul aminocaproic și acidul tranexamic și că rezultatele privind mortalitatea mai ridicată observate inițial la pacienții tratați cu aprotinină pot fi întâmplătoare. CHMP a arătat că după revizuirea inițială din 2007 au devenit disponibile mai multe date, în special rezultatele finale ale studiului și, mai important, noua analiză a studiului BART. Aceste date noi au făcut posibilă identificarea deficiențelor majore ale studiului BART, care nu fuseseră identificabile anterior.

CHMP a menționat că observațiile provenind din alte studii clinice randomizate și meta-analiza studiilor clinice randomizate (în cazul în care studiul BART este exclus) nu oferă dovezi ale asocierii aprotininei cu mortalitatea perioperatorie.

La revizuirea inițială din 2007 au fost formulate motive de îngrijorare pe baza observațiilor din trei studii observaționale. Rezultatele reanalizării a două dintre aceste studii nu au demonstrat o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între tratamentul cu aprotinină și infarctul miocardic și alte criterii finale de evaluare cardiovasculară; au fost ridicate întrebări din punct de vedere metodologic cu privire la al treilea studiu observațional unde, de asemenea, o analiză suplimentară nu a demonstrat o asociere semnificativă între aprotinină și mortalitatea intra-spitalicească după șapte zile. În prezent sunt disponibile noi studii observaționale, iar rezultatele acestora au arătat că aprotinina nu afectează mortalitatea intra-spitalicească, cu un studiu raportând un „beneficiu” cu privire la mortalitatea semnificativă statistic, în relație cu aprotinina comparativ cu acidul tranexamic, în rândul pacienților cu risc înalt care suferă intervenții chirurgicale cardiace. CHMP a reținut incertitudinile și a anunțat că interpretarea tuturor datelor disponibile provenind din studiile observaționale este limitată.

CHMP a considerat că eficacitatea aprotininei a fost demonstrată clar în cadrul unor studii randomizate prospective și în meta-analiza studiilor clinice care arată că aprotinina reduce incidența sângerării masive, reduce necesitatea transfuziei de produse sanguine și reduce necesitatea unei intervenții chirurgicale suplimentare pentru oprirea sângerării la pacienții care suferă intervenții chirurgicale cardiace ce necesită bypass cardiopulmonar (CBP).

Aprotinina a fost deja indicată pentru utilizare profilactică în vederea reducerii pierderii de sânge perioperatorii și a necesității transfuziei de sânge la pacienții supuși unui CBP în cursul bypassului cu grefă al unei artere coronariene, care au prezentat risc crescut de pierdere de sânge și de transfuzie de sânge. Sunt disponibile suficiente dovezi privind eficacitatea la acest grup de pacienți. Totuși, noile date disponibile în prezent au arătat că indicația și alte puncte din informațiile referitoare la produs au trebuit modificate pentru a ține cont de riscurile cunoscute și de incertitudinile asociate cu aceste riscuri. Produsul a fost utilizat în afara indicației, fiind realizată o serie de studii în care au fost observate riscurile la o populație mai mare de pacienți. CHMP a considerat că trebuie inclusă o clarificare în formularea indicației pentru a reflecta faptul că produsul trebuie utilizat la pacienții supuși unei CBP în cursul intervenției chirurgicale „OBAC izolată”, deoarece eficacitatea și siguranța aprotininei în intervențiile chirurgicale extinse nu au fost suficient caracterizate. În plus, aprotinina trebuie utilizată numai la pacienți adulți (nu sunt disponibile date la copii) care prezintă „risc ridicat” de pierdere majoră de sânge. Nu există indicii că eficacitatea ar varia în funcție de vârstă sau că modelul de siguranță al aprotininei ar fi diferit la pacienții vârstnici în comparație cu toți ceilalți pacienți incluși în studiu.

S-a efectuat o revizuire a informațiilor privind produsul pentru a specifica populația țintă stabilă și pentru a actualiza partea clinică a informațiilor privind produsul, în vederea garantării faptului că informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți sunt actualizate. În timpul acestei revizuirii a fost luată în considerare revizuirea calității șabloanelor documentelor.

CHMP a considerat că, în general, datele furnizate descriu riscurile asociate cu monitorizarea neadecvată a efectului anticoagulant al heparinei administrate în procedura OBAC. Alte motive de îngrijorare notabile privind siguranța includ riscul identificat de afectare renală temporară, care este un efect nefavorabil bine descris al tratamentului cu aprotinină. Este important ca acest aspect să fie luat în considerare atunci când sunt tratați pacienți cu o afecțiune preexistentă cunoscută și pacienți cu medicație concomitentă care poate afecta funcția renală. Reacțiile anafilactice sunt un alt efect advers bine cunoscut, care apare în principal după tratamentul repetat. În cazul tratamentului repetat, medicii trebuie să fie conștienți de risc și să trateze pacienții în mod adecvat. CHMP a considerat că toate aceste riscuri, împreună cu incertitudinile privind constatările provenite din studii clinice și studii observaționale referitoare la mortalitate, trebuie să se reflecte în mod corespunzător prin atenționări și recomandări în informațiile privind produsul și să fie incluse în planul de management al riscului.

Au fost luate în considerare toate riscurile asociate aprotininei cunoscute în prezent. Nu există dovezi privind o asociere între aprotinină și mortalitatea perioperatorie din studiile clinice randomizate, atunci când studiul BART este exclus. Studiile observaționale au furnizat rezultate contradictorii cu privire la mortalitate așa cum s-a discutat mai sus. Se consideră că reducerea sângerării masive, a necesității de transfuzie și a riscului unei intervenții chirurgicale suplimentare impuse de sângerare reprezintă efecte importante, semnificative din punct de vedere clinic ale aprotininei, iar atunci când a analizat datele generale privind riscurile cunoscute, CHMP a considerat că raportul este clar pozitiv la populația de pacienți identificată. Intervenția chirurgicală suplimentară impusă de sângerare comportă un risc sporit de creștere a morbidității, fapt ce a fost evidențiat, de asemenea, de către un grup de experți externi consultat de CHMP. Se consideră că reducerea necesității intervenției chirurgicale suplimentare după bypassul cu grefă al unei artere coronariene (OBAC) demonstrată pentru aprotinină reprezintă un beneficiu cu relevanță clinică importantă. Prin urmare, ținând cont de totalitatea datelor, s-a determinat că semnalul anterior

privind o mortalitate ridicată asociată utilizării aprotininei este combătut, cu condiția ca aprotinina să fie administrată populației țintă identificate și ca recomandările privind utilizarea acesteia să fie respectate. În acest sens, este necesar un studiu privind profilul de utilizare al aprotininei, în special ținând cont de importanța anticoagulării adecvate. CHMP a considerat că DAPP pentru medicamentele care conțin aprotinină afectate de această analiză trebuie să instituie un registru. Registrul, care va fi obligatoriu pentru utilizarea produsului, va monitoriza tiparul de utilizare în țările participante și va înregistra informații privind utilizarea. Printre informațiile care urmează a fi colectate sunt numărul de pacienți cărora li se administrează aprotinină, indicația privind administrarea, caracteristicile și factorii de risc ai pacientului și condițiile de utilizare, inclusiv date privind heparinizarea pacienților tratați cu aprotinină. DAPP vor transmite autorităților naționale competente un protocol revizuit al registrului.

Luând în considerare toate datele disponibile cu privire la eficacitatea și siguranța aprotininei, CHMP a considerat că există dovezi clare cu privire la o populație de pacienți la care eficacitatea aprotininei sistemice depășește cu certitudine riscurile asociate acesteia. Indicația propusă este pentru uz profilactic în vederea reducerii pierderii de sânge și a transfuziei sanguine la pacienții adulți care prezintă risc ridicat de pierdere majoră de sânge când sunt supuși operației de bypass cardiopulmonar izolat cu grefă (de exemplu, operație de bypass cu grefă al arterei coronariene care nu este combinată cu alte intervenții chirurgicale cardiovasculare).

Drept urmare, comitetul a fost de acord cu ridicarea suspendării pentru aprotinină, raportul beneficiu-risc fiind considerat pozitiv pentru următoarea indicație revizuită a aprotininei:

Aprotinina este indicată pentru uz profilactic în vederea reducerii pierderii de sânge și a transfuziei sanguine la pacienții adulți care prezintă risc ridicat de pierdere majoră de sânge când sunt supuși operației de bypass cardiopulmonar izolat cu grefă (de exemplu, operație de bypass cu grefă al arterei coronariene care nu este combinată cu alte intervenții chirurgicale cardiovasculare).

Aprotinina trebuie utilizată doar după analizarea atentă a beneficiilor și riscurilor și luarea în considerare a faptului că sunt disponibile tratamente alternative (a se vedea punctele 4.4 și 5.1).

Pozițiile divergente sunt anexate avizului.

S-a convenit asupra unei comunicări directe cu profesioniștii din domeniul sănătății pentru a furniza medicilor care prescriu aceste produse informații despre revizuirea și actualizarea informațiilor referitoare la siguranță pentru aprotinină.

Motive pentru ridicarea suspendării și modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin aprotinină enumerate în Anexa I

întrucât:

- Comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pentru aprotinină, acid aminocaproic și acid tranexamic (a se vedea Anexa I).
- Comitetul a analizat toate datele furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în scris și în explicația verbală, inclusiv datele disponibile provenite din evaluări în literatura de specialitate și rezultatul unui grup consultativ științific.
- Comitetul a concluzionat că dovezile provenite din studii clinice randomizate și studii observaționale justifică utilizarea aprotininei pentru reducerea incidenței sângerării masive, a necesității transfuziei de produse sanguine și a necesității unei intervenții chirurgicale suplimentare pentru oprirea sângerării.
- CHMP a concluzionat că datele din studiul BART și semnalarea unei mortalități crescute asociată cu aprotinina comparativ cu acidul aminocaproic și acidul tranexamic nu au fost considerate fiabile, pe baza tuturor dovezilor disponibile în prezent, obținute după revizuirea referitoare la aprotinină efectuată în 2007, care includ mai multe studii observaționale recente, noile analize ale datelor provenind din studiul BART și deficiențele majore identificate ale studiului și prin luarea în considerare a recomandărilor grupului consultativ științific (GCS). CHMP a arătat că după revizuirea inițială din 2007, au devenit disponibile mai multe date, cum ar fi noi studii observaționale, rezultatele finale ale studiului BART și, mai important, noile analize ale studiului BART. Aceste date noi au făcut posibilă identificarea în prezent a deficiențelor majore ale studiului BART, care nu fuseseră identificabile anterior.
- CHMP a considerat că studiul clinic randomizat disponibil și meta-analiza studiilor clinice (în cazul în care studiul BART este exclus) nu furnizează dovezi ale unei asocieri între aprotinină și mortalitatea perioperatorie. Studiul BART nu poate conduce la nicio concluzie fermă cu privire la riscurile cardiovasculare, ca urmare a câtorva chestiuni metodologice grave identificate. În plus, rezultatele provenind din studii observaționale sunt contradictorii. Ținând cont de totalitatea datelor, s-a determinat că semnalul anterior privind o mortalitate ridicată asociată utilizării aprotininei trebuie combătut, cu condiția ca medicamentul să fie administrat populației țintă identificate formată din pacienți adulți cu risc crescut de pierdere masivă de sânge care sunt supuși operației de bypass cu grefă al unei artere coronariene (OBAC) și ca recomandările privind utilizarea acestuia să fie respectate.
- Comitetul a considerat că informațiile privind produsul trebuie actualizate în vederea garantării faptului că informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți sunt actualizate. Recomandările cu privire la monitorizarea adecvată a efectului anticoagulant al heparinei administrate în procedura OBAC trebuie să se reflecte în informațiile privind produsul. De asemenea, se va acorda o atenție deosebită pacienților cu afecțiuni renale și posibilei apariții a reacțiilor anafilactice. Toate riscurile trebuie să fie incluse în planul de management al riscului. În plus, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin aprotinină trebuie să țină un registru în vederea colectării de informații suplimentare despre profilul utilizării de aprotinină. Se are în vedere distribuția limitată a aprotininei, medicamentul urmând a fi disponibil numai pentru centrele care realizează intervenții chirurgicale cardiace de bypass cardiopulmonar și care se angajează să participe la registru.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru aprotinină este pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva revizuirii indicației după cum urmează:

uz profilactic în vederea reducerii pierderii de sânge și a transfuziei sanguine la pacienții adulți care prezintă risc ridicat de pierdere majoră de sânge când sunt supuși operației de bypass cardiopulmonar izolat cu grefă (de exemplu, operație de bypass cu grefă al arterei coronariene care nu este combinată cu alte intervenții chirurgicale cardiovasculare).
Aprotinina trebuie utilizată doar după analizarea atentă a beneficiilor și riscurilor și luarea în considerare a faptului că sunt disponibile tratamente alternative (a se vedea punctele 4.4 și 5.1).

Pe baza celor de mai sus, comitetul a recomandat ridicarea suspendării și modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin aprotinină, menționate în Anexa I, pentru care modificările informațiilor privind produsul sunt prezentate în Anexa III din avis.

Concluziile științifice și motivele pentru ridicarea suspendării și modificarea autorizației de punere pe piață sunt prezentate în Anexa II din avis.

Condițiile cu privire la utilizarea sigură și eficace a medicamentului, care urmează să fie aplicate de statele membre, sunt prezentate în Anexa IV din aviz.