

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zrušenie pozastavenia
a zmien a doplnení v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky
obsahujúce aprotinín, predložené agentúrou EMA**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia konania týkajúceho sa antifibrinolytík Lieky obsahujúce aprotinín (pozri prílohu I)

Antifibrinolytiká (napr. aprotinín, kyselina aminokaprónová a kyselina tranexámová) tvoria skupinu hemostatík, ktoré sa používajú na prevenciu nadmernej straty krvi. Aprotinín, prirodzene sa vyskytujúci polypeptid, je inhibítor proteolytických enzýmov. Má širokospektrálny účinok na proteolytické enzýmy, ako je plazmín, trypsín a kalikreín. Analógy lyzínu, kyselina epsilon-aminokaprónová (EACA, známa tiež ako kyselina aminokaprónová) a kyselina tranexámová (TXA) konkrétnejšie inhibujú premenu plazminogénu na plazmín.

Nemecko začalo v marci 2010 konanie podľa článku 31 na vyhodnotenie prínosov a rizík antifibrinolytík, aprotinínu, kyseliny aminokaprónovej a tranexámvej vo všetkých schválených indikáciách. Povolenia na uvedenie na trh pre aprotinín boli pozastavené, keď boli na základe predchádzajúceho prieskumu z roku 2007 vznesené výhrady týkajúce sa bezpečnosti lieku. Predbežnými výsledkami jedného randomizovaného kontrolovaného klinického skúšania s názvom Konzervovanie krvi pomocou antifibrinolytík: randomizovaná skúška zahŕňajúca pacientov po operácii srdca (štúdia BART) sa preukázalo, že hoci je použitie aprotinínu spojené s menej závažným krvácaním v porovnaní s porovnávacími liekmi, v prípade pacientov užívajúcich aprotinín sa pozorovalo zvýšenie mortality do 30 dní z akejkoľvek príčiny v porovnaní s pacientmi užívajúcimi iné lieky. Tieto výhrady potvrdilo niekoľko publikovaných pozorovacích štúdií. Na povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kyseliny aminokaprónovú a tranexámovú nemal prvý prieskum z roku 2007 žiadny vplyv.

Niektoré zdroje údajov informovali o stanovisku výboru vrátane dostupných údajov z klinických štúdií, publikovanej literatúry, spontánnych hlásení a ďalších údajov, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh (MAH) pre lieky obsahujúce aprotinín, kyselinu aminokaprónovú alebo tranexámovú. V októbri 2011 sa konalo zasadnutie vedeckej poradnej skupiny (SAG) Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP) a výbor CHMP zohľadnil názory tejto skupiny vo svojom hodnotení.

Výbor CHMP vydal osobitné stanoviská a závery pre tri antifibrinolytiká (aprotinín, kyselinu aminokaprónovú a tranexámovú). Tento dokument predstavuje závery o aprotiníne.

Aprotinín

Povolenie na uvedenie aprotinínu na trh bolo pozastavené z dôvodu predbežných výsledkov štúdie BART z roku 2007, ako aj výhrad voči niektorým pozorovacím štúdiám. Konečné výsledky štúdie BART už boli sprístupnené spolu s novou dôležitou analýzou údajov štúdie. Uskutočnilo sa komplexné preskúmanie a výbor CHMP dospel k záveru, že konečné výsledky štúdie BART sú závažne ohrozené viacerými novozistenými významnými metodologickými nedostatkami, ktoré sa pre platnosť a výklad výsledkov považovali za kľúčové. Medzi tieto nedostatky patrilo nevysvetlené vylúčenie pacientov z analýzy, základné rozdiely vo východiskových charakteristikách medzi skúšanými skupinami, ktoré neboli homogénne napriek randomizácii a zjavne znížená úroveň heparinizácie v skupine užívajúcej aprotinín, čo by mohlo zvýšiť riziko trombogénnych udalostí v tejto skupine.

Výbor CHMP na základe konečných výsledkov a nových dôkazov z opätovnej analýzy údajov poukazujúcich na nedostatky štúdie, ktoré sa objavili po dokončení štúdie BART, usudzuje, že tieto údaje nie sú spoľahlivé a nemôžu sa posudzovať v súvislosti s kardiovaskulárnymi rizikami aprotinínu. Výbor CHMP celkovo usúdil, že štúdia BART nebola navrhnutá tak, aby sa ňou spoľahlivo určilo riziko úmrtia spojeného s aprotinínom v súvislosti s kyselinami aminokaprónovou alebo tranexámovou a výsledky vyššej mortality, ktoré sa na začiatku pozorovali v prípade pacientov liečených aprotinínom, môžu byť náhodné. Výbor CHMP poznamenal, že od pôvodného preskúmania v roku 2007 boli sprístupnené ďalšie údaje, najmä výsledky záverečnej štúdie, a čo je dôležitejšie, aj nová analýza zo štúdie BART. Tieto nové údaje teraz umožnili identifikovať hlavné, predtým nezistiteľné nedostatky štúdie BART.

Výbor CHMP poznamenal, že zo zistení z iných randomizovaných klinických skúšaní a meta-analýzy randomizovaných klinických skúšaní (okrem štúdie BART) nevyplýva dôkaz o súvislosti medzi aprotinínom a mortalitou v období pred operáciou a po nej.

V pôvodnom preskúmaní z roku 2007 boli vznesené výhrady na základe zistení troch pozorovacích štúdií. Na základe výsledkov opätovnej analýzy dvoch z týchto štúdií sa nepreukázala štatisticky významná súvislosť medzi liečbou aprotinínom a infarktom myokardu a ďalšími kardiovaskulárnymi parametrami; boli vznesené metodologické otázky týkajúce sa tretej pozorovacej štúdie, pričom ani doplňujúcou analýzou sa nepreukázala významná súvislosť medzi aprotinínom a sedemdnňovou mortalitou počas hospitalizácie. V súčasnosti sú dostupné nové pozorovacie štúdie a z výsledkov vyplýva, že aprotinín nemal vplyv na mortalitu počas hospitalizácie, pričom v jednej štúdii sa poukázalo na štatisticky významný „prínos“ mortality pre aprotinín v prípade vysokorizikových pacientov s operáciou srdca v porovnaní s kyselinou tranexámovou. Výbor CHMP vzal na vedomie nejasnosti a odporučil obmedziť výklad všetkých dostupných údajov získaných z pozorovacích štúdií. Výbor CHMP usúdil, že účinnosť aprotinínu bola zreteľne preukázaná v perspektívnych randomizovaných skúškach a meta-analýze klinických skúšaní, ktorými sa dokázalo, že aprotinín znižuje výskyt masívneho krvácania, znižuje potrebu transfúzie krvných produktov a znižuje potrebu opakovania operačného zákroku z dôvodu krvácania v prípade pacientov s operáciou srdca, ktorí potrebujú kardiopulmonálnu operáciu na zavedenie by-passu (CPB).

Aprotinín už bol indikovaný na profylaktické použitie na zníženie straty krvi pred operáciou a po operácii a potrebu krvnej transfúzie v prípade pacientov so zvýšeným rizikom straty krvi a krvnej transfúzie, ktorí podstupujú operáciu na zavedenie by-passu (CPB) počas operácie na zavedenie by-passu koronárnej artérie (CABG). K dispozícii je dostatočný dôkaz o účinnosti v tejto skupine pacientov. Nové údaje, ktoré sú dosiaľ dostupné, však preukázali, že indikácia a ďalšie časti informácie o produkte vyžadujú zmenu, aby sa zohľadnili známe riziká a nejasnosti spojené s takýmito rizikami. Produkt sa nepoužíval v rámci svojej indikácie a niektoré skúšania, v ktorých sa pozorovali riziká, zahŕňali širšiu skupinu pacientov. Výbor CHMP usúdil, že v znení indikácie má byť uvedené vysvetlenie, že produkt sa má používať v prípade pacientov podstupujúcich operáciu na zavedenie by-passu počas „samostatnej operácie na zavedenie by-passu koronárnej artérie“, keďže účinnosť a bezpečnosť aprotinínu neboli pri rozsiahlejšej operácii dostatočne charakterizované. Okrem toho, aprotinín sa má používať iba v prípade dospelých pacientov (údaje o deťoch nie sú k dispozícii) s „vysokým rizikom“ závažnej straty krvi. Nič nenaznačuje, že účinnosť by sa mala meniť v závislosti od veku alebo že vzorec bezpečnosti aprotinínu v prípade starších pacientov by mal byť iný ako v prípade iných skupín pacientov štúdie.

Uskutočnilo sa preskúmanie informácie o výrobku na určenie schválenej cieľovej skupiny pacientov a na aktualizáciu klinickej časti informácie o výrobku, aby sa zabezpečilo, že informácia pre zdravotníckych odborníkov a pacientov je aktuálna. Počas tohto skúmania sa zohľadnili aj šablóny posudzovania kvality dokumentov.

Výbor CHMP usúdil, že predloženými údajmi sa celkovo preukazujú riziká spojené s nedostatočným sledovaním antikoagulačného účinku heparínu podávaného pri postupe zavedenia by-passu koronárnej artérie. K ďalším významným výhradám týkajúcim sa bezpečnosti patrí zistené riziko dočasného poškodenia funkcie obličiek, čo je náležité charakterizovaný nepriaznivý účinok liečby aprotinínom. To sa musí vziať do úvahy pri liečbe pacientov so známym existujúcim poškodením funkcie obličiek a v prípade pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré môžu mať vplyv na funkciu obličiek. K ďalším dobre známym nežiaducim účinkom, ktoré sa vyskytujú najmä po opakovanej liečbe, patria anafylaktické reakcie. Pri opakovanej liečbe musia byť lekári o tomto riziku informovaní a musia primerane kontrolovať svojich pacientov. Výbor CHMP usúdil, že všetky tieto riziká, ako aj nejasnosti týkajúce sa zistení z klinických skúšaní a pozorovacích štúdií zameraných na mortalitu sa musia náležite odzrkadliť v upozorneniach a odporúčaniach v informácii o výrobku a musia byť zachytené v pláne riadenia rizík.

Posudzovali sa všetky dosiaľ známe riziká aprotinínu. Pri vylúčení štúdie BART nie je k dispozícii žiadny dôkaz z randomizovaných klinických skúšaní týkajúci sa súvislosti medzi aprotinínom a mortalitou pred operáciou a po operácii. Ako už bolo uvedené, pozorovacie štúdie poskytli protirečivé výsledky týkajúce sa mortality. Zníženie masívneho krvácania, potreba transfúzie a riziko opätovnej operácie v dôsledku krvácania sa považujú za klinicky dôležité účinky aprotinínu a výbor CHMP po zohľadnení celkových údajov o známych rizikách usúdil, že rovnováha v identifikovanej skupine pacientov je zreteľne pozitívna. Opätovná operácia v dôsledku krvácania prináša vysoké riziko zvýšenej morbidita, čo zdôraznila aj skupina externých expertov pri konzultácii s výborom CHMP. Zníženie potreby opätovnej operácie po zavedení by-passu koronárnej artérie (CABG) pri použití aprotinínu sa považuje za prínos s veľkým klinickým významom. Na základe zohľadnenia celkových údajov sa preto usudzuje, že predchádzajúci signál zvýšenej mortality spojený s používaním aprotinínu sa vyvráti za predpokladu, že aprotinín sa podáva identifikovanej cieľovej skupine pacientov a že sa dodržia odporúčania týkajúce sa jeho použitia. V tejto súvislosti je potrebná štúdia o profile používania aprotinínu, najmä vzhľadom na dôležitosť adekvátnej antikoagulácie. Výbor CHMP usúdil, že držiteľia povolenia na uvedenie na trh

pre lieky obsahujúce aprotinín, ktorých sa toto skúmanie týka, by mali viesť register. Tento register, ktorý bude povinný pre použitie produktu, bude sledovať vzorec používania v zúčastnených krajinách a zaznamenávať informácie o používaní. K informáciám, ktoré sa musia zhromaždiť, patrí počet pacientov, ktorí užívajú aprotinín, indikácia na podávanie, charakteristiky pacientov, rizikové faktory a podmienky použitia vrátane údajov o heparinizácii pacientov liečených aprotinínom. Držitelia povolenia na uvedenie na trh predložia príslušným vnútroštátnym orgánom revidovaný protokol pre register.

Výbor zohľadnil všetky dosiaľ dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti aprotinínu a usúdil, že existuje zjavný dôkaz o skupine pacientov, v ktorej účinnosť systémového aprotinínu zreteľne prevyšuje jeho riziká. Navrhnutou indikáciou je profylaktické použitie na zníženie straty krvi a krvnej transfúzie v prípade dospelých pacientov s vysokým rizikom závažnej straty krvi, ktorí podstupujú samostatnú operáciu na zavedenie kardiopulmonálneho by-passu (t. j. operácia na zavedenie by-passu koronárnej artérie, ktorá nie je kombinovaná s inou kardiovaskulárnou operáciou).

Výbor preto schválil zrušiť pozastavenie povolenia aprotinínu a pomer prínosu a rizík považoval za pozitívny v tejto revidovanej indikácii pre aprotinín:

Aprotinín je indikovaný na profylaktické použitie na zníženie straty krvi a na zníženie objemu krvnej transfúzie v prípade dospelých pacientov, pri ktorých existuje vysoké riziko závažnej straty krvi a ktorí podstupujú samostatnú kardiopulmonálnu operáciu na zavedenie by-passu (t. j. operácia na zavedenie by-passu koronárnej artérie, ktorá nie je spojená s inou kardiovaskulárnou operáciou).

Aprotinín sa smie používať len po dôkladnom zvážení prínosov a rizík a na základe úvahy o dostupnosti alternatívnej liečby (pozri časť 4.4 a 5.1).

K stanovisku sú priložené rôzne pozície.

Schválilo sa vykonanie priamej komunikácie so zdravotníckymi odborníkmi (DHPC) na poskytnutie informácií o prieskume a aktualizovaných informácií o bezpečnosti aprotinínu pre lekárov predpisujúcich liek.

Odôvodnenie zrušenia pozastavenia a zmien a doplnení v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce aprotinín uvedené v prílohe I

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre aprotinín, kyselinu aminokaprónovú a kyselinu tranexámovú (pozri prílohu I),
- výbor vzal do úvahy všetky údaje, ktoré predložili držitelia povolení na uvedenie lieku na trh písomne a pri ústnom vysvetlení, vrátane údajov dostupných z prehľadov literatúry a výsledku vedeckej poradnej skupiny,
- výbor dospel k záveru, že dôkazy z randomizovaných klinických skúšaní a pozorovacích štúdií podporujú použitie aprotinínu na zníženie výskytu masívneho krvácania, potreby transfúzie krvných produktov a potreby opakovania operácie v dôsledku krvácania,
- výbor CHMP usúdil, že údaje BART a signál zvýšenej mortality spojenej s aprotinínom v porovnaní s kyselinou aminokaprónovou a tranexámovou sa nepovažujú za spoľahlivé na základe úplnosti dôkazov, ktoré sú dostupné od preskúmania aprotinínu z roku 2007 vrátane najnovších pozorovacích štúdií, nových analýz údajov štúdie BART a zistených hlavných nedostatkov štúdie, ako aj so zreteľom na názor vedeckej poradnej skupiny. Výbor CHMP poznamenal, že od pôvodného preskúmania v roku 2007 bolo sprístupnených viac údajov, napríklad nové pozorovacie štúdie, výsledky záverečnej štúdie BART, a čo je dôležitejšie, aj nové analýzy zo štúdie BART. Prostredníctvom týchto nových údajov bolo možné určiť hlavné nedostatky štúdie BART, ktoré predtým nebolo možné zistiť,

výbor usúdil, že dostupné randomizované klinické skúšanie a meta-analýza klinických skúšaní (okrem štúdie BART) neposkytujú dôkaz o súvislosti medzi aprotinínom a mortalitou pred operáciou a po operácii. Na základe štúdie BART sa nedajú vyvodiť jasné závery o kardiovaskulárnych rizikách v dôsledku zistených metodologických nedostatkov. Okrem toho, výsledky z pozorovacích štúdií si protirečia,

- vzhľadom na celkové údaje sa usudzuje, že predchádzajúci signál zvýšenej mortality spojený s používaním aprotinínu sa vyvráti za predpokladu, že liek sa podáva identifikovanej cieľovej skupine dospelých pacientov s vysokým rizikom závažnej straty krvi, ktorí podstupujú samostatnú operáciu na zavedenie by-passu koronárnej artérie (CABG), a že sa dodržia odporúčania týkajúce sa jeho použitia,
- výbor usúdil, že informácia o lieku by sa mala aktualizovať s cieľom zabezpečiť, aby boli informácie pre zdravotníckych odborníkov a pacientov aktuálne. Odporúčania týkajúce sa primeraného monitorovania antikoagulačného účinku heparínu podávaného pri postupe na zavedenie by-passu koronárnej artérie sa musia odzrkadľovať v informácii o výrobku. Mimoriadna pozornosť sa musí venovať aj pacientom s poškodením funkcie obličiek a možnému výskytu anafylaktických reakcií. Všetky riziká musia byť zachytené v pláne riadenia rizík. Držitelia povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce aprotinín musia viesť tiež register na získanie viacerých informácií o profile používania aprotinínu. Očakáva sa obmedzená distribúcia aprotinínu: aprotinín má byť dostupný iba pre centrá, v ktorých sa vykonáva operácia srdca na zavedenie kardiopulmonálneho by-passu a ktoré sa zaviazali k účasti v registri.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizík aprotinínu je pozitívny za normálnych podmienok používania a podlieha tejto revízii indikácie:

profylaktické použitie na zníženie straty krvi a na zníženie objemu krvnej transfúzie v prípade dospelých pacientov, u ktorých existuje vysoké riziko závažnej straty krvi a ktorí podstupujú samostatnú kardiopulmonálnu operáciu na zavedenie by-passu (t. j. operácia na zavedenie by-passu koronárnej artérie, ktorá nie je spojená s inou kardiovaskulárnou operáciou). Aprotinín sa smie používať len po dôkladnom zvážení prínosov a rizík a na základe úvahy o dostupnosti alternatívnej liečby (pozri časť 4.4 a 5.1).

Na základe uvedených skutočností výbor odporučil zrušiť pozastavenie a zmeny a doplnenia v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce aprotinín uvedené v prílohe I, pričom zmeny a doplnenia v informácii o lieku sa uvádzajú v prílohe III k tomuto stanovisku.

Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia pozastavenia a zmien a doplnení v povolení na uvedenie lieku na trh sú uvedené v prílohe II k tomuto stanovisku.

Podmienky bezpečného a účinného používania lieku, ktoré majú zaviesť členské štáty, sú uvedené v prílohe IV k tomuto stanovisku.