

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser, skäl till återkallande av det tillfälliga upphävandet och ändring av godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande aprotinin

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av hänskjutningsförfarandet för antifibrinolytiska läkemedel Läkemedel som innehåller aprotinin (se bilaga I)

Antifibrinolytiska läkemedel (t.ex. aprotinin, aminokapronsyra och tranexamsyra) är en hemostatisk klass av läkemedel som används för att förhindra kraftig blodförlust. Aprotinin, som är en naturligt förekommande polypeptid, hämmar proteolytiska enzym. Det har en bred effekt på proteolytiska enzym såsom plasmin, trypsin och kallikrein. Lysinanalogen epsilon-aminokapronsyra (EACA, eller aminokapronsyra) och tranexamsyra (TXA) hämmar mer specifikt omvandlingen av plasminogen till plasmin.

I mars 2010 inledde Tyskland ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 för att bedöma nyttan och riskerna med de antifibrinolytiska läkemedlen aprotinin, EACA och TXA vid alla deras godkända indikationer. Godkännandena för försäljning av aprotinin upphävdes tillfälligt när farhågor uttrycktes över dess säkerhet i en tidigare granskning år 2007. De preliminära resultaten av en randomiserad kontrollerad klinisk prövning, "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART-studien) hade visat att användningen av aprotinin visserligen var förknippad med en mindre allvarlig blödning än något av jämförelseläkemedlen, men att en ökning hade setts av 30 dagars totaldödlighet bland patienter som fick aprotinin jämfört med patienter som fick andra läkemedel. Dessa farhågor speglade dem i vissa publicerade observationsstudier. Godkännandena för försäljning av EACA och TXA påverkades inte av den första granskningen från 2007.

Flera uppgiftskällor låg bakom kommitténs yttrande, däribland tillgängliga data från kliniska studier, den publicerade litteraturen, spontana rapporter och andra data som lämnats in av innehavare av godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller aprotinin, EACA eller TXA. CHMP:s vetenskapliga rådgivande grupp (SAG) höll ett möte i oktober 2011 och CHMP tog hänsyn till dess synpunkter inom ramen för denna granskning.

Separata yttranden och slutsatser utfärdades av CHMP för de tre antifibrinolytiska läkemedlen (aprotinin, EACA och TXA). Detta dokument innehåller slutsatserna om aprotinin.

Aprotinin

Godkännandena för försäljning av aprotinin upphävdes efter de preliminära resultaten från BART-studien 2007 och farhågor uttrycktes i samband med vissa observationsstudier. Sedan dess har slutresultaten av BART-studien blivit tillgängliga, tillsammans med betydelsefull ny analys av studiedata. CHMP fann efter en grundlig granskning att resultaten från den slutliga BART-studien allvarligt äventyrades av flera nyligen konstaterade allvarliga metodologiska brister, som ansågs avgörande för giltigheten och tolkningen av resultaten. Bristerna var bland annat oförklarad uteslutning av patienter från analys, bakomliggande skillnader i baslinjeegenskaper mellan studiegrupperna som inte var homogena trots randomisering, samt den uppenbarligen reducerade hepariniseringsnivån i aprotininarmen som skulle öka risken för trombogena händelser i denna grupp.

Utifrån slutresultaten och nya rön från den förnyade analys av data som avslöjade de brister i BART-studien som framkom efter att studien avslutats anser CHMP att dessa data inte är tillförlitliga och inte kan beaktas när det gäller de kardiovaskulära riskerna av aprotinin. CHMP:s övergripande slutsats var att BART-studiens design gjorde det omöjligt att på ett tillförlitligt sätt fastställa vilken dödlighetsrisk som är förknippad med aprotinin jämfört med EACA eller TXA och att de initialt observerade resultaten av högre dödlighet för aprotininbehandlade patienter kanske beror på slumpen. CHMP noterade att fler data har blivit tillgängliga efter den ursprungliga granskningen 2007, bland annat slutresultaten från studien, och, ännu viktigare, ny analys av BART-studien. Dessa nya data har nu gjort det möjligt att identifiera allvarliga brister i BART-studien som inte identifierats tidigare.

CHMP noterade att fynden från andra randomiserade kliniska prövningar och metaanalys av randomiserade kliniska prövningar (när BART-studien utesluts) inte ger bevis för något samband mellan aprotinin och perioperativ dödlighet.

Vid den ursprungliga granskningen 2007 hade även betänkligheter tagits upp som rörde fynden från tre observationsstudier. Resultaten av förnyad analys av två av dessa studier visade inte ett statistiskt

signifikant samband mellan aprotininbehandling och hjärtinfarkt, och andra kardiovaskulära effektmått. Metodologiska frågor togs upp avseende en tredje observationsstudie där inte heller en kompletterande analys visade ett signifikant samband mellan aprotinin och sjukdagarsdödlighet hos sjukhuspatienter. Nya observationsstudier finns nu tillgängliga, och enligt resultaten påverkar aprotinin inte dödligheten hos sjukhuspatienter. En studie visade en statistiskt signifikant "dödlighetsfördel" för aprotinin hos högriskpatienter som genomgår hjärtoperationer, jämfört med TXA. CHMP noterade osäkerheten och rekommenderade att tolkningen av alla tillgängliga data från observationsstudier begränsas.

CHMP ansåg att aprotinins effekt har visats klart i prospektiva randomiserade studier och metaanalys av kliniska prövningar som visar att aprotinin minskar incidensen av kraftig blödning, minskar behovet av transfusion med blodprodukter och minskar behovet av omoperation till följd av blödning hos patienter som genomgår hjärtoperationer som kräver kardiopulmonär bypass.

Aprotinin var redan indicerat som profylaktisk användning för att minska perioperativ blodförlust och behov av blodtransfusion hos patienter under kardiopulmonär bypass i samband med kranskärlsoperation eller koronar bypassoperation som löper ökad risk för blodförlust och blodtransfusion. Tillräckliga fynd av effekt i denna patientpopulation finns tillgängliga. De nya tillgängliga uppgifterna visade dock att indikationen, och andra avsnitt av produktinformationen, behövde ändras för att ta vederbörlig hänsyn till kända risker och osäkerheten förknippad med sådana risker. Produkten har använts utanför denna indikation, med flera prövningar där risker observerades utförda i en bredare patientpopulation. CHMP fann att ett klagande bör ingå i indikationens lydelse för att spegla att produkten ska användas hos patienter som genomgår kardiopulmonär bypass i samband med "isolerad kranskärlsoperation eller koronar bypassoperation", eftersom aprotinins effekt och säkerhet vid mer omfattande kirurgiska ingrepp inte har beskrivits tillräckligt väl. Dessutom ska aprotinin bara användas hos vuxna patienter (inga data från barn är tillgängliga) som löper "hög risk" för svår blodförlust. Det finns inga tecken på att effekten skulle variera efter ålder eller att säkerhetsmönstret för aprotinin skulle vara annorlunda hos äldre patienter jämfört med de totala studiepopulationerna.

En granskning av produktinformationen genomfördes för att ange den överenskomna målpopulationen och uppdatera den kliniska delen av produktinformationen för att säkerställa att informationen till sjukvårdspersonal och patienter är den allra senaste. Hänsyn togs till kvalitetsgranskningen av dokumentmallar under denna granskning.

CHMP:s övergripande slutsats var att de inlämnade uppgifterna illustrerar de risker som är förknippade med otillräcklig övervakning av den antikoagulatoriska effekten av heparin som administreras under CABG-förfarandet. Andra påfallande säkerhetsproblem är exempelvis den fastställda risken för övergående nedsättning av njurfunktionen, som är en välbeskriven ogynnsam effekt av behandling med aprotinin. Detta är viktigt att ta hänsyn till vid behandling av patienter med känd befintlig njurfunktionsnedsättning och hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan påverka njurfunktionen. Anafylaktiska reaktioner är en annan välkänd biverkning som främst uppträder efter upprepad behandling. Vid upprepad behandling ska läkarna vara medvetna om risken och behandla sina patienter på lämpligt sätt. CHMP ansåg att alla dessa risker, tillsammans med osäkerheten över fynden från kliniska prövningar och observationsstudier när det gäller dödlighet, ska speglas genom varningar och rekommendationer i produktinformationen och tas upp i riskhanteringsplanen.

Alla hittills kända risker med aprotinin beaktades. Det finns inga bevis för ett samband mellan aprotinin och perioperativ dödlighet från randomiserade kliniska prövningar när BART-studien utesluts. Observationsstudierna har som tidigare diskuterats gett motsägelsefulla resultat för dödlighet. Minskad kraftig blödning, minskat behov av transfusion och minskad risk för omoperation till följd av blödning betraktas som meningsfulla, kliniskt viktiga effekter av aprotinin, och när de samlade uppgifterna om de kända riskerna beaktas fann CHMP att förhållandet är klart positivt i den identifierade patientpopulationen. Omoperation till följd av blödning innebär en hög risk för ökad dödlighet, vilket även underströks av gruppen av externa experter som anlättes av CHMP. Det minskade behovet av omoperation efter koronar bypass (CABG) som påvisades för aprotinin betraktas som en fördel av hög klinisk relevans. Om därför hänsyn tas till alla samlade uppgifter anses det att den tidigare signalen för ökad dödlighet förknippad med användning av aprotinin kan avfärdas förutsatt att aprotinin ges i den identifierade målpopulationen och att rekommendationerna avseende dess användning följs. I detta sammanhang behövs en studie om aprotinins användningsprofil, särskilt mot bakgrund av betydelsen av tillräcklig antikoagulation. CHMP fann att innehavarna av godkännanden för försäljning måste upprätta ett register om aprotinininnehållande läkemedel som berörs av denna granskning. Registret

kommer att vara obligatoriskt för läkemedlets användning och kommer att övervaka användningsmönstren i de deltagande länderna och registrera användningsinformation. Till den information som ska samlas in hör antalet patienter som får aprotinin, indikation för administrering, patienternas karakteristika och riskfaktorer samt användningsförhållanden inräknat data om heparinisering hos patienter som behandlas med aprotinin. Innehavarna av godkännanden för försäljning ska lämna in ett reviderat protokoll för registret till nationella behöriga myndigheter.

Efter att ha beaktat alla tillgängliga data om aprotinins säkerhet och effekt fann CHMP tydliga bevis för en patientpopulation där effekten av systemisk aprotinin väger klart tyngre än dess risker. Den föreslagna indikationen är som profylaktisk användning för att minska blodförlust och blodtransfusion hos vuxna patienter som löper hög risk att drabbas av svår blodförlust under isolerad kardiopulmonär bypassoperation (dvs. kranskärlsoperation eller koronar bypassoperation som inte kombineras med annan hjärt- och kärlkirurgi).

Till följd av detta enades kommittén om att återkalla det tillfälliga upphävandet för aprotinin då nytta-riskförhållandet bedömdes vara positivt i följande reviderade indikation för aprotinin:

Aprotinin är indicerat för profylaktisk användning för att minska blodförlust och blodtransfusion hos vuxna patienter som löper hög risk att drabbas av svår blodförlust under isolerad kardiopulmonär bypassoperation (dvs. kranskärlsoperation eller koronar bypassoperation som inte kombineras med annan hjärt- och kärlkirurgi).

Aprotinin får endast användas efter noggrann bedömning av nyttan och riskerna och bedömning av om alternativa behandlingar är tillgängliga (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Avvikande ståndpunkter bifogas yttrandet.

Ett informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC-brev) avtalades för att förse förskrivarna med uppgifter om granskningen och aktualiserad säkerhetsinformation för aprotinin.

Skäl till återkallande av det tillfälliga upphävandet och ändring av godkännandena för försäljning av aprotininnehållande läkemedel enligt förteckningen i bilaga I

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för aprotinin, aminokapronsyra och tranexamsyra (se bilaga I).
- Kommittén beaktade alla data som innehavarna av godkännanden för försäljning lämnat in skriftligen och vid den muntliga förklaringen, inklusive tillgängliga data från litteraturgranskningar och resultaten från en vetenskaplig rådgivande grupp.
- Kommittén fann att fynden från randomiserade kliniska prövningar och observationsstudier stöder användningen av aprotinin för att minska incidensen av kraftig blödning, behovet av transfusion med blodprodukter och behovet av omoperation till följd av blödning.
- CHMP drog slutsatsen att BART-data och signalen om ökad dödlighet i samband med aprotinin jämfört med EACA och TXA inte kunde anses tillförlitliga, baserat på den sammanlagda evidens som finns tillgänglig jämfört med vid granskningen av aprotinin 2007, inräknat senare observationsstudier, de nya analyserna av data från BART-studien och de allvarliga brister i studien som framkommit, samt med hänsyn till SAG:s rekommendation. CHMP noterade att fler data har blivit tillgängliga efter den ursprungliga granskningen 2007, bland annat nya observationsstudier, slutresultaten från BART-studien, och, ännu viktigare, nya analyser av BART-studien. Dessa nya data har nu gjort det möjligt att påvisa de allvarliga brister i BART-studien som inte identifierats tidigare.
- Kommittén fann att den tillgängliga randomiserade kliniska prövningen och metaanalysen av kliniska prövningar (när BART-studien utesluts) inte ger bevis för något samband mellan aprotinin och perioperativ dödlighet. På grund av att flera allvarliga metodologiska brister har identifierats kan ingen tydlig slutsats dras av BART-studien om kardiovaskulära risker. Dessutom är resultaten från observationsstudierna motsägelsefulla.
- Om hänsyn tas till alla samlade uppgifter anses det att den tidigare signalen för ökad dödlighet förknippad med användning av aprotinin kan avfärdas förutsatt att läkemedlet ges i den identifierade målpopulationen av vuxna patienter som löper hög risk att drabbas av svår blodförlust under isolerad kranskärlsoperation eller koronar bypassoperation (CABG) och att rekommendationerna avseende dess användning följs.
- Kommittén fann att produktinformationen bör uppdateras så att informationen till sjukvårdspersonal och patienter är den allra senaste. Rekommendationer om adekvat övervakning av den antikoagulatoriska effekten av heparin som administreras under CABG-förfarandet ska speglas i produktinformationen. Patienter med nedsatt njurfunktion och det möjliga uppträdandet av anafylaktiska reaktioner ska ägnas särskild uppmärksamhet. Alla risker ska tas upp i riskhanteringsplanen. Dessutom måste innehavarna av godkännanden för försäljning upprätta ett register om aprotininnehållande läkemedel för att samla mer information om aprotinins användningsprofil. En begränsad distribution av aprotinin förutsätts där aprotinin endast finns tillgängligt i hjärtkirurgicenter som utför kardiopulmonär bypass och förbinder sig att delta i registret.

Därför drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för aprotinin är positivt under normala användningsbetingelser, under förutsättning att indikationen ändras som följer:

profylaktisk användning för att minska blodförlust och blodtransfusion hos vuxna patienter som löper hög risk att drabbas av svår blodförlust under isolerad kardiopulmonär bypassoperation (dvs. kranskärlsoperation eller koronar bypassoperation som inte kombineras med annan hjärt- och kärlkirurgi).

Aprotinin får endast användas efter noggrann bedömning av nyttan och riskerna och bedömning av om alternativa behandlingar är tillgängliga (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Mot bakgrund av ovanstående rekommenderade kommittén att det tillfälliga upphävandet skulle återkallas och godkännandena för försäljning ändras för de aprotininnehållande läkemedlen i bilaga I, där ändringarna av produktinformationen återfinns i bilaga III till yttrandet.

De vetenskapliga slutsatserna och skälen till återkallande av det tillfälliga upphävandet och ändring av godkännandet för försäljning återfinns i bilaga II till yttrandet.

Villkoren för en säker och effektiv användning av läkemedlet som ska tillämpas i medlemsstaterna återfinns i bilaga IV till yttrandet.