

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor opheffing van de schorsing en wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die aprotinine bevatten, opgesteld door het Europees geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van de verwijzing inzake antifibrinolytica

Geneesmiddelen die aprotinine bevatten (zie bijlage I)

Antifibrinolytica (bijv. aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur) vormen een klasse van hemostatica die worden gebruikt om overmatig bloedverlies te voorkomen. Aprotinine, een in de natuur voorkomend polypeptide, is een remmer van proteolytische enzymen. Het heeft een brede werking op proteolytische enzymen zoals plasmine, trypsine en kallikreïne. De lysine-analogen epsilon-aminocapronzuur (EACA; ook wel aminocapronzuur genaamd) en tranexaminezuur (TXA) remmen meer specifiek de omzetting van plasminogeen in plasmine.

In maart 2010 zette Duitsland een verwijzing krachtens artikel 31 in werking ter beoordeling van de voordelen en risico's van de antifibrinolytica aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur bij al hun goedgekeurde indicaties. De vergunningen voor het in de handel brengen van aprotinine werden geschorst toen bij een eerdere beoordeling in 2007 zorgen ontstonden over de veiligheid. De voorlopige resultaten van een gerandomiseerde klinische studie, de 'Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population' (BART)-studie, hadden laten zien dat ondanks het feit dat aprotinine met minder ernstig bloedverlies was geassocieerd dan elk van de vergelijkingsmiddelen, de 30-dagensterfte door alle oorzaken bij de patiënten die aprotinine kregen, hoger was dan bij de patiënten die de andere geneesmiddelen kregen. Deze zorgen waren een afspiegeling van die welke uit enkele gepubliceerde observationele studies naar voren waren gekomen. De eerste beoordeling in 2007 had geen invloed op de handelsvergunningen van aminocapronzuur en tranexaminezuur.

Het advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) was gebaseerd op verschillende gegevensbronnen, bestaande uit beschikbare data uit klinische studies, gepubliceerde literatuur, spontane meldingen en andere gegevens die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van aprotinine-, aminocapronzuur- en tranexaminezuur-bevattende geneesmiddelen werden ingediend. In oktober 2011 kwam de wetenschappelijke adviesgroep (SAG) van het CHMP bijeen, en de gezichtspunten van deze groep werden door het CMHP meegenomen in het kader van deze beoordeling.

Het CHMP bracht separate adviezen en conclusies uit voor de drie antifibrinolytica (aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur). In dit document worden de conclusies met betrekking tot aprotinine gepresenteerd.

Aprotinine

De handelsvergunningen voor aprotinine werden geschorst na de voorlopige resultaten van de BART-studie in 2007 en nadat zorgen waren gerezen naar aanleiding van een aantal observationele studies. Inmiddels zijn de definitieve resultaten van de BART-studie beschikbaar gekomen, samen met een belangrijke nieuwe analyse van de studiegegevens. Er vond een uitgebreide beoordeling plaats en het CHMP concludeerde dat de definitieve resultaten van de BART-studie ernstig werden ondergraven door diverse onlangs vastgestelde belangrijke methodologische tekortkomingen die cruciaal werden geacht voor de validiteit en interpretatie van de resultaten. De tekortkomingen bestonden onder meer in een niet-verklaarde uitsluiting van patiënten uit de analyse, onderliggende verschillen in uitgangskennmerken tussen de onderzoeksgroepen, die ondanks de randomisatie niet homogeen waren, en het duidelijk lagere heparinisatieniveau in de aprotininegroep, waardoor de kans op trombogene voorvallen in deze groep mogelijk hoger was.

Op grond van de definitieve resultaten en nieuw bewijs uit heranalyse van de gegevens waaruit de tekortkomingen blijken die na de afronding van de BART-studie aan het licht kwamen, is het CHMP van mening dat deze gegevens niet betrouwbaar zijn en niet in aanmerking kunnen worden genomen met betrekking tot de cardiovasculaire risico's van aprotinine. In het algemeen was het CHMP van mening dat de BART-studie niet was opgezet om betrouwbaar het overlijdensrisico te bepalen dat met aprotinine in verband wordt gebracht in vergelijking met het risico bij aminocapronzuur of tranexaminezuur, en dat de aanvankelijk waargenomen resultaten van hogere sterfte bij met aprotinine behandelde patiënten op toeval zouden kunnen berusten. Het CHMP constateerde dat sinds de eerste beoordeling in 2007 meer gegevens beschikbaar zijn gekomen, met name de definitieve onderzoeksresultaten en - nog belangrijker - een nieuwe analyse van de BART-studie. Deze nieuwe

gegevens hebben het nu mogelijk gemaakt om de niet eerder vast te stellen grote gebreken van de BART-studie te identificeren.

Het CHMP constateerde dat de bevindingen van andere gerandomiseerde klinische studies en een meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies (exclusief de BART-studie) geen bewijs leveren voor een verband tussen aprotinine en perioperatieve mortaliteit.

Bij de aanvankelijke beoordeling in 2007 waren tevens zorgen gerezen met betrekking tot de bevindingen van drie observationele studies. Uit de resultaten van de heranalyse van twee van deze studies bleek geen statistisch significant verband tussen behandeling met aprotinine en myocardiinfarct en andere cardiovasculaire eindpunten; er waren methodologische vragen gerezen over een derde observationele studie waarbij uit een aanvullende analyse eveneens geen significant verband bleek tussen aprotinine en de ziekenhuissterfte binnen 7 dagen na opname. Er zijn nu nieuwe observationele studies beschikbaar en de resultaten lieten zien dat aprotinine geen invloed op de ziekenhuissterfte heeft, waarbij voor één studie een statistisch significante 'sterftewinst' voor aprotinine ten opzichte van tranexaminezuur werd gerapporteerd bij hartchirurgische patiënten met een hoog risico. Het CHMP nam nota van de onzekerheden en stelde dat het lastig is om alle beschikbare gegevens uit de observationele onderzoeken goed te interpreteren.

Het CHMP was van oordeel dat de werkzaamheid van aprotinine duidelijk is aangetoond in prospectieve gerandomiseerde studies en meta-analyse van klinische studies, waaruit blijkt dat aprotinine de incidentie van massale bloedingen, de noodzaak van transfusies van bloedproducten en de noodzaak van heroperaties vanwege bloedingen vermindert bij patiënten die een hartoperatie ondergaan waarbij een hart-longmachine moet worden gebruikt.

Aprotinine was al geïndiceerd voor profylactisch gebruik om perioperatief bloedverlies en de noodzaak van bloedtransfusie te verminderen bij patiënten bij wie een hart-longmachine werd gebruikt gedurende een CABG en die een verhoogd risico liepen op bloedverlies en bloedtransfusie. Er is voldoende bewijs voor de werkzaamheid bij deze patiëntenpopulatie beschikbaar. Uit de nieuwe gegevens die tot dusver bekend zijn, bleek echter dat de indicatie en andere rubrieken van de productinformatie dienden te worden aangepast om naar behoren rekening te houden met bekende risico's en de onzekerheden die dergelijke risico's met zich meebrengen. Het middel is gebruikt buiten de indicatie ervan, waarbij risico's werden waargenomen in studies die waren uitgevoerd in een bredere patiëntenpopulatie. Het CHMP oordeelde dat in de omschrijving van de indicatie duidelijk moet worden aangegeven dat het middel moet worden gebruikt bij patiënten bij wie een hart-longmachine wordt gebruikt gedurende een geïsoleerde CABG-operatie omdat de werkzaamheid en veiligheid van aprotinine bij uitgebreidere ingrepen niet voldoende zijn gekarakteriseerd. Bovendien mag aprotinine alleen worden gebruikt bij volwassen patiënten (gegevens bij kinderen niet beschikbaar) met een 'hoog risico' op omvangrijk bloedverlies. Er zijn geen aanwijzingen dat de werkzaamheid leeftijdsafhankelijk is of dat het veiligheidspatroon van aprotinine anders is bij oudere patiënten vergeleken met de algemene onderzoekspopulaties.

De productinformatie werd gewijzigd om de overeengekomen doelpopulatie te specificeren, en om het klinische deel van de productinformatie bij te werken, zodat de informatie voor medische beroepsbeoefenaren en patiënten up-to-date is. Bij dit proces werd rekening gehouden met de kwaliteitscontrole van de modellen voor de documenten.

Het CHMP was van mening dat de ingediende gegevens in het algemeen de risico's illustreren die verband houden met ontoereikende monitoring van de anticoagulatieve werking van heparine die bij de CABG-procedure wordt toegediend. Andere belangrijke veiligheidszorgen betreffen het vastgestelde risico van voorbijgaande nierinsufficiëntie — een typisch ongunstig effect van behandeling met aprotinine. Het is belangrijk om hier rekening mee te houden bij de behandeling van patiënten met bekende, pre-existente nierinsufficiëntie en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die een negatieve invloed op de nierfunctie kunnen hebben. Een anafylactische reactie is een andere bekende bijwerking, die hoofdzakelijk na herhaalde toediening optreedt. In geval van herhaalde toediening dienen artsen zich bewust te zijn van dit risico en hun patiënten adequaat te behandelen. Het CHMP was van mening dat al deze risico's, in combinatie met de onzekerheden over de bevindingen van klinische studies en observationeel onderzoek met betrekking tot de mortaliteit, op passende wijze door middel van waarschuwingen en aanbevelingen in de productinformatie dienen te worden weergegeven, en in het risicobeheersplan moeten worden opgenomen.

Alle tot dusver bekende risico's van aprotinine werden bestudeerd. Er is geen bewijs voor een verband tussen aprotinine en perioperatieve sterfte uit gerandomiseerde klinische studies wanneer de BART-studie buiten beschouwing wordt gelaten. Zoals eerder besproken zijn uit de observationele studies

strijdige resultaten in verband met sterfte naar voren gekomen. Vermindering van omvangrijk bloedverlies, van de noodzaak van transfusie en het risico op heroperatie vanwege bloedingen worden beschouwd als betekenisvolle, klinisch belangrijke effecten van aprotinine en bij de bestudering van het geheel aan gegevens over de bekende risico's was het CHMP van oordeel dat er sprake is van een duidelijk positieve baten-risicoverhouding in de vastgestelde patiëntenpopulatie. Heroperatie vanwege bloedingen brengt een groot risico op verhoogde sterfte met zich mee en dit werd ook benadrukt door de groep van externe deskundigen die door het CHMP werd geraadpleegd. De voor aprotinine aangetoonde vermindering van de noodzaak voor heroperatie na coronary-artery bypass grafting (CABG, coronaire bypassoperatie) wordt beschouwd als een voordeel dat van groot klinisch belang is. Het geheel aan gegevens in aanmerking nemend, wordt daarom geoordeeld dat het eerdere signaal voor een verhoogde sterfte in verband met het gebruik van aprotinine wordt verworpen, mits aprotinine wordt gebruikt voor de vastgestelde doelpopulatie en de aanbevelingen voor het gebruik ervan worden nageleefd. In dit opzicht is het nodig een onderzoek uit te voeren naar het gebruiksprofiel van aprotinine, in het bijzonder in het licht van het belang van adequate anticoagulatie. Het CHMP was van mening dat de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van aprotinine-bevattende geneesmiddelen waarop deze beoordeling betrekking heeft een register moeten bijhouden. Door middel van het register, dat voor gebruik van het middel verplicht zal worden gesteld, wordt het gebruikspatroon in deelnemende landen gemonitord en gebruiksinformatie over patiënten geregistreerd. De informatie die moet worden verzameld betreft onder meer het aantal patiënten dat aprotinine krijgt, indicatie voor toediening, patiëntkenmerken en risicofactoren en gebruiksvoorwaarden zoals gegevens over heparinisatie van met aprotinine behandelde patiënten. De houders van de handelsvergunningen zullen een herzien protocol voor de registratie aan de nationale bevoegde autoriteiten overleggen.

Alle gegevens die tot dusver beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid van aprotinine in aanmerking nemend, was het CHMP van oordeel dat er duidelijk bewijs is voor een patiëntenpopulatie waarin de werkzaamheid van systemisch aprotinine duidelijk groter is dan de risico's ervan. De voorgestelde indicatie is voor profylactisch gebruik om bloedverlies en bloedtransfusies te verminderen bij volwassen patiënten met een hoog risico op omvangrijk bloedverlies die een geïsoleerde coronaire bypassoperatie (d.w.z. een coronaire bypassoperatie die niet met een andere cardiovasculaire operatie wordt gecombineerd) ondergaan.

Het Comité stemde daarom in met opheffing van de schorsing van aprotinine, waarbij de baten-risicoverhouding positief werd geacht voor de volgende, gewijzigde indicatie voor aprotinine:

Aprotinine is geïndiceerd voor profylactisch gebruik om bloedverlies en bloedtransfusies te verminderen bij volwassen patiënten met een hoog risico op omvangrijk bloedverlies die een geïsoleerde coronaire bypassoperatie (d.w.z. een coronaire bypassoperatie die niet met een andere cardiovasculaire operatie is gecombineerd) ondergaan.

Aprotinine dient uitsluitend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's te worden gebruikt, en nadat in aanmerking is genomen dat er alternatieve behandelingen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Afwijkende standpunten zijn als bijlage bij het advies gevoegd.

Er werd overeengekomen dat voorschrijvers een brief ('dear healthcare professional communication'; DHPC) wordt gestuurd met informatie over de beoordeling en een update van de veiligheidsinformatie voor aprotinine.

Redenen voor opheffing van de schorsing en wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van de aprotinine-bevattende geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd

Overwegingen:

- Het CHMP heeft de procedure voor aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur (zie bijlage I) krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld.
- Het Comité heeft alle gegevens bestudeerd die door de houders van de handelsvergunningen schriftelijk en bij de mondelinge toelichting werden overgelegd, met inbegrip van gegevens uit literatuuronderzoek en het resultaat van een wetenschappelijke adviesgroep.
- Het Comité kwam tot de conclusie dat het bewijs uit gerandomiseerde klinische studies en observationeel onderzoek steun biedt voor het gebruik van aprotinine om de incidentie van massale bloedingen, de noodzaak van transfusies met bloedproducten en de noodzaak van heroperaties vanwege bloedingen te verminderen.
- Het Comité concludeerde dat de gegevens van de BART-studie en het signaal dat aprotinine met een hogere sterfte zou zijn geassocieerd dan aminocapronzuur en tranexaminezuur niet betrouwbaar waren, op basis van het geheel aan bewijsmateriaal dat sinds de beoordeling van aprotinine in 2007 beschikbaar is gekomen, bestaande uit recent observationeel onderzoek, de nieuwe analyse van de gegevens van de BART-studie en de geïdentificeerde grote gebreken van de studie, en het advies van de wetenschappelijke adviesgroep in aanmerking nemend. Het CHMP constateerde dat sinds de eerste beoordeling in 2007 meer gegevens beschikbaar zijn gekomen, zoals nieuw observationeel onderzoek, de definitieve onderzoeksresultaten van de BART-studie en - nog belangrijker - nieuwe analyses van de BART-studie. Deze nieuwe gegevens hebben het nu mogelijk gemaakt om de grote gebreken van de BART-studie te identificeren, die niet eerder konden worden vastgesteld..
- Het Comité was van mening dat de beschikbare gerandomiseerde klinische studie en de meta-analyse van klinische studies (exclusief de BART-studie) geen bewijs leveren voor een verband tussen aprotinine en peri-operatieve sterfte. Omdat een aantal ernstige methodologische tekortkomingen is vastgesteld, kan uit de BART-studie geen harde conclusie over de cardiovasculaire risico's worden getrokken. Bovendien spreken de resultaten van observationele studies elkaar tegen.. Het geheel aan gegevens in aanmerking nemend, wordt geoordeeld dat het eerdere signaal voor een verhoogde sterfte in verband met het gebruik van aprotinine moet worden verworpen, mits het geneesmiddel wordt gebruikt voor de vastgestelde doelpopulatie van volwassen patiënten met een hoog risico op omvangrijk bloedverlies die een geïsoleerde coronaire bypassoperatie (CABG) ondergaan en de aanbevelingen voor het gebruik ervan worden nageleefd.
- Het Comité was van mening dat de productinformatie dient te worden bijgewerkt om ervoor te zorgen dat de informatie voor medische beroepsbeoefenaren en patiënten up-to-date is. In de productinformatie dienen aanbevelingen te worden opgenomen voor deugdelijke monitoring van de anticoagulatieve werking van heparine die in de CABG-procedure wordt toegediend. Er moet speciale aandacht worden geschonken aan patiënten met nierinsufficiëntie en aan de mogelijkheid van anafylactische reacties. Alle risico's dienen in het risicobeheersplan te worden opgenomen. Het CHMP was tevens van mening dat de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van aprotinine-bevattende geneesmiddelen een register moeten bijhouden, teneinde meer informatie over het gebruiksprofiel van aprotinine te verkrijgen. Beoogd wordt aprotinine beperkt te verspreiden, waarbij aprotinine alleen beschikbaar is voor centra die hartoperaties met een hart-longmachine uitvoeren en die deelname aan het register toezeggen.

Daarom concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van aprotinine onder normale gebruiksomstandigheden positief is op voorwaarde dat de indicaties als volgt worden gewijzigd:

Profylactisch gebruik om bloedverlies en bloedtransfusies te verminderen bij volwassen patiënten met een hoog risico op omvangrijk bloedverlies die een geïsoleerde coronaire bypassoperatie (d.w.z. een coronaire bypassoperatie die niet met een andere cardiovasculaire operatie is gecombineerd) ondergaan.

Aprotinine dient uitsluitend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's te worden gebruikt, en nadat in aanmerking is genomen dat er alternatieve behandelingen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Op basis van het bovenstaande adviseerde het CHMP om de schorsing op te heffen en de vergunningen voor het in de handel brengen van de aprotinine-bevattende geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd, zodanig te wijzigen dat de productinformatie in overeenstemming is met bijlage III van het advies.

De wetenschappelijke conclusies en de redenen voor de opheffing van de schorsing en de wijziging van de handelsvergunningen zijn beschreven in bijlage II van het advies.

De voorwaarden voor veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel, die door de lidstaten moeten worden geïmplementeerd, zijn beschreven in bijlage IV van het advies.