

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o levantamento da suspensão e alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo aprotinina apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica da consulta sobre medicamentos contendo o antifibrinolítico aprotinina (ver Anexo I)

Os antifibrinolíticos (por exemplo, a aprotinina, o ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico) são uma classe de agentes hemostáticos utilizados para impedir a perda excessiva de sangue. A aprotinina - um polipéptido natural - é um inibidor de enzimas proteolíticas. Tem uma ampla ação sobre enzimas proteolíticas como a plasmina, a tripsina e a calicreína. Os análogos da lisina ácido épsilon aminocaproico (AEAC, também denominado ácido aminocaproico) e ácido tranexâmico (TXA) inibem mais especificamente a conversão de plasminogénio em plasmina.

Em março de 2010, a Alemanha desencadeou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º para avaliar os benefícios e riscos dos medicamentos antifibrinolíticos aprotinina, AEAC e TXA em todas as respetivas indicações aprovadas. As Autorizações de Introdução no Mercado da aprotinina foram suspensas quando se levantaram preocupações relativas à sua segurança numa revisão anterior realizada em 2007. Os resultados preliminares de um ensaio clínico controlado aleatorizado, o estudo "*Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*" (Conservação do sangue com antifibrinolíticos: um ensaio aleatorizado numa população submetida a cirurgia cardíaca - BART), tinham mostrado que, apesar de o uso de aprotinina estar associado a hemorragia menos grave do que com qualquer outro medicamento de comparação, tinha-se observado um aumento da mortalidade total a 30 dias entre os doentes que recebiam aprotinina, em comparação com os doentes que tomavam outros medicamentos. Estas preocupações refletiam as que estavam patentes nalguns estudos observacionais publicados. As Autorizações de Introdução no Mercado do AEAC e do TXA não foram afetadas pela revisão inicial de 2007.

Várias fontes de dados contribuíram para o parecer do Comité, incluindo dados disponíveis de estudos clínicos, literatura publicada, notificações espontâneas e outros dados apresentados por titulares de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos contendo aprotinina, AEAC ou TXA. Em outubro de 2011, o grupo consultivo científico (SAG) do CHMP reuniu-se e os seus pareceres foram considerados pelo CHMP no âmbito desta revisão.

O CHMP emitiu pareceres e conclusões separados para os três antifibrinolíticos (a aprotinina, AEAC e TXA). Este documento apresenta as conclusões relativas à aprotinina.

Aprotinina

As Autorizações de Introdução no Mercado da aprotinina foram suspensas na sequência dos resultados preliminares do estudo BART em 2007 e das preocupações manifestadas relativamente a alguns estudos observacionais.

Desde então, os resultados finais do estudo BART foram disponibilizados, juntamente com uma importante nova análise dos dados do estudo. Foi realizada uma revisão abrangente e o CHMP concluiu que os resultados finais do estudo BART foram gravemente comprometidos por várias deficiências metodológicas graves recentemente identificadas, as quais foram consideradas fundamentais para a validade e a interpretação dos resultados. As deficiências incluíam a exclusão inexplicada de doentes da análise, diferenças subjacentes entre os grupos do estudo a nível das características no início do estudo, que não eram homogéneos apesar da aleatorização, e o aparente nível reduzido de heparinização no grupo da aprotinina, que aumentaria o risco de acontecimentos trombogénicos neste grupo.

Com base nos resultados finais e em novas evidências obtidas com a reanálise dos dados que apontaram para deficiências do estudo que emergiram após a finalização do estudo BART, o CHMP considerou que estes dados não são fiáveis e não podem ser avaliados relativamente aos riscos cardiovasculares da aprotinina. Globalmente, o CHMP considerou que o estudo BART não foi concebido para determinar com fiabilidade o risco de morte associado à aprotinina relativamente ao AEAC ou ao TXA e que os resultados de taxa de mortalidade mais elevada inicialmente observados nos doentes tratados com aprotinina podem ser devidos ao acaso. O CHMP constatou que, desde a revisão inicial em 2007, tinham sido disponibilizados mais dados, sobretudo os resultados finais do estudo e, mais importante ainda, a nova análise do estudo BART. Esses novos dados permitiram que, agora, fosse possível identificar as principais falhas do estudo BART, não identificáveis anteriormente.

O CHMP constatou que as descobertas de outros ensaios clínicos aleatorizados e da meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados (quando o estudo BART foi excluído) não proporcionam evidências de uma associação entre a aprotinina e a mortalidade perioperatória.

Na revisão inicial de 2007, os achados de três estudos observacionais tinham também gerado preocupações. Os resultados da reanálise de dois destes estudos não mostraram uma associação estatisticamente significativa entre o tratamento com a aprotinina e o enfarte do miocárdio, e outros parâmetros de avaliação final cardiovasculares; foram referidas questões metodológicas num terceiro estudo observacional no qual uma análise suplementar também não demonstrou uma associação significativa entre a aprotinina e a taxa de mortalidade hospitalar ao sétimo dia. Atualmente, existem disponíveis novos estudos observacionais e os resultados vieram mostrar que a aprotinina não afetou a mortalidade durante o internamento, tendo um estudo notificado um “benefício” estatisticamente significativo a nível da mortalidade no caso da aprotinina em doentes submetidos a cirurgia cardíaca de alto risco, em comparação com o TXA. O CHMP registou as incertezas e informou ser limitada a interpretação de todos os dados disponíveis em estudos observacionais.

O CHMP considerou que a eficácia da aprotinina foi claramente demonstrada em ensaios prospetivos aleatorizados e na meta-análise de ensaios clínicos, que mostram que a aprotinina reduz a incidência de hemorragia massiva, reduz a necessidade de transfusão de derivados do sangue e reduz a necessidade de nova cirurgia devido a hemorragia em doentes submetidos a cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar (CPB).

A aprotinina já era indicada para utilização profilática com vista a reduzir a perda de sangue perioperatória e a transfusão de sangue nos doentes submetidos a CPB no decorrer de uma CABG com risco elevado de perda de sangue e transfusão de sangue. Existem evidências suficientes disponíveis da eficácia nesta população de doentes. Contudo, os novos dados disponíveis até à data demonstraram que a indicação e outras secções da informação do medicamento mereciam uma alteração, por forma a tomar em linha de conta os riscos conhecidos e as incertezas associadas a tais riscos. O medicamento tem sido utilizado fora da sua indicação, com diversos ensaios a serem realizados numa população de doentes mais vasta onde se observaram riscos. O CHMP considerou ser necessário incluir um esclarecimento no texto da indicação para refletir que o medicamento deve ser utilizado em doentes sujeitos a CPB no decurso de uma cirurgia de “CABG isolada”, na medida em que a eficácia e segurança da aprotinina numa cirurgia mais extensa não foram suficientemente caracterizadas. Além disso, a aprotinina deve ser utilizada apenas em doentes adultos (não existem dados disponíveis em crianças) que estão em “risco elevado” de perda de sangue substancial. Não existem indicações de que a eficácia variará por idade ou de que o padrão de segurança da aprotinina será diferente em doentes idosos, em comparação com as populações globais do estudo.

Realizou-se uma revisão da informação do medicamento com vista a especificar a população-alvo acordada e a atualizar a parte clínica da informação do medicamento, de modo a assegurar que a informação dirigida aos profissionais de saúde e aos doentes esteja atualizada. Os modelos de controlo da qualidade de documentos foram tidos em consideração durante esta revisão.

O CHMP considerou que, globalmente, os dados fornecidos ilustram os riscos associados à monitorização inadequada do efeito anticoagulante da heparina administrada durante o procedimento da CABG. Outras preocupações de segurança dignas de nota incluem o risco identificado de insuficiência renal transitória, que é um efeito desfavorável bem caracterizado do tratamento com aprotinina. É importante ter em conta estas considerações ao tratar doentes com insuficiência pré-existente conhecida e em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam afetar a função renal. As reações anafiláticas são outro efeito adverso bem conhecido que ocorre principalmente após tratamento repetido. Em caso de tratamento repetido, os médicos devem estar cientes do risco e tratar os seus doentes adequadamente. O CHMP considerou que todos estes riscos, juntamente com as incertezas relativas às descobertas de ensaios clínicos e estudos observacionais sobre a mortalidade, devem estar devidamente refletidos em advertências e recomendações na informação do medicamento e incluídos no plano de gestão dos riscos.

Foram considerados todos os riscos da aprotinina conhecidos até à data. Não existem evidências de uma associação entre a aprotinina e a mortalidade perioperatória a partir de ensaios clínicos aleatorizados quando o estudo BART é excluído. Os estudos observacionais forneceram resultados conflituosos relacionados com a mortalidade, conforme referido acima. A redução de hemorragias massivas, da necessidade de transfusão e do risco de nova cirurgia devido a hemorragia são considerados efeitos importantes clinicamente significativos da aprotinina e, ao analisar os dados globais sobre os riscos conhecidos, o CHMP considerou que o equilíbrio é claramente positivo na população identificada de doentes. A nova cirurgia na sequência de hemorragias implica um alto risco

de aumento da morbidade, que foi também enfatizado pelo grupo de peritos externos consultado pelo CHMP. A redução da necessidade de nova cirurgia após cirurgia de *bypass* coronário (CABG) demonstrada para a aprotinina é considerada um benefício com relevância clínica elevada. Por conseguinte, tomando em conta a totalidade dos dados, considera-se que o sinal prévio de uma mortalidade elevada associada à utilização da aprotinina é refutado, desde que a aprotinina seja administrada na população-alvo identificada e as recomendações para a sua utilização sejam seguidas. Neste sentido, é necessário um estudo relativamente ao perfil de utilização da aprotinina, sobretudo à luz da importância de uma anticoagulação adequada. O CHMP considerou que deve ser realizado um registo pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo aprotinina afetados por esta revisão. O registo, que será obrigatório para a utilização do medicamento, irá monitorizar o padrão de utilização em países participantes e registar informações de utilização. O número de doentes que recebem aprotinina, a indicação para administração, as características e fatores de risco dos doentes e as condições de uso, incluindo dados sobre a heparinização dos doentes tratados com a aprotinina, são algumas das informações a ser recolhidas. Os titulares das AIM irão submeter um protocolo revisto às autoridades nacionais competentes para o registo.

Tendo em consideração todos os dados disponíveis relacionados com a eficácia e a segurança da aprotinina até à data, o CHMP considerou existirem evidências claras de uma população de doentes na qual a eficácia da aprotinina sistémica é claramente superior aos seus riscos. A indicação proposta é para uma utilização profilática com vista a reduzir a perda de sangue e a transfusão de sangue em doentes adultos que apresentem risco elevado de perda excessiva de sangue submetidos a cirurgia de *bypass* cardiopulmonar isolada (ou seja, cirurgia de *bypass* coronário que não está combinada com outra cirurgia cardiovascular).

Como resultado, o Comité aprovou o levantamento da suspensão relativa à aprotinina, com a relação risco-benefício considerada positiva na seguinte indicação revista para a aprotinina:

A aprotinina está indicada para utilização profilática com vista a reduzir a perda de sangue e a transfusão de sangue em doentes adultos que apresentem risco elevado de perda excessiva de sangue submetidos a cirurgia de bypass cardiopulmonar isolada (i.e., cirurgia de bypass coronário que não esteja combinada com outra cirurgia cardiovascular).

A aprotinina só deve ser utilizada após avaliação cuidada dos benefícios e dos riscos e depois de consideradas outras alternativas terapêuticas (ver secções 4.4 e 5.1).

Foram anexadas ao Parecer as posições divergentes.

Foi acordada a emissão de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC), por forma a fornecer aos prescritores informações sobre a revisão, bem como uma atualização das informações de segurança relativas à aprotinina.

Fundamentos para o levantamento da suspensão e a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo aprotinina listados no Anexo I

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente à aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico (ver Anexo I).
- O Comité considerou todos os dados fornecidos pelos titulares das AIM por escrito e durante a explicação oral, incluindo os dados disponíveis de revisões da literatura e das conclusões de um grupo consultivo científico.
- O Comité concluiu que as evidências de ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais apoiam a utilização da aprotinina na redução da incidência de hemorragia massiva, da necessidade de transfusão de derivados do sangue e da necessidade de nova cirurgia devido a hemorragia.
- O CHMP concluiu que os dados do estudo BART e a indicação de aumento da mortalidade associada à aprotinina, comparativamente ao AEAC e ao TXA, não eram considerados fiáveis com base na totalidade das evidências agora disponíveis desde a revisão da aprotinina realizada em 2007, incluindo estudos observacionais mais recentes, as novas análises dos dados do estudo BART e as falhas significativas do estudo identificadas, e tomando em consideração o aconselhamento do SAG. O CHMP constatou que, desde a revisão inicial em 2007, tinham sido disponibilizados mais dados, como novos estudos observacionais, os resultados finais do estudo BART e, mais importante ainda, novas análises do estudo BART. Esses novos dados possibilitaram identificar agora as principais falhas do estudo BART, não previamente identificáveis.
- O Comité considerou que os dados disponíveis de ensaios clínicos aleatorizados e da meta-análise de ensaios clínicos (quando o estudo BART foi excluído) não proporcionam evidências de uma associação entre a aprotinina e a mortalidade perioperatória. Não é possível chegar a uma conclusão firme sobre os riscos cardiovasculares relativamente ao estudo BART devido ao facto de se ter identificado várias questões metodológicas graves. Além disso, os resultados de estudos observacionais estão em divergência. Tomando em consideração a totalidade dos dados, considera-se ser necessário refutar o sinal prévio de uma mortalidade elevada associada à utilização da aprotinina, desde que o medicamento seja administrado na população-alvo identificada de doentes adultos com risco elevado de perda de sangue excessiva submetidos a cirurgia de *bypass* coronário (CABG) isolada, e as recomendações de utilização sejam seguidas.
- O Comité considerou que a informação do medicamento deve ser atualizada, de modo a assegurar que a informação dirigida aos profissionais de saúde e aos doentes esteja atualizada. Recomendações para uma monitorização adequada do efeito anticoagulante da heparina administrada durante o procedimento da CABG devem estar refletidas na informação do medicamento. Deve prestar-se especial atenção aos doentes com insuficiência renal e à eventual ocorrência de reações anafiláticas. Todos os riscos devem estar incluídos no plano de gestão dos riscos. Além disso, os titulares das AIM de medicamentos contendo aprotinina têm de criar um registo, por forma a recolherem mais informações sobre o perfil do uso de aprotinina. Considera-se a possibilidade de uma distribuição restrita da aprotinina, disponível apenas a centros que realizem cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar e que se comprometam a participar no registo.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da aprotinina é positiva em condições normais de utilização, sujeita à revisão da indicação do seguinte modo:

*utilização profilática com vista a reduzir a perda de sangue e a transfusão de sangue em doentes adultos que apresentem risco elevado de perda excessiva de sangue submetidos a cirurgia de *bypass* cardiopulmonar isolada (i.e., cirurgia de *bypass* coronário que não esteja combinada com outra cirurgia cardiovascular).*

A aprotinina só deve ser utilizada após avaliação cuidadosa dos benefícios e dos riscos e depois de consideradas outras alternativas terapêuticas (ver secções 4.4 e 5.1).

Com base no descrito acima, o Comité recomendou o levantamento da suspensão e a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo aprotinina referidos no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III do parecer.

As conclusões científicas e os fundamentos para o levantamento da suspensão e a alteração da Autorização de Introdução no Mercado estão estabelecidos no Anexo II do parecer.

As condições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento a serem implementadas pelos Estados-Membros estão estabelecidas no Anexo IV do parecer.