

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба и подробно обяснение за разликите от препоръките на PRAC

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението за употреба, издадени под условие, и подробно обяснение за разликите от препоръките на PRAC

CMDh взе предвид отбелязаните по-долу препоръки на PRAC във връзка с процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО от 10 октомври 2013 г. по отношение на инфузионни разтвори с лекарствени продукти, съдържащи хидроксиетил скорбяла:

1. Общо резюме на научната оценка от PRAC за инфузионни разтвори с лекарствени продукти, съдържащи хидроксиетил скорбяла

Инфузионните разтвори с хидроксиетил скорбяла (ХЕС) съдържат продукти със скорбяла, извлечена от картофи или царевица, с различно молекулно тегло и проценти на заместване. Съдържащите ХЕС инфузионни разтвори са показани основно за лечение и профилактика на хиповолемия и хиповолемичен шок.

Извършени са два прегледа на съдържащите ХЕС разтвори. Първият преглед е предприет първоначално съгласно рамката на член 31 от Директива 2001/83/ЕО. PRAC издава препоръка въз основа на наличните данни за този преглед през юни 2013 г., заключавайки, че съдържащите ХЕС разтвори следва да бъдат временно спрени при всички пациентски популации. Вследствие на исканията за преразглеждане, подадени от притежателите на разрешенията за употреба (ПРУ), PRAC потвърждава предходното си становище по член 31 през октомври 2013 г. Докато тече преразглеждането, някои държави членки решават да спрат временно или да ограничат предлагането и употребата на тези лекарства на своите територии. Съгласно законодателството на ЕС този вид действие изисква провеждането на европейска процедура за преглед. Следователно е предприет втори преглед на съдържащите ХЕС разтвори съгласно член 107и от Директива 2001/83/ЕО, който се провежда отделно, но успоредно с преразглеждането във връзка с член 31 и също приключва през октомври 2013 г. Въпреки това трябва да се отбележи, че в процедурата съгласно член 107и от Директива 2001/83/ЕО са взети предвид нови доказателства. Тези нови доказателства не са били налични през юни 2013 г., когато е била публикувана препоръката във връзка с процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, и поради това не са взети предвид при преразглеждането на последната през октомври 2013 г. Именно въз основа на съвкупността от наличните данни, включително новите доказателства, PRAC издава заключение по процедурата, предвидена в член 107и от Директива 2001/83/ЕО, през октомври 2013 г. Поради това заключенията по член 107и от Директива 2001/83/ЕО отразяват най-пълната и актуална оценка на наличните данни, свързана със съдържащите ХЕС лекарствени продукти.

Подробности за тази препоръка са представени по-долу.

Съгласно рамката на член 107и от Директива 2001/83/ЕО, PRAC взема предвид препоръките относно ХЕС, издадени в рамките на сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, и също разглежда наличните данни, включващи клинични проучвания, метаанализи на клинични проучвания, опит след разрешаването за употреба, отговори, подадени от притежателите на разрешенията за употреба (ПРУ) в писмен вид и при устни разяснения, спонтанни съобщения относно безопасността и ефикасността на съдържащи хидроксиетил скорбяла продукти за инфузионни разтвори, както и становища на заинтересованите страни, по-конкретно във връзка с риска от смърт и бъбречна недостатъчност.

Въз основа на наличните данни, по-конкретно на резултатите от проучвания VISEP, 6S и CHEST, PRAC заключи, че ХЕС се свързва с повишен риск от смърт и бъбречна недостатъчност при пациенти със сепсис, критично болни пациенти и пациенти с изгаряния и че ползите от ХЕС не надвишават рисковете при тези популации пациенти.

Въпреки това е отбелязано, че са наблюдавани краткосрочни подобрения на хемодинамиката при други популации пациенти, включително при пациенти с операции и травми. Като признава ограниченията на тези проучвания, включително ограничения размер и кратката продължителност на последващото наблюдение, PRAC отбелязва, че в Madi-Jebara *et al.* 2008 е съобщен известен ефект на съхраняване на обема, който предполага, че ХЕС 130/0,4 6% показва ползи, над два пъти по-високи от размера на ползите от Рингер лактата за предотвратяване на хипотония, индуцирана от спинална анестезия. Показани са и някои ползи при пациенти, претърпели неспешна оперативна намеса, в краткосрочните сурогатни крайни показатели за хемодинамиката, заедно с умерен ефект на съхранение на обема (Hartog *et al.* 2011). При пациенти с хиповолемия с нормални белодробни функции употребата на колоиди за поддържане на колоидно-осмотичното налягане може да ограничи развитието на периферен, както и на белодробен оток (Vincent JL 2000). Някои публикации също допускат, че колоидите могат да помогнат за предотвратяване на положителен баланс на течностите и/или на свръхинфузия на флуиди (Wills 2005, Naing CM и Win DK 2010). Някои автори излагат аргумента, че положителният нетен баланс на течностите се свързва с понижение на органната перфузия и повишена смъртност (напр. Sadaka F *et al.* 2013, Rayen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 предлага употребата на ХЕС да бъде ограничена до началната фаза на ресуситация на обема течности с максимален времеви интервал 24 часа. Martin *et al.* 2002 доказва, че лечението с ХЕС води до значително по-ниска прогнозна кръвозагуба и че между групите няма разлика в червените кръвни клетки или използването на кръвни продукти. Namaji *et al.* 2013 също доказва, че в групата с ХЕС се изискват значително по-малко трансфузии на червени кръвни клетки.

Поради това PRAC взема предвид данните, налични от проучвания с пациенти с операции, и травми и счита, че въпреки че тези проучвания са ограничени по размер и продължителност на последващото наблюдение, те предоставят известно потвърждение, че е вероятно рисковете от смърт и бъбречно увреждане при пациенти с операции и травми да са по-ниски от тези при критично болни пациенти и пациенти със сепсис. Въпреки че механизмите, по които възникват бъбречните увреждания и смъртта, не са добре установени, е възможно степента на възпалителните процеси, наблюдавана при пациенти със сепсис и критично болни пациенти, да е по-висока и да се свързва със значително капилярно изтичане в сравнение с други популации пациенти като тези в периперативна среда след неспешна оперативна намеса или с травми без усложнения, при които системните възпалителни процеси и степента на капилярно изтичане вероятно са по-ниски.

Налични са и новите резултати от CRYSTAL. Въпреки отбелязаните ограничения на проучванията, резултатите от проучването CRYSTAL, което сравнява колоидите с кристалоидите, показват, че при пациенти с хиповолемия употребата на колоиди в сравнение с кристалоиди не води до значителна разлика в 28-дневната смъртност. Въпреки че 90-дневната смъртност е по-ниска при пациентите, които приемат колоиди, се изискват допълнителни изследвания. Освен това в проучването BaSES периодът на хоспитализация намалява чувствително при пациенти, лекувани с 6% ХЕС 130/0,4, в сравнение с 0,9% NaCl. Резултатите от Регистъра RaFTinG в интензивните отделения, наблюдателно, нерандомизирано проучване, целящо да събере повече информация в действителната клинична практика, не показват статистически значими разлики в крайните показатели за 90-дневна смъртност между пациентите, лекувани само с кристалоиди (n=2482), и тези, лекувани с колоиди (всички ХЕС препарати и желатин, n=2063). Поради това PRAC приема резултатите от проучванията, които не показват риск от смърт, свързан с употребата на ХЕС, но

счита, че като се имат предвид ограниченията на това проучване, резултатите не могат да обезсилят резултатите от проучвания 6S и VISEP, които показват повишен риск от смърт при критично болни пациенти.

Потърсени са допълнителни експертни консултации с *ad-hoc* експертна група. Специалистите са съгласни, че ползите могат да се наблюдават при тежка хиповолемиа само в кратък начален период, т.е. в периперативна среда, и изчезват бързо със стабилизирането на пациента. Специалистите предполагат, че ползата от ХЕС се наблюдава конкретно при периперативно кръвотечение.

Поради това PRAC приема, че терапевтичното показание за продукти, съдържащи хидроксиетил скорбяла, следва да се ограничи до лечение на хиповолемиа, дължаща се на остра кръвозагуба, когато самостоятелното прилагане на кристалоиди не се счита за достатъчно. Въпреки това трябва да се вземат допълнителни мерки, за да се сведат до минимум потенциалните рискове при тези пациенти. ХЕС разтворите следва да се ограничат до началната фаза на ресуситация на обема течности с максимален времеви интервал 24 ч. Частта с дозировката следва да посочва максималната дневна доза и да препоръчва използването на най-ниската ефективна доза. ХЕС продуктите са противопоказани при пациенти с бъбречни увреждания или на бъбречна замествателна терапия, но противопоказанията следва да се разширят, за да включат други пациентски популации, включително пациенти със сепсис, критично болни пациенти и пациенти с изгаряния. PRAC счита, че употребата на ХЕС трябва да бъде преустановена при първия признак на бъбречно увреждане. Препоръчва се следене на бъбречните функции на пациентите в продължение на най-малко 90 дни. Трябва да се внимава особено при лечение на пациенти с увредени чернодробни функции или при пациенти с нарушения на кръвосъсирването. Информацията за продукта ще се актуализира, за да отразява тези ограничения и предупреждения.

Освен това е необходимо да се проведат две фаза IV рандомизирани клинични проучвания с подходящи контролни средства и клинично значими крайни показатели, за да се осигурят повече доказателства за ефикасността и безопасността, включително рискът от 90-дневна смъртност и бъбречна недостатъчност при периперативната популация и популацията с травми. Ще бъде проведено и европейско проучване с използване на лекарството, за да се оцени ефективността на препоръчаните мерки за минимизиране на риска. Протоколите и резултатите от тези проучвания ще бъдат предадени на националните компетентни органи съгласно договорен график. На ПРУ се препоръчва също да предадат планове за управление на риска на националните компетентни органи.

Съотношение полза/риск

С оглед на всички доказателства, налични в процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО, PRAC счита, че употребата на хидроксиетил скорбяла следва да се ограничи до лечение на хиповолемиа, дължаща се на остра кръвозагуба, когато самостоятелното прилагане на кристалоиди не се счита за достатъчно, в зависимост от договорените ограничения, противопоказания, предупреждения, други промени в информацията за продукта и от допълнителните мерки за минимизиране на риска.

Заклучението на PRAC в контекста на процедурата по сезиране по член 107и от Директива 2001/83/ЕО включва допълнителни данни, които не са били налични, когато PRAC публикува препоръката си във връзка със сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО през юни 2013 г. и поради това не е могло да бъдат взети предвид в преразглеждането на последната през октомври 2013 г. Поради това заключенията относно член 107и от Директива 2001/83/ЕО отразяват най-пълната и актуална оценка на наличните данни, свързани със съдържащите ХЕС лекарствени продукти.

Основания за препоръката на PRAC

Като има предвид, че

- Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) разгледа процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО за съдържащи хидроксиетил скорбяла продукти за инфузионни разтвори.
- PRAC взе предвид заключенията от прегледа съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО. Въпреки това за целите на текущата процедура по член 107и от Директива 2001/83/ЕО PRAC разгледа наличните нови данни с фокус върху риска от смърт и бъбречна недостатъчност, включително клинични проучвания, метаанализи на клинични проучвания, опит след разрешаването за употреба, отговори, подадени от притежателите на разрешенията за употреба (ПРУ) в писмен вид и при устни разяснения и становища на заинтересованите страни.
- PRAC счита, че употребата на хидроксиетил скорбяла се свързва с повишен риск от смърт и бъбречна заместителна терапия или бъбречни увреждания при пациенти със сепсис, критично болни пациенти и пациенти с изгаряния.
- PRAC счита, с оглед на новите доказателства, които включват данни от клинични изпитвания, допълнителни експертни консултации, нови предложения за допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска, включително ограничения на употребата и ангажимент на ПРУ да извършват допълнителни проучвания при пациенти с травми или претърпели неспешни операции, че ползите от съдържащите хидроксиетил скорбяла продукти надвишават рисковете при лечение на хиповолемия, дължаща се на остра кръвозагуба, когато самостоятелното прилагане на кристалоиди не се счита за достатъчно. Това зависи от ограничения, предупреждения и други промени в информацията за продукта.
- PRAC заключи, че съдържащите хидроксиетил скорбяла продукти следва да са противопоказани при пациенти със сепсис, критично болни пациенти и пациенти с изгаряния. Освен това са включени специални предупреждения за пациенти с операции и травми.
- PRAC заключи също така, че има необходимост от допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска, като информация за пациентите и медицинските специалисти. Договорени са основните елементи на прякото съобщение за медицинските специалисти, заедно с график за разпространение, както и че следва да се проведат проучвания. Освен това PRAC счита, че трябва да се проведат проучвания, за да се осигурят повече доказателства за ефикасността и безопасността на хидроксиетил скорбяла в периперативна среда и при травми.

PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи хидроксиетил скорбяла, остава благоприятно за лечение на хиповолемия, дължаща се на остра кръвозагуба, когато самостоятелното прилагане на кристалоиди не се счита за достатъчно, в зависимост от съгласуваните ограничения, противопоказания, предупреждения, други промени в информацията за продукта и от допълнителните мерки за минимизиране на риска.

Заключението на PRAC в контекста на процедурата по сезиране по член 107и от Директива 2001/83/ЕО включва допълнителни данни, които не са били налични към момента на публикуване на препоръката на PRAC във връзка със сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО през юни 2013 г. и поради това не е могло да бъдат взети предвид в преразглеждането на последната през

октомври 2013 г. Поради това заключенията по член 107и отразяват най-пълната и актуална оценка на наличните данни, свързани със съдържащите ХЕС лекарствени продукти.

2. Подробно обяснение за разликите от препоръките на PRAC

След разглеждане на препоръката на PRAC, CMDh приема общите научни заключения и основанията за препоръката. Въпреки това във връзка с двете фаза IV рандомизирани клинични изпитвания (RCT), поискани, за да се осигурят повече доказателства за ефикасността и безопасността при периперативната популация и популацията с травми, включително за риска от 90-дневна смъртност и бъбречна недостатъчност, CMDh препоръчва на ПРУ да предават съвместно общи протоколи от проучванията. С тази цел на ПРУ настоятелно се препоръчва да потърсят научни консултации с Европейската агенция по лекарствата в срока за предаване на протоколите от проучванията на националните компетентни органи (НКО) в рамките на 6 месеца от Решението на Европейската комисия. По тази причина CMDh реши, че не се изисква резюме преди препоръчаните научни консултации.

CMDh променя крайния срок за предаване на протокола от проучването с използване на лекарството, който в момента трябва да се предаде в рамките на 6 месеца от Решението на Европейската комисия, за да се хармонизират датите за предаване на всички условия.

С оглед на горепосоченото и като има предвид, че протоколите от проучването с използване на лекарството и от двете рандомизирани клинични изпитвания представляват условия за издаване на разрешение за употреба, CMDh отбелязва, че тези елементи трябва да присъстват в плана за управление на риска. На дружествата е било препоръчано да предадат основните елементи от плана за управление на риска, но CMDh счита, че това следва да бъде условие. В рамките на 6 месеца от Решението на Европейската комисия ПРУ следва да предадат основните елементи (включително протокол от проучване с използване на лекарството, протоколи от RCT) от плана за управление на риска в одобрения от ЕС формат, включен в Приложение IV.

CMDh счита, че прякото съобщение за медицинските специалисти (DHPC) следва да се представи пред НКО в страните, където се предлагат съдържащи ХЕС продукти, в рамките на една седмица от приемането на становище на CMDh, съгласно договорения план за комуникация.

Становище на CMDh

След като взе предвид препоръката на PRAC от 10 октомври 2013 г. съгласно член 107к, параграф 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО и устните обяснения на притежателите на разрешенията за употреба, дадени на 21 октомври 2013 г., CMDh взе становище относно промяната в условията на разрешенията за употреба на съдържащи хидроксиетил скорбяла лекарствени продукти за инфузионни разтвори, относно които в Приложение III са поместени съответните части от кратката характеристика на продукта и в зависимост от условията, посочени в Приложение IV.