

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci
a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek podmíněných rozhodnutí o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Skupina CMDh zvážila níže uvedené doporučení výboru PRAC podle postupu dle článku 107i směrnice 2001/83/ES ze dne 10. října 2013 týkající se léčivých přípravků ve formě infuzních roztoků obsahujících hydroxyethyl škrob.

1. Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků ve formě infuzních roztoků obsahujících hydroxyethyl škrob výborem PRAC

Mezi infuzní roztoky obsahující hydroxyethyl škrob (HES) patří přípravky obsahující škrob pocházející z brambor či kukuřice s různou molekulární hmotností a různými substitučními poměry. Infuzní roztoky obsahující HES byly indikovány zejména k léčbě a profylaxi hypovolemie a hypovolemického šoku.

Roztoky HES byly podrobeny dvěma přezkoumáním. První přezkoumání bylo původně zahájeno podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Výbor PRAC vydal v červnu 2013 doporučení týkající se dostupných údajů pro toto přezkoumání se závěrem, že roztoky HES by měly být u všech populací pacientů pozastaveny. V návaznosti na požadavky na přezkoumání ze strany držitelů rozhodnutí o registraci výbor PRAC v říjnu 2013 potvrdil své předchozí stanovisko podle článku 31. Zatímco probíhalo přezkoumání, některé členské státy se rozhodly prodej nebo použití těchto léčivých přípravků na svém území pozastavit nebo omezit. V souladu s právními předpisy EU tento typ opatření vyžaduje, aby bylo provedeno přezkoumání ze strany EU. Následně bylo zahájeno druhé přezkoumání roztoků HES podle článku 107i směrnice 2001/83/ES, přičemž toto přezkoumání probíhalo odděleně, ale souběžně s přezkoumáním podle článku 31, které také končilo v říjnu 2013. Je nicméně nutné konstatovat, že v postupu podle článku 107i směrnice 2001/83/ES byly zváženy nové důkazy. Tyto nové důkazy nebyly v době vydání doporučení výboru PRAC ohledně postupu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v červnu 2013 k dispozici, a nemohly být tudíž při přezkoumání v říjnu 2013 vzaty v úvahu. Výbor PRAC vydal v říjnu 2013 své rozhodnutí ohledně postupu uvedeného v článku 107i směrnice 2001/83/ES na základě veškerých dostupných údajů, včetně nových důkazů. Závěry podle článku 107i směrnice 2001/83/ES proto představují nejúplnější a nejaktuálnější hodnocení dostupných údajů souvisejících s léčivými přípravky obsahujícími HES.

Podrobnosti tohoto doporučení jsou uvedeny níže.

V rámci článku 107i směrnice 2001/83/ES zvážil výbor PRAC doporučení ohledně HES učiněné v rámci přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a přezkoumal také dostupné údaje včetně klinických studií, metaanalýz klinických studií, zkušeností z období po uvedení přípravku na trh, odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci písemně i při ústním vysvětlení, spontánních hlášení týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravků ve formě infuzních roztoků obsahujících hydroxyethyl škrob i údajů předložených dalšími zúčastněnými stranami, zvláště s ohledem na riziko mortality a selhání ledvin.

Na základě dostupných údajů, zejména výsledků studií VISEP, 6S a CHEST, dospěl výbor PRAC k závěru, že HES souvisí se zvýšeným rizikem mortality a selhání ledvin u pacientů se sepsí, u kriticky nemocných pacientů a u pacientů s popáleninami a že přínosy HES u těchto populací pacientů nepřevyšují rizika.

Bylo nicméně konstatováno, že u jiných populací pacientů, včetně chirurgických pacientů a pacientů s traumaty, bylo pozorováno krátkodobé hemodynamické zlepšení. Ačkoliv výbor PRAC připustil jistá omezení těchto studií, včetně omezené velikosti a krátké doby následného sledování, konstatoval, že Madi-Jebara a kol. ve své studii z roku 2008 uvádějí určitý účinek šetřící objem, podle kterého se zdá, že 6% HES 130/0,4 má při prevenci hypotenze navozené spinální anestezí větší přínos než

dvojnásobný objem Ringerova laktátu. U pacientů podstupujících elektivní chirurgický výkon byl také prokázán určitý přínos u hemodynamických výsledků krátkodobé náhrady spolu s mírným účinkem šetřícím objem (Hartog a kol. 2011). U hypovolemických pacientů s normálními plicními funkcemi může použití koloidů pro udržení koloidně-osmotického tlaku omezit rozvoj periferního i plicního edému (Vincent J. L. 2000). Některé publikace také naznačují, že koloidy mohou pomáhat předcházet pozitivní bilanci tekutin a/nebo přílišnému podávání tekutin v infuzích (Wills 2005, Naing C. M. a Win D. K. 2010). Někteří autoři namítají, že pozitivní čistá bilance tekutin je spojena s poklesem orgánové perfuze a zvýšenou mortalitou (např. Sadaka F. a kol. 2013, Payen D. a kol. 2008). Meybohm P. a kol. 2013 navrhuje, aby použití HES bylo omezeno na počáteční fázi objemové resuscitace s maximálním časovým intervalem 24 hodin. Martin a kol. 2002 prokázali, že léčba HES vede k významně nižší odhadované krevní ztrátě a že mezi skupinami není rozdíl ve využití erytrocytů nebo krevních přípravků. Hamaji a kol. 2013 rovněž ukázali, že u skupiny HES bylo potřeba významně méně transfuzí erytrocytů.

Výbor PRAC proto vzal v úvahu dostupné údaje ze studií u chirurgických pacientů nebo pacientů s traumatu a dospěl k názoru, že ačkoli tyto studie měly omezenou velikost a krátkou dobu následného sledování, poskytují určitou jistotu, že riziko mortality a poškození ledvin u chirurgických pacientů a pacientů s traumatu by mohlo být nižší než u kriticky nemocných pacientů a pacientů se sepsí. Ačkoli mechanismus, kterým dochází ke zvýšenému poškození ledvin a ke zvýšené mortalitě, není dobře znám, je možné, že stupeň zánětlivých procesů pozorovaný u pacientů se sepsí a kriticky nemocných pacientů je vyšší a spojený s významným kapilárním prosakováním v porovnání s jinými populacemi pacientů, např. v perioperačních podmínkách po elektivním chirurgickém výkonu nebo u nekomplikovaného traumatu, kdy může být systémový zánětlivý proces i rozsah kapilárního prosakování nižší.

K dispozici jsou i nové výsledky ze studie CRYSTAL. Výsledky studie CRYSTAL porovnávající koloidy s krystaloidy přes zmíněná omezení studií ukázaly, že u pacientů s hypovolemií nevedlo použití koloidů oproti krystaloidům po 28 dnech k významným rozdílům v mortalitě. Ačkoli mortalita po 90 dnech byla u pacientů dostávajících koloidy nižší, toto zjištění vyžaduje další zkoumání. Ve studii BaSES byla navíc doba hospitalizace u pacientů léčených 6% HES 130/0,4 významně nižší oproti 0,9% NaCl. Výsledky z registru RaFTinG z jednotek intenzivní péče, tj. z pozorovací nerandomizované studie zaměřené na sběr více údajů v „reálných podmínkách“ klinické praxe, neprokázaly mezi pacienty léčenými pouze krystaloidy (n=2482) a pacienty léčenými koloidy (veškerými přípravky HES a želatinou, n = 2063) žádné statisticky významné rozdíly ve sledovaném parametru, kterým byla mortalita po 90 dnech. Výbor PRAC proto výsledky těchto studií, které neprokazují riziko mortality spojené s použitím HES, vzal na vědomí, je ale toho názoru, že vzhledem k omezenému charakteru této studie nemohou její zjištění negovat zjištění studií 6S a VISEP, které prokázaly zvýšené riziko mortality u kriticky nemocných pacientů.

Bylo proto vyžádáno další odborné doporučení od skupiny odborníků svolané ad hoc. Odborníci souhlasili, že přínosy lze pozorovat u závažné hypovolemie pouze krátkodobě na začátku, tj. v perioperačních podmínkách, a že se stabilizací pacienta přínosy rychleji mizí. Odborníci naznačili, že přínos HES lze vidět zejména u perioperačního krvácení.

Výbor PRAC proto souhlasil s tím, aby byla terapeutická indikace přípravků obsahujících hydroxyethyl škrob omezena na léčbu hypovolemie z důvodu akutní krevní ztráty, kde nejsou samotné krystaloidy považovány za dostatečné. U těchto pacientů musejí být nicméně implementována další opatření pro minimalizaci potenciálních rizik. Roztoky HES by měly být omezeny na počáteční fázi objemové resuscitace s maximálním časovým intervalem 24 hodin. V bodě týkajícím se dávkování by měla být uvedena maximální denní dávka a mělo by zde být uvedeno doporučení, aby se používala nejnižší možná účinná dávka. Přípravky HES jsou kontraindikovány u pacientů s poškozením ledvin nebo s terapií nahrazující funkce ledvin, ale kontraindikace by měly být rozšířeny a měly by zahrnovat další populace pacientů, včetně pacientů se sepsí, kriticky nemocných pacientů a pacientů s popáleninami.

Výbor PRAC je toho názoru, že při prvním náznaku poškození ledvin musí být používání HES ukončeno. U pacientů je doporučeno monitorovat funkce ledvin po dobu minimálně 90 dní. Zvláštní obezřetnosti je třeba při léčbě pacientů s poruchou jaterních funkcí nebo u pacientů s poruchami krevní koagulace. Informace o přípravku budou aktualizovány tak, aby odrážely tato omezení a upozornění.

U perioperační populace a populace s traumaty bude navíc nutné provést dvě randomizované klinické studie fáze IV s vhodnými kontrolami a klinicky smysluplnými sledovanými parametry pro poskytnutí dalších důkazů ohledně účinnosti a bezpečnosti včetně rizika mortality po 90 dnech a rizika selhání ledvin. Bude také provedena evropská studie užívání léků pro hodnocení účinnosti doporučených opatření pro minimalizaci rizik. Protokoly a výsledky těchto studií budou předloženy příslušným vnitrostátním orgánům v odsouhlaseném časovém plánu. Držitelé rozhodnutí o registraci byli také vyzváni, aby příslušným vnitrostátním orgánům předložili plány řízení rizik.

Poměr přínosů a rizik

Vzhledem ke všem důkazům dostupným v rámci postupu podle článku 107i směrnice 2001/83/ES je výbor PRAC toho názoru, že hydroxyethyl škrob by měl být omezen na léčbu hypovolemie způsobené akutní krevní ztrátou v situaci, kdy samotné krystaloidy nejsou považovány za dostatečné, za předpokladu, že budou zavedena odsouhlasená omezení, kontraindikace, upozornění, další změny v informacích o přípravku a další opatření pro minimalizaci rizik.

Závěr výboru PRAC v kontextu postupu přezkoumání podle článku 107i směrnice 2001/83/ES zahrnoval další údaje, které v době vydání doporučení výboru PRAC ohledně přezkoumání v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83/ES v červnu 2013 nebyly k dispozici a nemohly proto být zohledněny při přezkoumání dle tohoto článku v říjnu 2013. Závěry podle článku 107i směrnice 2001/83/ES proto představují nejúplnější a nejaktuálnější hodnocení dostupných údajů souvisejících s léčivými přípravky obsahujícími HES.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES pro přípravky ve formě infuzního roztoku obsahující hydroxyethyl škrob;
- výbor PRAC vzal v úvahu závěry přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Nicméně u současného postupu podle článku 107i směrnice 2001/83/ES výbor PRAC přezkoumal nově dostupné údaje zaměřené na riziko mortality a selhání ledvin včetně klinických studií, metaanalýz klinických studií, zkušeností z období po uvedení přípravku na trh, odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci písemně i při ústním vysvětlení a údajů předložených dalšími zúčastněnými stranami;
- výbor PRAC je toho názoru, že použití hydroxyethyl škrobu je u pacientů se sepsí, kriticky nemocných pacientů a pacientů s popáleninami spojeno se zvýšeným rizikem mortality a zvýšeným rizikem terapie nahrazující funkce ledvin nebo poškození ledvin;
- výbor PRAC je toho názoru, že vzhledem k novým důkazům zahrnujícím údaje z klinických studií, dalších odborných doporučení, nové návrhy dalších opatření pro minimalizaci rizik včetně omezení použití a závazku ze strany držitelů rozhodnutí o registraci k provedení dalších studií u pacientů s traumaty a u elektivních chirurgických výkonů, že přínos přípravků obsahujících hydroxyethyl škrob převyšují rizika v léčbě hypovolemie z důvodu akutní krevní ztráty v situaci, kdy samotné krystaloidy nejsou považovány za dostatečné. To platí za předpokladu, že budou platit omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku;

- výbor PRAC dospěl k závěru, že léčivé přípravky obsahující hydroxyethyl škrob by měly být kontraindikovány u pacientů se sepsí, u kriticky nemocných pacientů a pacientů s popáleninami. Navíc byla zařazena speciální upozornění pro chirurgické pacienty a pacienty s traumaty;
- výbor PRAC dále dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření pro minimalizaci rizik, jako jsou informace pro pacienty a zdravotnické pracovníky. Byly odsouhlaseny klíčové části přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům i časový plán distribuce a provedení dalších studií. Výbor PRAC je také toho názoru, že by měly být provedeny studie, které poskytnou více důkazů o účinnosti a bezpečnosti hydroxyethyl škrobu v perioperačních podmínkách a traumat.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících hydroxyethyl škrob v léčbě hypovolemie způsobené akutní krevní ztrátou v situaci, kdy samotné krystaloidy nejsou považovány za dostatečné, zůstává příznivý za předpokladu zavedení odsouhlasených omezení, kontraindikací, upozornění, dalších změn v informacích o přípravku a dalších opatření pro minimalizaci rizik.

Závěr výboru PRAC v kontextu procesu přezkoumání podle článku 107i směrnice 2001/83/ES zahrnoval další údaje, které v době vydání doporučení výboru PRAC ohledně přezkoumání v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83/ES v červnu 2013 nebyly k dispozici a nemohly být proto zohledněny při přezkoumání dle tohoto článku v říjnu 2013. Závěry podle článku 107i směrnice 2001/83/ES proto představují nejúplnější a nejaktuálnější hodnocení dostupných údajů souvisejících s léčivými přípravky obsahujícími HES.

2. Podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasila skupina CMDh s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. S ohledem na dvě randomizované klinické studie fáze IV požadované pro poskytnutí dalších důkazů o účinnosti a bezpečnosti u perioperační populace a populace s traumaty včetně rizika mortality po 90 dnech a selhání ledvin však skupina CMDh vyzvala držitele rozhodnutí o registraci, aby společně předložili protokoly společné studie. Za tímto účelem bylo držitelům rozhodnutí o registraci důrazně doporučeno, aby v čase určeném pro předložení protokolů studie příslušným vnitrostátním orgánům (NCA) do 6 měsíců od vydání rozhodnutí Evropské komise vyhledali vědecká doporučení Evropské agentury pro léčivé přípravky. Následně skupina CMDh rozhodla, že před vědeckým doporučením není vyžadována synopse.

Skupina CMDh pozměnila za účelem sjednocení údajů pro předložení všech podmínek závazné datum pro předložení protokolu studie užívání léků, které je nyní stanoveno také do 6 měsíců od rozhodnutí Evropské komise.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a k tomu, že protokoly studie užívání léků a dvou randomizovaných klinických studií jsou podmínkou udělení rozhodnutí o registraci, skupina CMDh konstatovala, že tyto prvky by měly být zohledněny v plánu řízení rizik. Společnosti byly vyzvány, aby předložily klíčové části plánu řízení rizik, avšak skupina CMDh byla toho názoru, že by to mělo být podmínkou. Držitelé rozhodnutí o registraci by měli do 6 měsíců od rozhodnutí Evropské komise předložit klíčové části plánu řízení rizik (včetně protokolu studie užívání léků a protokolů randomizovaných klinických studií) ve formátu EU a tyto části by měly být zahrnuty do přílohy IV.

Skupina CMDh je také toho názoru, že během jednoho týdne od vydání jejího stanoviska by podle odsouhlaseného komunikačního plánu měly být příslušným vnitrostátním orgánům v zemích, kde jsou přípravky s obsahem HES prodávány, předloženy přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům.

Stanovisko skupiny CMDh

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 10. října 2013 podle článku 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES a po ústním vysvětlení podaném držiteli rozhodnutí o registraci dne 21. října 2013 vydala stanovisko týkající se změny podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky ve formě infuzních roztoků obsahujících hydroxyethyl škrob, pro které jsou odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedeny v příloze III, za předpokladu, že budou dodrženy podmínky uvedené v příloze IV.