

## **Příloha II**

**Vědecké závěry a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění koordinační skupiny CMDh týkající se rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

## Vědecké závěry

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (dále jen „výbor PRAC“) v roce 2013 v návaznosti na přezkoumání rizik poškození ledvin a úmrtí ve spojitosti s podáváním infuzního roztoku hydroxyethylškrobu pacientům se sepsí nebo kriticky nemocným pacientům doporučil přijetí opatření pro minimalizaci rizik, jako například omezení používání těchto léčivých přípravků. Výbor PRAC rovněž za účelem zhodnocení účinnosti těchto opatření pro minimalizaci rizik doporučil provést studii užívání léků.

Výsledky dvou studií užívání léků, které v roce 2017 předložili příslušní držitelé rozhodnutí o registraci, ukázaly, že doporučená omezení používání nejsou dostatečně dodržována.

Dne 17. října 2017 zahájilo Švédsko naléhavý postup Unie v souladu s čl. 107i směrnice 2001/83/ES a požádalo výbor PRAC, aby posoudil dopad výše uvedeného nedodržování informací o přípravku ohledně poměru přínosů a rizik infuzních roztoků obsahujících hydroxyethylškrob a aby vydal doporučení, zda má být registrace těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC přijal dne 11. ledna 2018 doporučení, jež bylo poté v souladu s čl. 107k směrnice 2001/83/ES zvaženo koordinační skupinou CMDh.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Infuzní roztoky obsahující hydroxyethylškrob (HES) obsahují škrob s různou molekulovou hmotností (zejména 130 kD, 200 kD) a v různých substitučních poměrech (počet hydroxyethylových skupin na molekulu glukózy). Infuzní roztoky obsahující HES jsou povoleny po celém světě k léčbě hypovolemie různého původu.

V letech 2012 a 2013 výbor PRAC přezkoumal přínosy a rizika infuzních roztoků obsahujících HES v léčbě a profylaxi hypovolemie v rámci postupů přezkoumání podle článku 31<sup>1</sup> a 107i<sup>2</sup>. Tato hodnocení byla zahájena na základě výsledků z rozsáhlých randomizovaných klinických studií<sup>3,4,5</sup>, které prokázaly zvýšené riziko úmrtí u pacientů se sepsí a zvýšené riziko poškození ledvin vyžadujícího dialýzu u kriticky nemocných pacientů po léčbě infuzními roztoky obsahujícími HES.

V návaznosti na přezkoumání doporučil výbor PRAC, aby bylo používání infuzních roztoků HES omezeno na léčbu hypovolemie v důsledku akutní krevní ztráty, když krystaloidy samy o sobě nejsou považovány za dostatečné. Výbor PRAC také kontraindikoval použití HES u pacientů se sepsí nebo u kriticky nemocných pacientů. Výbor PRAC dále vydal požadavek, aby jako podmínka pro udělení rozhodnutí o registraci těchto léčivých přípravků byly provedeny další studie týkající se používání těchto léčivých přípravků při chirurgických zákrocích a u pacientů s traumatem. Výbor PRAC rovněž vydal požadavek na posouzení užívání léku s cílem zhodnotit účinnost opatření pro minimalizaci rizik. Studie užívání léku se zaměřily na hodnocení dodržování omezení používání, která jsou uvedena v informacích o přípravku a týkají se indikace, dávkování a kontraindikace infuzních roztoků HES.

Dne 5. července 2017 a 9. října 2017 byly předloženy výsledky dvou studií užívání léku hodnotící účinnost zavedených opatření k minimalizaci rizik. Tyto studie zahrnují údaje o užívání léku z 11 členských států EU. Tyto údaje vzbuzují závažné obavy, neboť prokázaly použití infuzních roztoků

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_solutions/human\\_referral\\_prac\\_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

<sup>3</sup> Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 124-34

<sup>4</sup> Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 125-39

<sup>5</sup> Myburgh J, Finder S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11

<sup>6</sup> PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Corr.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Corr.1

obsahujících HES u skupin pacientů, u kterých jsou kontraindikovány, například u těch, kteří jsou kriticky nemocní, nebo u pacientů se sepsí.<sup>3,4,5</sup> Vzhledem k prokázaným rizikům závažné újmy při použití infuzních roztoků obsahujících HES u pacientů s kritickým onemocněním včetně sepse a rovněž vzhledem k výše uvedeným nově dostupným údajům zahájilo Švédsko dne 17. října 2017 naléhavý postup Unie v souladu s článkem 107i směrnice 2001/83/ES. Vzhledem k vážnému dopadu na veřejné zdraví zvažovalo Švédsko pozastavení registrace pro výše uvedené léčivé přípravky a v návaznosti na to požádalo o naléhavý přezkum záležitosti na evropské úrovni a požádalo výbor PRAC, aby posoudil dopad výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik infuzních roztoků HES a vydal doporučení ohledně toho, zda by registrace těchto přípravků měla být zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Ve svém hodnocení posoudil výbor PRAC veškeré důkazy, které zahrnují všechny nově dostupné údaje dodané po ukončení dřívějších postupů přezkoumání, včetně výsledků studií užívání léku, klinických studií, metaanalýz klinických studií, zkušeností po uvedení přípravku na trh, údajů z databáze Eudragilance, zhodnocení literatury, odpovědí předložených písemně i ústně držiteli rozhodnutí o registraci a příspěvků zúčastněných stran a stanovisek vyjádřených odborníky během zasedání *ad hoc*, přičemž se zohlednila také charakterizace přínosů a rizik vyplývajících ze závěrů předchozích postupů přezkoumání.

Výbor PRAC vzal rovněž v úvahu názory svých jednotlivých členů na poměr přínosů a rizik spojených s infuzními roztoky HES a na používání těchto přípravků na vnitrostátní úrovni. Tyto názory vycházejí z rutinních postupů a přípravy členů výboru PRAC. Tyto názory spolu se všemi důležitými údaji a informacemi, které jsou zásadní pro úplné pochopení těchto stanovisek, byly buď sdíleny se všemi zúčastněnými stranami, nebo jinak zpřístupněny v průběhu řízení.

Pokud jde o účinnost, výbor PRAC dospěl k názoru, že neexistují žádné nové významné informace týkající se schválené indikace. Důkazy podporující tuto indikaci jsou celkově založeny na studiích, které měly omezenou velikost a krátkou dobu následného sledování. Je rovněž třeba poznamenat, že ačkoli byl prokázán přínos v souvislosti s šetřením objemu a že existuje určitá podpora pro krátkodobé hemodynamické účinky, je nadále nejisté, do jaké míry se tato skutečnost promítá do výsledků relevantních pro samotného pacienta. Přínosy použití v rámci schválené indikace se proto i nadále považují za mírné.

Pokud jde o bezpečnostní údaje týkající se těchto přípravků, přezkoumal výbor PRAC všechny důkazy dostupné od posledního postupu přezkoumání a dospěl k závěru, že předchozí závěry, podle nichž je použití infuzních roztoků HES spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí a selhání ledvin u pacientů se sepsí nebo u kriticky nemocných pacientů, byly potvrzeny a že dostupné informace, včetně nedávno předložených klinických údajů, stanovisko o prokázaných rizicích u těchto populacích pacientů nijak nemění.

Cílem léčby hypovolemie je náhrada krevní ztráty za účelem obnovy tkáňové perfuze a okysličování, aby se v konečném důsledku předešlo poškození ledvin a úmrtí. Existuje přímý vztah mezi stupněm hypovolemie a rizikem poškození ledvin a úmrtí pacienta. U výraznější hypovolemie je zapotřebí větší objem (dávka) infuzních roztoků HES a je také spojena s vyšším rizikem poškození ledvin a úmrtí. V důsledku toho lze očekávat přímou korelaci mezi indikací pro léčbu infuzním roztokem HES, požadovanou dávkou infuzního roztoku HES a rizikem poškození ledvin a úmrtí. Je třeba rovněž poznamenat, že konečným přínosem, který se u použití infuzních roztoků HES (a při léčbě hypovolemie obecně) očekává, je snížení rizika úmrtí a nižší výskyt případů selhání ledvin. Za bezpečnostní rizika prvořadého významu se v tomto postupu přezkoumání považují vyšší riziko úmrtí a vyšší výskyt případů selhání ledvin – tedy opak očekávaného přínosu.

Kromě jiných údajů týkajících se bezpečnosti přezkoumal výbor PRAC výsledky dvou různých studií užívání léku, které byly provedeny za účelem posouzení účinnosti opatření pro minimalizaci rizika, jak

bylo uloženo v závěrech postupu přezkoumání z roku 2013, a dospěl k závěru, že tyto studie navzdory možné chybné klasifikaci odrážejí skutečnost, co se týče klinického použití v Evropské unii, a že jejich hlavní výsledky jsou spolehlivé. Výsledky ukazují, že zavedená omezení v používání nejsou dostatečně dodržována. Celkově byla hlášena vysoká míra nedodržování revidovaných informací o přípravku a výbor PRAC považoval za obzvlášť závažné zjištění, že přibližně 9 % pacientů, kterým byl infuzní roztok HES podán, patřilo do skupiny kriticky nemocných, přibližně 5–8 % pacientů mělo zhoršenou funkci ledvin a přibližně 3–4 % pacientů bylo v septickém stavu.

S ohledem na to, že je infuzní roztok HES v Evropské unii od roku 2014 dle odhadů podán přibližně 1,5 až 2 milionům pacientů ročně, a s ohledem na zjištěný rozsah používání u pacientů se sepsí, jak naznačily studie užívání léku, vzbuzuje odhadovaná míra přetrvávajícího používání přípravku u těch skupin pacientů, u nichž byla prokázána závažná újma, závažné obavy z hlediska veřejného zdraví, včetně potenciálního rizika zvýšené mortality.

Výbor PRAC zvážil další opatření pro minimalizaci rizika s cílem dostatečně minimalizovat rizika pro pacienty, včetně změn informací o přípravku, přímé komunikace mezi odborníky v oblasti zdravotní péče, vzdělávacích materiálů, varování na primárním obalu přípravků, kontrolované vydávání lékové formy nebo vyplňování kontrolních formulářů. Dostupné důkazy však ukazují, že nedodržování není způsobeno pouze nedostatečnou informovaností předepisujících osob, ale že je v některých případech také záměrným rozhodnutím, přičemž další vzdělávání pravděpodobně v těchto případech nebude pro snížení zmíněných rizik dostačující. Vyplňování kontrolních formulářů by rovněž mohlo být hůře proveditelné v nouzových situacích. Návrhy na úpravu informací o indikacích a kontraindikacích nebyly shledány za dostatečné k tomu, aby mohly mít významný dopad na chování předepisující osoby. Výbor PRAC rovněž vzal na vědomí, že ze současných klinických zkušeností vyplývá, že je obtížné jasně oddělit ty skupiny pacientů, u kterých randomizované klinické studie poukázaly na závažnou újmu, od skupin se schválenou indikací. Pacienti se schválenou indikací se mohou dostat do kritického nebo septického stavu krátce po podání infuzního roztoku HES a tyto pacienty nelze identifikovat prospektivně. To u těchto pacientů ztěžuje účinnou minimalizaci rizik.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že žádná dodatečná opatření pro minimalizaci rizika s cílem zajistit bezpečné a účinné používání infuzních roztoků HES by nebyla účinná nebo proveditelná v rozumném časovém rámci, kde by byl přípravek i nadále podáván významnému počtu pacientů.

Výbor PRAC problematiku rovněž konzultoval se skupinou odborníků *ad hoc* na zasedání 18. prosince 2017 a pečlivě zvážil všechny vyjádřené názory. Výbor PRAC důkladně zvážil názor většiny přítomných odborníků, že se roztok HES používá v klinické praxi. Výbor PRAC rovněž vzal v úvahu odborné stanovisko ohledně sdílených klinických zkušeností s nakládáním s těmi případy, kdy je v určitém členském státě EU podávání infuzních roztoků HES málo rozšířené a kde nenastala potřeba řešení tohoto problému.

To odráží dlouhotrvající spory mezi zdravotnickými pracovníky a širokou škálou reakcí zúčastněných stran obdrženy v rámci tohoto přezkumu.

S přihlédnutím k rozdílným stanoviskům mezi odborníky k některým důležitým otázkám, k postoji členů výboru PRAC k situaci na vnitrostátní úrovni, pokud jde o klinické použití těchto přípravků, a k příspěvkům od zúčastněných stran, se výbor PRAC nedomnívá, že by přínosy klinického použití těchto přípravků převážily nad riziky úmrtí a selhání ledvin s ohledem na podíl pacientů v kritickém nebo septickém stavu, kterým jsou infuzní roztoky HES nadále podávány.

S ohledem na závažnost bezpečnostních otázek a na to, že podíl pacientů, kteří jsou vystaveni těmto rizikům v případě, že neexistují účinná opatření pro minimalizaci rizik, by mohl mít závažné důsledky v oblasti veřejného zdraví, včetně potenciálně zvýšené mortality, došel výbor PRAC k závěru, že poměr

přínosů a rizik podávání infuzních roztoků hydroxyethylškrobu už nadále není příznivý, a doporučil pozastavení registrace.

Výbor PRAC vzal v potaz, že stále probíhají klinické studie zadané v návaznosti na předchozí postup přezkoumání (TETHYS a PHENICS) s cílem posoudit účinnost a bezpečnost podávání přípravku u pacientů s traumatem a u elektivních chirurgických výkonů, což jsou v současné době indikované skupiny pacientů.

Po přezkumu doporučení výboru PRAC<sup>6</sup> skupina CMDh dne 24. ledna 2018 většinou hlasů celkové závěry a zdůvodnění doporučení výboru PRAC odsouhlasila. Toto stanovisko bylo následně předáno Evropské komisi, členským státům, Islandu a Norsku a držitelům rozhodnutí o registraci výše uvedených léčivých přípravků spolu s přílohami a dodatky.

### **Revize doporučení výboru PRAC**

Během rozhodovacího procesu vznesly některé členské státy na zasedání Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky nové otázky technického charakteru, které nebyly v rámci doporučení výboru PRAC a stanoviska skupiny CMDh dostatečně vzaty v úvahu. S ohledem na tyto skutečnosti vrátila Evropská komise doporučení výboru PRAC a stanovisko skupiny CMDh zpět agentuře k dalšímu zvážení s ohledem na možné neuspokojené léčebné potřeby, které by mohly vyvstat v důsledku pozastavení registrací příslušných přípravků na základě přezkoumání, jakož i s ohledem na proveditelnost a pravděpodobnou účinnost dodatečných opatření pro minimalizaci rizik.

Výbor PRAC oba výše uvedené body projednal na svém květnovém zasedání a zohlednil v něm informace poskytnuté členskými státy.

Výbor PRAC vzal v úvahu všechny argumenty týkající se dopadu pozastavení registrace infuzních roztoků HES na možné neuspokojené léčebné potřeby na vnitrostátní úrovni, včetně připomínek předložených držiteli rozhodnutí o registraci v písemné a ústní podobě, reakcí členských států a jiných zúčastněných stran.

Pokud jde o dopad pozastavení registrace infuzních roztoků HES, patnáct členských států EU a Norsko uvedlo, že neočekávají, že by v případě pozastavení registrací infuzních roztoků HES vyvstaly neuspokojené léčebné potřeby.

Výbor PRAC pečlivě zvážil všechny poskytnuté informace ve vztahu k možným neuspokojeným léčebným potřebám na vnitrostátní úrovni v případě, že by registrace infuzních roztoků HES byla pozastavena. Osm členských států EU uvedlo, že pozastavení registrací infuzních roztoků HES by mělo dopad na klinickou praxi na vnitrostátní úrovni, protože infuzní roztoky HES se v současné době na jejich území používají k pokrytí léčebné potřeby. Výbor PRAC dospěl k názoru, že navzdory argumentům vzneseným některými členskými státy není potenciál pro vznik neuspokojených léčebných potřeb naplněn. Většina argumentů se odvolává na použití infuzních roztoků HES mimo podmínky rozhodnutí o registraci nebo na přínosy, které nejsou klinicky významné či nejsou podloženy spolehlivými údaji.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že uváděný klinický přínos těchto přípravků nepřevažuje nad rizikem úmrtí a selhání ledvin ve vztahu k podílu kriticky nemocných pacientů nebo pacientů v septickém stavu, kterým je infuzní roztok HES nadále podáván.

Výbor PRAC dále zvažoval proveditelnost a pravděpodobnou účinnost opatření pro minimalizaci rizik.

---

<sup>6</sup> PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Corr.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Corr.1

Výbor PRAC zvážil další opatření pro minimalizaci rizika, která by tuto praxi mohla dostatečně minimalizovat, včetně omezeného přístupu / omezené distribuce do nemocnic, úprav informací o přípravku, přímé komunikace mezi zdravotními odborníky, vzdělávacích materiálů distribuovaných ve spolupráci s určitými odbornými společnostmi, upozornění na primárních obalech a na lékové formě a včetně kontrolních dotazníků. Z dostupných důkazů však vyplývá, že nedodržování není pouze důsledkem nedostatečné informovanosti předepisujících osob, ale je také věcí úmyslného rozhodnutí na straně předepisujícího, a je proto nepravděpodobné, že by další komunikace a vzdělávání byly dostatečně účinné k řešení zjištěných rizik. V případě omezení distribuce do akreditovaných zařízení nebo akreditovaným lékařům by panovaly vážné pochyby o proveditelnosti takového opatření a není pravděpodobné, že by bylo s ohledem na konkrétní způsob distribuce a používání infuzních roztoků HES účinné. Vyplňování kontrolního formuláře před podáním přípravku by bylo obtížně proveditelné v nouzových situacích. Vyplňování kontrolního dotazníku po podání přípravku by pro minimalizaci rizika také nebylo účinné. Panovala shoda na tom, že opatření v podobě úpravy informací o indikacích a kontraindikacích by na chování předepisující osoby nemělo požadovaný vliv a navíc není podpořeno vědeckými důkazy.

Závěrem lze konstatovat, že nebyla nalezena žádná opatření pro minimalizaci rizik nebo kombinace takových opatření, která by byla považována za dostatečně účinná nebo proveditelná v přiměřené lhůtě za současného stavu, kdy je značný počet pacientů v důsledku pokračujícího podávání přípravku vystaven riziku závažné újmy.

Na základě výše uvedených informací potvrdil výbor PRAC na svém plenárním zasedání v květnu 2018 své předchozí vědecké závěry, z nichž vyplývá, že poměr přínosů a rizik použití infuzních roztoků HES je záporný, a doporučil pozastavit registraci těchto léčebných přípravků.

## **Revidované zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup dle článku 107i směrnice 2001/83/ES pro přípravky ve formě infuzního roztoku obsahující hydroxyethylškrob.
- Výbor PRAC přezkoumal všechny nově dostupné údaje, včetně výsledků studií užívání léku, klinických studií, metaanalýz klinických studií, zkušeností po uvedení přípravku na trh, údajů z databáze Eudragilance, dostupné literatury, odpovědí předložených písemně i ústně držiteli rozhodnutí o registraci, příspěvků zúčastněných stran a stanovisek vyjádřených odborníky během zasedání *ad hoc*. Výbor PRAC rovněž přezkoumal odpovědi členských států týkající se možné neuspokojené léčebné potřeby a návrhy na dodatečná opatření pro minimalizaci rizik.
- Pokud jde o účinnost, došel výbor PRAC k názoru, že se neobjevily žádné nové významné informace vztahující se ke schválené indikaci. Důkazy podporující tuto indikaci jsou celkově založeny na studiích, které měly omezenou velikost a krátkou dobu následného sledování. Je rovněž třeba poznamenat, že ačkoli byl prokázán přínos v souvislosti s šetřením objemu a že existuje určitá podpora pro krátkodobé hemodynamické účinky, je nadále nejisté, do jaké míry se tato skutečnost promítá do výsledků relevantních pro samotného pacienta. Přínosy použití v rámci schválené indikace se proto i nadále považují za mírné.
- Pokud jde o dvě samostatné studie užívání léku provedené za účelem posouzení účinnosti opatření pro minimalizaci rizika v návaznosti na závěry postupu přezkoumání v roce 2013, výbor PRAC dospěl k závěru, že tyto studie navzdory omezením z důvodu možné chybné klasifikace odrážejí realitu používání přípravku v klinické praxi v Evropské unii a jejich hlavní



výsledky jsou spolehlivé. Výsledky ukazují na nedodržování zavedených omezení používání přípravku. Celkově byla hlášena vysoká míra nedodržování revidovaných informací o přípravku a výbor PRAC považoval za obzvláště závažné zjištění, že přibližně 9 % pacientů, kterým byl infuzní roztok HES podán, patřilo do skupiny kriticky nemocných, přibližně 5–8 % pacientů mělo zhoršenou funkci ledvin a přibližně 3–4 % pacientů bylo v septickém stavu.

- Ze závěrů výboru PRAC z předchozích přezkumů podle čl. 31 směrnice a čl. 107i směrnice 2001/83/ES vyplývá, že infuzní roztoky HES jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí a selhání ledvin u kriticky nemocných pacientů a pacientů se sepsí. Výbor PRAC potvrdil, že dostupné informace, včetně novějších předložených klinických údajů, nemění zjištěné zvýšené riziko úmrtí a selhání ledvin v souvislosti s používáním infuzních roztoků HES u těchto pacientů. Nově poskytnuté nové údaje jsou v souladu se závěry z předchozího postupu přezkoumání v roce 2013, podle nichž přínosy infuzních roztoků HES nepřevažují nad vážnými riziky u kriticky nemocných pacientů a pacientů se sepsí.
- Výbor PRAC rovněž vzal v potaz údaj o tom, infuzní roztok HES se v Evropské unii od roku 2014 dle odhadů podává přibližně 1,5 až 2 milionům pacientů ročně. S ohledem na tuto skutečnost a na výsledky obou studií užívání léku došel výbor PRAC k závěru, že odhadovaná míra přetrvávajícího podávání přípravku těm skupinám pacientů, u nichž byla prokázána závažná újma, vzbuzuje závažné obavy z hlediska veřejného zdraví, včetně potenciálního rizika zvýšené mortality.
- Výbor PRAC dále vzal na vědomí, že ze současných klinických zkušeností vyplývá, že je obtížné jasně oddělit ty skupiny pacientů, u kterých randomizované klinické studie poukázaly na závažnou újmu, od skupin se schválenou indikací. Pacienti se schválenou indikací se mohou dostat do kritického nebo septického stavu krátce po podání infuzního roztoku HES a tyto pacienty nelze identifikovat prospektivně. To u těchto pacientů ztěžuje účinnou minimalizaci rizik.
- Výbor PRAC dále zvážil varianty opatření k dalšímu zmírnění těchto rizik, včetně změn informací o přípravku, přímé komunikace mezi zdravotními odborníky, vzdělávacích materiálů, upozornění na primárním obalu přípravků, vyplňování kontrolních formulářů před či po podání přípravku, omezení přístupu a změn systému distribuce akreditovaným nemocnicím/lékařům. Z dostupných důkazů však vyplývá, že nedodržování není pouze důsledkem nedostatečné informovanosti předepisujících osob a že další opatření ve formě vzdělávání by tedy pravděpodobně nebyla dostatečně účinná. Vyplňování kontrolního formuláře před podáním přípravku by bylo obtížné proveditelné v nouzových situacích a omezení přístupu/distribuce do akreditovaných zařízení nebo akreditovaným lékařům by obdobně bylo obtížné proveditelné a účinné napříč všemi členskými státy EU s ohledem na konkrétní způsob distribuce a používání infuzních roztoků HES a určitá omezení na vnitrostátní úrovni. Výbor PRAC dospěl k závěru, že nelze identifikovat žádná další opatření pro minimalizaci rizika nebo kombinaci takových opatření, která by dostatečným způsobem zajistila bezpečné a účinné používání infuzních roztoků HES.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že dle čl. 116 směrnice 2001/83/ES rizika spojená s používáním roztoku HES převažují nad jeho přínosy a poměr přínosů a rizik infuzních roztoků HES nadále není příznivý.

Proto výbor PRAC doporučuje pozastavit registrace všech léčivých přípravků uvedených v příloze I.

Aby bylo možné pozastavení registrace zrušit, měly by držitelé rozhodnutí o registraci předložit spolehlivé a přesvědčivé důkazy o příznivém poměru přínosů a rizik u jasně vymezené skupiny

pacientů a měla by být navržena proveditelná a účinná opatření s cílem přiměřeně minimalizovat podávání přípravku pacientům, u kterých existuje zvýšené riziko závažné újmy.

### **Revidované stanovisko skupiny CMDh**

Po přezkumu revidovaného doporučení výboru PRAC<sup>7</sup> skupina CMDh s celkovými závěry a zdůvodněním doporučení nesouhlasí.

### ***Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC***

Skupina CMDh vzala v úvahu revidované doporučení výboru PRAC pozastavit registrace infuzních roztoků, přijaté na květnovém plenárním zasedání PRAC. Skupina CMDh rovněž zohlednila odpovědi na otázky Evropské komise a informace shromážděné agenturou PRAC, jakožto i informace poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci během ústního vysvětlení, které se konalo ve dnech 28. května 2018 a 25. června 2018.

- ***Dopad možného pozastavení registrace infuzních roztoků na klinickou praxi***

Přínos infuzních roztoků HES byl pozorován v souvislosti s šetřením objemu a v souvislosti s krátkodobými hemodynamickými účinky, ačkoli panuje určitá nejistota ohledně konkrétního přínosu těchto vlastností pro pacienta.

Příznivý poměr přínosů a rizik byl zjištěn u elektivních chirurgických zákroků a pacientů s traumatem. Jako výsledek postupu přezkoumání v roce 2013 bylo držitelům rozhodnutí o registraci uloženo vypracovat poregistrační studie v těchto klinických podmínkách, přičemž jejich vypracování je podmínkou udělení rozhodnutí o registraci infuzních roztoků HES. Tyto studie, jakož i probíhající dobrovolné klinické studie (např. studie FLASH) by měly zpřesnit údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku v elektivní chirurgii a u pacientů s traumatem. Podle skupiny CMDh je důležité, aby výsledky těchto studií byly dostupné co nejdříve. Skupina CMDh poukázala na závěry výboru PRAC, ze kterých vyplývá, že nevyšly žádné nové údaje, na základě kterých by bylo nutné změnit závěry ohledně bezpečnosti infuzního roztoku HES z předchozích příslušných postupů přezkoumání.

Skupina CMDh rovněž uvedla, že parametry léčby v některých předchozích studiích se liší od současné praxe, např. co se týče síly roztoku, dávky nebo délky podávání.

Skupina CMDh také vzala v úvahu širší spektrum stanovisek jednotlivých odborných společností v EU. Evropská anesteziologická společnost a některé národní odborné společnosti uvedly, že infuzní roztoky HES patří k léčebným prostředkům v případech hypovolemického šoku, kdy pacienta nelze stabilizovat pouze krystaloidy. Naopak skandinávská společnost anesteziologie a intenzivní péče (SSAI) a pět skandinávských odborných společností podpořilo pozastavení registrací infuzních roztoků HES.

V těchto názorech se odráží realita současné zdravotní praxe a debaty v rámci zdravotnické komunity.

Skupina CMDh uznala komplexnost problematiky stabilizace pacientů trpících hypovolemickým šokem v důsledku akutní ztráty krve a skutečnost, že tyto případy je třeba posuzovat na individuální bázi. Rovněž bylo vzato v úvahu, že infuzní roztoky HES se používají k léčbě život ohrožujících stavů.

Skupina CMDh posoudila všechny nové údaje a argumenty dostupné od svých posledních závěrů. Skupina CMDh zejména vzala v úvahu výsledky konzultací s členskými státy, ze kterých vyplynulo, že pozastavení registrace infuzních roztoků HES by mělo dopad na klinickou praxi ve státech, kde tyto roztoky v příslušných případech slouží jako léčebný prostředek.

<sup>7</sup> PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Rev.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Rev.1 Corr.1



Skupina CMDh zohlednila skutečnost, že osm ze členských států EU vyjádřilo obavy v souvislosti s léčebnými potřebami, které by vznikly jako důsledek pozastavení registrace. I když se některé obavy vztahovaly na použití těchto přípravků v klinickém prostředí nezahrnutém do podmínek udělení rozhodnutí o registraci, skupina CMDh uznala obavy ohledně možných léčebných potřeb ve vztahu ke schválenému použití a je toho názoru, že by tyto obavy měly být vzaty v úvahu.

- **Návrhy dodatečných opatření pro minimalizaci rizika a farmakovigilančních činností**

Skupina CMDh se zabývala otázkou, zda budou opatření ke zmírnění rizik spojených s používáním infuzních roztoků HES, včetně zejména zvýšeného rizika úmrtí a selhání ledvin u kriticky nemocných pacientů nebo pacientů v septickém stavu, účinná a proveditelná s přihlédnutím k novým údajům poskytnutým držiteli rozhodnutí o registraci a členskými státy. Konkrétně pak skupina CMDh vzala v úvahu další podrobnosti předložené držiteli rozhodnutí o registraci týkající se programu řízeného přístupu.

Skupina CMDh je toho názoru, že navrhovaná dodatečná opatření popsaná níže by byla proveditelná a účinná s ohledem na stanovený cíl dostatečně minimalizovat rizika, a to zvýšením informovanosti zdravotnického personálu a zajištěním, aby měl k infuzním roztokům HES přístup pouze personál s příslušným školením.

1. Změny, které je třeba zahrnout do informací o přípravku

Výsledky studií užívání léku ukázaly, že přibližně 9 % pacientů, kterým byl infuzní roztok HES podán, patřilo do skupiny kriticky nemocných, přibližně 5–8 % pacientů mělo zhoršenou funkci ledvin a přibližně 3–4 % pacientů bylo v septickém stavu. Byl vznesen návrh, aby bylo v souhrnu informací o přípravku nově kromě upozornění na rizika podání pacientům v „septickém stavu“ nebo „kriticky nemocným pacientům“ uvedeno výslovné varování před podáním pacientům se „zhoršenou funkcí ledvin“.

*(1) Doplnění následujícího upozornění na vnější a vnitřní obal: „Nepoužívejte při sepsi, nedostatečné funkci ledvin nebo u kriticky nemocných pacientů. Viz všechny kontraindikace v souhrnu údajů o přípravku.“*

Skupina CMDh uznala námítku, že předepisující osoba často přípravek nepodává, a upozornění tedy nemusí vidět. Toto opatření by však mělo být považováno jen za dílčí součást celkového programu minimalizace rizik. Proto:

- Toto opatření slouží jako připomínka při samotném podávání, a bude tedy relevantní i v nouzových případech. Bude sloužit jako doplněk dalších opatření, jako je např. školení zdravotnických pracovníků.
- Umožní zaměřit se na zdravotnické pracovníky zodpovědné za podávání léčebného přípravku, kteří mohou zajistit, aby se infuzní roztoky HES používaly v souladu s doporučením.
- Trvalá přítomnost tohoto varování na obalu rovněž přispěje k dlouhodobému zlepšení povědomí o této oblasti.
- Odkaz na bod 4.3 souhrnu údajů o přípravku zabrání snížení významu jiných kontraindikací a zajistí, aby byly tyto kontraindikace nadále dodržovány.

Upozornění by mělo být zvýrazněno (např. velkými písmeny, tučnými písmeny nebo použitím barev). Upozornění a vizuální detaily by měly projít uživatelskými testy v souladu s „pokyny pro čitelnost

označení na obalu a příbalové informace humánních léčivých přípravků“ do 1 měsíce od rozhodnutí Komise.

(2) Doplnění výrazného upozornění v horní části souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Aby byli příjemci informací o přípravku řádně informováni o výše popsaných klinických situacích, je třeba v horní části souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvést upozornění, že infuzní roztok HES není určen k podávání kriticky nemocným pacientům, pacientům s nedostatečnou funkcí ledvin a pacientům v septickém stavu.

## 2. Program řízeného přístupu

Cílem tohoto programu je zajistit dodávku infuzních roztoků HES pouze do těch nemocnic/středisek, kde zdravotničtí pracovníci, kteří budou infuzní roztoky HES předepisovat nebo podávat (dále jen „příslušní zdravotničtí pracovníci“), projdou odpovídajícím školením o správném používání infuzních roztoků HES bez ohledu na to, na jakém oddělení působí.

Skupina CMDh vzala na vědomí obavy, které výbor PRAC vyjádřil v souvislosti s některými modely řízeného přístupu k infuzním roztokům HES, zejména pokud jde o proveditelnost v důsledku obtížnosti definovat příslušné předepisující osoby/oddělení/nemocnice a jejich účinnost.

Skupina CMDh prostřednictvím svých zástupců vnitrostátních orgánů pro hospodářskou soutěž dále projednala vnitrostátní specifika systémů zdravotní péče a byla toho názoru, že navrhovaný program řízeného přístupu je pravděpodobně možný z těchto důvodů:

- I když není možné zajistit, aby se pacienti, u kterých připadá v úvahu léčba infuzním roztokem HES, pohybovali jen ve vyhrazených nemocnicích nebo na vyhrazených odděleních, v rámci nemocnice/oddělení je možné identifikovat příslušné zdravotnické pracovníky, kteří budou infuzní roztoky HES předepisovat/podávat.
- Nouzové stavy, které si vyžadují použití přípravku, nejsou s programem řízeného přístupu založeného na vhodné odborné přípravě příslušných zdravotnických pracovníků v rozporu, neboť vzdělávací program lze organizovat a realizovat s dostatečným předstihem před použitím přípravků.
- Přestože se uznávají obtíže požadavku na soustavné školení, problémům by se mělo předejít jednotnou organizací a sledováním ze strany držitelů rozhodnutí o registraci.

Proto je skupina CMDh toho názoru, že každý držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za provádění a za dohled nad tímto programem řízeného přístupu:

- Držitel rozhodnutí o registraci by měl vypracovat školicí materiály pro příslušné zdravotnické pracovníky, u nichž se očekává, budou předepisovat/podávat infuzní roztoky HES, a ve spolupráci s příslušnými vnitrostátními orgány vyvinout přesný obsah a formát těchto materiálů.
- Držitel rozhodnutí o registraci by měl zajistit pravidelné školení příslušných zdravotnických pracovníků o vhodném použití infuzních roztoků HES v souladu s dohodou s příslušnými vnitrostátními orgány. Držitel rozhodnutí o registraci by měl rovněž zajistit, příslušní zdravotničtí pracovníci měli k dispozici:
  - souhrn údajů o přípravku,
  - školicí materiály.

- Držitel rozhodnutí o registraci by měl řídit akreditaci nemocnic/středisek a zajistit odpovídající školení všech příslušných zdravotnických pracovníků, u kterých se očekává, že budou předepisovat/podávat infuzní roztoky HES. To zahrnuje záznamy o školeních a akreditaci.
- Držitel rozhodnutí o registraci by měl zajistit, aby byly infuzní roztoky HES dodávány pouze akreditovaným nemocnicím/střediskům.

Výše uvedené školicí materiály by měly vycházet z těchto klíčových prvků:

- rizika spojená s používáním infuzních roztoků HES mimo podmínky stanovené v rozhodnutí o registraci,
- připomenutí indikace, dávky, doby trvání léčby, kontraindikací a potřeby dodržovat pokyny v informacích o přípravku,
- nová dodatečná opatření pro minimalizaci rizika,
- výsledky studií užívání léku.

Školicí materiály by měly být založeny na interaktivních vzdělávacích prvcích tak, aby do něj byli příslušní zdravotničtí pracovníci aktivně zapojeni.

Školicí materiály by měly být distribuovány všem příslušným zdravotnickým pracovníkům, kteří mají předepisovat/podávat infuzní roztoky HES (např. anesteziologové, lékaři oddělení intenzivní péče, zdravotní sestry...).

S cílem optimalizovat využívání infuzních roztoků HES a dodržování odpovídajících podmínek pro používání infuzních roztoků HES by se do vývoje a distribuce těchto školicích materiálů měly zapojit odborné společnosti.

Konečná podoba školicích materiálů, včetně komunikačních médií a způsobů distribuce, by měly být dohodnuty s příslušnými vnitrostátními orgány.

Skupina CMDh nakonec podpořila začlenění výše uvedených činností odborné přípravy do systému dalšího odborného vzdělávání na vnitrostátní úrovni.

S ohledem na výše uvedené a při zohlednění výhrad výboru PRAC k očekávané účinnosti tohoto opatření, zejména s ohledem na skutečnost, že nedodržování příslušných pokynů se neděje jen v důsledku nedostatečné informovanosti, skupina CMDh došla k závěru, že:

- Předpoklad, že nedodržování není způsobeno pouze nedostatečnou informovaností, není podložen dostatečnými důkazy a nemusí věrně odrážet reálné chování většiny předepisujících.
- Tento program řízeného postupu je klíčovým opatřením, jehož cílem je zajistit dodržování podmínek rozhodnutí o registraci ze strany příslušných zdravotnických pracovníků, a to zvýšením informovanosti těchto zdravotnických pracovníků o rizicích spojených s používáním infuzních roztoků HES a zajištěním, aby před tím, než začnou infuzní roztoky HES používat, prošli vhodnou odbornou přípravou. Očekává se, že zapojením odborných společností se podpoří pozitivní dopad příslušných vzdělávacích aktivit. Účinnost tohoto opatření by měla být zohledněna v kombinaci s dalšími opatřeními.
- Dlouhodobá účinnost tohoto opatření bude zajištěna zasíláním upomínek vyškoleným zdravotnickým pracovníkům a školením nových. Četnost školení/upomínek by se měla projednat na vnitrostátní úrovni s přihlédnutím ke specifikům každého státního systému zdravotní péče.

- Vzhledem k závažnosti rizik spojených s používáním infuzních roztoků HES mimo podmínky rozhodnutí o registraci zhodnotila skupina CMDh toto opatření jako přiměřené.

Závěrem došla skupina CMDh k názoru, že program řízeného přístupu je proveditelný a jako opatření pro minimalizaci rizik bude v kombinaci s jinými opatřeními pravděpodobně účinný.

Tento program řízeného přístupu by měl být popsán v plánu řízení rizik, který bude předložen příslušným vnitrostátním orgánům k posouzení do 3 měsíců od rozhodnutí Komise.

Podrobnosti k programu řízeného přístupu, způsoby jeho provádění a konečná podoba školicích materiálů, včetně komunikačních médií a způsobů distribuce, by měly být dohodnuty s příslušnými vnitrostátními orgány.

S ohledem na specifika vnitrostátních systémů a na potřebu dohody s příslušnými vnitrostátními orgány o podrobnostech provádění řízeného přístupu a o době potřebné k dokončení odpovídajícího výcviku všech příslušných zdravotnických pracovníků, kteří mají infuzní roztoky HES používat, a akreditace nemocnic/středisek, skupina CMDh vydala požadavek, aby byl program řízeného přístupu zaveden nejpozději 9 měsíců po rozhodnutí Komise.

### 3. Opatření v oblasti komunikace

Skupina CMDh je toho názoru, že vzhledem k tomu, že je nutné zvýšit dodržování údajů o indikacích a kontraindikacích, bude cílená komunikace prostřednictvím informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky (DHPC) dalším účinným prostředkem.

Skupina CMDh vzala na vědomí výsledky studií užívání léku, ze kterých vyplývá, že některá hlavní omezení použití, doporučená na základě přezkoumání z roku 2013 (tj. maximální denní dávka a doba trvání léčby), se dodržují. Kromě toho byl ve většině členských států EU zaznamenán významný pokles používání infuzních roztoků HES. To naznačuje určitou účinnost předchozích komunikačních opatření navzdory faktu, že se nepodařilo zajistit plný soulad. Má se tudíž za to, že cílenější informační dopisy pro zdravotnické pracovníky by ve spolupráci se zapojením odborných společností efektivitu tohoto opatření dále podpořily.

Kromě toho skupina CMDh vzala v úvahu obavy vyjádřené výborem PRAC, že nedodržování pokynů nemusí být způsobeno pouze nedostatečnou informovaností předepisujících osob o omezeních uvalených na používání infuzních roztoků HES. Skupina CMDh však došla k názoru, že tento předpoklad není podložen dostatečnými důkazy a že nemusí věrně odrážet skutečné chování významné části předepisujících osob a že v každém případě odborné společnosti budou hrát ve zvyšování informovanosti prostřednictvím informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky významnou úlohu.

Skupina CMDh proto přijala znění informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky, který má zdravotnické pracovníky informovat o výsledcích studií užívání léku, podmínkách rozhodnutí o registraci a rizicích spojených s používáním infuzních roztoků HES nezahrnutých do těchto podmínek, jakožto i o nových dodatečných opatřeních pro minimalizaci rizik. Skupina CMDh rovněž odsouhlasila komunikační plán pro šíření tohoto informačního dopisu.

Celkově má skupina CMDh za to, že minimalizace rizika popsaná výše bude proveditelná a účinná a že bude mít synergický efekt, neboť umožní zacílení na konkrétní zdravotnické pracovníky, kteří se s infuzním roztokem HES setkávají ve všech fázích předepisování a podávání.

### 4. Studie užívání léku

Kromě toho je skupina CMDh toho názoru, že držitelé rozhodnutí o registraci mají vypracovat studii užívání léku s cílem posouzení účinnosti doporučených nových opatření. Provedení této studie bude podmínkou registrací infuzních roztoků HES.

V protokolu této studie předložené držiteli rozhodnutí o registraci by měly být uvedeny jasně specifikované cíle, soustředící se na rozhodování spojené s předepisováním přípravku, zejména na dodržování indikací a kontraindikací. Protokoly by měly zahrnovat reprezentativní vzorek členských států EU. Rovněž by měly umožnit přiměřený popis kontextu vnitrostátních systémů s cílem zaručit odpovídající analýzu a extrapolaci výsledků a zdůvodnit tak případné úpravy jednotlivých opatření (tj. úspěšná/neúspěšná distribuce bezpečnostních sdělení, dodržování programu řízeného přístupu, kvalitativní zpětná vazba od předepisujících osob atd.) U tohoto protokolu by měl držitel rozhodnutí o registraci vzít v úvahu zkušenosti získané z dříve provedených studií užívání léku. Protokol by měl rovněž zahrnovat měřítko hodnocení primárních cílů. Primární cíle by měly být shodné pro všechny zkoumané členské státy EU.

Protokol studie užívání léku by měl být předložen k posouzení výboru PRAC do 3 měsíců od vydání rozhodnutí Komise.

Postup probíhající studie se vykazuje v rámci připravovaných periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti. Závěrečná zpráva studie musí být předložena do 24 měsíců od vydání rozhodnutí Komise.

### **Zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Skupina CMDh zohlednila revidované doporučení výboru PRAC i všechny nové argumenty dostupné od předchozího stanoviska skupiny CMDh přijatého v lednu 2018 a předložené držiteli rozhodnutí o registraci a členskými státy ve vztahu k potenciálním léčebným potřebám, proveditelnosti a pravděpodobné účinnosti dodatečných opatření pro minimalizaci rizika.
- Skupina CMDh konkrétně vzala v úvahu výsledky konzultace se členskými státy, kde by pozastavení registrace infuzních roztoků HES mělo dopad na klinickou praxi, a obavy, které tyto členské státy EU vznesly ohledně potenciální léčebných potřeb.
- Skupina CMDh prostřednictvím svých zástupců členských států rovněž zvažila proveditelnost některých dodatečných opatření pro minimalizaci rizik, u nichž výbor PRAC vznesl určité pochyby právě ohledně uskutečnitelnosti. Skupina CMDh se s ohledem na své znalosti kontextu vnitrostátních systémů zdravotní péče shodla, že tato dodatečná opatření pro minimalizaci rizik jsou proveditelná a budou pravděpodobně účinná ve vztahu k požadovanému cíli, kterým je minimalizace rizik použití infuzních roztoků HES u kontraindikovaných skupin pacientů: uvedení výrazného upozornění v souhrnu údajů o přípravku, v příbalové informaci, na primárním a sekundárním obalu, šíření cíleného informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky a provádění programu řízeného přístupu.
- Skupina CMDh rovněž došla k závěru, že účinnost těchto dodatečných opatření pro minimalizaci rizika musí být posouzena prostřednictvím studie užívání léku.

V důsledku toho je skupina CMDh toho názoru, že poměr přínosů a rizik u infuzních roztoků HES zůstává příznivý pod podmínkou, že dojde ke schváleným změnám ve znění informací o přípravku a podmínkách registrace. Skupina CMDh rovněž dospěla k závěru, že roční cyklus předkládání periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti by měl být zachován beze změny a umožní pravidelný přezkum poměru přínosů a rizik těchto přípravků a dopadu jakýchkoliv takto zjištěných dat.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci infuzních roztoků HES.