

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og CMDh's detaljerede redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Videnskabelige konklusioner

Efter en gennemgang i 2013 af risikoen for nyreskade og dødelighed med sammenhæng med hydroxyethylstivelse (HES), infusionsvæske, opløsning, ved administration til patienter med sepsis eller kritisk sygdom anbefalede Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddellovervågning (PRAC) risikominimeringsforanstaltninger såsom begrænsninger af anvendelsen af sådanne lægemidler. PRAC anbefalede desuden, at der blev foretaget et studie af lægemiddelanvendelse for at vurdere disse risikominimeringsforanstaltningers effektivitet.

Resultaterne af de to studier af lægemiddelanvendelse, der blev forelagt af de pågældende markedsføringstilladelsesindehavere i 2017, har vist, at de anbefalede begrænsninger for anvendelsen ikke overholdes tilstrækkeligt.

Den 17. oktober 2017 indledte Sverige en hasteprocedure i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af ovennævnte manglende overholdelse af produktresuméet vedrørende benefit/risk-forholdet for hydroxyethylstivelse (HES), infusionsvæske, opløsning, og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC har den 11. januar 2018 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Hydroxyethylstivelse (HES), infusionsvæske, opløsning, indeholder stivelse med forskellig molekylvægt (primært 130kD og 200kD) og forskelligt substitutionsforhold (antal hydroxyethylgrupper pr. glukosemolekyle). HES-infusionsvæske, opløsning, er godkendt verden over til behandling af hypovolæmi ved diverse sygdomme.

I 2012 og 2013 gennemgik PRAC fordele og risici ved HES-infusionsvæske, opløsning, til behandling og profylakse af hypovolæmi, jf. indbringelsesprocedurerne i henhold til artikel 31¹ og 107i². Disse gennemgange blev udløst af resultaterne fra store randomiserede kliniske studier^{3,4,5}, der viste en øget risiko for død hos patienter med sepsis og en øget risiko for dialysekrævende nyreskade hos kritisk syge patienter efter behandling med HES-infusionsvæske, opløsning.

Efter gennemgangene anbefalede PRAC, at anvendelsen af HES-infusionsvæske, opløsning, bør begrænses til behandling af hypovolæmi ved akut blodtab, når krystalloider alene skønnes at være insufficiante. PRAC vurderede også, at anvendelsen af HES-infusionsvæske, opløsning, hos patienter med sepsis eller kritisk sygdom er kontraindiceret. Derudover henstillede PRAC, at der som en betingelse for, at der kan gives markedsføringstilladelse til disse lægemidler, bør gennemføres yderligere studier af anvendelsen af disse lægemidler ved elektiv kirurgi og hos traumepatienter. PRAC henstillede også til, at anvendelsen af disse lægemidler bør undersøges med henblik på at vurdere effektiviteten af de risikominimerende foranstaltninger. Fokus for studierne af lægemiddelanvendelsen har været at vurdere, om man overholder de begrænsninger af anvendelsen, der er anført i

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

² http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

³ 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

⁴ 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

⁵ 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

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

produktinformationen, vedrørende indikationer, dosering og kontraindikationer for HES-infusionsvæske, opløsning.

Resultaterne af to studier af lægemiddelanvendelse vedrørende effektiviteten af de gennemførte risikominimerende foranstaltninger, blev tilgængelige 5. juli 2017 og 9. oktober 2017. Resultaterne omfatter data for lægemiddelanvendelsen i 11 EU-medlemsstater. Disse data er meget bekymrende, da de viser, at HES-infusionsvæske, opløsning, anvendes hos kontraindicerede patientpopulationer som f.eks. kritisk syge patienter og patienter med sepsis^{3,4,5}. På baggrund af den velunderbyggede risiko for alvorlig skade ved brug af HES-infusionsvæske, opløsning, hos patienter med kritisk sygdom, herunder sepsis, samt på baggrund af de ovennævnte nytilkomne data indledte Sverige en hasteprocedure den 17. oktober 2017, jf. artikel 107i i direktiv 2001/83/EF. På grund af den alvorlige risiko for den offentlige sundhed overvejede Sverige at suspendere markedsføringstilladelserne for ovennævnte lægemidler og anmodede derfor om en hastegennemgang af sagen på europæisk plan og bad PRAC om at vurdere betydningen af ovennævnte problemstilling, hvad angår benefit/risk-forholdet for HES-infusionsvæske, opløsning, og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

I sin vurdering gennemgik PRAC den samlede evidens, herunder alle nytilkomne data siden de forrige indbringelsesprocedurer, herunder resultater fra studier af lægemiddelanvendelsen, kliniske studier, metaanalyser af kliniske studier, erfaring efter markedsføring, EudraVigilance-databasen, litteraturgennemgang, skriftlige og mundtlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse samt interessentsvar og ekspertudtalelser fra et ad hoc-ekspertmøde, idet der også er taget hensyn til beskrivelsen af fordele og risici i de forrige indbringelsesprocedurer.

PRAC tog også hensyn til synspunkter fra individuelle PRAC-medlemmer, hvad angår benefit/risk-forholdet for HES-infusionsvæske, opløsning, og anvendelsen af disse lægemidler på nationalt niveau. Disse synspunkter er baseret på PRAC-medlemmernes rutinemæssige procedurer og forberedelser. Synspunkterne og alle de væsentlige data og oplysninger, der er afgørende for at forstå synspunkterne fuldt ud, er blevet delt med alle relevante parter eller på anden måde gjort tilgængelige for dem under proceduren.

Med hensyn til effekt vurderer PRAC, at der ikke foreligger nye signifikante oplysninger, hvad angår den godkendte indikation. Generelt er evidensen for denne indikation baseret på studier med begrænset stikprøvestørrelse og opfølgingsvarighed. Det bemærkes også, at skønt der er påvist en fordel i form af en volumenbesparende effekt, og selvom der er nogen støtte for kortvarige hæmodynamiske virkninger, er det usikkert, i hvilket omfang dette er ensbetydende med mere patientrelevante resultater. Fordelene ved anvendelse til den godkendte indikation er derfor beskedne.

Hvad angår sikkerhedsdataene for disse lægemidler, gennemgik PRAC al tilgængelig evidens siden forrige indbringelsesprocedure og konkluderede, at de tidligere konklusioner om, at HES-opløsninger til infusion er forbundet med en øget risiko for død og nyresvigt hos patienter med sepsis eller kritisk sygdom, blev bekræftet, og at de tilgængelige oplysninger, herunder nytilkomne kliniske data, ikke ændrer den fastslåede risiko hos disse patientpopulationer.

Ved behandling af hypovolæmi bør det nedsatte blodvolumen genoprettes for at genetablere vævsperfusionen og iltningen og dermed i sidste instans forhindre nyreskade og død. Der er en direkte relation mellem graden af hypovolæmi og risikoen for nyreskade og død. Mere udtalt hypovolæmi kræver større volumen (dosis) af HES-infusionsvæske, opløsning, og er også forbundet med en større risiko for nyreskade og død. Der kan således forventes en direkte korrelation mellem indikationen for behandling med HES-infusionsvæske, opløsning, den nødvendige dosis heraf, og risikoen for nyreskade og død. Det skal også bemærkes, at den ultimative fordel, der forventes ved HES-infusionsvæske, opløsning, (og behandling af hypovolæmi generelt), er reduceret dødelighed og lavere incidens af

nyresvigt. De vigtigste sikkerhedsmæssige betænkeligheder i denne indbringelsesprocedure er øget dødelighed og højere incidens af nyresvigt – det modsatte af den forventede fordel.

Blandt de andre sikkerhedsrelaterede data gennemgik PRAC resultaterne fra to separate studier af lægemiddelanvendelsen til vurdering af effektiviteten af de risikominimerende foranstaltninger, der blev pålagt som følge af indbringelsesproceduren i 2013, og konkluderede, at disse studier, trods en potentiel begrænsning gennem mulig fejlklassificering, er repræsentative for den kliniske anvendelse i EU, og at hovedresultaterne er pålidelige. Resultaterne viser, at de indførte anvendelsesbegrænsninger ikke overholdes tilstrækkeligt. Det blev rapporteret, at den reviderede produktinformation i vid udstrækning ikke blev overholdt. PRAC var navnlig bekymret over, at ca. 9 % af de patienter, der blev eksponeret for HES-opløsninger til infusion, havde kritisk sygdom, ca. 5-8 % havde nedsat nyrefunktion, og ca. 3-4 % havde sepsis.

På baggrund af den generelle eksponering for HES-infusionsvæske, opløsning, i EU, der skønnes at omfatte ca. 1,5-2 millioner patienter om året siden 2014, og den rapporterede grad af brug hos patienter med sepsis fra de to studier af lægemiddelanvendelse, giver det skønnede niveau for fortsat anvendelse hos populationer, hvor der er påvist alvorlig skade, anledning til væsentlige bekymringer for den offentlige sundhed, herunder potentielt øget dødelighed.

PRAC overvejede yderligere risikominimerende foranstaltninger for at opnå tilstrækkelig minimering af eksponeringen, herunder ændringer i produktinformationen, et brev direkte til sundhedspersoner, oplysningsmateriale, advarsel på den primære produktemballage, udfyldelse af medicinblanketter, receptlister/checklister. Den tilgængelige evidens viser imidlertid, at den manglende overholdelse ikke kun skyldes de ordinerende lægers manglende bevidsthed om begrænsningerne, men også i nogle tilfælde kan tilskrives bevidste valg. Derfor er det ikke sandsynligt, at yderligere kommunikation og oplysningsmaterialer vil være tilstrækkeligt til at imødegå de identificerede risici. Det kan også være problematisk at skulle udfylde medicinblanketter/checklister i nødsituationer. Forslagene om at ændre indikationerne og kontraindikationerne vurderes ikke at kunne påvirke de ordinerende lægers adfærd i tilstrækkelig grad. PRAC bemærkede også, at aktuel klinisk erfaring viser, at det er vanskeligt at foretage en klar sondring mellem de patientpopulationer, hvor der i randomiserede kliniske studier er set alvorlig skade, og de populationer, der er omfattet af den godkendte indikation. Patienter med den godkendte indikation kan blive kritisk syge eller få sepsis kort tid efter indgivelsen af HES-opløsninger til infusion, og disse patienter kan ikke identificeres prospektivt. Dette vanskeliggør effektiv risikominimering hos disse patienter.

PRAC konkluderede, at det ikke vil være effektivt eller realistisk at indføre yderligere risikominimerende foranstaltninger til opnåelse af sikker og effektiv anvendelse af HES-opløsninger til infusion inden for en rimelig tid, og at et stort antal højrisikopatienter stadig ville blive eksponeret.

PRAC rådspurgte desuden en ad hoc-ekspertgruppe og overvejede nøje de synspunkter, der blev givet udtryk for på mødet den 18. december 2017. PRAC tog hensyn til det synspunkt blandt størstedelen af eksperterne, at HES bliver anvendt i klinisk praksis. PRAC noterede sig også synspunktet hos en ekspert vedrørende delte kliniske erfaringer ved behandling af tilfælde i en EU-medlemsstat, hvor HES-infusionsvæske, opløsning, kun har ringe anvendelse, og hvor der ikke nævnes et medicinsk behov.

Dette afspejler en langvarig kontrovers blandt sundhedspersoner og viser de mange forskellige interessentsvar i den aktuelle gennemgang.

Under hensyn til meningsforskellene blandt eksperterne om visse vigtige spørgsmål, PRAC-medlemmernes synspunkter på den nationale situation, hvad angår den kliniske anvendelse af disse lægemidler, og interessenternes svar, mener PRAC ikke, at lægemidlernes kliniske nytte opvejer risikoen for død og nyresvigt hos den andel af patienterne, der har kritisk sygdom eller sepsis, som fortsat vil blive eksponeret for HES-opløsninger til infusion.

I lyset af andelen af patienter, der eksponeres for disse risici i fravær af effektive risikominimerende foranstaltninger, og da der er tale om alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder, der kan have alvorlige konsekvenser for den offentlige sundhed, herunder potentielt øget risiko for død, konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for HES-opløsninger til infusion ikke længere er gunstigt, og anbefalede, at markedsføringstilladelseerne suspenderes.

PRAC bemærkede, at de kliniske studier (TETHYS og PHOENICS), der blev pålagt efter de tidligere indbringelsesprocedurer med henblik på at beskrive HES-lægemidlers effekt og sikkerhed ved traumer og elektiv kirurgi, dvs. lægemidlernes målpopulation, stadig er i gang.

Efter gennemgang af PRAC's henstilling⁶ tilsluttede CHMP sig ved en flertalsafgørelse den 24. januar 2018 PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for henstillingen. Udtalelsen blev derefter overgivet til Europa-Kommissionen, medlemsstaterne, Island og Norge samt indehaverne af markedsføringstilladelse for ovennævnte lægemidler, sammen med de tilhørende bilag og tillæg.

Revision af PRAC's anbefaling

Under et møde i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler blev der af nogle medlemsstater under beslutningsprocessen rejst nye spørgsmål af teknisk art, som de ikke fandt tilstrækkeligt behandlet i PRAC's anbefaling og CMDh's udtalelse. På denne baggrund blev PRAC's anbefaling og CMDh's udtalelse sendt tilbage til agenturet af Europa-Kommissionen med henblik på yderligere overvejelse af et eventuelt udækket medicinsk behov, der måtte opstå som følge af suspenderingen af markedsføringstilladelseerne for lægemidlerne omfattet af henvisningen, samt muligheden for yderligere risikominimeringsforanstaltninger og disses forventede effektivitet.

PRAC drøftede ovennævnte to punkter på sit møde i maj under hensyntagen til oplysninger fra medlemsstaterne.

PRAC har taget hensyn til alle elementer, der er udtrykt vedrørende den virkning, som en suspendering af markedsføringstilladelsen for HES-infusionsvæske, opløsning, vil have på et potentielt udækket medicinsk behov på nationalt plan, herunder de skriftlige og mundtlige bemærkninger fra indehaverne af markedsføringstilladelse, svarene fra medlemsstaterne samt andre interessenters synspunkter.

Vedrørende virkningen af en suspendering af markedsføringstilladelseerne for HES-infusionsvæske, opløsning, nævnte femten EU-medlemsstater og Norge, at der ikke forventes at være noget udækket medicinsk behov i tilfælde af en suspendering af markedsføringstilladelseerne for HES-infusionsvæske, opløsning.

PRAC undersøgte nøje alle de oplysninger, der var givet vedrørende et potentielt udækket medicinsk behov på nationalt plan, hvis markedsføringstilladelseerne for HES-infusionsvæske, opløsning, skulle blive suspenderet. Otte EU-medlemsstater har angivet, at en suspendering af markedsføringstilladelseerne for HES-infusionsvæske, opløsning, ville få betydning for den nationale kliniske praksis, da HES-infusionsvæske, opløsning, på nuværende tidspunkt opfylder et medicinsk behov på deres område. PRAC fandt, at der trods argumenterne fra nogle medlemsstater ikke er godtgjort at være potentiale for et udækket medicinsk behov. De fleste af argumenterne henviser til brugen af HES-infusionsvæske, opløsning, uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen eller til påberåbte fordele, der ikke har klinisk betydning eller understøttes af robuste data.

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

PRAC konkluderede, at den påståede kliniske nytteværdi af disse produkter ikke opvejer risikoen for dødelighed og nyresvigt for den del af patienterne, der har kritisk sygdom eller sepsis og fortsat udsættes for HES-infusionsvæske, opløsning.

PRAC har desuden yderligere overvejet risikominimeringsforanstaltningernes gennemførlighed og forventede effektivitet.

PRAC overvejede yderligere risikominimeringsforanstaltninger, som potentielt kunne minimere denne eksponering tilstrækkeligt, herunder begrænsning af adgangen/distributionen til hospitaler og læger, ændringer i produktinformationen, et direkte brev til sundhedspersoner, oplysningsmateriale, der distribueres i samarbejde med visse videnskabelige samfund, en advarsel på produktets primære emballage, en medicinformular og et opfølgende spørgeskema. Den tilgængelige evidens viser imidlertid, at den manglende overholdelse ikke kun skyldes de ordinerende lægers manglende bevidsthed om begrænsningerne, men også i nogle tilfælde kan tilskrives bevidste valg. Derfor er det ikke sandsynligt, at yderligere kommunikation og oplysningsmaterialer vil være tilstrækkeligt til at imødegå de identificerede risici. Et system med begrænset distribution til akkrediterede hospitaler eller læger ville medføre alvorlige problemer vedrørende gennemførligheden og ville næppe være effektivt i betragtning af den særlige distribution og anvendelse af HES-infusionsvæske, opløsning. En medicinformular, der skulle udfyldes før administration, ville desuden medføre problemer hvad angår gennemførligheden i akutte situationer. At skulle udfylde et opfølgende spørgeskema efter administrationen ville ikke være effektivt til at minimere risikoen. Forslag om at ændre indikationer og kontraindikationer blev ikke anset for at ville have tilstrækkelig indvirkning på ordinationsadfærden og var ikke støttet med tilstrækkelig videnskabelig evidens.

Som konklusion er der ikke fundet risikominimeringsforanstaltninger eller kombinationer heraf, som ville være tilstrækkeligt effektive eller gennemførlige på rimelig tid, når et stort antal patienter med stor risiko for alvorlig skade fortsat ville blive udsat.

På baggrund af ovenstående oplysninger bekræftede PRAC på sit plenarmøde i maj 2018 sine tidligere videnskabelige konklusioner om, at benefit/risk-forholdet for HES-infusionsvæske, opløsning, er negativt, og anbefalede at suspendere markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler.

Revideret begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) har behandlet sagen vedrørende hydroxyethylstivelse (HES), infusionsvæske, opløsning (jf. bilag I) i henhold til proceduren i artikel 107i i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC gennemgik alle nytilkomne data, herunder resultater fra studier af lægemiddelanvendelsen, kliniske studier, metaanalyser af kliniske studier, erfaring efter markedsføring, data fra EudraVigilance, litteraturgennemgang, skriftlige og mundtlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, interessentsvar samt ekspertudtalelser fra et ad hoc-ekspertmøde. PRAC gennemgik også svarene fra medlemsstaterne vedrørende det potentielle udækkede medicinske behov og forslag til supplerende risikominimeringsforanstaltninger.
- Med hensyn til effekt vurderede PRAC, at der ikke foreligger nye signifikante oplysninger hvad angår den godkendte indikation. Generelt er evidensen for denne indikation baseret på studier med begrænset stikprøvestørrelse og opfølgingsvarighed. Selvom en fordel i form af en volumenbesparende effekt er påvist, og selvom en kortvarig hæmodynamisk effekt understøttes, bemærkes det også, at det er usikkert, i hvilket omfang dette er ensbetydende

med mere patientrelevante resultater. Fordelene ved den godkendte indikation er derfor beskedne.

- Hvad angår de to separate studier af lægemiddelanvendelsen til vurdering af effekten af de risikominimerende foranstaltninger, der blev pålagt som følge af indbringelsesproceduren i 2013, konkluderede PRAC, at disse studier, trods begrænsninger som følge af mulig fejlklassificering, er repræsentative for den kliniske anvendelse i EU, og at hovedresultaterne er pålidelige. Resultaterne viser, at de indførte anvendelsesbegrænsninger ikke overholdes. Det blev rapporteret, at den reviderede produktinformation i vid udstrækning ikke blev overholdt. PRAC var navnlig bekymret over, at ca. 9 % af de patienter, der blev eksponeret for HES-opløsninger til infusion, havde kritisk sygdom, ca. 5-8 % havde nedsat nyrefunktion, og ca. 3-4 % havde sepsis.
- PRAC's konklusioner fra tidligere gennemgange i henhold til artikel 31 og artikel 107i i direktiv 2001/83/EF var, at HES er forbundet med øget risiko for død og nyresvigt hos patienter med sepsis eller kritisk sygdom. PRAC bekræftede, at de tilgængelige oplysninger, herunder mere nytilkomne kliniske data, ikke ændrer den fastslåede risiko for øget dødelighed og nyresvigt ved brug af HES-opløsninger til infusion hos disse patienter. De nytilkomne data ændrer ikke konklusionerne fra den tidligere indbringelsesprocedure fra 2013 om, at fordelene ved HES-opløsninger til infusion ikke opvejer de alvorlige risici hos patienter med sepsis eller kritisk sygdom.
- PRAC bemærkede også den samlede eksponering for HES-infusionsvæske, opløsning, i EU, der skønnes at omfatte ca. 1,5-2 millioner patienter om året siden 2014. I lyset af denne eksponering og resultaterne fra de to studier af lægemiddelanvendelsen konkluderede PRAC, at det skønnede niveau af fortsat anvendelse hos populationer, hvor der er påvist alvorlig skade, giver anledning til væsentlige bekymringer for den offentlige sundhed, herunder potentielt øget dødelighed.
- PRAC anerkendte også, at den aktuelle klinisk erfaring viser, at det er vanskeligt at skelne mellem de patientpopulationer, hvor der i randomiserede kliniske studier er set alvorlig skade, og de populationer, der er omfattet af den godkendte indikation. Patienter med den godkendte indikation kan blive kritisk syge eller få sepsis kort tid efter indgivelsen af HES-opløsninger til infusion, og disse patienter kan ikke identificeres prospektivt. Dette vanskeliggør effektiv risikominimering hos disse patienter.
- Desuden overvejede PRAC andre mulige foranstaltninger til yderligere minimering af disse risici, herunder ændringer i produktinformationen, direkte breve til sundhedspersoner, oplysningsmateriale, advarsel på den primære produktemballage, udfyldelse af medicinblanketter og receptlister/checklister og begrænsning af adgangs- og distributionssystemet til akkrediterede hospitaler/læger. Den tilgængelige evidens viser imidlertid, at den manglende overholdelse ikke kun skyldes de ordinerende lægers manglende bevidsthed om begrænsningerne. Derfor er det ikke sandsynligt, at yderligere kommunikation og oplysningsmaterialer vil være tilstrækkeligt effektivt. Medicinformular/checklister vil også medføre problemer vedrørende gennemførligheden i akutte situationer, og indførelse af et program for begrænset adgang/distribution vil næppe være gennemførlig og tilstrækkelig effektiv i alle EU's medlemsstater i betragtning af den særlige form for distribution og anvendelse af HES-infusionsvæske, opløsning, og visse nationale begrænsninger. PRAC konkluderede, at der ikke kan identificeres yderligere risikominimerende foranstaltninger eller kombinationer heraf til opnåelse af en tilstrækkelig sikker og effektiv anvendelse af HES-opløsninger til infusion.

På baggrund af ovenstående konkluderede PRAC, jf. artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, at risiciene ved brug af HES er større end fordelene, og at benefit/risk-forholdet for HES-infusionsvæske, opløsning, derfor ikke længere er gunstigt.

Derfor henstiller PRAC, at markedsføringstilladelse for alle de lægemidler, der er omhandlet i bilag I, suspenderes.

For at kunne ophæve suspenderingen skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremskaffe pålidelig og overbevisende evidens for et gunstigt benefit/risk-forhold i en veldefineret population, med gennemførlige og effektive foranstaltninger til tilstrækkelig minimering af eksponeringen af patienter, der har forhøjet risiko for alvorlig skade.

Revideret udtalelse fra CMDh

Efter gennemgang af PRAC's reviderede henstilling⁷ var CMDh uenig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for henstillingen.

Detaljeret videnskabelig begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CMDh tog stilling til PRAC's reviderede anbefaling om at suspendere markedsføringstilladelse for infusionsvæsker, opløsninger, der blev vedtaget på PRAC's plenarmøde i maj. CMDh tog desuden hensyn til besvarelserne af Europa-Kommissionens spørgsmål og de elementer, der var indsamlet af PRAC, samt oplysningerne fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelse ved de mundtlige redegørelser den 28. maj 2018 og 25. juni 2018.

- ***Betydningen for klinisk praksis af en eventuel suspendering af markedsføringstilladelse for HES-infusionsvæske, opløsning***

Fordelen ved HES-infusionsvæske, opløsning, er påvist som volumenbesparende effekt, og der er i nogen grad holdpunkt for kortvarige hæmodynamiske virkninger, dog med nogen usikkerhed om, hvordan dette omsættes til mere patientrelevante udfald.

Ved elektiv kirurgi og traumepatienter er der godtgjort et positivt benefit/risk-forhold. Som resultat af henvisningen i 2013 blev indehaveren af markedsføringstilladelsen pålagt at udføre studier efter markedsføring under disse kliniske betingelser som et vilkår for markedsføringstilladelse for HES-infusionsvæske, opløsning. Disse studier såvel som igangværende frivillige kliniske studier (f.eks. FLASH-studiet) ville nærmere karakterisere virknings- og sikkerhedsprofilen ved elektiv kirurgi og for traumepatienter. CMDh understregede vigtigheden af at få meningsfulde resultater fra disse studier hurtigst muligt. CMDh noterede sig PRAC's konklusioner om, at der ikke var forelagt nye sikkerhedsdata, som ville kunne ændre de konklusioner om sikkerhedsprofilen, der er draget ved de tidligere indbringelser for HES-infusionsvæske, opløsning.

CMDh bemærkede også, at behandlingsparametrene i nogle af de tidligere vurderede kliniske studier, såsom styrke, dosis eller behandlingsvarighed, kan afvige fra den nuværende praksis.

CMDh tog desuden de delte holdninger mellem de videnskabelige samfund i EU i betragtning. European Society of Anaesthesiology og visse nationale videnskabelige samfund udtalte, at HES-infusionsvæske, opløsning, har en rolle i det terapeutiske arsenal mod hypovolæmisk shock hos patienter, der ikke kan stabiliseres med krystalloider alene. Derimod støttede Scandinavian Society of Anaesthesiology and

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

Intensive Care Medicine (SSAI) og fem skandinaviske videnskabelige samfund suspenderingen af markedsføringstilladelserne for HES-opløsninger til infusion.

Disse synspunkter afspejlede ofte den aktuelle nationale lægepraksis og debatten i det medicinske samfund.

CMDh vedgik kompleksiteten af at behandle patienter med hypovolæmi som følge af akut blodtab, og det forhold, at sådanne patienter bør vurderes individuelt. HES-infusionsvæske, opløsning, fandtes desuden at blive anvendt til behandling af livstruende medicinske tilstande.

CMDh tog hensyn til alle de nye elementer, der er blevet tilgængelige siden den foregående udtalelse fra CMDh. CMDh noterede sig navnlig resultaterne af en høring af medlemsstaterne, hvor suspenderingen af markedsføringstilladelsen for HES-infusionsvæske, opløsning, ville få indflydelse på klinisk praksis, hvor HES beskrives som en egnet behandlingsmulighed.

CMDh noterede sig, at otte EU-medlemsstater deler betænkeligheder vedrørende det medicinske behov, der opstår i tilfælde af suspendering af markedsføringstilladelsen for HES-infusionsvæske, opløsning. Mens nogle af betænkelighederne vedrørende brugen af disse produkter i klinikken ikke svarer til vilkårene for markedsføringstilladelsen, anerkendte CMDh de betænkeligheder vedrørende det medicinske behov, der er knyttet til den godkendte anvendelse og derfor bør tages i betragtning, skønt det måske er sjældent.

- ***Forslag til supplerende risikominimeringsforanstaltninger og lægemiddelovervågningsaktiviteter***

CMDh drøftede, om foranstaltninger til afbødning af risiciene forbundet med HES-infusionsvæske, opløsning, herunder især risikoen for øget dødelighed og nyresvigt hos kritisk syge patienter og patienter med sepsis, ville være effektive og gennemførlige i betragtning af nye elementer, der er forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelse og medlemsstaterne. Herunder tog CMDh i betragtning de supplerende detaljer fra indehaverne af markedsføringstilladelse om det foreslåede program til kontrolleret adgang.

CMDh er af den opfattelse, at de foreslåede supplerende foranstaltninger, der beskrives nedenfor, vil være gennemførlige og effektive til at minimere risiciene tilstrækkeligt ved at øge bevidstheden hos sundhedspersoner og sikre, at adgangen til HES-infusionsvæske, opløsning, forbeholdes sundhedspersoner, som har fået tilstrækkelig oplæring.

1. Ændringer der skal indføres i produktinformationen

Resultaterne af studierne af lægemiddelanvendelse viste, at ca. 9 % af de patienter, der blev udsat for HES-infusionsvæske, opløsning, var kritisk syge, ca. 5-8 % havde nedsat nyrefunktion, og ca. 3-4 % havde sepsis. Det foreslås, at de nye advarsler udtrykkeligt nævner "nedsat nyrefunktion" foruden "sepsis" og "kritisk syge patienter"; dette ville yderligere specifikt fremhæve disse kritisk syge patienter.

(1) Tilføjelse af følgende advarsel på den ydre emballage og den indre emballage: "Må ikke anvendes ved sepsis, ved nedsat nyrefunktion eller hos kritisk syge patienter. Se alle kontraindikationer i produktresuméet."

CMDh vedgik, at de ordinerende ikke ofte ville komme til at administrere opløsningen og derfor ikke ville se denne advarselsetiket. Denne foranstaltning bør imidlertid ses som en del af det fuldstændige program for risikominimeringsforanstaltninger. Det fremgår heraf:

- Denne foranstaltning ville fungere som en påmindelse på administrationstidspunktet, hvilket er vigtigt i en akut situation. Den vil supplere andre foranstaltninger såsom oplæring af sundhedspersoner.
- Den vil muliggøre målretning mod sundhedspersoner, der har ansvar for administration lægemidlet og har en vigtig rolle i at sikre overholdelse af korrekt anvendelse af HES-infusionsvæske, opløsning.
- Den fortsatte tilstedeværelse af denne advarsel på emballagen vil desuden bidrage til sundhedspersoners opmærksomhed på lang sigt.
- Med en henvisning til pkt. 4.3 i produktresuméet vil det undgås, at andre kontraindikationer svækkes, og sikres, at de fortsat overholdes.

Hvad læsbarheden angår, bør advarslen være kraftigt fremhævet (f.eks. ved kapitalisering, fed skrift eller farver). Advarslen og dens visuelle udformning bør underkastes en brugertest, der er i overensstemmelse med "Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use" (Retningslinjer for læsbarheden af mærkning og indlægssedler for humanmedicinske lægemidler) og forelægges inden 1 måned efter Kommissionens afgørelse.

(2) Tilføjelse af en iøjnefaldende advarsel øverst i produktresuméet og indlægssedlen.

Der anføres en advarsel om ikke at anvende HES-infusionsvæske, opløsning, hos patienter med sepsis, nedsat nyrefunktion eller kritisk sygdom, øverst i produktresuméet og indlægssedlen for at henlede opmærksomheden hos modtagerne af produktinformationen på de ovenfor beskrevne kliniske situationer.

2. Program for kontrolleret adgang

Formålet med et sådant program er at sikre, at HES-infusionsvæske, opløsning, kun leveres til hospitaler/centre, hvor sundhedspersoner, der forventes at ordinere eller administrere (i det følgende benævnt "relevante sundhedspersoner"), er blevet tilstrækkeligt uddannet til korrekt anvendelse af HES-infusionsvæske, opløsning, uanset hvilke(n) afdeling(er) de arbejder i.

CMDh noterede sig PRAC's betænkeligheder vedrørende nogle modeller af et program til kontrolleret adgang til HES-infusionsvæske, opløsning, herunder deres gennemførlighed som følge af vanskeligheden af at definere relevante ordinerende læger/afdelinger/hospitaler, og modellernes effektivitet.

CMDh har gennem sine repræsentanter hos de nationale kompetente myndigheder yderligere drøftet de nationale forskelligheder i sundhedssystemerne og var af den opfattelse, at det foreslåede program til kontrolleret adgang må forventes at være gennemførligt af følgende grunde:

- Mens patienter, der er egnede til behandling med HES-infusionsvæske, opløsning, ikke kan begrænses til bestemte hospitaler eller hospitalsafdelinger, er det muligt inden for et hospital/center at identificere de relevante sundhedspersoner, som i givet fald vil ordinere/administrere HES-infusionsvæske, opløsning.
- De akutte situationer, hvor produkterne anvendes, hæmmer ikke gennemførelsen af et program til kontrolleret adgang baseret på tilstrækkelig oplæring af de pågældende sundhedspersoner, da oplæringsprogrammet kan tilrettelægges og gennemføres i god tid inden anvendelsen af produkterne.
- Det vedgås, at der er vanskeligheder ved efteruddannelse, men de vil kunne imødegås ved centraliseret tilrettelæggelse og overvågning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CMDh er derfor af den holdning, at hver markedsføringstilladelsesindehaver skal være ansvarlig for implementeringen af programmet til kontrolleret adgang og tilsynet med dette som følger:

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejder uddannelsesmateriale til de pågældende sundhedspersoner, der forventes at ordinere/administrere HES-infusionsvæske, opløsning, og aftaler dette materiales nøjagtige indhold og format med de pågældende nationale kompetente myndigheder.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen afholder regelmæssigt oplæring i korrekt brug af HES-infusionsvæske, opløsning, for relevante sundhedspersoner efter aftale med de nationale kompetente myndigheder. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer desuden, at disse sundhedspersoner får udleveret følgende:
 - Produktresuméet
 - Oplæringsmateriale
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen forvalter akkrediteringen af hospitaler/centre og sikrer, at alle relevante sundhedspersoner, der er bestemt til at ordinere/administrere HES-infusionsvæske, opløsning, er tilstrækkelig oplært. Hertil hører registrering af af oplæringssessioner og akkreditering.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at HES-infusionsvæske, opløsning, kun leveres til akkrediterede hospitaler/centre.

Ovenstående oplysningsmateriale baseres på følgende nøgleelementer:

- risiciene ved at bruge HES-infusionsvæske, opløsning, uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen,
- en påmindelse om indikation, dosis, behandlingsvarighed, kontraindikationer og nødvendigheden af at overholde produktinformationen,
- de nye supplerende risikominimeringsforanstaltninger,
- resultaterne af studierne af lægemiddelanvendelse.

Oplysningsmateriale baseres på interaktive læringsredskaber for at sikre aktiv inddragelse af sundhedspersonerne.

Oplysningsmateriale distribueres til alle relevante sundhedspersoner, der er tiltænkt at skulle ordinere/administrere HES-infusionsvæske, opløsning (f.eks. anæstesiologer, intensivafdelingernes læger og sygeplejersker ...).

For at optimere materialets anvendelse hos sundhedspersoner og deres overholdelse af betingelserne for korrekt anvendelse af HES-infusionsvæske, opløsning, bør de videnskabelige samfund inddrages i udarbejdelsen og distributionen af det pågældende oplysningsmateriale.

Det endelige oplysningsmateriale, herunder kommunikationsmedier og distributionsmåde, bør aftales med de nationale kompetente myndigheder.

CMDh tilskyndede endelig til integration af ovennævnte oplysningsaktiviteter i den nationale medicinske videreuddannelse.

På ovenstående baggrund, og under samtidig konstatering af PRAC's forbehold vedrørende denne foranstaltning forventede effektivitet, navnlig i betragtning af de ordinerendes manglende overholdelse heraf ikke alene som følge af manglende bevidsthed, var CMDh af følgende opfattelse:

- Den opfattelse, at den manglende overholdelse ikke alene skyldes manglende bevidsthed, støttes ikke af tilstrækkelig evidens og er ikke nødvendigvis repræsentativ for en væsentlig del af de ordinerende.
- Dette program for kontrolleret adgang er en nøgleforanstaltning til at sikre, at sundhedspersoner overholder betingelserne i markedsføringstilladelsen, både ved at øge de pågældende sundhedspersoners opmærksomhed om risiciene ved brug af HES-infusionsvæske, opløsning, og ved at sikre, at de har modtaget tilstrækkelig oplæring, før de kan bruge HES-infusionsvæske, opløsning. Inddragelsen af de videnskabelige samfund forventes at spille en vigtig rolle i kanalisering af budskaberne i oplæringen. Effektiviteten af denne foranstaltning bør vurderes i kombination med andre foranstaltninger.
- Denne foranstaltning sikrer effektivitet på lang sigt gennem påmindelser, der sendes til de oplærte sundhedspersoner og ved oplæring af nye. Hyppigheden af oplæring/påmindelser bør drøftes på nationalt plan under hensyntagen til særlige forhold i de forskellige nationale sundhedssystemer.
- I betragtning af alvorligheden af de risici, der er forbundet med brugen af HES-infusionsvæske, opløsning, uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen, anså CMDh denne foranstaltning for at være proportional.

Sammenfattende er CMDh af den opfattelse, at et program for kontrolleret adgang er gennemførligt og må forventes effektivt at minimere risikoen i kombination med andre risikominimeringsforanstaltninger.

Dette program for kontrolleret adgang beskrives i en risikostyringsplan, der forelægges de nationale kompetente myndigheder til vurdering senest tre måneder efter Kommissionens afgørelse.

De nærmere detaljer i programmet for kontrolleret adgang, den måde, det gennemføres på, og det endelige oplysningsmateriale, herunder kommunikationsmedier og fordelingsmetoder, aftales med de nationale kompetente myndigheder.

CMDh anmodede om, at programmet for kontrolleret adgang var faktisk implementeret senest 9 måneder efter Kommissionens afgørelse, idet CMDh tog hensyn til forskellighederne mellem de nationale systemer foruden nødvendigheden af en aftale med de nationale kompetente myndigheder om de nærmere enkeltheder ved gennemførelsen af den kontrollerede adgang, og den tid, det tager at gennemføre tilstrækkelig oplæring af alle sundhedspersoner, der er bestemt til at anvende HES-produkter, samt akkrediteringen af hospitaler/centre.

3. Formidlingstiltag

CMDh erkender nødvendigheden af at øge overholdelsen af indikationen og kontraindikationerne og finder, at målrettet kommunikation gennem et direkte brev til sundhedspersoner vil være effektivt til dette formål.

CMDh noterede sig således resultaterne af studierne af lægemiddelanvendelse, som viste, at man overholdt nogle af de vigtigste begrænsninger for anvendelsen, som blev anbefalet efter indbringelserne i 2013 (dvs. maksimal dagsdosis og behandlingsvarighed). Desuden blev der konstateret et betydeligt fald i brugen af HES-infusionsvæske, opløsning, i de fleste EU-medlemsstater. Dette tyder på, at de tidligere foranstaltninger til kommunikation har haft en vis virkning, skønt de ikke var tilstrækkelige til at sikre fuld efterkommelse. Det vurderes derfor, at et direkte brev til

sundhedspersoner med mere målrettede budskaber og med inddragelse af de videnskabelige samfund i distributionen af brevet må forventes at styrke effektiviteten af denne foranstaltning.

CMDh noterede sig i øvrigt PRAC's betænkelighed ved, at manglende overholdelse ikke alene skyldtes manglende bevidsthed hos de ordinerende om de begrænsninger, der er pålagt HES-infusionsvæske, opløsning. CMDh fandt imidlertid, at denne antagelse ikke understøttes af tilstrækkelig evidens og ikke nødvendigvis er repræsentativ for en væsentlig del af de ordinerende, og at de videnskabelige samfund under alle omstændigheder vil have en vigtig rolle i kanaliseringen af budskaberne i det direkte brev til sundhedspersoner.

CMDh vedtog derfor, at sundhedspersoner i et direkte brev skulle informeres om resultaterne af studierne af lægemiddelanvendelse, betingelserne i markedsføringstilladelse og risikoen ved brug af HES-infusionsvæske, opløsning, uden for disse vilkår, samt de nye supplerende risikominimeringsforanstaltninger. CMDh vedtog desuden en plan for formidlingen af dette direkte brev til sundhedspersoner.

Som overordnet konklusion vurderede CMDh, at den ovenfor beskrevne risikominimering ville være gennemførlig og effektiv og vil have synergistisk virkning, da den er målrettet mod bestemte sundhedspersoner i alle trin af ordination og administration af HES-infusionsvæske, opløsning.

4. Studie af lægemiddelanvendelse

CMDh er derudover af den opfattelse, at indehaverne af markedsføringstilladelse bør udføre et studie af lægemiddelanvendelse for at vurdere effektiviteten af de nye foranstaltninger, der anbefales. Udførelse af dette studie vil være en betingelse for markedsføringstilladelse for HES-infusionsvæske, opløsning.

Den protokol til et studie af lægemiddelanvendelse, der skal forelægges af markedsføringstilladelsesindehaverne, skal indeholde klare målsætninger rettet mod ordinationsbeslutninger, navnlig overholdelse af indikationer og kontraindikationer. Protokollerne bør omfatte en repræsentativ stikprøve af EU-medlemsstater. De bør desuden give mulighed for tilstrækkelig beskrivelse af nationale sammenhænge til at garantere, at resultatet kan analyseres og ekstrapoleres tilstrækkeligt, og bør begrunde eventuelle justeringer (dvs. vellykket/mislykket formidling om sikkerheden, overholdelse af programmet for kontrolleret adgang, kvalitativ tilbagemelding fra de ordinerende mv.). I protokollen bør indehaveren af markedsføringstilladelse tage hensyn til erfaringerne fra det tidligere udførte studie af lægemiddelanvendelse. Protokollen bør desuden indeholde et mål for de primære udfald ved baseline. De primære udfald skal være fælles for alle EU-medlemsstater omfattet af studiet.

Protokollen til studiet af lægemiddelanvendelse skal forelægges PRAC til vurdering senest 3 måneder efter Kommissionens afgørelse.

Fremskridtene i det igangværende studie af lægemiddelanvendelse skal rapporteres i den kommende PSUR. Den endelige rapport om studiet af lægemiddelanvendelse skal forelægges inden 24 måneder fra Kommissionens afgørelse.

Begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- CMDh tog i betragtning den reviderede anbefaling fra PRAC samt alle de nye elementer, som var forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelse og medlemsstaterne om det potentielle medicinske behov og de supplerende risikominimeringsforanstaltningers gennemførlighed og forventede effektivitet, og som havde foreligget siden CMDh's tidligere udtalelse, der blev vedtaget i januar 2018.
- CMDh hæftede sig navnlig ved resultaterne af en høring af medlemsstaterne, hvor suspenderingen af markedsføringstilladelsen for HES-infusionsvæske, opløsning, ville få indflydelse på den kliniske praksis, og de pågældende medlemsstaters betænkeligheder vedrørende et potentielt medicinsk behov.
- CMDh har gennem sine repræsentanter for medlemsstaterne desuden vurderet gennemførligheden på nationalt plan af visse supplerende risikominimeringsforanstaltninger, hvis gennemførlighed PRAC betvivlede. På baggrund af CMDh's indblik i de nationale sundhedssystemer fandt det, at følgende supplerende risikominimeringsforanstaltninger er gennemførlige og må forventes effektivt at ville minimere risikoen for, at HES-infusionsvæske, opløsning, anvendes hos kontraindicerede populationer: angivelse af en fremhævet advarsel på produktresuméet, indlægssedlen, den indre og ydre emballage, udsendelse af et målrettet direkte brev til sundhedspersoner, og implementering af et program for kontrolleret adgang.
- CMDh fandt desuden, at effektiviteten af disse supplerende risikominimeringsforanstaltninger skal vurderes gennem udførelse af et studie af lægemiddelanvendelse.

Som følge heraf er CMDh af den holdning, at benefit/risk-forholdet for HES-infusionsvæske, opløsning, fortsat er gunstigt, forudsat at de vedtagne ændringer af produktinformationen og betingelser for markedsføringstilladelsen gennemføres. CMDh konkluderede desuden, at den årlige PSUR-cyklus bør forblive uændret og vil muliggøre periodisk gennemgang af benefit/risk-forholdet for disse produkter og implikationerne af alle data, der genereres.

CHMP henstiller derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for HES-infusionsvæske, opløsninger.