

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen und detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Die CMDh berücksichtigte die folgenden Empfehlungen des PRAC im Nachgang des Verfahrens gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG vom 10. Oktober 2013 in Bezug auf Hydroxyethylstärke-haltige Infusionslösungen:

1. Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Hydroxyethylstärke-haltiger Infusionslösungen durch den PRAC

Hydroxyethylstärke(HES)-haltige Infusionslösungen umfassen Arzneimittel mit Stärke aus Kartoffeln oder Mais mit unterschiedlichen Molekulargewichten und Substitutionsverhältnissen. HES-haltige Infusionslösungen waren hauptsächlich zur Behandlung und Vorbeugung von Hypovolämie und hypovolämischem Schock angezeigt.

HES-haltige Lösungen waren Gegenstand von zwei Überprüfungen. Die erste Überprüfung wurde zunächst im Rahmen von Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Der PRAC verfasste im Juni 2013 eine Empfehlung anhand der verfügbaren Daten für diese Überprüfung und schlussfolgerte, dass die Zulassungen HES-haltiger Lösungen bei allen Patientengruppen ausgesetzt werden sollten. Nach Forderungen einer erneuten Überprüfung von Seiten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte der PRAC im Oktober 2013 seine frühere Position gemäß Artikel 31. Während die erneute Überprüfung lief, entschieden einige Mitgliedstaaten, das Inverkehrbringen oder die Anwendung dieser Arzneimittel in ihren Ländern auszusetzen oder zu beschränken. In Übereinstimmung mit dem EU-Recht erfordert diese Art von Maßnahme, dass ein EU-Überprüfungsverfahren durchgeführt wird. Folglich wurde eine zweite Überprüfung HES-haltiger Lösungen gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet, die zwar gesondert, aber parallel zur erneuten Überprüfung gemäß Artikel 31, die ebenfalls im Oktober 2013 abgeschlossen wurde, erfolgte. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass im Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG neue Evidenz berücksichtigt wurde. Diese neue Evidenz war nicht verfügbar, als die Empfehlung des PRAC gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG im Juni 2013 verfasst wurde, und konnte daher bei der erneuten Überprüfung gemäß Artikel 31 im Oktober 2013 nicht berücksichtigt werden. Der PRAC verfasste seine Schlussfolgerungen in Bezug auf das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG auf Grundlage der Gesamtheit der verfügbaren Daten, einschließlich der neuen Evidenz, im Oktober 2013. Daher bilden die Schlussfolgerungen gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG die umfassendste und aktuellste Bewertung der verfügbaren Daten in Bezug auf HES-haltige Arzneimittel.

Einzelheiten dieser Empfehlungen sind im Folgenden aufgeführt.

Im Rahmen von Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigte der PRAC die Empfehlungen zu HES, die in der Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG erstellt wurden, und überprüfte zudem verfügbare Daten, einschließlich klinischer Studien, Meta-Analysen klinischer Studien, Erfahrung nach der Markteinführung, von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichter und im Zuge mündlicher Erklärungen gegebener Antworten, spontaner Berichte zur Sicherheit und Wirksamkeit Hydroxyethylstärke-haltiger Infusionslösungen sowie Einreichungen der Interessengruppen, insbesondere in Hinblick auf das Risiko für Mortalität und Nierenversagen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten, insbesondere der Ergebnisse der Studien VISEP, 6S und CHEST, schlussfolgerte der PRAC, dass HES bei Patienten mit Sepsis, intensivpflichtigen Patienten und

Patienten mit Verbrennungen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und Nierenversagen verbunden ist und der Nutzen von HES bei diesen Patientengruppen nicht gegenüber den Risiken überwiegt.

Allerdings wurde festgestellt, dass bei anderen Patientengruppen, einschließlich chirurgischer und Traumapatienten, kurzfristige hämodynamische Verbesserungen beobachtet wurden. Obwohl der PRAC die Begrenztheit dieser Studien, einschließlich ihrer begrenzten Größe und der kurzen Dauer der Nachbeobachtung, erkannte, stellte er fest, dass bei Madi-Jebara *et al.* 2008 über einen volumensparenden Effekt berichtet wurde, der darauf hinweist, dass 6 % HES 130/0,4 bei der Vorbeugung einer spinalanästhesieinduzierten Hypotonie im Vergleich zum zweifachen Volumen von Ringer-Lactat-Lösung einen Nutzen zu haben scheint. Es wurde auch ein gewisser Nutzen bei Patienten, die sich nicht zwingend erforderlichen Eingriffen unterzogen, bei den kurzfristigen hämodynamischen Surrogatergebnissen im Zusammenhang mit einem mäßigen volumensparenden Effekt gezeigt (Hartog *et al.* 2011). Bei hypovolämischen Patienten mit normaler Lungenfunktion kann die Anwendung von Kolloiden zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks die Entwicklung von peripheren sowie Lungenödem begrenzen (Vincent JL 2000). Einige Veröffentlichungen legen außerdem nahe, dass Kolloide helfen könnten, einer positiven Flüssigkeitsbilanz und/oder übermäßigen Infusion von Flüssigkeiten vorzubeugen (Wills 2005, Naing CM und Win DK 2010). Einige Autoren argumentieren, dass eine positive Netto-Flüssigkeitsbilanz mit einer Abnahme der Organperfusion und einer erhöhten Mortalität verbunden ist (z. B. Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 legen nahe, dass die Anwendung von HES auf die Anfangsphase des Volumenersatzes mit einer maximalen Dauer von 24 Stunden beschränkt sein sollte. Martin *et al.* 2002 zeigten, dass eine HES-Behandlung zu einem signifikant niedrigeren geschätzten Blutverlust führt und zwischen den Gruppen kein Unterschied bei den roten Blutkörperchen oder der Verwendung von Blutprodukten bestand. Hamaji *et al.* 2013 zeigten außerdem, dass in der HES-Gruppe signifikant weniger Transfusionen roter Blutkörperchen erforderlich waren.

Daher berücksichtigte der PRAC die verfügbaren Daten aus Studien mit chirurgischen und Traumapatienten und gelangte zu der Ansicht, dass diese Studien zwar in Bezug auf die Größe und die Dauer der Nachbeobachtung begrenzt waren, jedoch eine gewisse Bestätigung liefern, dass die Risiken für Mortalität und Nierenversagen bei chirurgischen und Traumapatienten niedriger als bei intensivpflichtigen Patienten und Patienten mit Sepsis sein könnten. Obwohl die Mechanismen, aufgrund derer es zu vermehrtem Nierenversagen und erhöhter Mortalität kommt, nicht erwiesen sind, ist es möglich, dass der Grad der entzündlichen Prozesse, die bei Sepsis und intensivpflichtigen Patienten beobachtet werden, größer und mit einem signifikanten Kapillarleck verbunden sind, vergleicht man dies mit anderen Patientengruppen, wie etwa im perioperativen Rahmen nach nicht zwingend erforderlichen Eingriffen oder bei unkomplizierten Traumen, bei denen der systematische entzündliche Prozess und das Ausmaß des Kapillarlecks niedriger sein könnten.

Neue Ergebnisse aus der Studie CRYSTAL sind ebenfalls verfügbar geworden. Trotz der festgestellten Begrenztheit der Studien zeigten die Ergebnisse aus der CRYSTAL-Studie, in der Kolloide mit Kristalloiden verglichen wurden, dass die Anwendung von Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden bei Patienten mit Hypovolämie zu keinem signifikanten Unterschied bei der Mortalität nach 28 Tagen führte. Obwohl die Mortalität nach 90 Tagen unter den Patienten, die Kolloide erhielten, niedriger war, sind hierzu weitere Untersuchungen notwendig. Darüber hinaus war die Krankenhausverweildauer in der BaSES-Studie bei Patienten, die mit 6 % HES 130/0,4 im Vergleich zu 0,9 % NaCl behandelt wurden, signifikant niedriger. Die Ergebnisse des RaFTinG-Registers für Intensivstationen, eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie mit dem Ziel der Erfassung von mehr Informationen zur klinischen Praxis des „wirklichen Lebens“, zeigten in Bezug auf den Endpunkt Mortalität nach 90 Tagen keine signifikanten statistischen Unterschiede zwischen Patienten, die nur mit Kristalloiden behandelt wurden (n=2482), und Patienten, die mit Kolloiden behandelt wurden (alle HES-Präparate und Gelatine, n=2063). Der PRAC erkannte daher die Ergebnisse dieser Studien an, die kein Risiko für Mortalität im

Zusammenhang mit der Anwendung von HES zeigen, war jedoch der Ansicht, dass die Befunde dieser Studie angesichts ihrer Begrenztheit die Befunde der Studien 6S und VISEP, die ein erhöhtes Risiko für Mortalität bei intensivpflichtigen Patienten zeigen, nicht widerlegen können.

Es wurde eine zusätzliche Beratung durch Sachverständige von einer Ad-hoc-Expertengruppe in Anspruch genommen. Die Experten stimmten überein, dass der Nutzen bei schwerer Hypovolämie kurzfristig nur zu Beginn, d. h. im perioperativen Rahmen, beobachtet werden kann, wobei er sich mit der Stabilisierung des Patienten schneller zurückbildet. Die Experten legten nahe, dass der Nutzen von HES insbesondere bei perioperativen Blutungen beobachtet werden kann.

Daher einigte sich der PRAC darauf, dass die therapeutische Indikation Hydroxyethylstärke-haltiger Arzneimittel auf die Behandlung von Hypovolämie aufgrund von akutem Blutverlust, wenn Kristalloide allein als nicht ausreichend erachtet werden, beschränkt werden sollte. Allerdings müssen zusätzliche Maßnahmen implementiert werden, um die potenziellen Risiken bei diesen Patienten zu minimieren. HES-haltige Lösungen sollten auf die Anfangsphase des Volumenersatzes mit einer maximalen Dauer von 24 Stunden beschränkt sein. Im Abschnitt zur Dosierung sollte die Tageshöchstdosis angegeben sein und empfohlen werden, dass die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden sollte. HES-haltige Arzneimittel sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Nierenersatztherapie kontraindiziert. Die Gegenanzeigen sollten allerdings auch um andere Patientengruppen, einschließlich Patienten mit Sepsis, intensivpflichtigen Patienten und Patienten mit Verbrennungen, erweitert werden. Der PRAC gelangte zu der Ansicht, dass die Anwendung von HES bei ersten Anzeichen einer Nierenschädigung beendet werden muss. Es wird eine Überwachung der Nierenfunktion der Patienten von mindestens 90 Tagen empfohlen. Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit Leberinsuffizienz oder Blutgerinnungsstörung geboten sein. Die Produktinformationen werden aktualisiert, um diese Beschränkungen und Warnhinweise widerzuspiegeln.

Darüber hinaus müssen zwei randomisierte klinische Prüfungen der Phase IV mit einer angemessenen Kontrolle und klinisch bedeutenden Endpunkten durchgeführt werden, um weitere Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit, einschließlich des Risikos für Mortalität nach 90 Tagen und Nierenversagen, bei perioperativen und Traumapatienten zu liefern. Außerdem wird eine europäische Studie zur Arzneimittelanwendung durchgeführt, um die Wirksamkeit der empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten. Die Prüfpläne und Ergebnisse dieser Studien werden bei den zuständigen nationalen Behörden in Übereinstimmung mit dem vereinbarten Zeitplan eingereicht. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden zudem gebeten, bei den zuständigen nationalen Behörden Risikomanagementpläne einzureichen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Angesichts der Gesamtheit der im Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG verfügbaren Evidenz gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass Hydroxyethylstärke auf die Behandlung von Hypovolämie aufgrund von akutem Blutverlust, wenn Kristalloide allein als nicht ausreichend erachtet werden, vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, anderen Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung, beschränkt werden sollte.

Die Schlussfolgerungen des PRAC im Rahmen des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG beinhalteten zusätzliche Daten, die nicht verfügbar waren, als der PRAC seine Empfehlung in Bezug auf die Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG im Juni 2013 verfasste, und daher bei der erneuten Überprüfung des Letzteren im Oktober 2013 nicht berücksichtigt werden konnten. Daher bilden die Schlussfolgerungen gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG die umfassendste und aktuellste Bewertung der verfügbaren Daten in Bezug auf HES-haltige Arzneimittel.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für Hydroxyethylstärke-haltige Infusionslösungen.
- Der PRAC nahm die Schlussfolgerungen einer Überprüfung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zur Kenntnis. Allerdings überprüfte der PRAC für das aktuelle Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG neu verfügbare Daten mit Schwerpunkt auf das Risiko für Mortalität und Nierenversagen, einschließlich klinischer Studien, Meta-Analysen klinischer Studien, Erfahrung nach der Markteinführung, von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichter und im Zuge mündlicher Erklärungen gegebener Antworten sowie der Einreichungen der Interessengruppen.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die Anwendung von Hydroxyethylstärke bei Patienten mit Sepsis, intensivpflichtigen Patienten und Patienten mit Verbrennungen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und Nierenersatztherapie oder Niereninsuffizienz verbunden ist.
- Der PRAC war der Ansicht, dass der Nutzen Hydroxyethylstärke-haltiger Arzneimittel angesichts der neuen Evidenz, welche Daten aus klinischen Prüfungen, weitere Beratung durch Sachverständige sowie neue Vorschläge für zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Anwendungsbeschränkungen und einer Verpflichtung der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Durchführung zusätzlicher Studien bei Traumatpatienten und Patienten, die sich nicht zwingend erforderlichen Eingriffen unterziehen, umfassen, bei der Behandlung von Hypovolämie aufgrund von akutem Blutverlust, wenn Kristalloide allein als nicht ausreichend erachtet werden, gegenüber dem Risiko überwiegt. Dies unterliegt Beschränkungen, Warnhinweisen und anderen Änderungen an den Produktinformationen.
- Der PRAC schlussfolgerte, dass Hydroxyethylstärke-haltige Arzneimittel bei Patienten mit Sepsis, intensivpflichtigen Patienten und Patienten mit Verbrennungen kontraindiziert sein sollten. Darüber hinaus wurden spezielle Warnhinweise für chirurgische und Traumatpatienten aufgenommen.
- Der PRAC schlussfolgerte außerdem, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa Informationen für Patienten und medizinisches Fachpersonal, notwendig sind. Man einigte sich auf die Kernelemente einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal zusammen mit dem Zeitplan für die Distribution sowie auf die Durchführung von Studien. Der PRAC war außerdem der Ansicht, dass Studien durchgeführt werden sollten, um weitere Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxyethylstärke im perioperativen Rahmen sowie bei Traumen zu liefern –

schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Hydroxyethylstärke-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung von Hypovolämie aufgrund von akutem Blutverlust, wenn Kristalloide allein als nicht ausreichend erachtet werden, vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, anderen Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Die Schlussfolgerungen des PRAC im Rahmen des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG beinhalteten zusätzliche Daten, die nicht verfügbar waren, als der PRAC seine Empfehlung in Bezug auf die Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG im Juni 2013

verfasste, und daher bei der erneuten Überprüfung gemäß Artikel 31 im Oktober 2013 nicht berücksichtigt werden konnten. Daher bilden die Schlussfolgerungen gemäß Artikel 107i die umfassendste und aktuellste Bewertung der verfügbaren Daten in Bezug auf HES-haltige Arzneimittel.

2. Detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung zu. In Bezug auf die zwei randomisierten klinischen Prüfungen der Phase IV, die gefordert wurden, um weitere Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit bei perioperativen und Traumapatienten zu liefern, einschließlich des Risikos für Mortalität nach 90 Tagen und Nierenversagen, bat die CMDh die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jedoch, zusammen gemeinsame Prüfpläne einzureichen. Zu diesem Zweck wurde den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen dringend empfohlen, bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur wissenschaftliche Beratung einzuholen, und zwar rechtzeitig zur Einreichung der Prüfpläne bei den zuständigen nationalen Behörden innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Europäischen Kommission. Folglich entschied die CMDh, dass Synopsen vor der wissenschaftlichen Beratung nicht erforderlich sind.

Die CMDh änderte die Frist für die Einreichung des Prüfplans der Studie zur Arzneimittelanwendung, die nun auch 6 Monate nach dem Beschluss der Europäischen Kommission endet, um die Einreichungsdaten aller Auflagen zu harmonisieren.

Angesichts der obigen Ausführungen und unter Berücksichtigung dessen, dass die Prüfpläne der Studie zur Arzneimittelanwendung und der zwei randomisierten klinischen Prüfungen Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind, stellte die CMDh fest, dass diese Elemente in einem Risikomanagementplan widergespiegelt werden sollten. Die Unternehmen waren gebeten worden, die Kernelemente des Risikomanagementplans einzureichen, aber die CMDh war der Ansicht, dass dies eine Auflage sein sollte. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Europäischen Kommission die Kernelemente (einschließlich des Prüfplans der Studie zur Arzneimittelanwendung und der Prüfpläne der randomisierten klinischen Prüfungen) eines Risikomanagementplans im EU-Format einreichen. Dies wurde in Anhang IV aufgenommen.

Die CMDh war auch der Ansicht, dass den zuständigen nationalen Behörden, in deren Ländern HES-haltige Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden, innerhalb einer Woche nach Annahme einer Position durch die CMDh eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) gemäß dem vereinbarten Kommunikationsplan eingereicht werden sollte.

Position der CMDh

Die CMDh nahm unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 10. Oktober 2013 gemäß Artikel 107k Absatz 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG und der mündlichen Erklärungen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vom 21. Oktober 2013 eine Position zur Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Hydroxyethylstärke-haltiger Infusionslösungen ein, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind, sowie vorbehaltlich der Bedingungen, die in Anhang IV aufgeführt sind.