

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne samt detaljeret redegørelse for afvigelserne fra anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering)

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af markedsføringstilladelserne på visse betingelser samt detaljeret redegørelse for afvigelserne fra anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering)

CMDh tog i betragtning nedenstående anbefalinger fra PRAC efter proceduren af 10. oktober 2013 i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende opløsninger af hydroxyethylstivelse til infusion.

1. Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende opløsninger af hydroxyethylstivelse til infusion

Opløsninger af hydroxyethylstivelse (HES) til infusion er produkter med stivelse udvundet af kartofler eller majs med forskellige molekylvægte og substitutionsforhold. Opløsninger indeholdende HES til infusion var hovedsagelig indiceret til behandling og forebyggelse af hypovolæmi og hypovolæmisk shock.

Opløsninger af HES har været omfattet af to gennemgange. Den første blev oprindeligt iværksat i rammerne af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. PRAC fremsatte i juni 2013 en anbefaling om de foreliggende data med henblik på denne gennemgang og konkluderede, at opløsninger indeholdende HES bør suspenderes til alle patientpopulationer. Efter anmodninger om fornyet gennemgang fra indehaverne af markedsføringstilladelse fastholdt PRAC i oktober 2013 sit tidligere standpunkt i henhold til artikel 31. Mens den fornyede gennemgang foregik, besluttede medlemsstaterne at suspendere eller begrænse markedsføringen eller anvendelsen af disse lægemidler på deres områder. I henhold til EU-lovgivningen kræver sådanne handlinger, at der foretages en EU-gennemgangsprocedure. Der blev derfor indledt endnu en gennemgang af opløsninger af HES i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EC; denne gennemgang foregik særskilt, men sideløbende med den fornyede overvejelse i henhold til artikel 31, der ligeledes skulle være afsluttet i oktober 2013. Det må dog bemærkes, at der i proceduren i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF blev vurderet ny evidens. Denne nye evidens forelå endnu ikke ved fremsættelsen af PRAC's anbefaling om proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF i juni 2013 og kunne derfor ikke blive omfattet af den fornyede overvejelse heraf i oktober 2013. Det er på grundlag af alle foreliggende data, herunder den nye evidens, at PRAC fremsatte sin konklusion om proceduren i oktober 2013, der er fastlagt ved artikel 107i af direktiv 2001/83/EF. Konklusionerne vedrørende artikel 107i i direktiv 2001/83/EF afspejler således den mest fuldstændige og ajourførte vurdering af de foreliggende data om lægemidler indeholdende HES.

Detaljer vedrørende denne anbefaling fremgår af nedenstående.

I rammerne af artikel 107i i direktiv 2001/83/EF tog PRAC anbefalingerne om HES i indbringelsen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF i betragtning. Udvalget gennemgik desuden de foreliggende data i form af kliniske undersøgelser, metaanalyser af kliniske undersøgelser, erfaringer efter markedsføring, markedsføringstilladelsesindehavernes skriftlige besvarelser og mundtlige fremlæggelser, spontane indberetninger om sikkerheden og virkningen af produkter til infusionsvæsker indeholdende hydroxyethylstivelse samt materiale indsendt af interesserede parter, navnlig om risikoen for dødelighed og nyresvigt.

Af de foreliggende data, navnlig resultaterne af VISEP-, 6S- og CHEST-undersøgelserne, konkluderede PRAC, at HES er forbundet med øget risiko for dødelighed og nyresvigt hos sepsispatienter, kritisk syge

patienter og brandsårpatienter, og at fordelene ved HES ikke overstiger risiciene hos disse patientpopulationer.

Det blev dog konstateret, at der er iagttaget kortvarige hæmodynamiske forbedringer hos andre patientpopulationer, herunder operationspatienter og traumepatienter. PRAC noterede sig begrænsningerne i disse undersøgelser, herunder deres begrænsede størrelse og kortvarige opfølgingsperiode, men bemærkede, at der var beskrevet nogen volumenbesparende virkning i Madi-Jebara *et al.* 2008, der tydede på, at HES 130/0,4 6 % synes at have fordele frem for det dobbelte volumen Ringers laktat til forebyggelse af hypotension fremkaldt af spinalanæstesi. Der er også set nogen gavnlige virkning hos elektive operationspatienter i form af kortsigtede hæmodynamiske surrogatudfald sammen med en beskeden volumenbesparende virkning (Hartog *et al.* 2011). Hos hypovolæmiske patienter med normal lungefunktion kan anvendelse af kolloider til opretholdelse af det kolloidosmotiske tryk begrænse udviklingen af såvel perifert ødem som lungeødem (Vincent, JL, 2000). Nogle publikationer tyder desuden på, at kolloider kan medvirke til at undgå positiv væskebalance og/eller overinfusion af væsker (Wills, 2005, Naing, CM og Win, DK, 2010). Nogle af forfatterne hævder, at en positiv nettovæskebalance er forbundet med nedsat organperfusion og øget dødelighed (f.eks. Sadaka, F., *et al.*, 2013, Payen, D., *et al.*, 2008). Meybohm, P., *et al.*, 2013, foreslår at begrænse anvendelsen af HES til den indledende fase af volumengenoprettelsen med et maksimalt tidsinterval på 24 timer. Martin *et al.*, 2002, viste, at behandling med hydroxyethylstivelse resulterede i væsentlig lavere skønnet blodtab, og at der ikke var forskel mellem grupperne i anvendelsen af erythrocytter eller blodprodukter. Hamaji *et al.*, 2013, viste ligeledes, at der krævedes væsentligt færre transfusioner af erythrocytter i HES-gruppen.

PRAC tog derfor de foreliggende data fra undersøgelser hos operationspatienter og traumepatienter til efterretning og fandt, at uanset disse undersøgelser begrænsede størrelse og opfølgingsvarighed gav de faktisk anledning til nogen formodning om, at risikoen for dødelighed og nyreskader hos operationspatienter og traumepatienter er lavere end hos kritisk syge patienter og sepsispatienter. Skønt de mekanismer, der medfører øget nyreskade og dødelighed, ikke er velbeskrevet, er det muligt, at det iagttagne omfang af inflammatoriske processer hos sepsispatienter og kritisk syge patienter er større og er forbundet med betydelig kapillærutæthed sammenlignet med andre patientpopulationer såsom patienter i det perioperative forløb ved elektive operationer eller patienter med ukomplicerede traumer, hvor den systemiske inflammatoriske proces og omfanget af kapillærutætheden kan være mindre.

Der er desuden kommet nye resultater fra CRYSTAL. Trods de konstaterede begrænsninger af undersøgelserne viste sammenligningen af kolloider med krystalloider i CRYSTAL-undersøgelsen, at kolloider til hypovolæmiske patienter ikke medførte signifikant forskellig 28-dages dødelighed fra krystalloider. Skønt 90-dages dødeligheden var lavere hos de patienter, der fik kolloider, kræver dette yderligere undersøgelser. Desuden var der i BaSES-undersøgelsen væsentligt kortere indlæggelsestid ved behandling med 6 % HES 130/0,4 end med 0,9 % natriumchlorid. RaFTinG-registeret på intensivafdelinger var en ikke-randomiseret observationsundersøgelse, der skulle tilvejebringe flere oplysninger fra sædvanlig klinisk praksis. Undersøgelsen viste ikke statistisk signifikant forskel mellem de patienter, der blev behandlet med krystalloider alene (n=2 482) og dem, der blev behandlet med kolloider (alle HES- og gelatinepræparater, n=2 063), hvad angår endepunkterne for 90-dages dødelighed. PRAC anerkendte derfor resultaterne af disse undersøgelser, der ikke viser dødelighedsrisiko forbundet med anvendelse af hydroxyethylstivelse, men fandt, at denne undersøgelse i betragtning af sine begrænsninger ikke kunne tilsidesætte resultaterne af 6S- og VISEP-undersøgelserne, der havde vist øget dødelighedsrisiko hos kritisk syge patienter.

Der blev indhentet yderligere ekspertrådgivning fra en ad hoc-ekspertgruppe. Eksperterne var enige om, at det kun er ved kortvarig svær hypovolæmi i indledningsfasen, at der kan iagttages en fordel,

dvs. perioperativt, og at denne ophører hurtigere ved stabilisering af patienten. Eksperterne pegede på, at fordelene ved hydroxyethylstivelse muligvis navnlig ses ved perioperativ blødning.

PRAC fandt derfor, at den terapeutiske indikation for produkter indeholdende hydroxyethylstivelse bør begrænses til behandling af hypovolæmi ved akut blodtab, hvor krystalloider alene ikke skønnes at have sufficient virkning. Der skal imidlertid gennemføres supplerende foranstaltninger til at minimere de potentielle risici for sådanne patienter. Opløsninger af HES bør begrænses til den indledende fase af volumengenoprettelsen med et maksimalt tidsinterval på 24 timer. Afsnittet om dosering bør fastlægge den maksimale dagsdosis og anbefale, at der anvendes den lavest mulige effektive dosis. Produkter indeholdende HES er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion eller renal substitutionsterapi, men kontraindikationerne bør udvides til andre patientpopulationer, herunder sepsispatienter, kritisk syge patienter og brandsårpatienter. PRAC fandt, at hydroxyethylstivelse skal seponeres ved første tegn på nyrebeskadigelse. Der anbefales overvågning af nyrefunktionen i mindst 90 dage. Særlig forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion eller koagulationsforstyrrelser. Produktoplysningerne skal ajourføres med disse begrænsninger og advarsler.

Desuden skal der udføres to randomiserede kliniske fase IV-undersøgelser med passende kontrol og klinisk meningsfulde endepunkter for at tilvejebringe mere evidens om virkningen og sikkerheden, herunder 90-dages mortalitet og nyresvigt, samt hos populationerne perioperative patienter og traume patienter. Desuden skal udføres en undersøgelse af lægemiddelanvendelse i Europa til vurdering af effektiviteten af de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger. Protokollerne for og resultaterne af disse undersøgelser skal forelægges de nationale kompetente myndigheder i henhold til aftalte tidsfrister. Indehaverne af markedsføringstilladelserne opfordres desuden til at forelægge risikohåndteringsplaner for de nationale kompetente myndigheder.

Benefit/risk-forhold

På baggrund af den samlede foreliggende evidens i proceduren i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/Ef fandt PRAC, at anvendelsen af hydroxyethylstivelse bør begrænses til behandling af hypovolæmi ved akut blodtab, hvor krystalloider alene ikke skønnes at give sufficient virkning, og at der indføres de vedtagne begrænsninger, kontraindikationer, advarsler, andre ændringer af produktinformationen og supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

PRAC's konklusion i forbindelse med indbringelsesproceduren i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF omfattede supplerende data, der ikke forelå ved fremsættelsen af PRAC's anbefaling om indbringelsen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF i juni 2013 og derfor ikke kunne indgå i den fornyede overvejelse heraf i oktober 2013. Konklusionerne vedrørende artikel 107i i direktiv 2001/83/EF afspejler således den mest fuldstændige og ajourførte vurdering af de foreliggende data for lægemidler indeholdende HES.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 107i, i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende hydroxyethylstivelse til infusion,
- PRAC tog konklusionerne af en gennemgang i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF til efterretning. Ved den aktuelle procedure i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF gennemgik PRAC imidlertid nye foreliggende data navnlig vedrørende risikoen for dødelighed og nyresvigt, herunder kliniske undersøgelser, metaanalyser af kliniske undersøgelser,

erfaringer efter markedsføring, markedsføringstilladelsesindehavernes skriftlige besvarelser og mundtlige fremlæggelser samt materiale forelagt af interesserede parter,

- PRAC fandt, at anvendelse af hydroxyethylstivelse er forbundet med øget risiko for dødelighed og nyresubstitutionsterapi eller nedsat nyrefunktion hos sepsispatienter, kritisk syge patienter og brandsårspatienter,
- PRAC gennemgik den nye evidens bestående af data fra kliniske undersøgelser, yderligere ekspertrådgivning, nye forslag til supplerende risikominimeringsforanstaltninger, herunder begrænsninger i anvendelsen, og forpligtelse af markedsføringstilladelsesindehaverne til at udføre supplerende undersøgelser hos traumepatienter og elektive operationspatienter. PRAC fandt, at fordelene ved produkter indeholdende hydroxyethylstivelse opvejer risikoen til behandling af hypovolæmi forårsaget af akut blodtab, hvor krystalloider alene ikke anses for at have sufficient virkning. Dette er betinget af begrænsninger, advarsler og andre ændringer i produktinformationen,
- PRAC konkluderede, at produkter indeholdende hydroxyethylstivelse bør være kontraindiceret hos sepsispatienter, kritisk syge patienter og brandsårspatienter. Der er desuden tilføjet særlige advarsler vedrørende operationspatienter og traumepatienter,
- PRAC konkluderede endvidere, at der behøves yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom information til patienter og sundhedspersoner. Der blev vedtaget hovedelementer i en direkte henvendelse til sundhedspersoner, ligesom en tidsplan for udsendelsen samt udførelse af undersøgelser. PRAC fandt desuden, at der burde udføres undersøgelser til tilvejebringelse af mere evidens om virkningen og sikkerheden af hydroxyethylstivelse hos perioperative patienter og traumepatienter,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende hydroxyethylstivelse til behandling af hypovolæmi ved akut blodtab fortsat er gunstigt, hvor krystalloider alene ikke anses for at have sufficient virkning, under forudsætning af de vedtagne restriktioner, kontraindikationer, advarsler, andre ændringer i produktinformationen og supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

PRAC's konklusion i forbindelse med indbringelsesproceduren i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF omfattede supplerende data, der ikke forelå ved fremsættelsen af PRAC's anbefaling om indbringelsen i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF i juni 2013, og kunne derfor ikke indgå i den fornyede overvejelse heraf i oktober 2013. Konklusionerne vedrørende artikel 107i afspejler således den mest fuldstændige og ajourførte vurdering af de foreliggende data vedrørende lægemidler indeholdende HES.

2. Detaljeret begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilsluttede CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen. CMDh opfordrede imidlertid indehaverne af markedsføringstilladelse til sammen at indsende fælles undersøgelsesprotokoller for de to randomiserede kliniske fase IV-undersøgelser, der var anmodet om for at tilvejebringe mere evidens om virkning og sikkerhed hos den perioperative population og traumepopulationen, herunder risikoen for 90-dages dødelighed og nyresvigt. Indehaverne af markedsføringstilladelse blev stærkt tilrådet at søge videnskabelig rådgivning herom hos Det Europæiske Lægemiddelagentur i tide før indsendelse af undersøgelsesprotokoller til de nationale kompetente myndigheder inden for seks måneder efter Europa-Kommissionens beslutning. CMDh afgjorde følgelig, at der ikke behøvedes en synopsis inden den anbefalede videnskabelige rådgivning.

CMDh ændrede fristen for indsendelse af protokollen til undersøgelsen af lægemiddelanvendelse til også at være 6 måneder fra Europa-Kommissionens beslutning, således at indsendelsesdatoerne er ensrettet for alle betingelserne.

I betragtning af ovenstående og af, at protokollerne for undersøgelsen af lægemiddelanvendelse og for de to randomiserede kliniske undersøgelser er betingelser for markedsføringstilladelsen, bemærkede CMDh, at disse elementer skulle afspejles i en risikostyringsplan. Virksomhederne var blevet opfordret til at forelægge hovedelementerne i risikostyringsplanen, men CMDh fandt, at dette burde være en betingelse. Senest seks måneder efter Europa-Kommissionens beslutning skulle indehaverne af markedsføringstilladelse forelægge hovedelementerne i en risikostyringsplan i EU-format (protokol for undersøgelse af lægemiddelanvendelse, protokoller for randomiserede kliniske undersøgelser), og dette blev indført i bilag IV.

CMDh fandt desuden, at den direkte henvendelse til sundhedspersoner i henhold til den aftalte kommunikationsplan senest en uge efter vedtagelsen af CMDh's stillingtagen skulle forelægges de nationale kompetente myndigheder, hvor HES-produkterne markedsføres.

CMDh's standpunkt

CMDh gennemgik PRAC's anbefaling af 10. oktober 2013 i henhold til artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2000/83/EF og de mundtlige fremlæggelser fra indehaverne af markedsføringstilladelse den 21. oktober 2013 og indtog på dette grundlag sit standpunkt om ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende opløsninger af hydroxyethylstivelse til infusion, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen er gengivet i bilag III, og betingelserne fremgår af bilag IV.