

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili ter podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili pod določenimi pogoji ter podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Skupina CMDh je proučila spodnja priporočila, ki jih je izdal odbor PRAC po postopku iz člena 107i Direktive 2001/83/ES dne 10. oktobra 2013 v zvezi z zdravili v obliki raztopin za infundiranje, ki vsebujejo hidroksietil škrob:

1. Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil v obliki raztopin za infundiranje, ki vsebujejo hidroksietil škrob, s strani odbora PRAC

Raztopine za infundiranje, ki vsebujejo hidroksietil škrob (HES), vključujejo zdravila z vsebnostjo škroba, pridobljenega iz krompirja ali koruze, z različnimi molekulskimi masami in stopnjami substituiranosti. Raztopine za infundiranje, ki vsebujejo hidroksietil škrob, so bile v glavnem indicirane za zdravljenje in profilakso hipovolemije ter hipovolemičnega šoka.

Raztopine, ki vsebujejo HES, so bile predmet dveh pregledov. Prvi pregled se je najprej začel v okviru člena 31 Direktive 2001/83/ES. Odbor PRAC je na podlagi podatkov, ki so bili na voljo za ta pregled, junija 2013 izdal priporočilo o začasni ukinitvi uporabe raztopin, ki vsebujejo HES, pri vseh skupinah bolnikov. Potem ko so imetniki dovoljenj za promet z zdravili zahtevali ponoven pregled mnenja, je odbor PRAC oktobra 2013 potrdil svoje prvotno mnenje na podlagi člena 31. V času, ko je potekal ponoven pregled, so se nekatere države članice odločile, da bodo začasno ustavile ali omejile trženje oziroma uporabo omenjenih zdravil na svojih ozemljih. V skladu z zakonodajo EU je morala EU zaradi tega ukrepa sprožiti revizijski postopek. Posledično se je začel še drugi pregled raztopin, ki vsebujejo hidroksietil škrob, v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES, ki je potekal ločeno, vendar vzporedno s ponovnim pregledom mnenja po členu 31, tako da sta se oba zaključila oktobra 2013. Treba je poudariti, da so v postopku po členu 107i Direktive 2001/83/ES proučili nove dokaze. Slednji junija 2013, ko je odbor PRAC izdal priporočilo v zvezi s postopkom po členu 31 Direktive 2001/83/ES, niso bili na voljo, zato jih pri ponovnem pregledu priporočila oktobra 2013 ni mogel upoštevati. Sklep v zvezi s postopkom po členu 107i Direktive 2001/83/ES, ki ga je odbor PRAC izdal oktobra 2013, pa je temeljil na vseh razpoložljivih podatkih, ki so vključevali tudi nove dokaze. Zato so zaključki na podlagi člena 107i Direktive 2001/83/ES odraz najpopolnejše in najsodobnejše ocene razpoložljivih podatkov o zdravilih, ki vsebujejo hidroksietil škrob.

Podrobnosti omenjenega priporočila so predstavljene v nadaljevanju.

Odbor PRAC je v okviru člena 107i Direktive 2001/83/ES proučil priporočila v zvezi s HES, izdana v napotitvenem postopku v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ter pregledal razpoložljive podatke, vključno s kliničnimi študijami, meta analizami kliničnih študij, postmarketinškimi izkušnjami, odgovori, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravili podali v obliki pisnih in ustnih obrazložitev in spontanimi poročili glede varnosti in učinkovitosti raztopin za infundiranje, ki vsebujejo hidroksietil škrob, ter tudi podatke, ki so jih predložile zainteresirane strani, zlasti v zvezi s tveganjem za smrtnost in odpoved ledvic.

Na podlagi razpoložljivih podatkov, zlasti rezultatov iz študij VISEP, 6S in CHEST, je odbor PRAC zaključil, da je HES povezan s povečanim tveganjem za smrtnost in odpoved ledvic pri bolnikih s sepso, kritično bolnih ter bolnikih z opeklinami in da koristi HES ne odtehtajo več tveganj pri teh skupinah bolnikov.

Po drugi strani je upošteval, da so pri drugih skupinah bolnikov, vključno s kirurškimi bolniki in bolniki s poškodbami, opazili kratkotrajno izboljšanje hemodinamskih kazalcev. Čeprav je odbor PRAC ugotovil, da so imele omenjene študije določene omejitve, na primer omejen obseg in kratko trajanje

spremljanja, je upošteval, da so v študiji, ki so jo objavili Madi-Jebara *et al.* (2008), opazili določen učinek na ohranitev volumna, ki kaže, da ima 6–odstotni HES 130/0,4 večje koristi od dvakrat večje količine Ringerjevega laktata pri preprečevanju hipotenzije po spinalni anesteziji. Določena korist za bolnike, pri katerih je predviden kirurški poseg, se je pokazala tudi s kratkotrajnim izboljšanjem nadomestnih hemodinamskih kazalcev skupaj z majhnim učinkom na ohranitev volumna (Hartog *et al.*, 2011). Pri hipovolemičnih bolnikih z normalno pljučno funkcijo lahko uporaba koloidov za vzdrževanje koloidno–osmotskega tlaka omeji razvoj tako perifernega kot tudi pljučnega edema (Vincent JL, 2000). Nekatere publikacije tudi navajajo, da bi lahko koloidi pomagali preprečiti pozitivno razmerje tekočin in/ali infundiranje prevelikih količin tekočin (Wills, 2005; Naing, CM in Win DK, 2010). Nekateri avtorji trdijo, da je neto pozitivno ravnovesje tekočin povezano z zmanjšano perfuzijo organov in povečano smrtnostjo (npr. Sadaka, F. *et al.*, 2013, Payen, D. *et al.*, 2008). Meybohm, P. *et al.* (2013) trdijo, da bi se moral HES uporabljati samo v začetni fazi nadomeščanja volumna, in sicer ne dlje kot 24 ur. Martin *et al.* (2002) so ugotovili, da je zdravljenje s HES povzročilo znatno manjšo ocenjeno izgubo krvi in da med skupinami ni bilo razlik v številu rdečih krvnih celic ali uporabi krvnih pripravkov. Hamaji *et al.* (2013) pa so pokazali, da je bilo v skupini s HES potrebnih veliko manj transfuzij rdečih krvnih celic.

Odbor PRAC je torej upošteval razpoložljive podatke iz študij na kirurških bolnikih in bolnikih s poškodbami ter menil, da so študije kljub omejenemu obsegu in trajanju spremljanja zagotovile nekaj dokazov o tem, da bi lahko bilo tveganje za smrtnost in okvaro ledvic pri kirurških bolnikih in bolnikih s poškodbami manjše kot pri kritično bolnih in bolnikih s sepsa. Čeprav mehanizmi, zaradi katerih se povečajo okvare jeter in smrtnost, niso povsem raziskani, obstaja možnost, da je stopnja vnetnih procesov pri septičnih in kritično bolnih bolnikih višja in povezana z večjim prepuščanjem kapilar kot pri drugih skupinah bolnikov, na primer bolnikih v perioperativnem okolju po načrtovanem kirurškem posegu ali nezapleteni poškodbi, ko sta stopnja sistemskega vnetnega procesa in obseg prepuščanja kapilar lahko manjša.

Na voljo so postali tudi rezultati iz študije CRYSTAL. Kljub ugotovljenim omejitvam študije so rezultati iz študije CRYSTAL, v kateri so primerjali koloide s kristaloidi, pokazali, da pri uporabi koloidov oziroma kristaloidov pri bolnikih s hipovolemijo ni bilo pomembnih razlik v smrtnosti v 28 dneh. Kljub temu da je bila smrtnost v 90 dneh manjša med bolniki, ki so prejeli koloide, je treba zgornjo ugotovitev podrobneje raziskati. Poleg tega je bil v študiji BaSES čas bolnišničnega zdravljenja pri bolnikih, ki so jih zdravili s 6–odstotnim HES 130/0,4, znatno krajši kot pri bolnikih, ki so prejeli 0,9–odstotni NaCl. Rezultati iz registra študije RaFTinG, opazovalne, nerandomizirane študije, opravljene na oddelkih za intenzivno nego, s katero so želeli pridobiti več informacij v „resnični“ klinični praksi, niso pokazali statistično pomembnih razlik med bolniki, zdravljenimi s samimi kristaloidi ($n = 2482$), in tistimi, ki so jih zdravili s koloidi (vsi pripravki s HES in želatina, $n = 2063$), pri izidih smrtnosti v 90 dneh. Odbor PRAC je upošteval rezultate te študije, ki so pokazali, da uporaba HES ni povezana s povečanim tveganjem za smrtnost, vendar je menil, da zaradi omejitev omenjene študije njeni rezultati ne morejo ovreči ugotovitev iz študij 6S in VISEP, ki so pokazale povečano tveganje za smrtnost pri kritično bolnih.

Odbor je zaprosil tudi za izvedensko svetovanje *ad hoc* skupine izvedencev. Ti so se strinjali, da je pri hudi hipovolemiji mogoče opaziti kratkotrajne koristi samo na začetku, tj. v perioperativnem okolju, saj hitro izginejo, ko se stanje bolnika stabilizira. Izvedenci so menili, da je koristi HES mogoče opaziti predvsem pri perioperativnih krvavitvah.

Odbor PRAC je zato sklenil, da bi bilo treba terapevtsko indikacijo zdravil, ki vsebujejo hidroksietil škrob, omejiti na zdravljenje hipovolemije zaradi akutne izgube krvi, kadar sami kristaloidi ne zadoščajo. Vendar pa je treba izvajati dodatne ukrepe za zmanjšanje možnih tveganj pri teh bolnikih. Uporabo raztopin, ki vsebujejo hidroksietil škrob, je treba omejiti na začetno fazo nadomeščanja volumna v obdobju največ 24 ur. Poglavje o odmerjanju mora vsebovati podatek o največjem

dnevnem odmerku in priporočilo o uporabi najmanjšega učinkovitega odmerka. Zdravila, ki vsebujejo HES, so kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih, ki potrebujejo nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi, vendar bi bilo treba kontraindikacije razširiti tudi na druge skupine bolnikov, vključno na bolnike s sepso, kritično bolne in bolnike z opeklinami. Odbor PRAC je menil, da je treba uporabo HES prekiniti ob prvih znakih okvare ledvic. Priporočeno je spremljanje ledvične funkcije pri bolnikih v obdobju najmanj 90 dni. Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter in bolnikov z motnjami strjevanja krvi. Informacije o zdravilu bodo posodobljene v skladu s temi omejitvami in opozorili.

Poleg tega je treba izvesti dve randomizirani klinični preskušnji IV. faze z ustrezno kontrolo in klinično relevantnimi opazovanimi dogodki za pridobitev dodatnih dokazov o učinkovitosti in varnosti, vključno s podatki o tveganju za smrtnost in odpoved ledvic v 90 dneh, pri bolnikih v perioperativnem obdobju in bolnikih s poškodbami. Prav tako bo izvedena evropska študija uporabe zdravil za oceno učinkovitosti priporočenih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Protokoli in rezultati teh študij bodo v dogovorjenih rokih predloženi pristojnim nacionalnim organom. Imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom so tudi priporočili, naj pristojnim nacionalnim organom predložijo načrte obvladovanja tveganj.

Razmerje med koristmi in tveganji

Na podlagi vseh podatkov, ki so bili na voljo v postopku po členu 107i Direktive 2001/83/ES, je PRAC zaključil, da bi bilo treba uporabo hidroksietil škroba omejiti na zdravljenje hipovolemije zaradi akutne izgube krvi, kadar sami kristaloidi ne zadoščajo, ob upoštevanju dogovorjenih omejitev, kontraindikacij, opozoril, drugih sprememb informacij o zdravilu in dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Sklep odbora PRAC v okviru napotitvenega postopka po členu 107i Direktive 2001/83/ES je temeljil tudi na dodatnih podatkih, ki niso bili na voljo, ko je junija 2013 izdal priporočilo v zvezi z napotitvenim postopkom v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, zaradi česar jih pri ponovnem pregledu priporočila oktobra 2013 ni mogel upoštevati. To pomeni, da so zaključki na podlagi člena 107i Direktive 2001/83/ES odraz najpopolnejše in najsodobnejše ocene razpoložljivih podatkov o zdravilih, ki vsebujejo hidroksietil škrob.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval napotitveni postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za raztopine za infundiranje, ki vsebujejo hidroksietil škrob;
- odbor PRAC je upošteval zaključke iz pregleda po členu 31 Direktive 2001/83/ES. V tem postopku po členu 107i Direktive 2001/83/ES pa je pregledal nove razpoložljive podatke, zlasti podatke o tveganju za smrtnost in odpoved ledvic, vključno s kliničnimi študijami, meta analizami kliničnih študij, izkušnjami v obdobju trženja, odgovori, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravili podali v obliki pisnih in ustnih obrazložitvev, ter podatki, ki so jih predložile zainteresirane strani;
- odbor PRAC je menil, da je uporaba hidroksietil škroba povezana s povečanim tveganjem za smrtnost in potrebo po nadomestnem zdravljenju odpovedi ledvic ali okvaro ledvic pri bolnikih s sepso, kritično bolnih in bolnikih z opeklinami;
- odbor PRAC je na podlagi novih dokazov, vključno s podatki iz kliničnih študij, dodatnega izvedenskega mnenja, novih predlogov za dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki

vključujejo omejitve glede uporabe in obvezo imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, da bodo izvedli dodatne študije na bolnikih s poškodbami in bolnikih, pri katerih je predviden kirurški poseg, menil, da so koristi zdravil, ki vsebujejo hidroksietil škrob, večje od tveganj pri zdravljenju hipovolemije zaradi akutne izgube krvi, kadar sami kristaloidi ne zadoščajo. To velja, če se upoštevajo omejitve, opozorila in druge spremembe informacij o zdravilu;

- odbor PRAC je zaključil, da bi morala biti zdravila, ki vsebujejo hidroksietil škrob, kontraindicirana pri bolnikih s sepsa, kritično bolnih in bolnikih z opeklinami. Poleg tega je vključil posebna opozorila za kirurške bolnike in bolnike s poškodbami;
- odbor PRAC je zaključil tudi, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, na primer informacije za bolnike in zdravstvene delavce. Opredeljeni so bili ključni deli neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem in roki za njegovo razdelitev ter zahteva po izvedbi študije. Prav tako je menil, da so potrebne študije za zagotovitev dodatnih dokazov o učinkovitosti in varnosti hidroksietil škroba v perioperativnem okolju in pri poškodbah.

Odobro PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo hidroksietil škrob, pri zdravljenju hipovolemije zaradi akutne izgube krvi, kadar sami kristaloidi ne zadoščajo, še vedno ugodno, če se upoštevajo dogovorjene omejitve, kontraindikacije, opozorila, druge spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Njegov sklep v okviru napotitvenega postopka po členu 107i Direktive 2001/83/ES je temeljil tudi na dodatnih podatkih, ki niso bili na voljo, ko je junija 2013 izdal priporočilo v zvezi z napotitvenim postopkom v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, zaradi česar jih pri ponovnem pregledu priporočila oktobra 2013 ni mogel upoštevati. To pomeni, da so zaključki na podlagi člena 107i odraz najpopolnejše in najsodobnejše ocene razpoložljivih podatkov o zdravilih, ki vsebujejo hidroksietil škrob.

2. Podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Potem ko je pregledala priporočilo, ki ga je izdal odbor PRAC, se je skupina CMDh strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo. Kar zadeva dva randomizirana klinična preskusa IV. faze (RCT), ki sta bila zahtevana za pridobitev dodatnih dokazov o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih v perioperativnem obdobju in bolnikih s poškodbami, vključno s podatki o tveganju za smrtnost in odpoved ledvic v 90 dneh, je skupina CMDh pozvala imetnike dovoljenj za promet z zdravili, da skupaj predložijo enotna protokola študij. V ta namen so imetnikom dovoljenj za promet z zdravili izrecno svetovali, naj pridobijo znanstveno mnenje Evropske agencije za zdravila, preden se izteče rok za predložitev protokolov študij pristojnim nacionalnim organom, ki je 6 mesecev od sklepa Evropske komisije. Posledično je CMDh sklenila, da povzetkov ni treba predložiti pred pridobitvijo priporočenega znanstvenega mnenja.

Da bi uskladila datume za predložitev vsega zahtevanega, je skupina CMDh spremenila rok za predložitev protokola študije uporabe zdravila, ki je sedaj prav tako 6 mesecev od sklepa Evropske komisije.

Na podlagi vsega zgoraj omenjenega in ob upoštevanju, da so protokol študije uporabe zdravila in protokola dveh randomiziranih kliničnih preskušanj pogoji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, je skupina CMDh izpostavila, da morajo biti ti deli vključeni v načrt obvladovanja tveganj. Družbam so priporočili, naj predložijo ključne dele načrta obvladovanja tveganj, vendar je skupina CMDh menila, da bi to moral biti pogoj. Imetniki dovoljenja za promet z zdravili morajo v 6 mesecih od sklepa Evropske komisije predložiti ključne dele (vključno s protokolom študije uporabe zdravila in

protokoloma randomiziranih kliničnih preskušanj) načrta obvladovanja tveganj v formatu EU. Ta pogoj so vključili v Prilogo IV.

Skupina CMDh je prav tako menila, da je treba pristojnim nacionalnim organom v državah, kjer se tržijo zdravila, ki vsebujejo HES, predložiti neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (DHPC), in sicer v enem tednu od sprejetja stališča skupine CMDh v skladu z dogovorjenim načrtom obveščanja.

Stališče skupine CMDh

Skupina CMDh je na podlagi proučitve priporočila, ki ga je 10. oktobra 2013 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES izdal odbor PRAC, ter ustnih obrazložitev, ki so jih 21. oktobra 2013 podali imetniki dovoljenj za promet z zdravili, sprejela stališče o spremembi pogojev dovoljenj za promet z raztopinami za infundiranje, ki vsebujejo hidroksietil škrob, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.