

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning och detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

## **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning på vissa villkor och detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

CMD(h) har övervägt nedanstående rekommendationer från PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, i enlighet med förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG av den 10 oktober 2013 vad gäller läkemedel innehållande hydroxietylsterkelse, infusionsvätska, lösning:

### **1. Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel innehållande hydroxietylsterkelse, infusionsvätska, lösning, från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

Läkemedel innehållande hydroxietylsterkelse (HES), infusionsvätska, lösning, omfattar produkter med starkelse som härrör från potatis eller majs med olika molekylvikter och substitutionskvoter. HES-innehållande infusionsvätskor, lösning, var främst avsedda för behandling och profylax av hypovolemi och hypovolemisk chock.

HES-lösningar har granskats vid två tillfällen. Den första granskningen inleddes först inom ramen för artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. PRAC utfärdade en rekommendation utifrån tillgängliga data för denna granskning i juni 2013 om att HES-lösningar bör tillfälligt upphävas inom alla patientpopulationer. Efter att innehavare av godkännande för försäljning begärt förnyad prövning bekräftade PRAC sin tidigare uppfattning enligt artikel 31 i oktober 2013. Under förloppet av den förnyade prövningen beslutade vissa medlemsstater att tillfälligt upphäva eller begränsa marknadsföringen eller användningen av dessa läkemedel inom sina områden. Enligt EU:s lagstiftning måste denna typ av åtgärd åtföljas av ett EU-granskningsförfarande. Följaktligen inleddes en andra granskning av HES-lösningar enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG och förlöpte separat men parallellt med den förnyade prövningen enligt artikel 31, och avslutades också i oktober 2013. Det måste dock noteras att nya belägg beaktades i förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG. Dessa nya belägg var inte tillgängliga när PRAC:s rekommendation om förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG utfärdades i juni 2013 och kunde därför inte beaktas i den förnyade prövningen av den senare i oktober 2013. PRAC använde alla tillgängliga data, även de nya beläggen, för sin slutsats om förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG i oktober 2013. Därför är slutsatserna enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG följden av den mest fullständiga och aktuella utvärderingen av de tillgängliga uppgifterna om HES-innehållande läkemedel.

Denna rekommendation beskrivs närmare här nedan.

Inom ramen för artikel 107i i direktiv 2001/83/EG har PRAC beaktat rekommendationer om HES som utfärdats inom hänskjutningen enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och även granskat tillgängliga data, såsom kliniska studier, meta-analyser av kliniska studier, erfarenhet efter godkännande för försäljning, svar från innehavarna av godkännande för försäljning som lämnats in skriftligt och vid muntliga förklaringar, spontana rapporter om säkerhet och effekt med produkter innehållande hydroxietylsterkelse, infusionsvätska, lösning, samt data inlämnade av berörda parter särskilt vad gäller mortalitetsrisken och risken för njursvikt.

Baserat på de tillgängliga uppgifterna, och särskilt resultaten från VISEP, 6S och CHEST-studierna, drog PRAC slutsatsen att HES är förknippad med en ökad mortalitetsrisk och risk för njursvikt hos patienter med sepsis, hos allvarligt sjuka och brännskadepatienter samt att nyttan med HES inte är större än riskerna i dessa patientpopulationer.

Emellertid konstaterades det att kortvariga hemodynamiska förbättringar har setts i andra patientpopulationer, däribland hos kirurgi- och traumapatienter. Samtidigt som PRAC medgav dessa studiers begränsningar, såsom begränsad storlek och kortvarig uppföljning, noterade den att en viss volym sparande effekt rapporterades i Madi-Jebara *et al.* 2008, vilket tydde på att HES 130/0,4 6 procent verkar ha större nytta än en dubbelt så stor mängd Ringer-laktat när det gällde att förebygga spinalanestesi-inducerad hypotoni. Viss nytta för patienter vid elektiv kirurgi har också påvisats i kortvariga hemodynamiska surrogatresultat tillsammans med en måttlig mängd sparande effekt (Hartog *et al.* 2011). Hos hypovolemiska patienter med normal lungfunktion kan kolloider som används för att upprätthålla det kolloid-osmotiska trycket begränsa utvecklingen av både perifert och pulmonellt ödem (Vincent JL 2000). Vissa publikationer föreslår även att kolloider skulle kunna hjälpa till att förebygga positiv vätskebalans och/eller överinfusion av vätskor (Wills 2005, Naing CM och Win DK 2010). Vissa av författarna menar att en positiv nettovätskebalans är förknippad med minskad organperfusion och ökad mortalitet (t.ex. Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 föreslår att användningen av HES bör begränsas till den första fasen av volymåterställning med ett längsta tidsintervall om 24 timmar. Martin *et al.* 2002 visade att HES-behandling ledde till en betydligt lägre beräknad blodförlust och att det inte fanns någon skillnad i röda blodkroppar eller användning av blodprodukter mellan grupperna. Hamaji *et al.* 2013 visade även att det behövdes betydligt färre transfusioner med röda blodkroppar i HES-gruppen.

PRAC noterade därför de tillgängliga uppgifterna från studier med kirurgi- och traumapatienter och fann att de gav en viss garanti för att mortalitetsrisken och risken för njurskada hos kirurgi- och traumapatienter kan vara lägre än hos allvarligt sjuka och patienter med sepsis, trots dessa studiers begränsade storlek och kortvariga uppföljning. Även om mekanismerna bakom den ökade njurskadan och mortaliteten inte är väl fastställda, kan graden av inflammatoriska processer som ses hos sepsispatienter och allvarligt sjuka möjligen vara större och förknippas med betydande kapillärläckage jämfört med andra patientpopulationer såsom i den perioperativa miljön efter elektiv kirurgi eller okomplicerat trauma där den systematiska inflammatoriska processen och kapillärläckagets omfattning kan vara mindre.

Nya resultat från CRYSTAL-studien har också blivit tillgängliga. Trots studiernas konstaterade begränsningar visade resultaten från CRYSTAL-studien, i vilken kolloider jämfördes med kristalloider, att användningen av kolloider jämfört med kristalloider inte ledde till en avsevärd skillnad i 28-dagarsmortalitet hos patienter med hypovolemi. Trots en lägre 90-dagarsmortalitet bland patienterna som fick kolloider måste detta undersökas ytterligare. Dessutom var sjukhusinläggningstiden i BaSES-studien betydligt kortare hos patienter som behandlats med 6 procent HES 130/0,4 jämfört med 0,9 procent NaCl. Enligt resultat från RaFTinG-registret på intensivvårdsavdelningar visade en observationell, icke-randomiserad studie för insamling av kompletterande information i "verklig" klinisk praxis inga statistiskt signifikanta skillnader mellan patienter som behandlats med enbart kristalloider (n=2482) och de som behandlats med kolloider (samtliga HES-preparat och gelatin, n=2063) för effektmåtten av 90-dagarsmortalitet. PRAC erkände därför resultaten av denna studie som visar att det inte finns någon mortalitetsrisk i samband med användningen av HES, men fann att fynden i denna studie med tanke på dess begränsningar inte kan tala emot fynden från 6S och VISEP-studierna som hade visat en ökad mortalitetsrisk hos allvarligt sjuka patienter.

En ad hoc-expertgrupp anlätades för kompletterande expertråd. Experterna var eniga om att nyttan kan ses vid svår hypovolemi kortvarigt bara i början, dvs. i den perioperativa miljön, och försvinner snabbare med patientens stabilisering. Experterna fann det troligt att nyttan med HES i synnerhet kan ses vid perioperativ blödning.

PRAC enades därför om att behandlingsindikationen för produkter innehållande hydroxietylsterkelse bör begränsas till behandling av hypovolemi till följd av akut blodförlust när kristalloider ensamt inte anses tillräckligt. Kompletterande åtgärder måste dock genomföras för att minimera de potentiella

riskerna för dessa patienter. HES-lösningar ska begränsas till den första fasen av volymåterställning med ett längsta tidsintervall om 24 timmar. Doseringsavsnittet ska fastställa den maximala dagliga dosen och även rekommendera att lägsta möjliga effektiva dos ska användas. HES-produkter är kontraindicerade hos patienter med nedsatt njurfunktion eller som genomgår renal substitutionsterapi, men kontraindikationerna ska även utvidgas till andra patientpopulationer såsom patienter med sepsis, allvarligt sjuka och brännskadepatienter. PRAC fann att behandling med HES måste sättas ut vid första tecknet på njurskada. Övervakning av patienternas njurfunktion rekommenderas i minst 90 dagar. Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion eller patienter med blodkoagulationsrubbningar. Produktinformationen kommer att aktualiseras för att återge dessa begränsningar och varningar.

Dessutom kommer två randomiserade, kliniska fas IV-prövningar med lämplig kontroll och kliniskt meningsfulla effektmått att behöva utföras för att ge fler belägg för effekt och säkerhet, såsom risken för 90-dagarsmortalitet och njursvikt, i perioperativa populationer och traumapopulationer. En EU-studie av läkemedelsanvändning kommer även att utföras för att utvärdera de rekommenderade riskminimeringsåtgärdernas effektivitet. Protokoll och resultat från dessa studier kommer att lämnas in till behöriga nationella myndigheter i enlighet med en avtalad tidsplan. Innehavarna av godkännanden för försäljning uppmuntras även att lämna in riskhanteringsplaner till behöriga nationella myndigheter.

### **Nytta-riskförhållande**

Med tanke på samtliga tillgängliga belägg i förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG fann PRAC att hydroxietylsterkelse bör begränsas till behandling av hypovolemi till följd av akut blodförlust när kristalloider ensamt inte anses tillräckligt, med förbehåll för överenskomna restriktioner, varningar, övriga ändringar i produktinformationen och kompletterande riskminimeringsåtgärder.

I PRAC:s slutsats i samband med hänskjutningsförfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG ingick kompletterande data som inte fanns tillgängliga när PRAC utfärdade sin rekommendation om hänskjutningen i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och därför inte kunde beaktas i den förnyade prövningen av den senare i oktober 2013. Därför är slutsatserna enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG följden av den mest fullständiga och aktuella utvärderingen av de tillgängliga uppgifterna om HES-innehållande läkemedel.

### **Skäl till rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

Skälen är följande:

- PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, har beaktat förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för produkter innehållande hydroxietylsterkelse, infusionsvätska, lösning.
- PRAC noterade slutsatserna av en granskning enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. För det aktuella förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG granskade PRAC dock nya tillgängliga data, särskilt vad gäller mortalitetsrisken och risken för njursvikt, såsom kliniska studier, meta-analyser av kliniska studier, erfarenhet efter godkännande för försäljning, svar från innehavarna av godkännande för försäljning som lämnats in skriftligt och vid muntliga förklaringar samt data inlämnade av berörda parter.
- PRAC fann att användningen av hydroxietylsterkelse är förknippad med ökad mortalitetsrisk och risk för nedsatt njurfunktion eller renal substitutionsterapi hos patienter med sepsis, allvarligt sjuka och brännskadepatienter.

- Med tanke på de nya beläggen som omfattade data från kliniska prövningar, ytterligare expertråd, nya förslag om kompletterande riskminimeringsåtgärder, inräknat begränsningar av användningen och ett åtagande från innehavarna av godkännande för försäljning att utföra kompletterande studier på traumapatienter och vid elektiv kirurgi, fann PRAC att nyttan med produkter innehållande hydroxietylsterkelse är större än risken vid behandling av hypovolemi till följd av akut blodförlust när kristalloider ensamt inte anses tillräckligt.
- Detta är med förbehåll för restriktioner, varningar och övriga ändringar i produktinformationen.
- PRAC drog slutsatsen att produkter innehållande hydroxietylsterkelse bör kontraindiceras hos patienter med sepsis, allvarligt sjuka och brännskadepatienter.
- Dessutom har särskilda varningar vid kirurgi och traumapatienter tagits med.
- PRAC drog även slutsatsen att ytterligare riskminimeringsåtgärder var nödvändiga, såsom information till patienter och sjukvårdspersonal. Man enades om centrala delar i ett direktadresserat informationsbrev till sjukvårdspersonalen, tillsammans med tidpunkterna för distribution och att studier bör utföras. PRAC fann även att studier behövdes för att ge fler belägg för effekt och säkerhet av hydroxietylsterkelse i den perioperativa miljön och vid trauma.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande hydroxietylsterkelse fortfarande är gynnsamt vid behandling av hypovolemi till följd av akut blodförlust när kristalloider ensamt inte anses tillräckligt, med förbehåll för överenskomna begränsningar, kontraindikationer, varningar, andra ändringar av produktinformation och kompletterande riskminimeringsåtgärder.

I PRAC:s slutsats i samband med hänskjutningsförfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG ingick kompletterande data som inte fanns tillgängliga när PRAC utfärdade sin rekommendation om hänskjutningen i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och därför inte kunde beaktas i den förnyade prövningen av den senare i oktober 2013. Därför är slutsatserna enligt artikel 107i följden av den mest fullständiga och aktuella utvärderingen av de tillgängliga uppgifterna om HES-innehållande läkemedel.

## **2. Detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation var CMD(h) enig med de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen för rekommendationen. Vad gäller de två randomiserade kliniska fas IV-prövningarna som begärdes för att ge fler belägg för effekt och säkerhet i perioperativa populationer och traumapopulationer, inräknat risken för 90-dagarsmortalitet och njursvikt, uppmuntrade dock CMD(h) innehavarna av godkännande för försäljning att tillsammans lämna in gemensamma studieprotokoll. I detta syfte uppmanades innehavarna av godkännande för försäljning att inhämta vetenskaplig rådgivning från Europeiska läkemedelsmyndigheten, i god tid innan studieprotokollen inlämnas till de nationella behöriga myndigheterna inom sex månader efter Europeiska kommissionens beslut. CMD(h) beslutade följaktligen att utkast inte behövde lämnas in före den rekommenderade vetenskapliga rådgivningen.

CMD(h) ändrade förfallodatumet för inlämning av protokollet till studien av läkemedelsanvändning, som nu också ska infalla inom sex månader efter Europeiska kommissionens beslut, för att harmonisera inlämningsdatumen för alla sjukdomar.

Med tanke på detta och att studieprotokollen till studien av läkemedelsanvändning och de två randomiserade kliniska prövningarna utgör villkor för godkännandet för försäljning, noterade CMD(h)

att dessa delar bör återges i en riskhanteringsplan. Företag hade uppmuntrats att lämna in centrala delar av riskhanteringsplanen, men CMD(h) ansåg att detta bör utgöra ett villkor. Inom sex månader efter Europeiska kommissionens beslut ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna in centrala delar (inräknat protokoll till DUS, protokoll till de randomiserade kliniska prövningarna) av en riskhanteringsplan i EU-format och detta togs med i bilaga IV.

CMD(h) fann även att det direktadresserade informationsbrevet till sjukvårdspersonalen (DHPC-brev) bör lämnas in till de nationella behöriga myndigheterna i de länder där HES-produkter saluförs, inom en vecka efter CMD(h):s antagna yttrande i enlighet med den avtalade kommunikationsplanen.

### **CMD(h):s ståndpunkt**

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation av den 10 oktober 2013 i enlighet med artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG och de muntliga förklaringarna av innehavarna av godkännande för försäljning den 21 oktober 2013, har CMD(h) kommit till en ståndpunkt om ändring av villkoren för godkännanden för försäljning av läkemedel innehållande hydroxietylsterkelse, infusionsvätska, lösning, för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln fastställs i bilaga III och på de villkor som fastställs i bilaga IV.