

Приложение II

**Научни заключения и подробно обяснение на CMDh относно научните
основания за разликите от препоръките на PRAC**

Научни заключения

През 2013 г. след преглед на риска от бъбречно увреждане и смъртност, свързани с инфузионни разтвори с хидроксиетил скорбяла (ХЕС), показани при пациенти със сепсис или критични заболявания, Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) отпрати препоръка за предприемането на мерки за свеждане до минимум на риска като ограничения в употребата на тези медицински продукти. Препоръката на PRAC включва и извършването на проучване за лекарствена използваемост с цел оценка на ефективността на тези мерки за свеждане на риска до минимум.

Резултатите от две проучвания за лекарствена използваемост, предоставени от засегнатите притежатели на разрешение за употреба (ПРУ) през 2017 г., показват, че препоръчаните ограничения в използването не се прилагат в достатъчна степен.

На 17 октомври 2017 г. Швеция започна спешна процедура на Съюза съгласно член 107и от Директива 2001/83/ЕО и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаното непридържане към продуктовата информация върху съотношението полза/риск на инфузионните разтвори, съдържащи хидроксиетил скорбяла (ХЕС), и да издаде препоръка дали разрешените за употреба на тези продукти трябва да бъдат запазени, променени, временно преустановени или отменени.

На 11 януари 2018 г. PRAC прие препоръка, която след това е разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Инфузионните разтвори с хидроксиетил скорбяла (ХЕС) съдържат скорбяла с различно молекулно тегло (главно 130kD, 200kD) и проценти на заместване (броят на хидроксиетилните групи на глюкозна молекула). Инфузионните разтвори, съдържащи ХЕС, са разрешени за употреба по целия свят за лечение на свързана с различни състояния хиповолемия.

През 2012 г. и 2013 г. PRAC преразгледа ползите и рисковете от инфузионни разтвори, съдържащи ХЕС, за лечение и профилактика на хиповолемия в рамките на процедурите по сезиране съгласно член 31¹ и член 107и². Тези преразглеждания бяха предизвикани от резултатите от големи рандомизирани клинични изпитвания,^{3,4,5} които показват повишен риск от смъртност при пациенти със сепсис и повишен риск от бъбречно увреждане, изискващо диализа, при критично болни пациенти след лечение с инфузионни разтвори с ХЕС.

В резултат на преразглежданията PRAC отпрати препоръка употребата на инфузионни разтвори с ХЕС да се ограничи до лечение на хиповолемия поради рязка загуба на кръв, когато самостоятелното лечение с кристалоиди не се счита за достатъчно. Според PRAC използването на инфузионни разтвори с ХЕС при пациенти със сепсис или критично болни също е противопоказно. Освен това, като условие за издаването на разрешения за употреба на тези лекарствени продукти, PRAC поиска да се извършат допълнителни проучвания на употребата им при неспешна оперативна намеса и при пациенти с травма. PRAC също така изиска да бъде проучена лекарствената използваемост, за да се оцени ефективността на мерките за свеждане на риска до

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

минимум. Фокусът на проучванията за лекарствена използваемост (DUS) е върху това да се оцени придържането към въведените в продуктовете информация ограничения при употреба относно показанието, дозировката и противопоказанието за инфузионните разтвори с ХЕС.

На 5 юли 2017 г. и 9 октомври 2017 г. са получени резултатите от две DUS относно ефективността на въведените мерки за свеждане на риска до минимум. В проучванията са включени данни за лекарствената използваемост от 11 държави — членки на ЕС. Тези данни пораждаат сериозни опасения, тъй като показват употреба на инфузионни разтвори с ХЕС при популации пациенти, при които те са противопоказани, например пациенти, които са критично болни или със сепсис^{3,4,5}. В светлината на добре установения риск от сериозна вреда от използването на инфузионни разтвори с ХЕС при пациенти с критично заболяване, включително сепсис, заедно с горепосочените нови налични данни, на 17 октомври 2017 г. Швеция задейства спешна процедура на Съюза съгласно член 107и от Директива 2001/83/ЕО. Поради сериозното въздействие върху общественото здраве Швеция обмисля временно преустановяване на действието на разрешенията за употреба на гореспоменатите лекарствени продукти и в тази връзка поиска спешно преразглеждане на въпроса на европейско равнище, а от PRAC — да направи оценка на въздействието на изложените по-горе опасения върху съотношението полза-риск на инфузионните разтвори с ХЕС и да издаде препоръка дали разрешенията за употреба на тези продукти трябва да бъдат запазени, променени, временно преустановени или отменени.

В оценката си PRAC разглежда съвкупността от доказателства, които включват всички нови налични данни след предишните процедури по сезиране, включително резултати от DUS, клинични проучвания, мета-анализи на клинични проучвания, опита след пускането на пазара, данни от системата Eudravigilance, преглед на литературата, отговори, изпратени от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) писмено и под формата на устни обяснения, както и подадените данни и становищата на заинтересованите страни, изразени от експертите по време на среща на ad-hoc експертната група, като се вземе предвид и характеристиката на ползите и рисковете, направени в предишните процедури по сезиране.

PRAC също така обсъди становищата на отделните членове на PRAC относно съотношението полза/риск на инфузионните разтвори с ХЕС и употребата на тези продукти на национално равнище. Тези становища се основават на рутинните процеси за преглед и подготовка на членовете на PRAC. Становищата, заедно с всички съществени данни и информация от решаващо значение за тяхното пълно разбиране, са споделени с всички заинтересовани страни или са предоставени по друг начин в хода на процедурата.

По отношение на ефикасността PRAC счита, че няма нова съществена информация, свързана с одобреното показание. Като цяло доказателствата за това показание се основават на проучвания, за които размерът на извадката и продължителността на проследяване са ограничени. Следва също да се отбележи, че въпреки демонстрираната полза по отношение на наличието на ефект на съхраняване на обема и потвърждение на краткосрочни хемодинамични ефекти, остава неясно до каква степен това се изразява в по-значими резултати за пациентите. Следователно ползите от одобреното показание остават скромни.

По отношение на данните за безопасността, свързани с тези продукти, PRAC прегледа всички налични доказателства след последното сезиране и заключи, че предходните заключения относно връзката на инфузионните разтвори с ХЕС в повишения риск от смъртност и бъбречна недостатъчност при пациенти със сепсис или критично заболяване, се потвърждават, както и че наличната информация, включително последните представени клинични данни, не променя установения риск при тези популации пациенти.

Лечението на хиповолемия трябва да замести обема на изгубената кръв, за да се възстанови перфузията и оксигенацията на тъканите, което в крайна сметка да предотврати увреждане на

бъбреците и смърт. Съществува пряка връзка между степента на хиповолемия и риска от увреждане на бъбреците и смърт. По-изразената хиповолемия изисква по-голям обем (доза) инфузионни разтвори с ХЕС и е свързана с по-висок риск от увреждане на бъбреците и смърт. Вследствие на това трябва да се очаква пряка корелация между показанието за лечение с инфузионни разтвори с ХЕС, необходимата доза инфузионни разтвори с ХЕС и риска от увреждане на бъбреците и смърт. Трябва също така да се отбележи, че крайната полза, очаквана от инфузионните разтвори с ХЕС (и лечението на хиповолемия като цяло), е намаляването на смъртността и по-ниска честота на бъбречна недостатъчност. Опасенията за безопасността от първостепенно значение при това сезиране са повишената смъртност и по-високата честота на бъбречна недостатъчност — обратното на очакваната полза.

Сред другите свързани с безопасността данни, PRAC преразгледа резултатите от две отделни DUS, проведени като резултат от сезирането през 2013 г. с цел оценка на ефективността на мерките за свеждане до минимум на риска, и стига до заключението, че тези проучвания, въпреки потенциалното ограничение на евентуална неправилна класификация, са представителни за клиничната употреба в Европейския съюз, и че ключовите резултати са надеждни. Резултатите показват, че въведените ограничения при употреба не се спазват в достатъчна степен. Докладвана е като цяло висока степен на непридържане към преразгледаната продуктова информация, като PRAC е особено загрижен от факта, че приблизително 9 % от пациентите, изложени на инфузионни разтвори с ХЕС, са били критично болни, приблизително 5—8 % са имали бъбречно увреждане и приблизително 3—4 % са имали сепсис.

Предвид цялостната експозиция на инфузионни разтвори с ХЕС в ЕС, оценена на около 1,5 до 2 милиона пациенти годишно от 2014 г. насам, както и докладваната от двете DUS степен на употреба при пациенти със сепсис, очакваното ниво на продължителна употреба при популациите, където е доказана сериозна вреда, повдига сериозни опасения за общественото здраве, включително потенциално нарастване на смъртността.

PRAC разгледа други по-нататъшни мерки за минимизиране на риска, за да сведе до минимум тази експозиция, включително промени в информацията за продуктите, директна комуникация с медицинските специалисти, образователни материали, предупреждение върху първичната опаковка на продуктите, подпис на рецептурната бланка, лист/контролни списъци за отпускане по лекарско предписание. Наличните данни обаче показват, че неспазването на указанията се дължи не само на липсата на осведоменост за ограниченията от страна на предписващите лекари, но също така в някои случаи на преднамерен избор, поради което е малко вероятно по-нататъшната комуникация и обучението да бъдат достатъчно ефективни за преодоляване на установените рискове. Рецептурната бланка/контролните списъци също биха повдигнали въпроси, свързани с осъществимостта в извънредни ситуации. Предложенията за изменение на показанията и противопоказанията се считат за недостатъчни, за да повлияят в значителна степен поведението на предписващите лекари. PRAC също така отбелязва, че настоящият клиничен опит показва трудности в ясното разграничаване на популациите пациенти, при които рандомизирани клинични изпитвания са показали сериозна вреда, от онези, към които е насочено одобреното показание. Пациентите, подходящи за одобреното показание, могат да станат критично болни или септични скоро след приема на инфузионни разтвори с ХЕС и тези пациенти не могат да бъдат идентифицирани проспективно. Това усложнява ефективното минимизиране на риска при тези пациенти.

PRAC заключава, че не съществуват допълнителни мерки за минимизиране на риска, които биха били ефективни или осъществими в разумни срокове, за да се гарантира безопасното и ефективно използване на инфузионни разтвори с ХЕС, т.е. че значителен брой пациенти ще продължат да бъдат изложени на висок риск.

PRAC също така проведе консултации с ad hoc експертна група и разгледа внимателно становищата, изразени на състоялата се на 18 декември 2017 г. среща. PRAC своевременно разгледа становището на мнозинството експерти по време на срещата за употребата на ХЕС в клиничната практика. PRAC също така отбеляза становището на експерт, свързано със споделен клиничен опит при справянето със случаи в държава — членка на ЕС, в която съдържащите ХЕС продукти намират слабо приложение и не в която не съществува медицинска нужда.

Това отразява дългогодишния спор между медицинските специалисти и обхвата на отговорите на заинтересованите страни, получени в рамките на настоящия преглед.

Като цяло, като се имат предвид различията между експертите по някои важни въпроси, позицията на членовете на PRAC за положението на национално равнище по отношение на клиничната употреба на тези продукти и подадените от заинтересованите страни данни, PRAC не счита, че клиничната полза от тези продукти е по-голяма от риска от смъртност и бъбречна недостатъчност спрямо дела на пациентите с критично заболяване или сепсис, които продължават да бъдат изложени на инфузионни разтвори с ХЕС.

Предвид сериозността на въпросите, свързани с безопасността, и предвид това, че делът на пациентите, които са изложени на тези рискове при липсата на ефективни мерки за минимизиране на риска, може да има важни последици за общественото здраве, включително потенциално повишаване на смъртността, PRAC заключи, че съотношението полза/риск на съдържащи хидроксиетил скорбяла инфузионни разтвори вече е неблагоприятно и препоръча временно преустановяване на действието на разрешенията за употреба.

PRAC отбеляза, че в момента са в ход разпоредените след предходни процедури по сезиране клинични проучвания (TETHYS и PHOENICS) за характеризиране на ефикасността и безопасността при пациенти с травма и такива, претърпели неспешна оперативна намеса, които понастоящем съставляват целевата популация с показания за използване на продукта.

След като преразгледа препоръката на PRAC⁶, CMDh изрази съгласие с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC на 24 януари 2018 г. Тази позиция в последствие беше изпратена до Европейската комисия, държавите — членки, Исландия и Норвегия, както и до притежателите на разрешения за употреба на гореспоменатите медицински продукти, заедно с приложенията и допълненията към нея.

Преразглеждане на препоръката на PRAC

В хода на процеса по вземане на решение, на среща на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба, някои държави — членки повдигнаха нови въпроси от техническо естество, които те считат, че не са били достатъчно добре засегнати в препоръката на PRAC и становището на CMDh. В тази връзка Европейската комисия върна препоръката на PRAC и становището на CMDh на Агенцията за допълнителна преценка на евентуални незадоволени медицински нужди, които биха могли да възникнат в резултат на временното преустановяване на действието на разрешенията за употреба на засегнатите от сезирането лекарствени продукти, както и на осъществимостта и вероятната ефективност на допълнителните мерки за минимизиране на риска.

На срещата си през май PRAC обсъди двата повдигнати въпроса, като взе предвид предоставената от държавите — членки информация.

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

PRAC обсъди всички изложени съображения във връзка с въздействието на временното преустановяване на действието на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС върху евентуално незадоволени медицински нужди на национално равнище, включително коментарите, получени от ПРУ под формата на писмени изявления и устни обяснения, отговорите на държавите — членки и становищата на други заинтересовани страни.

Що се отнася до въздействието на временното преустановяване на действието на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС, петнадесет държави — членки и Норвегия отбелязват не очакват то да доведе до възникването на незадоволени медицински нужди.

PRAC обсъди внимателно цялата предоставена информация във връзка с незадоволени медицински нужди на национално равнище при евентуално временно преустановяване на действието на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори, съдържащи ХЕС. Осем държави — членки на ЕС отбелязват, че временното преустановяване на действието на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори, съдържащи ХЕС ще има отражение върху националната клинична практика, тъй като понастоящем те задоволяват медицинска нужда на тяхна територия. PRAC счита, че независимо от аргументите изложени от някои държави — членки, не са установени потенциално незадоволени медицински нужди. Повечето аргументи имат отношение към използването на инфузионни разтвори с ХЕС извън обхвата на разрешението за употреба или претендираните ползи не са клинично значими или подкрепени от солидни данни.

Заклучението на PRAC е, че претендираните клинични ползи от тези продукти, не превишават риска от смъртност и бъбречна недостатъчност спрямо дела пациенти с критични заболявания или сепсис, при които експозицията на инфузионни разтвори с ХЕС продължава.

Комитетът допълнително обсъди уместността и вероятната ефективност на мерките за минимизиране на риска.

PRAC разгледа други по-нататъшни мерки за минимизиране на риска, които потенциално биха понижали тази експозиция в достатъчна степен, включително промени в информацията за продуктите, директна комуникация с медицинските специалисти, образователни материали, разпространявани съвместно с авторитетни научни дружества, предупреждение върху първичната опаковка на продуктите, използване на контролни списъци за отпускане по лекарско предписание и въпросник за проследяване. Наличните данни обаче показват, че неспазването на указанията се дължи не само на липсата на осведоменост за ограниченията от страна на предписващите лекари, но също така на преднамерен избор, поради което е малко вероятно по-нататъшната комуникация и обучението да бъдат достатъчно ефективни за преодоляване на установените рискове. Една ограничена система за разпространение сред акредитирани болници, обаче, би породила сериозни притеснения относно осъществимостта и вероятно би била неефективна предвид специфичния характер на разпространението и използването на инфузионни разтвори с ХЕС. Попълването на рецептурни бланки преди приложението в спешни случаи също повдига въпроси, свързани с осъществимостта. Попълването на въпросник за проследяване след приложението също не би било ефективна мярка за минимизиране на риска. Беше сметено, че предложенията за изменение на показанията и противопоказанията няма да повлияят в достатъчна степен поведението на предписващите лекари, както и че не са подкрепени от уместни научни доказателства.

В заключение, не са идентифицирани мерки или съчетание от мерки за минимизиране на риска, които биха били достатъчно ефективни или осъществими в рамките на разумни срокове, докато значителен брой пациенти продължават да бъдат изложени на риск.

В светлината на гореизложеното, на пленарното си заседание през май 2018 г. PRAC потвърди предишните си научни заключения относно отрицателното съотношение полза/риск на инфузионни разтвори с ХЕС и отправи препоръка за временно преустановяване на действието на разрешенията за употреба на тези лекарствени продукти.

Преразгледани основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) разгледа процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО за инфузионните разтвори, съдържащи хидроксиетил скорбяла (ХЕС) (вж. Приложение I).
- PRAC преразглежда всички нови налични данни, включително резултати от проучвания за лекарствена използваемост (DUS), клинични проучвания, мета-анализи на клинични проучвания, опита след пускането на пазара, данни от системата Eudravigilance, преглед на литературата, отговори, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) писмено и под формата на устни обяснения, становищата и мнения на заинтересованите страни, изразени от експерти по време на среща на ad-hoc експертната група. PRAC също така прегледа отговорите, получени от държавите — членки, във връзка с незадоволени медицински нужди и предложения за допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска.
- По отношение на ефикасността PRAC счита, че няма нова съществена информация, свързана с одобреното показание. Като цяло доказателствата за това показание се основават на проучвания, за които размерът на извадката и продължителността на проследяване са ограничени. Следва също да се отбележи, че въпреки демонстрираната полза по отношение на наличието на ефект на съхраняване на обема и потвърждение на краткосрочни хемодинамични ефекти, остава неясно до каква степен това се изразява в по-значими резултати за пациентите. Следователно ползите от одобреното показание остават скромни.
- По отношение на двете отделни DUS, проведени за оценка на ефективността на мерките за минимизиране на риска, наложени като резултат от сезиране през 2013 г., PRAC стигна до заключението, че тези проучвания, въпреки ограниченията, дължащи се на възможна неправилна класификация, представляват извадка на клиничната употреба в Европейския съюз и че ключовите резултати са надеждни. Резултатите показват, че въведените в употреба ограничения не се спазват. Докладвана е като цяло висока степен на непридържане към преразгледаната продуктова информация, като PRAC е особено загрижен от факта, че приблизително 9 % от пациентите с експозиция на инфузионни разтвори с ХЕС, са били критично болни, приблизително 5—8 % са имали бъбречно увреждане и приблизително 3—4 % са имали сепсис.
- В заключенията на PRAC от предишни прегледи съгласно член 31 от Директивата и член 107и от Директива 2001/83/ЕО се посочва, че ХЕС се свързва с повишен риск от смърт и бъбречна недостатъчност при пациенти със сепсис или критично заболяване. PRAC потвърди, че наличната информация, включително по-новите предоставени клинични данни, не променя установения риск от повишена смъртност и бъбречна недостатъчност, свързани с употребата на инфузионни разтвори с ХЕС при тези пациенти. Новите предоставени данни не променят заключенията от предишното сезиране през 2013 г., а

именно че ползите от инфузионните разтвори с ХЕС не превишават сериозните рискове при пациенти със сепсис или критично заболяване.

- PRAC също така отбеляза цялостната експозиция на инфузионни разтвори с ХЕС в ЕС, която се оценява на около 1,5 до 2 милиона пациенти *годишно* от 2014 г. насам. С оглед на тази експозиция и резултатите от двете DUS, PRAC заключи, че оцененото ниво на продължителна употреба в популациите, при които е била установена сериозна вреда, повдига важни проблеми, свързани с общественото здраве, включително потенциално нарастване на смъртността.
- PRAC още признава, че настоящият клиничен опит показва трудности в ясното разграничаване на популациите пациенти, при които рандомизирани клинични изпитвания са показали сериозна вреда, от онези, към които е насочено одобреното показание. Пациентите, подходящи за одобреното показание, могат да станат критично болни или септични скоро след приема на инфузионни разтвори с ХЕС и тези пациенти не могат да бъдат идентифицирани проспективно. Това усложнява ефективното минимизиране на риска при тези пациенти.
- Освен това PRAC разглежда други възможности за мерки за допълнително смекчаване на тези рискове, включително промени в информацията за продуктите, директна комуникация с медицинските специалисти, образователни материали, предупреждение върху първичната опаковка на продуктите, подпис на рецептурна бланка, лист/контролни списъци за отпускане по лекарско предписание, ограничен достъп и система за разпространение сред акредитирани болници/лекари. Наличните данни обаче показват, че неспазването на указанията се дължи не само на липсата на осведоменост за ограниченията от страна на предписващите лекари, което прави малко вероятно по-нататъшната комуникация и обучение да бъдат достатъчно ефективни. Рецептурната бланка, лист/контролни списъци за отпускане по лекарско предписание също поставят въпроси, свързани с осъществимостта при спешни случаи, а въвеждането на програма за ограничен достъп/доставка вероятно няма да бъде приложимо и достатъчно ефективно на територията на целия ЕС, предвид специфичния характер на доставките и използването на инфузионни разтвори с ХЕС. PRAC заключава, че не могат да бъдат установени допълнителни мерки за минимизиране на риска, които да гарантират безопасно и ефективно използване на инфузионни разтвори, съдържащи ХЕС.

С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО рисковете, свързани с употребата на ХЕС, надвишават ползите от тях, поради което съотношението полза/риск на инфузионните разтвори с ХЕС вече не е благоприятно.

Поради това PRAC препоръчва временно преустановяване на действието на разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, посочени в Приложение I.

За отмяна на временното преустановяване ПРУ трябва да предоставят надеждни и убедителни доказателства за благоприятно съотношение полза/риск при добре дефинирана популация с изпълними и ефективни мерки за адекватно минимизиране на експозицията на пациенти с повишен риск от сериозна вреда.

Преразгледана позиция на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC⁷, CMDh изрази несъгласие с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC

CMDh взе предвид ревизираната препоръка на PRAC за временно преустановяване на действието на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори, приета на пленарното заседание на PRAC през май. CMDh също така взе предвид отговорите на поставените от Европейската комисия въпроси и събраната от PRAC информация, както и информацията, получена от ПРУ под формата на устни обяснения на 28 май 2018 г. и 25 юни 2018 г.

- **Въздействие върху клиничната практика на временно преустановяване на действието на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС**

Ползата от инфузионните разтвори с ХЕС е демонстрирана по отношение на ефекта, намаляващ обема, и подпомагането на краткосрочни хемодинамични ефекти, въпреки неяснотата до каква степен това се изразява в по-значими резултати за пациентите.

Беше установен положителен баланс полза-риск при пациенти, претърпели неспешна оперативна намеса, и такива с травма. Като резултати от сезирането през 2013 г., на ПРУ беше наложено да извършат проучвания след получаване на разрешението в тези клинични условия и те са условие към обхвата на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС. Тези проучвания, както и текущите доброволни клинични проучвания (например, проучването FLASH) допълнително характеризират профила на ефикасност и безопасност при пациенти, претърпели неспешна оперативна намеса, и такива с травма. CMDh подчерта значението на получаването на съществени резултати от тези проучвания в най-кратки срокове. CMDh отбеляза относно заключенията на PRAC, че не са били предоставени нови данни за безопасност, които биха променили заключенията относно профила на безопасност, установени при предишните сезирания за инфузионни разтвори с ХЕС.

CMDh отбеляза също, че характеристиките на лечението в някои от предишните оценявани клинични проучвания, като интензивност, доза или продължителност на лечението, може да се различават от настоящата практика.

CMDh разгледа също и различията в позициите на научните общества в ЕС. Европейската асоциация по анестезиология и някои национални научни дружества заявяват, че инфузионните разтвори с ХЕС играят роля в терапевтичния набор от инструменти и лекарствени средства за хиповолемичен шок при пациенти, които не могат да бъдат стабилизирани само с кристалоиди. Защиатавайки противоположното мнение, Скандинавското общество по анестезиология и реаниматология (SSAI) и пет скандинавски научни дружества подкрепиха временното преустановяване на действието на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС.

Тези възгледи често отразяват настоящата национална медицинска практика и дебатите в медицинската общност.

CMDh потвърди сложността на грижите за пациенти, страдащи от хиповолемия поради остра кръвозагуба и факта, че тези пациенти изискват индивидуална оценка. Беше обърнато внимание на това, че инфузионни разтвори с ХЕС се използват за лечение на животозастрашаващи медицински състояния.

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

CMDh взе под внимание всички нови елементи, налични след предходната позиция на CMDh. По-специално, CMDh отбеляза резултатите от консултациите с държавите — членки, в които се казва че временното преустановяване на действието на разрешението за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС би повлияло на клиничната практика, при която ХЕС се съобщава като подходяща терапевтична възможност.

CMDh отбеляза, че осем държави — членки на ЕС са споделили опасения относно медицинските нужди, които ще възникнат при временното преустановяване на действието на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС. Въпреки някои опасения, свързани с употребата на тези продукти в клинични условия, които не са обхванати от разрешението за употреба, CMDh признава опасенията си относно медицинските нужди, свързани с разрешената употреба, и следователно това трябва да се вземе предвид, дори и да се случва рядко.

- **Предложения за допълнителни мерки за минимизиране на риска и дейности за фармакологична бдителност**

CMDh обсъди дали мерките за намаляване на рисковете, свързани с инфузионни разтвори с ХЕС, включително конкретно риска от повишена смъртност и бъбречна недостатъчност при критично болни пациенти и пациенти със сепсис, биха били ефективни и осъществими, като се вземат предвид новите елементи, предоставени от ПРУ и държавите — членки. По-специално, CMDh взе предвид допълнителните подробности, получени от ПРУ по предложената програма за контролиран достъп.

CMDh е на мнение, че предложените допълнителни мерки, описани по-долу, биха били осъществими и ефективни с цел достатъчно минимизиране на рисковете чрез повишаване на осведомеността на медицинските специалисти, както и гарантиране, че достъпът до инфузионни разтвори с ХЕС е запазен за доставчици на здравни грижи, които са получили подходящо обучение.

1. Изменения, които трябва да бъдат включени в информацията за продукта

Резултатите от DUS показват, че приблизително 9 % от пациентите с експозиция инфузионни разтвори с ХЕС, са били критично болни, приблизително 5—8 % са имали бъбречно увреждане и приблизително 3—4 % са имали сепсис. Предложено е в новите предупреждения изрично да се споменава „бъбречно увреждане“ в допълнение към „сепсис“ и „критично болни пациенти“; това би насочило допълнително внимание към тези специфични критично болни пациенти.

(1) Добавяне на следното предупреждение върху външната опаковка и първичната опаковка: „Да не се използва при сепсис, бъбречно увреждане или критично болни пациенти. Вижте всички противопоказания в КХП.“

CMDh потвърди, че онези, които предписват разтвора, в повечето случаи не прилагат разтвора и следователно не могат да видят този предупредителен етикет. Все пак тази мярка следва да се разглежда като част от пълната програма за мерки за минимизиране на риска. Следователно:

- Тази мярка ще действа като напомняне в момента на прилагане, което е важно при спешна ситуация. Тя ще допълни други мерки, като например обучение на доставчици на здравни грижи.

- Това ще позволи насочването на медицинските специалисти към поемането на отговорност за приложението на лекарствения продукт, а те имат важна роля за осигуряване на спазване на адекватната употреба на инфузионни разтвори с ХЕС.
- Постоянното присъствие на това предупреждение върху опаковката също ще допринесе за дългосрочната осведоменост от страна на доставчиците на здравни грижи.
- Препратка към точка 4.3 от КХП ще избегне подкопаването на значението на останалите противопоказания и ще гарантира, че те продължават да се съблюдают.

По отношение на четливостта, предупреждението трябва да бъде силно подчертано (например с главни букви, удебелени букви или използване на цветове). Предупреждението и визуалните му подробности следва да бъдат предмет на потребителски тест в съответствие с „Насоки относно четливостта на етикетирани и листовката с упътване за лекарствени продукти за хуманна употреба“, които трябва да бъдат представени в рамките на 1 месец от решението на Комисията.

(2) Добавяне на видно предупреждение в горната част на КХП и етикета върху опаковката.

За да се привлече вниманието на получателите върху информацията за продукта за описаните по-горе клинични ситуации, предупреждението да не се използват инфузионни разтвори с ХЕС при пациенти със сепсис, бъбречно увреждане и критично болни пациенти трябва да се спомене в горната част на КХП и етикета върху опаковката.

2. Програма за контролиран достъп

Целта на една такава програма е да се гарантира доставката на инфузионни разтвори с ХЕС само на болници/центрове, където доставчиците на здравни грижи, от които се очаква да ги предписват или прилагат, (наричани по-нататък „подготвени доставчици на здравни грижи“) са обучени за подходящото използване на инфузионни разтвори с ХЕС, независимо от отделението, в което работят.

CMDh отбеляза проблемите, повдигнати от PRAC по някои модели на програма за контролиран достъп до инфузионни разтвори с ХЕС, по-специално по отношение на осъществимостта, дължащи се на трудността да се определят съответните предписващи лекари/отделения/болници и тяхната ефективност.

CMDh, чрез своите представители от компетентните национални органи, обсъди допълнително националните особености на системите за здравеопазване и изрази мнение, че предложената програма за контролиран достъп вероятно ще бъде осъществима поради следните причини:

- Тъй като пациентите, които отговарят на условията за лечение с инфузионни разтвори с ХЕС, не могат да бъдат ограничени до конкретни болници или болнични отделения, то в дадена болница/център е възможно да се идентифицират подготвените доставчици на здравни грижи, които биха предписвали/прилагали инфузионни разтвори с ХЕС.
- Спешната ситуация, в която се използват продуктите, не възпрепятства въвеждането на програма за контролиран достъп, основана на предоставянето на подходящо обучение на подготвените доставчици на здравни грижи, тъй като образователната програма може да бъде организирана и предоставена много преди употребата на продуктите.
- Признавайки трудностите при непрекъснатото обучение, за справянето с повдигнатите предизвикателства ще допринесе централизирането на една такава организация и наблюдението от страна на ПРУ.

Поради това CMDh е на мнение, че всеки ПРУ ще бъде отговорен за изпълнението и надзора на програмата за контрол на достъпа, както следва:

- ПРУ следва да разработи учебните материали за подготвените доставчици на здравни грижи, от които се очаква да предписват/администрират инфузионни разтвори с ХЕС, и да съгласува точното съдържание и формат на тези материали със съответните компетентни национални органи.
- ПРУ следва редовно да провежда обучението за подходящо използване на инфузионни разтвори с ХЕС на подготвените доставчици на здравни грижи, като го съгласува с компетентните национални органи. ПРУ следва също така да осигури на тези доставчици на здравни грижи следното:
 - Кратката характеристика на продукта,
 - Обучителни материали.
- ПРУ следва да управлява акредитацията на болниците/центровете, като гарантира, че всички съответни медицински специалисти, които следва да предписват/прилагат инфузионни разтвори с ХЕС, са били адекватно обучени. Това включва записи на обученията и акредитацията.
- ПРУ следва да гарантира, че инфузионните разтвори с ХЕС се доставят само на акредитирани болници/центрове.

Горепосочените обучителни материали следва да се основават на следните ключови елементи:

- рисковете, свързани с употребата на инфузионни разтвори с ХЕС извън обхвата на разрешението за употреба,
- напомняне за показанието, дозата, продължителността на лечението и противопоказанията и необходимостта от спазване на информацията за продукта,
- новите допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум,
- резултатите от DUS.

Обучителните материали следва да се основават на интерактивни учебни средства, за да се гарантира активното участие на медицинските специалисти.

Обучителните материали следва да бъдат разпространявани във всички съответни медицински специалисти, които предписват/прилагат инфузионни разтвори с ХЕС (например анестезиолози, лекари от интензивни отделения, медицински сестри и др.).

За да се оптимизира потреблението от медицинските специалисти и спазването от тяхна страна на адекватните условия за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС, научните общества следва да участват в разработването и разпространението на такива обучителни материали.

Окончателните обучителни материали, включително комуникационните средства и начините на разпространение, следва да бъдат съгласувани с компетентните национални органи.

В заключение, CMDh насърчи интегрирането на горепосочените дейности за обучение в продължаващото медицинско образование на национално ниво.

С оглед на горепосоченото и като отбелязва резервите на PRAC относно очакваната ефективност на тази мярка, особено с оглед на непридържането към указанията от страна на предписващите лекарите и то не само поради липса на осведоменост, CMDh изрази мнение, че:

- Предполагането, че неспазването на указанията не се дължи само на липсата на осведоменост, не се подкрепя от достатъчно доказателства и може да не е представително за значителна част от популацията на предписващите лекари.
- Тази програма за контролиран достъп е ключова мярка, за да се гарантира спазване от страна на медицинските специалисти на условията на разрешението за употреба чрез повишаване както на осведомеността на съответните медицински специалисти относно рисковете, свързани с използването на инфузионни разтвори с ХЕС, така и за да се гарантира, че те са получили подходящо обучение преди да могат да използват инфузионни разтвори с ХЕС. Очаква се участието на научните общества да играе важна роля в разпространението на съобщенията за обучението. Ефективността на тази мярка следва да се разглежда в комбинация с други мерки.
- Тази мярка ще осигури дългосрочна ефективност чрез напомняния, изпратени на обучените медицински специалисти и обучение на нови такива. Честотата на обучението/напомнянията следва да се обсъжда на национално равнище, като се отчитат особеностите на всяка национална система за здравеопазване.
- Предвид сериозността на рисковете, свързани с употребата на инфузионни разтвори с ХЕС извън обхвата на разрешението за употреба, CMDh счита тази мярка за пропорционална.

В заключение, CMDh остава на позицията, че програмата за контролиран достъп е осъществима и е вероятно да бъде ефективна за свеждане на риска до минимум в комбинация с други мерки за свеждане на риска до минимум.

Тази програма за контролиран достъп следва да бъде описана в План за управление на риска, който се представя на компетентните национални органи за оценка в рамките на 3 месеца от решението на Комисията.

Подробностите за програмата за контролиран достъп, условията за нейното прилагане и окончателните учебни материали, включително комуникационните средства и начините на разпространение, следва да бъдат съгласувани с компетентните национални органи.

След като разгледа специфичните особености на националните системи и необходимостта от съгласуване с националните компетентни органи на подробностите относно прилагането на контролирания достъп и времето, необходимо за завършване на подходящото обучение за всички медицински специалисти, които ще използват предназначени да използват ХЕС продуктите и акредитацията на болници/центрове, CMDh, поиска програмата за контролиран достъп да бъде ефективно внедрена най-късно 9 месеца след решението на Комисията.

3. Мерки за комуникация

Признавайки необходимостта от увеличаване на съответствието с показанията и противопоказанията, CMDh е на мнение, че целенасочената комуникация чрез пряко съобщение за медицинските специалисти (DHPC) би била ефективна за тази цел.

Всъщност CMDh отбелязва резултатите от DUS, при които се спазват някои от ключовите ограничения за употреба, препоръчани след сезиранията през 2013 г. (т.е. максималната дневна доза и продължителността на лечението). Освен това в повечето държави — членки на ЕС беше отбелязано значително намаляване на употребата на инфузионни разтвори с ХЕС. Това предполага, че предишните мерки за комуникация, макар и недостатъчни, за да се гарантира пълно съответствие, са имали известна ефективност. Поради това се счита, че пряко съобщение

за медицинските специалисти с по-целенасочени послания и с участието на научните общества в неговото разпространение е вероятно да засили ефективността на тази мярка.

Освен това CMDh признава загрижеността на PRAC, че неспазването на указанията се дължи не само на липсата на осведоменост от страна на предписващите лекари относно ограниченията, наложени за инфузионни разтвори с ХЕС. Все пак CMDh счита, че това предположение не се подкрепя от достатъчно доказателства и може да не е представително за значителна част от популацията на предписващите лекари и че във всеки случай научните общества ще имат важна роля в насочването на ДНРС.

Поради това CMDh прие предложението за пряко съобщение за медицинските специалисти с цел да бъдат информирани медицинските специалисти за резултатите от DUS, обхвата на разрешението за употреба и рисковете, свързани с употребата на инфузионни разтвори с ХЕС извън този обхват, както и новите допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум. CMDh също така постигна съгласие за комуникационен план за разпространението на ДНРС.

Като общо заключение CMDh счита, че описаното по-горе свеждане на риска до минимум ще бъде осъществимо и ефективно и ще има синергичен ефект, тъй като позволява насочването на конкретни медицински специалисти на всички етапи от предписването и прилагането на инфузионни разтвори с ХЕС.

4. Проучване за лекарствена използваемост (DUS)

Освен това CMDh е на мнение, че ПРУ трябва да извършат проучване за лекарствена използваемост, за да се оцени ефективността на препоръчаните нови мерки. Провеждането на това проучване ще бъде условие за издаване на разрешения за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС.

Протоколът от DUS, който трябва да бъде представен от ПРУ, следва да включва ясни цели, насочени към решенията за предписване на разтвора, особено спазването на показанията и противопоказанията. Протоколите следва да включват представителна извадка от държавите — членки на ЕС. Те следва също така да дават възможност за адекватно описание на националния контекст, за да се гарантира адекватен анализ и екстраполация на резултатите и да се обосновават възможни корекции (т.е. успешно/неуспешно разпространение на съобщения за безопасност, придържане към програмата за контролиран достъп, качествена обратна връзка от предписващите лекари и др.). За този протокол ПРУ следва да вземе предвид опита, натрупан от проведеното преди това DUS. Протоколът следва да включва и мярка за първичните резултати на изходно ниво. Първичните резултати следва да бъдат общи за всички държави — членки на ЕС, където са проведени проучвания.

Протоколът от DUS трябва да бъде представен за оценка от PRAC в рамките на 3 месеца от решението на Комисията.

Напредъкът, постигнат по отношение на продължаващото DUS, се докладва в рамките на предстоящия ПАДБ. Окончателният доклад от DUS се предоставя в рамките на 24 месеца от решението на Комисията.

Основания за разликите от препоръките на PRAC

Като се има предвид, че:

- CMDh взе предвид преразгледаната препоръка на PRAC, както и всички нови елементи, представени от ПРУ и държавите — членки относно потенциалните медицински нужди и осъществимостта и вероятната ефективност на допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум, налични след приемането на предишната позиция на CMDh през януари 2018 г.
- По-специално, CMDh отбеляза резултатите от консултациите с държавите — членки, в които се казва че временното преустановяване на действието на разрешението за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС би повлияло на клиничната практика и опасенията, изразени от тези държави — членки на ЕС във връзка с потенциалните медицински нужди.
- CMDh, чрез своите представители от държавите — членки, разгледа също и осъществимостта на национално равнище на някои допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, за които PRAC повдигна въпросите за осъществимост. С оглед на аналитичната информация, която CMDh има по отношение на националните системи за здравеопазване, CMDh изрази съгласие, че следните допълнителни мерки свеждане на риска до минимум са осъществими и е вероятно да бъдат ефективни за свеждане до минимум на риска от използване на инфузионни разтвори с ХЕС при противопоказани популации: включването на подчертано предупреждение върху КХП, -листовката, първичната и вторичната опаковка, разпространението на целево ДНРС и прилагането на програма за контролиран достъп.
- CMDh също така счита, че ефективността на тези допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум трябва да бъде оценена чрез провеждането на проучване за лекарствена използваемост.

Вследствие на това CMDh е на мнение, че съотношението полза/риск на инфузионни разтвори с ХЕС остава благоприятно, при условие че се договорят измененията и допълненията на информацията за продукта и условията на разрешението за употреба. CMDh заключи също, че годишният цикъл на подаване на ПАДБ трябва да остане непроменен и би позволил периодичен преглед на съотношението полза/риск на тези продукти и въздействието на всички данни, които ще бъдат получени.

Поради това CMDh препоръчва изменението в условията на разрешенията за употреба на инфузионни разтвори с ХЕС.