

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erklärung der CMDh
über die wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der
Empfehlung des PRAC**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Im Jahr 2013 empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) infolge einer Überprüfung des Risikos für Nierenschädigungen und Mortalität im Zusammenhang mit Hydroxyethylstärke(HES)-haltigen Infusionslösungen bei Verabreichung an septische oder kritisch kranke Patienten Maßnahmen zur Risikominimierung, wie z. B. Anwendungsbeschränkungen dieser Arzneimittel. Der PRAC empfahl ferner eine Studie zur Arzneimittelanwendung, um die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten.

Ergebnisse aus zwei Studien zur Arzneimittelanwendung, die von den betroffenen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Jahr 2017 eingereicht wurden, haben gezeigt, dass die empfohlenen Anwendungsbeschränkungen nicht hinreichend eingehalten werden.

Am 17. Oktober 2017 leitete Schweden ein Dringlichkeitsverfahren der Union gemäß Artikel 107 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Nichteinhaltung der Produktinformation auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Hydroxyethylstärke(HES)-haltigen Infusionslösungen zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC verabschiedete am 11. Januar 2018 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Hydroxyethylstärke(HES)-haltige Infusionslösungen enthalten Stärke mit unterschiedlichen Molekulargewichten (hauptsächlich 130 kD; 200 kD) und Substitutionsverhältnissen (Anzahl der Hydroxyethylgruppen *pro* Glucosemolekül). HES-haltige Infusionslösungen sind weltweit zur Behandlung von Hypovolämie im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen zugelassen.

In den Jahren 2012 und 2013 überprüfte der PRAC im Rahmen von Befassungsverfahren gemäß Artikel 31¹ und 107 Buchstabe i² den Nutzen und die Risiken von HES-haltigen Infusionslösungen zur Behandlung und Vorbeugung von Hypovolämie. Diese Überprüfungen wurden durch die Ergebnisse großer randomisierter klinischer Studien ausgelöst^{3,4,5}, aus denen hervorging, dass die Behandlung mit HES-haltigen Infusionslösungen bei septischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und bei kritisch kranken Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenschädigungen, die eine Dialyse erfordern, verbunden ist.

Infolge der Überprüfungen empfahl der PRAC, dass die Anwendung von HES-Infusionslösungen auf die Behandlung von Hypovolämie aufgrund von akutem Blutverlust, wenn Kristalloide allein als nicht ausreichend erachtet werden, eingeschränkt werden sollte. Der PRAC kontraindizierte außerdem die Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen bei septischen Patienten oder kritisch kranken Patienten. Darüber hinaus verlangte der PRAC, dass als Auflage für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel weitere Studien zur Anwendung dieser Arzneimittel bei elektiven chirurgischen Eingriffen und bei Traumapatienten durchgeführt werden sollten. Der PRAC verlangte

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

außerdem Studien zur Arzneimittelanwendung, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten. Der Schwerpunkt für die Studien zur Arzneimittelanwendung bestand in der Beurteilung der Einhaltung der in der Produktinformation ausgeführten Anwendungsbeschränkungen im Hinblick auf Indikation, Dosierung und Gegenanzeigen für HES-haltige Infusionslösungen.

Am 5. Juli 2017 und 9. Oktober 2017 wurden die Ergebnisse aus zwei Studien zur Arzneimittelanwendung über die Wirksamkeit der umgesetzten Maßnahmen zur Risikominimierung verfügbar. Diese Studien enthalten Daten zur Arzneimittelanwendung aus 11 Mitgliedstaaten der EU. Diese Daten geben Anlass zu ernsthaften Bedenken, da sie zeigen, dass HES-haltige Infusionslösungen bei Patientengruppen angewendet werden, für die diese Arzneimittel kontraindiziert sind, wie beispielsweise septische oder kritisch kranke Patienten^{3,4,5}. Angesichts des bekannten Risikos ernsthafter Schäden im Zusammenhang mit der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen bei kritisch kranken Patienten, einschließlich septischer Patienten, sowie der oben genannten neu verfügbaren Daten leitete Schweden am 17. Oktober 2017 gemäß Artikel 107 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG ein Dringlichkeitsverfahren der Union ein. Aufgrund der schwerwiegenden Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit erwog Schweden, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die oben genannten Arzneimittel auszusetzen und forderte daher eine dringende Überprüfung der Angelegenheit auf europäischer Ebene und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HES-haltigen Infusionslösungen zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

In seiner Beurteilung berücksichtigte der PRAC sämtliche Nachweise, zu denen alle seit den vorherigen Befassungsverfahren neu verfügbaren Daten gehören, einschließlich Ergebnissen von Studien zur Arzneimittelanwendung, klinischer Studien, Metaanalysen klinischer Studien, Erfahrungen nach der Markteinführung, EudraVigilance-Daten, Literaturrecherchen, schriftlich und im Rahmen von mündlichen Anhörungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichter Antworten, Einreichungen von Interessenträgern und Auffassungen von Sachverständigen im Rahmen eines Ad-hoc-Expertentreffens, und berücksichtigte dabei auch die Einstufung des Nutzens und der Risiken, zu deren Schluss man in den früheren Befassungsverfahren gekommen war.

Der PRAC berücksichtigte ferner die Ansichten einzelner PRAC-Mitglieder im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HES-haltigen Infusionslösungen sowie auf die Anwendung dieser Arzneimittel auf nationaler Ebene. Diese Ansichten stützen sich auf die von den PRAC-Mitgliedern durchgeführten routinemäßigen Überprüfungsverfahren und -vorbereitungen. Diese Ansichten wurden zusammen mit allen wesentlichen Daten und Informationen, die für ein umfassendes Verständnis dieser Ansichten unentbehrlich sind, allen beteiligten Parteien entweder mitgeteilt oder im Verlauf des Verfahrens anderweitig zur Verfügung gestellt.

Im Hinblick auf die Wirksamkeit war der PRAC der Ansicht, dass keine wesentlichen neuen Informationen in Bezug auf die zugelassene Indikation vorliegen. Insgesamt stützen sich die Belege für diese Indikation auf Studien, für die der Stichprobenumfang und die Dauer der Nachverfolgung eingeschränkt sind. Ferner wird festgestellt, dass, obwohl der Nutzen hinsichtlich eines volumensparenden Effekts nachgewiesen wurde und kurzfristige hämodynamische Wirkungen durch die Datenlage bis zu einem gewissen Grad gestützt werden, es ungewiss bleibt, inwieweit dies zu mehr patientenrelevanten Behandlungsergebnissen führt. Der Nutzen in der genehmigten Indikation bleibt daher moderat.

In Bezug auf die Sicherheitsdaten für diese Arzneimittel überprüfte der PRAC alle verfügbaren Belege seit der letzten Befassung und gelangte zu dem Schluss, dass die vorhergehenden Schlussfolgerungen, dass HES-haltige Infusionslösungen bei septischen oder kritisch kranken Patienten mit einem erhöhten

Risiko für Mortalität und Nierenversagen einhergehen, bestätigt wurden und dass die verfügbaren Informationen, einschließlich erst kürzlich eingereichter klinischer Daten, das bei diesen Patientengruppen bekannte Risiko nicht ändern.

Die Behandlung von Hypovolämie soll einen Verlust von Blutvolumen ausgleichen, um die Perfusion und Oxygenierung des Gewebes wiederherzustellen und letztlich eine Nierenschädigung und Todesfälle zu verhindern. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hypovolämie und dem Risiko für Nierenschädigung und Todesfälle. Eine stärker ausgeprägte Hypovolämie erfordert ein größeres Volumen (Dosis) an HES-haltigen Infusionslösungen und ist mit einem größeren Risiko für Nierenschädigung und Todesfälle verbunden. Folglich ist eine direkte Korrelation zwischen der Indikation für eine Behandlung mit HES-haltigen Infusionslösungen, der erforderlichen Dosis der HES-haltigen Infusionslösungen und des Risikos für Nierenschädigung und Todesfälle zu erwarten. Ferner sei darauf hingewiesen, dass der letztendlich von HES-haltigen Infusionslösungen (und der Behandlung von Hypovolämie im Allgemeinen) erwartete Nutzen eine Reduktion der Mortalität und eine geringere Inzidenz von Nierenversagen ist. Die Sicherheitsbedenken von primärer Bedeutung in dieser Befassung sind erhöhte Mortalität und eine höhere Inzidenz von Nierenversagen – das Gegenteil vom erwarteten Nutzen.

Der PRAC überprüfte neben anderen Daten in Bezug auf die Sicherheit die Ergebnisse aus zwei separaten Studien zur Arzneimittelanwendung, die durchgeführt wurden, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung, die als Ausgang der Befassung aus dem Jahr 2013 auferlegt wurden, zu beurteilen. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass diese Studien – trotz einer potenziellen Einschränkung in Bezug auf eine möglicherweise falsche Einstufung – für die klinische Anwendung in der europäischen Union repräsentativ sind und dass die wichtigsten Ergebnisse zuverlässig sind. Die Ergebnisse zeigen, dass die umgesetzten Anwendungsbeschränkungen nicht hinreichend eingehalten werden. Insgesamt wurde eine hohe Nichteinhaltung der überarbeiteten Produktinformation gemeldet, und der PRAC war besonders darüber besorgt, dass ungefähr 9 % der Patienten, die HES-haltigen Infusionslösungen ausgesetzt waren, kritisch krank waren, ungefähr 5 % bis 8 % der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion und ungefähr 3 % bis 4 % der Patienten eine Sepsis hatten.

In Anbetracht der Gesamtexposition gegenüber HES-haltigen Infusionslösungen in der EU, die seit 2014 auf ungefähr 1,5 bis 2 Millionen Patienten pro Jahr geschätzt wird, und des berichteten Ausmaßes der Anwendung bei Patienten mit Sepsis aus den beiden Studien zur Arzneimittelanwendung gibt der geschätzte Umfang der fortgesetzten Anwendung bei Patientengruppen, für die ein ernsthafter Schaden nachgewiesen wurde, Anlass zu erheblichen Bedenken in Bezug auf die öffentliche Gesundheit, einschließlich einer potenziell erhöhten Mortalität.

Der PRAC erwog andere Folgemaßnahmen zur Risikominimierung, um diese Exposition hinreichend zu minimieren, einschließlich Änderungen der Produktinformation, Rote-Hand-Briefe, Schulungsmaterialien, eines Warnhinweises auf der Primärverpackung der Arzneimittel, eines zu unterschreibenden Arzneimittelformulars für den Erhalt von Arzneimitteln, Verordnungsbogen/-checklisten. Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse zeigt sich allerdings, dass das Nichteinhalten nicht nur auf ein mangelndes Bewusstsein der verschreibenden Personen für die Einschränkungen zurückzuführen ist, sondern in einigen Fällen auch auf eine bewusste Entscheidung, weshalb weitere Mitteilungen und Schulungen höchstwahrscheinlich nicht hinreichend wirksam sind, um den festgestellten Risiken zu begegnen. Das Arzneimittelformular/die Arzneimittelchecklisten würde(n) außerdem Fragen zur Durchführbarkeit in Notfallsituationen aufwerfen. Vorschläge zur Änderung der Indikationen und Gegenanzeigen wurden nicht als ausreichend erachtet, um das Verhalten der verschreibenden Personen wesentlich zu beeinflussen. Der PRAC stellte ferner fest, dass die derzeitige klinische Erfahrung vermuten lässt, dass es schwierig ist, Patientengruppen, für die in randomisierten klinischen Studien ernsthafte Schäden nachgewiesen wurden, eindeutig von den Zielgruppen für die

genehmigte Indikation zu trennen. Patienten in der genehmigten Indikation werden kurz nach dem Erhalt von HES-Infusionslösungen möglicherweise kritisch krank oder septisch und diese Patienten können nicht prospektiv identifiziert werden. Dadurch wird die wirksame Risikominimierung bei diesen Patienten erschwert.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung wirksam oder durchführbar wären, um eine sichere und wirksame Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen zu gewährleisten, wobei eine erhebliche Anzahl von Hochrisikopatienten weiterhin exponiert wäre.

Der PRAC zog außerdem eine Ad-hoc-Expertengruppe zurate und berücksichtigte sorgfältig die während der Sitzung vom 18. Dezember 2017 zur Sprache gebrachten Ansichten. Der PRAC hat die Ansicht der Mehrheit der an der Sitzung teilnehmenden Experten, dass HES in der klinischen Praxis angewendet wird, gebührend berücksichtigt. Der PRAC hat außerdem die Ansicht eines Experten im Hinblick auf gemeinsame klinische Erfahrungen im Umgang mit Fällen in einem EU-Mitgliedstaat, in dem HES-haltige Infusionslösungen kaum angewendet werden und in dem keine medizinische Notwendigkeit geäußert wird, zur Kenntnis genommen.

Dies spiegelt eine seit langem bestehende Kontroverse unter Angehörigen der Gesundheitsberufe wider und bestätigt die gesamte Bandbreite der seitens der Interessenträger im Rahmen der aktuellen Überprüfung eingegangenen Reaktionen.

Unter Berücksichtigung der Meinungsunterschiede unter den Experten in bestimmten wichtigen Fragen, der Auffassung der PRAC-Mitglieder im Hinblick auf die nationale Situation bezüglich der klinischen Anwendung dieser Arzneimittel und der Stellungnahmen von Interessenträgern war der PRAC insgesamt nicht der Auffassung, dass der klinische Nutzen dieser Arzneimittel gegenüber dem Risiko für Mortalität und Nierenversagen für den Anteil kritisch kranker und septischer Patienten, die weiterhin gegenüber HES-haltigen Infusionslösungen exponiert sind, überwiegt.

In Anbetracht der Schwere der Sicherheitsbedenken und der Tatsache, dass der Anteil an Patienten, die diesen Risiken in Abwesenheit wirksamer Maßnahmen zur Risikominimierung ausgesetzt sind, erhebliche Konsequenzen für die öffentliche Gesundheit haben könnte, einschließlich einer potenziell erhöhten Mortalität, kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Hydroxyethylstärke-haltigen Infusionslösungen nicht länger positiv ist und empfahl die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Der PRAC nahm zur Kenntnis, dass die im Anschluss an die früheren Befassungsverfahren auferlegten klinischen Studien (TETHYS und PHOENICS) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Trauma und elektiven chirurgischen Eingriffen – den Zielgruppen, für die das Arzneimittel gegenwärtig angezeigt ist – noch laufen.

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC⁶ stimmte die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC am 24. Januar 2018 per Mehrheitsbeschluss zu. Die Stellungnahme wurde anschließend zusammen mit ihren Anhängen an die Europäische Kommission, die Mitgliedstaaten, Island und Norwegen sowie an die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der vorstehend genannten Arzneimittel weitergeleitet.

Überprüfung der Empfehlung des PRAC

Während des Entscheidungsprozesses warfen einige EU-Mitgliedstaaten bei einer Sitzung des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel neue Fragen technischer Natur auf, die ihrer Meinung

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

nach bei der Empfehlung des PRAC und der Stellungnahme der CMDh nicht ausreichend berücksichtigt worden waren. Angesichts dieser Tatsache wurde die Agentur von der Europäischen Kommission erneut mit der Empfehlung des PRAC und der Stellungnahme der CMDh befasst, um einen möglichen ungedeckten medizinischen Bedarf, der sich aus der Aussetzung der von der Befassung betroffenen Genehmigungen für das Inverkehrbringen ergeben könnte, sowie die Durchführbarkeit und wahrscheinliche Wirksamkeit zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung neuerlich zu prüfen.

Der PRAC erörterte bei seiner Sitzung im Mai die zwei vorstehend genannten Punkte und berücksichtigte dabei von den Mitgliedstaaten vorgelegte Informationen.

Der PRAC hat alle vorgebrachten Aspekte in Bezug auf die Auswirkungen einer Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen auf einen potenziellen ungedeckten medizinischen Bedarf auf nationaler Ebene geprüft, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und bei mündlichen Anhörungen vorgetragenen Stellungnahmen, der Reaktionen von Mitgliedstaaten und der Ansichten anderer Interessenträger.

Im Hinblick auf die Auswirkungen einer Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen erwähnten 15 EU-Mitgliedstaaten und Norwegen, dass im Falle einer Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen kein ungedeckter medizinischer Bedarf zu erwarten ist.

Der PRAC prüfte sorgfältig alle Informationen, die bezüglich eines potenziellen ungedeckten medizinischen Bedarfs auf nationaler Ebene im Falle einer Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen vorgelegt wurden. Acht EU-Mitgliedstaaten haben erwähnt, dass eine Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen Auswirkungen auf die nationale klinische Praxis hätte, da HES-haltige Infusionslösungen derzeit zur Deckung eines medizinischen Bedarfs in ihrem jeweiligen Gebiet beitragen. Der PRAC war der Auffassung, dass das Potenzial für einen ungedeckten medizinischen Bedarf trotz der von einigen Mitgliedstaaten vorgebrachten Argumente nicht gesichert ist. Die meisten der Argumente beziehen sich auf die Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen außerhalb der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder auf den behaupteten Nutzen, der nicht klinisch signifikant oder nicht durch belastbare Daten gestützt ist.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass der behauptete klinische Nutzen dieser Arzneimittel gegenüber dem Risiko für Mortalität und Nierenversagen für den Anteil der kritisch kranken oder septischen Patienten, der weiterhin gegenüber HES-haltigen Infusionslösungen exponiert ist, nicht überwiegt.

Der PRAC hat außerdem weitere Überlegungen bezüglich der Durchführbarkeit und wahrscheinlichen Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung angestellt.

Der PRAC prüfte weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, die diese Exposition potenziell ausreichend reduzieren könnten, einschließlich eines eingeschränkten Zugangs/einer eingeschränkten Verteilung an Krankenhäuser und Ärzte, Änderungen der Produktinformation, Rote-Hand-Briefe, Schulungsmaterialien zur Verteilung in Zusammenarbeit mit einigen wissenschaftlichen Gesellschaften, eines Warnhinweises auf der Primärverpackung der Arzneimittel, eines Arzneimittelformulars und eines Fragebogens zur Nachbeobachtung. Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse zeigt sich allerdings, dass das Nichteinhalten nicht nur auf ein mangelndes Bewusstsein der verschreibenden Personen für die Einschränkungen zurückzuführen ist, sondern auch auf eine bewusste Entscheidung, weshalb weitere Mitteilungen und Schulungen höchstwahrscheinlich nicht hinreichend wirksam sind, um den festgestellten Risiken zu begegnen. Ein System der eingeschränkten Verteilung an akkreditierte Krankenhäuser oder Ärzte würde ernsthafte Bedenken bezüglich der Durchführbarkeit aufwerfen und wäre angesichts der besonderen Art der Verteilung und Anwendung von HES-haltigen

Infusionslösungen wahrscheinlich nicht effektiv. Ein Arzneimittelformular zum Ausfüllen vor der Verabreichung würde außerdem Fragen zur Durchführbarkeit in Notfallsituationen aufwerfen. Ein Fragebogen zur Nachbeobachtung zum Ausfüllen nach der Verabreichung wäre kein effektives Mittel zur Minimierung des Risikos. Man war nicht der Auffassung, dass Vorschläge zur Änderung der Indikationen und Gegenanzeigen das Verhalten der verschreibenden Personen in ausreichendem Umfang beeinflussen, und diese Vorschläge wurden nicht durch geeignete wissenschaftliche Daten gestützt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keine Maßnahmen zur Risikominimierung oder keine Kombinationen von Maßnahmen ermittelt wurden, die ausreichend wirksam oder in einem angemessenen Zeitrahmen durchführbar wären, wenn eine große Zahl von Patienten mit hohem Risiko für schwere Schäden weiterhin exponiert wäre.

Angesichts der vorstehenden Informationen bestätigte der PRAC auf seiner Plenarsitzung im Mai 2018 seine früheren wissenschaftlichen Schlussfolgerungen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HES-haltigen Infusionslösungen negativ ist, und empfahl, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel auszusetzen.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG für Hydroxyethylstärke(HES)-haltige Infusionslösungen (siehe Anhang I).
- Der PRAC überprüfte alle neu verfügbaren Daten, einschließlich der Ergebnisse von Studien zur Arzneimittelanwendung, klinischer Studien, Metaanalysen klinischer Studien, Erfahrungen nach der Markteinführung, EudraVigilance-Daten, Literaturrecherchen, schriftlich und im Rahmen von mündlichen Anhörungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichter Antworten, Einreichungen von Interessenträgern und Ansichten von Sachverständigen im Rahmen eines Ad-hoc-Expertentreffens. Der PRAC überprüfte außerdem die Reaktionen von Mitgliedstaaten in Bezug auf den potenziellen ungedeckten medizinischen Bedarf und Vorschläge für zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung.
- Im Hinblick auf die Wirksamkeit war der PRAC der Ansicht, dass keine wesentlichen neuen Informationen in Bezug auf die zugelassene Indikation vorliegen. Insgesamt stützen sich die Belege für diese Indikation auf Studien, für die der Stichprobenumfang und die Dauer der Nachverfolgung eingeschränkt sind. Ferner wird festgestellt, dass, obwohl der Nutzen hinsichtlich eines volumensparenden Effekts nachgewiesen wurde und kurzfristige hämodynamische Wirkungen durch die Datenlage bis zu einem gewissen Grad gestützt werden, es ungewiss bleibt, inwieweit dies zu mehr patientenrelevanten Behandlungsergebnissen führt. Der Nutzen in der genehmigten Indikation bleibt daher moderat.
- In Bezug auf die zwei separaten Studien zur Arzneimittelanwendung, die durchgeführt wurden, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung, die als Ergebnis der Befassung aus dem Jahr 2013 auferlegt wurden, zu beurteilen, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass diese Studien – trotz Einschränkungen in Bezug auf eine mögliche falsche Einstufung – für die klinische Anwendung in der Europäischen Union repräsentativ sind und dass die wichtigsten Ergebnisse zuverlässig sind. Die Ergebnisse zeigen, dass die umgesetzten Anwendungsbeschränkungen nicht eingehalten werden. Insgesamt wurde eine hohe

Nichteinhaltung der überarbeiteten Produktinformation gemeldet, und der PRAC war besonders darüber besorgt, dass ungefähr 9 % der Patienten, die HES-haltigen Infusionslösungen ausgesetzt waren, kritisch krank waren, ungefähr 5 % bis 8 % der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion und ungefähr 3 % bis 4 % der Patienten eine Sepsis hatten.

- Die Schlussfolgerungen des PRAC bezüglich früherer Überprüfungen gemäß Artikel 31 der Richtlinie und Artikel 107 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG lauteten, dass HES-haltige Infusionslösungen bei septischen oder kritisch kranken Patienten mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und Nierenversagen verbunden sind. Der PRAC bestätigte, dass die verfügbaren Informationen, einschließlich neuerer eingereichter klinischer Daten, das bekannte Risiko für eine erhöhte Mortalität und Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen bei diesen Patienten nicht ändern. Die neuen vorgelegten Daten ändern nicht die Schlussfolgerungen der vorhergehenden Befassung aus dem Jahr 2013, dass der Nutzen von HES-haltigen Infusionslösungen gegenüber den ernststen Risiken bei septischen oder kritisch kranken Patienten nicht überwiegt.
- Weiterhin nahm der PRAC die Gesamtexposition gegenüber HES-haltigen Infusionslösungen in der EU zur Kenntnis, die seit dem Jahr 2014 auf ungefähr 1,5 bis 2 Millionen Patienten *pro Jahr* geschätzt wird. In Anbetracht dieser Exposition und der Ergebnisse aus den beiden Studien zur Arzneimittelanwendung kam der PRAC zu dem Schluss, dass der geschätzte Umfang der fortgesetzten Anwendung in Patientengruppen, für die ein ernsthafter Schaden nachgewiesen wurde, Anlass zu erheblichen Bedenken für die öffentliche Gesundheit gibt, einschließlich einer potenziell erhöhten Mortalität.
- Der PRAC räumte ferner ein, dass die derzeitige klinische Erfahrung vermuten lässt, dass es schwierig ist, Patientengruppen, für die in randomisierten klinischen Studien ernsthafte Schäden nachgewiesen wurden, eindeutig von den Zielgruppen für die genehmigte Indikation zu trennen. Patienten in der genehmigten Indikation werden kurz nach dem Erhalt von HES-Infusionslösungen möglicherweise kritisch krank oder septisch und diese Patienten können nicht prospektiv identifiziert werden. Dadurch wird die wirksame Risikominimierung bei diesen Patienten erschwert.
- Darüber hinaus erwog der PRAC Möglichkeiten für Maßnahmen, um diese Risiken weiter zu minimieren, einschließlich Änderungen der Produktinformation, eines Rote-Hand-Briefs, Schulungsmaterialien, eines Warnhinweises auf der Primärverpackung der Arzneimittel, eines zu unterschreibenden Arzneimittelformulars für den Erhalt von Arzneimitteln, Verordnungsbogen/-checklisten, eingeschränkten Zugangs und eines Systems der Verteilung an akkreditierte Krankenhäuser/Ärzte. Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse zeigt sich allerdings, dass das Nichteinhalten nicht nur auf ein mangelndes Bewusstsein der verschreibenden Personen für die Einschränkungen zurückzuführen ist, weshalb weitere Mitteilungen und Schulungen höchstwahrscheinlich nicht hinreichend wirksam sind. Das Arzneimittelformular/die Arzneimittelchecklisten würden ebenfalls zu Problemen mit der Durchführbarkeit in Notfallsituationen führen, und die Umsetzung eines Programms für eingeschränkten Zugang/ingeschränkte Verteilung ist angesichts der besonderen Art der Verteilung und Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen und einiger nationaler Einschränkungen wahrscheinlich nicht in allen EU-Mitgliedstaaten durchführbar und ausreichend wirksam. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung bzw. keine Kombination von Maßnahmen zur Risikominimierung identifiziert werden konnten, um eine sichere und wirksame Anwendung von HES-Infusionslösungen in ausreichendem Umfang zu gewährleisten.

Angesichts der obigen Ausführungen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die mit der Anwendung von HES verbundenen Risiken gegenüber dem Nutzen überwiegen und daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HES-haltigen Infusionslösungen nicht länger positiv ist.

Aus diesem Grund empfiehlt der PRAC, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller in Anhang I genannter Arzneimittel auszusetzen.

Zur Aufhebung der Aussetzung müssen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verlässliche und überzeugende Belege für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in einer genau definierten Patientengruppe vorlegen, mit durchführbaren und wirksamen Maßnahmen, um die Exposition von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ernsthafte Schäden angemessen

zu minimieren.

Überarbeitete Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der überarbeiteten Empfehlung des PRAC⁷ stimmte die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC nicht zu.

Detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Die CMDh berücksichtigte die überarbeitete Empfehlung des PRAC zur Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Infusionslösungen, die bei der Plenarsitzung des PRAC im Mai angenommen wurde. Die CMDh berücksichtigte außerdem die Antworten auf die von der Europäischen Kommission gestellten Fragen und die vom PRAC zusammengetragenen Elemente sowie die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei den mündlichen Anhörungen am 28. Mai 2018 und am 25. Juni 2018 vorgelegten Informationen.

- ***Auswirkungen der potenziellen Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen auf die klinische Praxis***

Der Nutzen von HES-haltigen Lösungen hinsichtlich eines volumensparenden Effekts wurde nachgewiesen, und kurzfristige hämodynamische Wirkungen werden durch die Datenlage bis zu einem gewissen Grad gestützt, obwohl ungewiss bleibt, inwieweit dies zu patientenrelevanteren Behandlungsergebnissen führt.

Bei elektiven chirurgischen Eingriffen und bei Traumapatienten wurde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ermittelt. Im Ergebnis der Befassung von 2013 wurden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Durchführung von Studien nach der Marktzulassung in diesen klinischen Situationen verpflichtet; ferner sind diese eine Voraussetzung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen. Diese Studien sowie laufende freiwillige klinische Studien (z. B. die Studie FLASH) sollten die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil bei elektiven chirurgischen Eingriffen und Traumapatienten weiter beschreiben. Die CMDh betonte, wie wichtig es sei, so schnell wie möglich aussagekräftige Ergebnisse aus diesen Studien zu erhalten. Die CMDh nahm die Schlussfolgerungen des PRAC zur Kenntnis, dass keine neuen Sicherheitsdaten vorgelegt wurden, welche die Schlussfolgerungen zu dem Sicherheitsprofil, das in den vorherigen Befassungen zu HES-haltigen Infusionslösungen ermittelt wurde, ändern würden.

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

Die CMDh stellte außerdem fest, dass Merkmale der Behandlung in einigen der zuvor beurteilten klinischen Studien wie Stärke, Dosierung oder Dauer der Behandlung möglicherweise von der aktuellen Praxis abweichen.

Die CMDh berücksichtigte außerdem die abweichenden Positionen der wissenschaftlichen Gesellschaften in der EU. Die European Society of Anaesthesiology und einige nationale wissenschaftliche Gesellschaften nahmen die Position ein, dass HES-haltige Infusionslösungen eine Rolle im therapeutischen Instrumentarium für Patienten mit hypovolämischem Schock spielen, die nicht allein mit Kristalloiden stabilisiert werden können. Im Gegensatz dazu unterstützten die Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) und fünf skandinavische wissenschaftliche Gesellschaften die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen.

Diese Ansichten spiegelten in vielen Fällen die aktuelle nationale medizinische Praxis und die Debatte in der medizinischen Fachwelt wider.

Die CMDh erkannte die Komplexität einer Behandlung von Patienten an, die aufgrund akuten Blutverlusts an Hypovolämie leiden, und trug der Tatsache Rechnung, dass diese Patienten einer individuellen Evaluierung bedürfen. Außerdem wurde berücksichtigt, dass HES-haltige Infusionslösungen zur Behandlung von lebensbedrohlichen Erkrankungen angewendet werden.

Die CMDh berücksichtigte alle neuen Elemente, die seit der vorherigen Stellungnahme der CMDh verfügbar wurden. Insbesondere nahm die CMDh die Ergebnisse einer Konsultation von Mitgliedstaaten zur Kenntnis, laut der die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen Auswirkungen auf die klinische Praxis hätte, wenn HES als angemessene therapeutische Option angegeben ist.

Die CMDh stellte fest, dass acht EU-Mitgliedstaaten Bedenken bezüglich der Schaffung eines ungedeckten medizinischen Bedarfs im Falle einer Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen äußerten. Zwar bezogen sich einige Bedenken auf die Anwendung dieser Arzneimittel in klinischen Situationen, die durch die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht abgedeckt sind, jedoch erkannte die CMDh Bedenken hinsichtlich des medizinischen Bedarfs im Zusammenhang mit der zugelassenen Anwendung an, weshalb dieser berücksichtigt werden sollte, wenngleich er möglicherweise selten auftritt.

- ***Vorschläge für zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten.***

Die CMDh erörterte, ob Maßnahmen zur Minimierung der Risiken im Zusammenhang mit HES-haltigen Infusionslösungen, einschließlich insbesondere des Risikos für erhöhte Mortalität und Nierenversagen bei kritisch kranken und septischen Patienten, wirksam und durchführbar sein würden; dabei wurden die neuen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen und den Mitgliedstaaten vorgelegten Elemente berücksichtigt. Insbesondere berücksichtigte die CMDh die zusätzlichen Details von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen zum vorgeschlagenen Programm für kontrollierten Zugang.

Die CMDh ist der Auffassung, dass die vorgeschlagenen zusätzlichen Maßnahmen, die nachstehend beschrieben werden, durchführbar wären und die Risiken wirksam in ausreichendem Umfang minimieren würden, indem das Bewusstsein von Angehörigen der Gesundheitsberufe gesteigert sowie sichergestellt wird, dass der Zugang zu HES-haltigen Infusionslösungen jenen Angehörigen der Gesundheitsberufe vorbehalten wird, die eine angemessene Schulung erhalten haben.

1. In die Produktinformation aufzunehmende Änderungen

Die Studien zur Arzneimittelanwendung zeigten, dass ungefähr 9 % der Patienten, die HES-Infusionslösungen ausgesetzt waren, kritisch krank waren, ungefähr 5 % bis 8 % der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion und ungefähr 3 % bis 4 % der Patienten eine Sepsis hatten. Es wird vorgeschlagen, in den neuen Warnhinweisen „eingeschränkte Nierenfunktion“ zusätzlich zu „Sepsis“ und „kritisch kranke Patienten“ zu erwähnen; dies würde einen weiteren Schwerpunkt auf speziell diese kritisch kranken Patienten legen.

(1) Aufnahme des folgenden Warnhinweises auf der äußeren Umhüllung und auf dem Behältnis: „Nicht bei Sepsis, eingeschränkter Nierenfunktion oder kritisch kranken Patienten anwenden. Die Gesamtheit der Gegenanzeigen ist der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entnehmen.“

Die CMDh erkannte an, dass die verschreibenden Personen die Lösung nicht oft verabreichen würden und daher möglicherweise diesen Warnhinweis nicht sehen könnten. Diese Maßnahme sollte jedoch als Teil des vollumfänglichen Programms mit Maßnahmen zur Risikominimierung angesehen werden.

Daraus folgt:

- Diese Maßnahme dient zum Zeitpunkt der Verabreichung als Erinnerung, was in Notfallsituationen ein wichtiger Faktor ist. Sie ergänzt andere Maßnahmen wie z. B. die Schulung von Angehörigen der Gesundheitsberufe.
- Sie wird das gezielte Ansprechen von mit der Verabreichung des Arzneimittels betrauten Angehörigen der Gesundheitsberufe ermöglichen, die eine wichtige Rolle dabei spielen, dass HES-haltige Infusionslösungen angemessen angewendet werden.
- Die Tatsache, dass dieser Warnhinweis fortwährend auf der Verpackung sichtbar ist, wird ebenfalls zum langfristigen Bewusstsein der Angehörigen der Gesundheitsberufe beitragen.
- Mit einem Verweis auf Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird verhindert, dass von der Bedeutung anderer Gegenanzeigen abgelenkt wird, und sichergestellt, dass diese weiterhin beachtet werden.

Was die Lesbarkeit angeht, sollte der Warnhinweis hervorstechend betont werden (z. B. in Großbuchstaben, fettgedruckt oder in Farbe geschrieben). Der Warnhinweis und seine visuellen Attribute sind einem Benutzertest gemäß der „Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use“ (Leitfaden zur Lesbarkeit der Etikettierungen und Packungsbeilagen von Humanarzneimitteln) zu unterziehen, der innerhalb 1 Monats nach dem Beschluss der Kommission einzureichen ist.

(2) Aufnahme eines hervorstechenden Warnhinweises zu Beginn der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage.

2. Um die Aufmerksamkeit der Empfänger der Produktinformation bezüglich der vorstehend beschriebenen klinischen Situationen zu wecken, ist zu Beginn der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage ein Warnhinweis aufzunehmen, der darauf hinweist, dass HES-haltige Infusionslösungen nicht bei septischen Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und kritisch kranken Patienten anzuwenden sind. Programm für kontrollierten Zugang

Ziel eines solchen Programms ist es, sicherzustellen, dass HES-haltige Infusionslösungen ausschließlich an Krankenhäuser/Zentren geliefert werden, bei denen die Angehörigen der Gesundheitsberufe, die die Arzneimittel voraussichtlich verschreiben oder verabreichen (im Folgenden die „relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe“), angemessen in der ordnungsgemäßen Anwendung HES-haltiger Infusionslösungen geschult wurden, und zwar unabhängig von den Abteilungen, in denen sie tätig sind.

Die CMDh nahm die Bedenken zur Kenntnis, die der PRAC zu einigen Modellen von Programmen für kontrollierten Zugang zu HES-haltigen Infusionslösungen geäußert hatte, und zwar insbesondere im Hinblick auf die Durchführbarkeit aufgrund von Problemen bei der Definition relevanter verschreibender Personen/Abteilungen/Krankenhäuser und auf die Wirksamkeit dieser Modelle.

Über ihre Vertreter der zuständigen nationalen Behörden hat die CMDh die nationalen Eigenheiten der Gesundheitssysteme weiter erörtert und war der Ansicht, dass das vorgeschlagene Programm für kontrollierten Zugang aus folgenden Gründen wahrscheinlich durchführbar ist:

- Zwar ist es nicht möglich, für eine Behandlung mit HES-haltigen Infusionslösungen infrage kommende Patienten auf bestimmte Krankenhäuser oder Krankenhausabteilungen zu beschränken, jedoch können innerhalb eines Krankenhauses/Zentrums die relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe ermittelt werden, die HES-haltige Infusionslösungen verschreiben/verabreichen würden.
- Die Notfallsituation, in der die Arzneimittel angewendet werden, schließt nicht die Umsetzung eines Programms für kontrollierten Zugang aus, das auf der Durchführung angemessener Schulungen mit den relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe basiert, da das Schulungsprogramm weit im Vorfeld der Anwendung der Arzneimittel organisiert und durchgeführt werden kann.
- Zwar werden die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit einer kontinuierlichen Schulung anerkannt, jedoch wird den geäußerten Herausforderungen Rechnung getragen, indem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine derartige Organisation und Überwachung zentralisiert durchführt.

Daher ist die CMDh der Auffassung, dass jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) für die Umsetzung und Überwachung des Programms für kontrollierten Zugang wie folgt verantwortlich ist:

- Der MAH hat die Schulungsmaterialien für relevante Angehörige der Gesundheitsberufe, die HES-haltige Infusionslösungen voraussichtlich verschreiben/verabreichen werden, auszuarbeiten und mit den entsprechenden zuständigen nationalen Behörden den genauen Inhalt und das genaue Format dieser Materialien abzustimmen.
- Der MAH hat die Schulung zur ordnungsgemäßen Anwendung HES-haltiger Infusionslösungen mit den relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe auf regelmäßiger Basis und wie mit den zuständigen nationalen Behörden vereinbart durchzuführen. Der MAH hat ferner sicherzustellen, dass diese Angehörigen der Gesundheitsberufe Folgendes erhalten:
 - die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,

- Schulungsmaterialien.
- Der MAH hat die Akkreditierung der Krankenhäuser/Zentren zu verwalten, wobei sicherzustellen ist, dass alle relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe, die HES-haltige Infusionslösungen verschreiben/verabreichen sollen, angemessen geschult wurden. Dies beinhaltet Aufzeichnungen über Schulungen und Akkreditierungen.
- Der MAH hat zu gewährleisten, dass HES-haltige Infusionslösungen ausschließlich an akkreditierte Krankenhäuser/Zentren geliefert werden.

Die vorstehend genannten Schulungsmaterialien sollten auf den folgenden Schlüsselementen basieren:

- den Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen außerhalb der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen,
- einer Erinnerung an Indikation, Dosis, Dauer der Behandlung und Gegenanzeigen sowie die Notwendigkeit, die Produktinformation einzuhalten,
- den neuen, zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung,
- den Ergebnissen der Studien zur Arzneimittelanwendung.

Die Schulungsmaterialien sollten auf interaktiven Lernwerkzeugen basieren, damit die aktive Beteiligung der Angehörigen der Gesundheitsberufe gewährleistet ist.

Die Schulungsmaterialien sind an alle relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe zu verteilen, die HES-haltige Infusionslösungen verschreiben/verabreichen sollen (z. B. Narkosefachärzte, Intensivärzte, Pflegekräfte usw.).

Um die Aufnahme durch Angehörige der Gesundheitsberufe und deren Einhaltung der angemessenen Anwendungsbedingungen für HES-haltige Infusionslösungen zu optimieren, sind die wissenschaftlichen Gesellschaften in die Ausarbeitung und Verteilung solcher Schulungsmaterialien einzubeziehen.

Die endgültigen Schulungsmaterialien, einschließlich Kommunikationsmedien und Verteilungsmodalitäten, sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu vereinbaren.

Abschließend empfahl die CMDh die Integration der vorstehend genannten Schulungsaktivitäten in die fortlaufende medizinische Aus- und Weiterbildung auf nationaler Ebene.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Vorbehalte des PRAC bezüglich der erwarteten Wirksamkeit dieser Maßnahme, insbesondere angesichts der Nichteinhaltung durch die verschreibenden Personen, welche nicht nur auf ein mangelndes Bewusstsein zurückzuführen ist, war die CMDh folgender Auffassung:

- Die Annahme, dass die Nichteinhaltung nicht nur auf ein mangelndes Bewusstsein zurückzuführen ist, wird nicht durch ausreichende Belege gestützt und ist möglicherweise für einen erheblichen Anteil der verschreibenden Personen nicht repräsentativ.
- Dieses Programm für kontrollierten Zugang ist eine Schlüsselmaßnahme zur Sicherstellung der Einhaltung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen durch die Angehörigen der Gesundheitsberufe, indem sowohl das Bewusstsein der relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe für die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen erhöht als auch sichergestellt wird, dass sie eine angemessene Schulung erhalten haben, bevor sie HES-haltige Infusionslösungen anwenden können. Es ist zu erwarten, dass die Einbeziehung der wissenschaftlichen Gesellschaften eine wichtige Rolle bei der

Kanalisation der Inhalte der Schulung spielen wird. Die Wirksamkeit dieser Maßnahme sollte im Zusammenhang mit anderen Maßnahmen betrachtet werden.

- Diese Maßnahme wird die langfristige Wirksamkeit sicherstellen, indem geschulte Angehörige der Gesundheitsberufe Erinnerungen erhalten und mit der Thematik noch nicht vertraute Angehörige der Gesundheitsberufe geschult werden. Die Häufigkeit der Schulungen/Erinnerungen sollte auf nationaler Ebene erörtert werden, wobei die Eigenheiten der jeweiligen nationalen Gesundheitssysteme zu berücksichtigen sind.
- Angesichts der Schwere der Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen außerhalb der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen erachtete die CMDh diese Maßnahme als angemessen.

Zusammenfassend ist die CMDh der Ansicht, dass ein Programm für kontrollierten Zugang durchführbar ist und in Kombination mit anderen Maßnahmen zur Risikominimierung das Risiko wahrscheinlich wirksam reduziert.

Dieses Programm für kontrollierten Zugang sollte in einem Risikomanagementplan beschrieben werden, der innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss der Kommission den zuständigen nationalen Behörden zur Beurteilung vorzulegen ist.

Die Details des Programms für kontrollierten Zugang, die Modalitäten für dessen Umsetzung und die endgültigen Schulungsmaterialien, einschließlich Kommunikationsmedien und Verteilungsmodalitäten, sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu vereinbaren.

Unter Berücksichtigung der Eigenheiten der nationalen Systeme und der Notwendigkeit einer Einigung mit den zuständigen nationalen Behörden bezüglich der Details der Umsetzung des Programms für kontrollierten Zugang und der Zeit, die benötigt wird, um die angemessenen Schulungen für alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die HES-haltige Arzneimittel anwenden sollen, durchzuführen sowie die Akkreditierung der Krankenhäuser/Zentren zu bewerkstelligen, verlangte die CMDh, dass das Programm für kontrollierten Zugang spätestens 9 Monate nach dem Beschluss der Kommission effektiv umgesetzt sein sollte.

3. Kommunikationsmaßnahmen

Die CMDh erkennt die Notwendigkeit an, die Einhaltung der Indikation und der Gegenanzeigen zu verbessern, und ist der Ansicht, dass durch eine zielgerichtete Kommunikation mittels Rote-Hand-Briefe dieses Ziel wirksam erreicht würde.

Die CMDh nahm in der Tat die Ergebnisse der Studien zur Arzneimittelanwendung zur Kenntnis, laut denen einige der wichtigsten infolge der Befassung aus dem Jahr 2013 empfohlenen Anwendungsbeschränkungen eingehalten wurden (z. B. die Tageshöchstdosis und die Behandlungsdauer). Darüber hinaus wurde in den meisten EU-Mitgliedstaaten eine erhebliche Abnahme der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen festgestellt. Dieses legt nahe, dass die vorherigen Kommunikationsmaßnahmen, wenngleich sie für die Gewährleistung einer vollumfänglichen Einhaltung nicht ausreichten, zu einem gewissen Grad wirksam waren. Daher ist man der Auffassung, dass ein Rote-Hand-Brief mit zielgerichteteren Inhalten und unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Gesellschaften in die Verteilung dieses Rote-Hand-Briefs die Wirksamkeit dieser Maßnahme wahrscheinlich verstärken wird.

Darüber hinaus nahm die CMDh das Bedenken des PRAC zur Kenntnis, dass die Nichteinhaltung nicht nur auf ein mangelndes Bewusstsein der verschreibenden Personen für die in Bezug auf HES-haltige

Infusionslösung geltenden Einschränkungen zurückzuführen sei. Die CMDh war jedoch der Auffassung, dass diese Annahme nicht durch ausreichende Belege gestützt und möglicherweise für einen erheblichen Anteil der verschreibenden Personen nicht repräsentativ ist und dass in jedem Fall die wissenschaftlichen Gesellschaften eine wichtige Rolle bei der Kanalisierung der Inhalte des Rote-Hand-Briefs einnehmen werden.

Daher verabschiedete die CMDh einen Rote-Hand-Brief, um Angehörige der Gesundheitsberufe über die Ergebnisse der Studien zur Arzneimittelanwendung, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen außerhalb dieser Bedingungen sowie über die neuen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu informieren. Die CMDh vereinbarte außerdem einen Kommunikationsplan für die Verbreitung dieses Rote-Hand-Briefs.

Die CMDh kam insgesamt zu dem Schluss, dass die oben beschriebene Risikominimierung durchführbar und wirksam wäre und einen synergistischen Effekt haben wird, da sie es ermöglicht, konkrete Angehörige der Gesundheitsberufe bei allen Schritten der Verschreibung und Verabreichung von HES-haltigen Infusionslösungen zielgerichtet anzusprechen.

4. Studie zur Arzneimittelanwendung

Darüber hinaus ist die CMDh der Ansicht, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Studie zur Arzneimittelanwendung durchführen müssen, um die Wirksamkeit der neuen empfohlenen Maßnahmen zu beurteilen. Die Durchführung dieser Studie wird eine Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen sein.

Der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorzulegende Prüfplan der Studie zur Arzneimittelanwendung sollte klare Ziele enthalten, die sich auf Verschreibungsentscheidungen und insbesondere auf die Einhaltung der Indikationen und Gegenanzeigen konzentrieren. Die Prüfpläne sollten einen repräsentativen Stichprobenumfang aller EU-Mitgliedstaaten enthalten. Sie sollen außerdem eine angemessene Beschreibung des jeweiligen nationalen Kontexts ermöglichen, damit eine hinreichende Analyse und Extrapolation des Ergebnisses sowie eine Begründung potenzieller Anpassungen garantiert sind (d. h. erfolgreiche/nicht erfolgreiche Verteilung von Sicherheitsmitteilungen, Einhaltung des Programms für kontrollierten Zugang, qualitative Rückmeldungen von verschreibenden Personen usw.). Für diesen Prüfplan hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Erfahrungen zu berücksichtigen, die in den zuvor durchgeführten Studien zur Arzneimittelanwendung generiert wurden. Der Prüfplan hat außerdem zum Studienbeginn ein Maß für die primären Studienergebnisse zu enthalten. Die primären Studienergebnisse haben in allen EU-Mitgliedstaaten, in denen Studien durchgeführt werden, einheitlich zu sein.

Der Prüfplan der Studie zur Arzneimittelanwendung ist dem PRAC innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss der Kommission vorzulegen.

Der Fortschritt der laufenden Studie zur Arzneimittelanwendung ist im Rahmen des nächsten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts zu melden. Der abschließende Studienbericht der Studie zur Arzneimittelanwendung ist innerhalb von 24 Monaten nach dem Beschluss der Kommission vorzulegen.

Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die CMDh hat die überarbeiteten Empfehlungen des PRAC sowie allen neuen Elemente berücksichtigt, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen und den Mitgliedstaaten bezüglich eines potenziellen medizinischen Bedarfs und der Durchführbarkeit und wahrscheinlichen Wirksamkeit zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung vorgelegt wurden und seit der vorherigen Stellungnahme der CMDh vom Januar 2018 verfügbar sind.
- Insbesondere nahm die CMDh die Ergebnisse einer Konsultation von Mitgliedstaaten, laut der die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen Auswirkungen auf die klinische Praxis haben würde, sowie die von diesen EU-Mitgliedsstaaten vorgetragenen Bedenken über einen potenziellen medizinischen Bedarf zur Kenntnis.
- Die CMDh prüfte über ihre Vertreter der Mitgliedstaaten außerdem, inwieweit einige zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, deren Durchführbarkeit der PRAC in Frage stellte, auf nationaler Ebene umsetzbar sind. Angesichts der Erkenntnisse, welche die CMDh über die nationalen Gesundheitssysteme gewonnen hat, ist sie zu dem Schluss gekommen, dass die folgenden zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung durchführbar sind und das Risiko einer Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen bei Populationen mit Gegenanzeigen wahrscheinlich wirksam minimieren: die Aufnahme eines verstärkten Warnhinweises in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in die Packungsbeilage, auf die Primärverpackung und die Sekundärverpackung, das Zirkulieren eines zielgerichteten Rote-Hand-Briefs und die Umsetzung eines Programms für kontrollierten Zugang.
- Die CMDh war außerdem der Auffassung, dass die Wirksamkeit dieser zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung mithilfe der Durchführung einer Studie zur Arzneimittelanwendung zu beurteilen ist.

Infolgedessen ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HES-haltigen Infusionslösungen vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen weiterhin positiv ist. Die CMDh gelangte außerdem zu dem Schluss, dass der jährliche Zyklus der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte unverändert bleiben sollte und eine regelmäßige Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Arzneimittel und der Auswirkungen aller Daten, die generiert werden würden, ermöglichen würde.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für HES-haltige Infusionslösungen.