

II lisa

Teaduslikud järeldused ning inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma üksikasjalik selgitus ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste kohta

Teaduslikud järeldused

Ravimiohutuse riskihindamise komitee hindas sepsisega või kriitilises seisundis patsientidele hüdroksüetüülitärklis (HES) sisaldavate infusioonilahuste manustamisega seotud neerukahjustuste riski ja suremusriski ning soovitas 2013. aastal riskivähendusmeetmeid, näiteks neile ravimitele kasutuspiirangute kehtestamist. Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee korraldada ravimikasutusuuringud, et hinnata riskivähendusmeetmete tõhusust.

Asjaomaste ravimite müügiloo hoidjate korraldatud kahe ravimikasutusuuringu 2017. aastal esitatud tulemused näitavad, et soovituslikke piiranguid ei järgita piisavalt.

17. oktoobril 2017 algatas Rootsi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase liidu kiirmenetluse ning palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud ravimiteabe mittejärgimise mõju hüdroksüetüülitärklis sisaldavate infusioonilahuste kasu-riski suhtele ning esitada soovitus, kas nende ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 11. jaanuaril 2018 vastu soovitusel, mida inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arutas kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Hüdroksüetüülitärklis sisaldavad infusioonilahused erinevad üksteisest sisalduva tärglise molekulmassi (peamiselt 130 kDa, 200 kDa) ja asendussuhte (hüdroksüetüülrühmade arv glükoosimolekuli kohta) poolest. Hüdroksüetüülitärklis sisaldavad infusioonilahused on kogu maailmas heaks kiidetud eri haigusseisunditega seostatava hüpovoleemia raviks.

2012. ja 2013. aastal hindas ravimiohutuse riskihindamise komitee artiklite 31¹ ja 107i² kohaste esildismenetluste raames hüdroksüetüülitärklis sisaldavate infusioonilahuste kasu-riski suhet hüpovoleemia ravis ja profülaktikas. Need hindamismenetlused algatati ulatuslike randomiseeritud kliiniliste uuringute^{3,4,5} tulemuste alusel, millest nähtus, et pärast ravi hüdroksüetüülitärklis sisaldavate infusioonilahustega suurenes sepsisega või kriitilises seisundis patsientide suremusrisk ja dialüüsravi vajavate neerukahjustuste risk.

Hindamismenetluste tulemusena soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee piirata hüdroksüetüülitärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamist ägedast verekaotusest tingitud hüpovoleemia raviga, kui ainult kristalloidlahuste kasutamist ei peeta piisavaks. Samuti järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et hüdroksüetüülitärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamine sepsisega või kriitilises seisundis patsientidel peab olema vastunäidustatud. Peale selle otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõnealuste ravimite müügilubade tingimusena tuleb korraldada lisauuringud nende ravimite kasutamise kohta plaanilistes kirurgias ja traumapatsientidel. Lisaks pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks korraldada ravimikasutusuuringud, et hinnata riskivähendusmeetmete tõhusust. Ravimikasutusuuringute käigus hinnati ravimiteabesse seoses hüdroksüetüülitärklis sisaldavate infusioonilahuste näidustuse, annustamise ja vastunäidustusega lisatud kasutuspiirangute järgimist.

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

5. juulil 2017 ja 9. oktoobril 2017 avaldati kahe ravimikasutusuringu tulemused rakendatud riskivähendusmeetmete tõhususe kohta. Need tulemused hõlmavad ravimikasutusandmeid 11 Euroopa Liidu liikmesriigist. Kõnealused andmed tekitavad olulisi kahtlusi, sest nendest nähtub, et hüdroksüetüültärklis sisaldavaid infusioonilahuseid kasutatakse patsientidel, kellele need on vastunäidustatud, näiteks kriitilises seisundis või sepsisega patsiendid^{3,4,5}. Võttes arvesse põhjalikult tõendatud riski, et hüdroksüetüültärklis sisaldavad infusioonilahused võivad kriitilises seisundis, sealhulgas sepsisega patsientidel, põhjustada suuri kahjustusi, ning ka eespool osutatud uusi andmeid, algatas Rootsi 17. oktoobril 2017 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase liidu kiirmenetluse. Pidades silmas olulist mõju rahvatervisele, kaalus Rootsi eespool nimetatud ravimite müügilubade peatamist ja taotles seetõttu küsimuse kiirkorras menetlemist Euroopa tasandil. Sel põhjusel palus Rootsi ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool tõstatatud küsimuste mõju hüdroksüetüültärklis sisaldavate infusioonilahuste kasu-riski suhtele ning esitada soovitus, kas nende ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Hindamisel võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvesse kogu tõendusmaterjali, sealhulgas kõiki alates eelmistest hindamismenetlustest saadud uusi andmeid, näiteks ravimikasutusuringute, kliiniliste uuringute ja kliiniliste uuringute metaanalüüside tulemused, turustamisjärgsed kogemused, Eudravigilance'i andmed, kirjandusülevaated, müügiloa hoidjate kirjalikud vastused ja suulised selgitused, samuti sidusrühmade esitatud andmed ja ekspertide *ad hoc* koosolekutel avaldatud eksperdiarvamused, arvestades ka eelmistes esildismenetlustes kasulikkuse ja riski suhte kohta tehtud järeldusi.

Samuti võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvesse komitee liikmete individuaalseid arvamusi hüdroksüetüültärklis sisaldavate infusioonilahuste kasu-riski suhte kohta ning nende ravimite kasutamise kohta liikmesriigi tasandil. Need arvamused põhinevad ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmete tavapärase hindamismenetluste ja ettevalmistustöö tulemustel. Need arvamused ning nende täielikuks mõistmiseks vajalikud olulised andmed ja teave on edastatud kõikidele asjaomastele pooltele või tehtud menetluse käigus muul viisil kättesaadavaks.

Seoses efektiivsusega märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et heakskiidetud näidustuse kohta ei ole saadud uut olulist teavet. Üldiselt pärinevad näidustuse aluseks olevad tõendavad andmed uuringutest, mille valimi suurus oli piiratud ja jälgimisperiood lühike. Samuti leiti, et ehkki ravimi kasulikkus on tõendatud ringleva vere kogust säilitava toimega ning täheldatud on teatud lühiaegset hemodünaamika paranemist, ei ole endiselt selge, mis määral väljendub see suurema kasuna patsiendile. Seetõttu on kasulikkus heakskiidetud näidustusel endiselt mõõdukas.

Mis puudutab kõnealuste ravimitega seotud ohutusandmeid, siis vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kõik alates eelmisest esildismenetlusest saadud tõendid ning kinnitas varasemaid järeldusi, et hüdroksüetüültärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamisega kaasneb sepsisega või kriitilises seisundis patsientide suurem neerupuudulikkuse ja suremusrisk, ning leidis, et kättesaadav teave, sealhulgas uuemad kliinilised andmed, ei muuda nendes patsiendipopulatsioonides tõendatud riski.

Hüповoleemia raviga tuleb asendada kaotatud vere kogus, et taastada kudede perfusioon ja hapnikuga küllastatus ning hoida ära neerukahjustus ja surm. Hüповoleemia raskusaste on otseselt seotud neerukahjustuse ja surma riskiga. Raskema hüповoleemia ravis on vajalik suurem hüdroksüetüültärklis sisaldavate infusioonilahuste kogus (annus) ning seetõttu on ka neerukahjustuse ja surma risk suurem. Sellest tulenevalt võib eeldada otsest seost hüdroksüetüültärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamise näidustuse, vajamineva annuse ning neerukahjustuse või surma riski vahel. Samuti tuleb märkida, et hüdroksüetüültärklis sisaldavad infusioonilahused (ja hüповoleemia ravimid üldse) peaksid suremust ja neerupuudulikkuse esinemissagedust lõppkokkuvõttes vähendama.

Esildismenetluses on põhiline ohutusprobleem aga see, et kõnealuste ravimitega on täheldatud hoopis suremuse ja neerupuudulikkuse esinemissageduse suurenemist.

Muude ohutusandmete seas vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kahe erineva ravimikasutusuuringu tulemused, mille eesmärk oli hinnata 2013. aasta esildismenetlusega kehtestatud riskivähendusmeetmete tõhusust, ning järeldas, et vaatamata võimalikust väärklassifitseerimisest tingitud piirangutele on need uuringud representatiivsed kliinilise kasutamise seisukohalt Euroopa Liidus ning nende põhitulemused on usaldusväärsed. Tulemused näitavad, et kehtestatud kasutuspiiranguid ei järgita piisavalt. Leiti, et ravimiteabe muudatusi järgitakse üldiselt vähesel määral, kusjuures ravimiohutuse riskihindamise komiteele valmistas erilist muret see, et hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahustega ravitud patsientidest olid ligikaudu 9% kriitilises seisundis patsiendid, ligikaudu 5–8% neerukahjustusega patsiendid ja ligikaudu 3–4% sepsisega patsiendid.

Võttes arvesse kahe ravimikasutusuuringu hinnanguid hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahustega ravitud patsientide koguarvu kohta ELis (umbes 1,5–2 miljonit patsienti aastas alates 2014. aastast) ning selle kohta, kui suurel määral on neid ravimeid kasutatud sepsisega patsientidel, võib järeldada, et kui neid ravimeid kasutatakse prognoositud määral ka edaspidi patsiendipopulatsioonides, kus on tuvastatud suurte kahjustuste oht, põhjustaks see olulisi rahvatervise probleeme, sealhulgas võimalikku suremuse suurenemist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas täiendavaid riskivähendusmeetmeid, millega sellist kokkupuudet piisavalt vähendada, sealhulgas ravimiteabe muudatused, tervishoiutöötajate vahetu teavitamine, teabematerjal, hoiatus ravimite sisepakenditel, enne ravimi manustamist täidetav vorm, retseptivormid/kontroll-loendid. Kätesaadavast tõendusmaterjalist aga nähtub, et riskivähendusmeetmete eiramist ei põhjusta ainuüksi see, et ravimeid väljakirjutavad tervishoiutöötajad ei ole piirangutest teadlikud, vaid mõnel juhul on tegu tahtliku valikuga. See tähendab, et tuvastatud riskide vähendamiseks ei pruugi täiendavast teavitamisest ja teabematerjalist kasu olla. Ravimi kasutamise vormid/kontroll-loendid tekitaksid ka praktilisi probleeme erakorralises meditsiinis. Ettepanekut muuta näidustusi ja vastunäidustusi ei peetud piisavaks meetmeks, mis olulisel määral mõjutaks ravimite väljakirjutajate käitumisviise. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis samuti, et senist kliinilist kogemust arvesse võttes on keeruline selgelt eristada patsiendipopulatsioon, kus on randomiseeritud kliinilistes uuringutes teatatud suurtest kahjustustest, heakskiidetud näidustuse alla kuuluvatest patsiendipopulatsioonidest. Hüdroksüetüülärklist sisaldavaid infusioonilahuseid heakskiidetud näidustusel saavad patsiendid võivad vahetult pärast infusioonilahuse manustamist sattuda kriitilisse seisundisse või neil võib tekkida sepsis ja puudub võimalus prognoosida, milliseid patsiente see ohustab. Seetõttu on tõhus riskide vähendamine nendes patsiendipopulatsioonides raskendatud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järelduse kohaselt ei ole ühtki täiendavat riskivähendusmeetmeid, mis tagaks hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste ohutu ja efektiivse kasutamise tõhusal ja teostataval viisil ning mõistliku aja jooksul tingimustes, kus suurel arvul riskirühma kuuluvaid patsiente jätkuvalt kõnealuste ravimitega ravitakse.

Peale selle pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee 2017. aasta 18. detsembril toimunud kohtumisel nõu *ad hoc* eksperdigrupiga. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse koosolekul osalenud ekspertide enamuse arvamust, et hüdroksüetüülärklist sisaldavaid infusioonilahuseid kasutatakse kliinilises praktikas. Samuti võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee teadmiseks ühe eksperdi arvamuse seoses kliinilise kogemusega ELi liikmesriigis, kus hüdroksüetüülärklist sisaldavaid infusioonilahuseid kasutatakse vähe ja meditsiiniline vajadus nende järele puudub.

See probleem on tervishoiutöötajate seas kaua aega tekitanud lahkarvamusi, nagu nähtub ka käesolevas hindamismenetluses sidusrühmadelt saadud vastustest.

Võttes arvesse ekspertide lahkarvamusi teatud olulistest küsimustes, ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmete arvamust kõnealuste ravimite kliinilise kasutamise kohta liikmesriikides ning sidusrühmade esitatud andmeid, avaldas ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamust, et nende ravimite kliiniline kasulikkus ei ületa neerupuudulikkuse ja suremusriski kriitilises seisundis või sepsisega patsientidel, kellele hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid jätkuvalt manustatakse.

Võttes arvesse ohutusprobleemide raskust ja võimalikke olulisi tagajärgi rahvatervisele (sealhulgas võimalik suremuse suurenemine), kuivõrd tõhusate riskivähendusmeetmete puudumisel ohustavad kõnealused riskid väga paljusid patsiente, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasu-riski suhe ei ole enam positiivne, ning soovitas müügiload peatada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks, et eelmistes esildismenetlustes kehtestatud tingimuste täitmiseks (kirjeldada ravimite efektiivsust ja ohutust sihtpopulatsioonis ehk traumapatsientidel ja plaaniliste operatsioonide patsientidel) algatatud kliinilised uuringud (TETHYS ja PHOENICS) on pooleli.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel⁶, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm 2018. aasta 24. jaanuaril hääletenamusega komitee üldjäreldeuste ja soovitusel alustega. Arvamusavaldus ning selle lisad ja liited edastati Euroopa Komisjonile, liikmesriikidele, Islandile ja Norrale ning eespool nimetatud ravimite müügiloa hoidjatele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel ülevaatamine

Asja otsustamisel inimravimite alalise komitee koosolekul tõstatas mõni ELi liikmesriik uusi tehnilisi küsimusi, mis nende arvates ei olnud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel ning inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma arvamusavalduses piisavalt lahendatud. Seetõttu saatis Euroopa Komisjon komitee soovitusel ja koordineerimisrühma arvamusavalduse tagasi Euroopa Ravimiametisse ning palus, et amet hindaks täiendavalt, kas esildises käsitletud ravimite müügilubade peatamise tulemuseks võib olla meditsiinilise vajaduse täitmatajäämine ning kas riske oleks võimalik piisavalt vähendada muude meetmetega ja milline oleks nende tõenäoline tõhusus.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kahte ülalnimetatud küsimust mais peetud kohtumisel, võttes arvesse liikmesriikidest saadud teavet.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus kõiki riiklikul tasemel avaldatud asjaolusid, mis on seotud hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamisega kaasneda võiva meditsiinilise vajaduse täitmatajäämisega, sh asjaomaste ravimite müügilubade hoidjate kirjalikke ja suulisi selgitusi, liikmesriikide vastuseid ja teiste sidusrühmade arvamusavaldusi.

Viiesteist ELi liikmesriiki ja Norra avaldasid arvamust, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamisega ei kaasneks meditsiinilise vajaduse täitmatajäämist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus põhjalikult kogu teavet, mis esitati hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamisega kaasneda võiva meditsiinilise vajaduse täitmatajäämise kohta riiklikul tasemel. Kaheksa ELi liikmesriiki avaldasid arvamust, et neis riikides

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

mõjutaks hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamine kliinilist praktikat, kuna need lahused täidavad praegu neis riikides meditsiinilist vajadust. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis seisukohale, et nende liikmesriikide väidetes nimetatud meditsiinilise vajaduse täitmatajäämine ei ole tõendatud. Suuremas osas neist väidetest viidati hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste kasutamisele müügiloa tingimustest erinevalt või siis kliiniliselt väheolulisele või usaldusväärset tõendamata kasulikkusele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et nende ravimite väidetav kliiniline kasulikkus ei kaalu üles neerupuudulikkuse riski ja suremusriski kriitilises seisundis või sepsisega patsientidel, kellele hüdroksüetüülärklist sisaldavaid infusioonilahuseid jätkuvalt manustatakse.

Peale selle kaalus ravimiohutuse riskihindamise komitee teiste võimalike riskivähendusmeetmete rakendatavust ja tõenäolist tõhusust.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus järgmisi riskivähendusmeetmeid ja hindas, kas need võiksid riski piisavalt vähendada: kõnealuste ravimite haiglatele ja arstidele turustamisele piirangute kehtestamine, ravimiteabe muutmine, tervishoiutöötajate vahetu teavitamine, erialaühendustega koostöös teavitusmaterjalide jaotamine, hoiatuse lisamine ravimite esmastele pakenditele ning ravimi kasutamise vormide ja järelkontrolliküsimustike kasutuselevõtmine. Kätesaadavast tõendusmaterjalist aga nähtub, et riskivähendusmeetmete eiramist ei põhjusta ainuüksi see, et ravimeid väljakirjutavad tervishoiutöötajad ei ole piirangutest teadlikud, vaid vahel on tegu ka tahtliku valikuga. See tähendab, et tuvastatud riskide vähendamiseks ei pruugi täiendavast teavitamisest ja teabematerjalist kasu olla. Süsteem, milles neid ravimeid müüakse üksnes akrediteeritud haiglatele ja arstidele, oleks raskesti teostatav ning tõenäoliselt ei avaldaks soovitud mõju, võttes arvesse hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste turustamise ja kasutamise eripärasid. Enne ravimi manustamist täidetav vorm tekitab praktilisi probleeme erakorralises meditsiinis. Ravimi manustamise järel täidetav järelkontrolliküsimustik ei oleks riski vähendamiseks tõhus. Leiti, et näidustuste ja vastunäidustuste muudatused ei avaldaks ravimeid väljakirjutavate tervishoiutöötajate valikutele piisavalt mõju ning sellise mõju kohta ei ole piisavaid teaduslikke tõendeid.

Kokkuvõttes leiti, et ükski nimetatud riskivähendusmeetmetest ei oleks üksinda ega koos teistega piisavalt tõhus või siis kuluks nende rakendamiseks liiga kaua aega, mille vältel neid ravimeid manustatakse jätkuvalt suurele arvule patsientidele, kellele need põhjustavad tõenäoliselt suurt kahju.

Eespool toodud teavet arvesse võttes kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee 2018. aasta mais toimunud täiskogu istungil oma eelnevaid teaduslikke järeldusi, mille kohaselt hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste kasulikkus ei kaalu üles riske, ning soovitas nende ravimite müügiloa peatada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus ülevaadatud alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohast menetlust hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste (vt I lisa) kohta.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik uued andmed, sealhulgas ravimikasutusuuringute, kliiniliste uuringute ja kliiniliste uuringute metaanalüüside tulemused, turustamisjärgsed kogemused, Eudravigilance'i andmed, kirjandusülevaated, müügiloa hoidjate kirjalikud vastused ja suulised selgitused, sidusrühmade esitatud andmed ning ekspertide *ad hoc* koosolekul avaldatud eksperdiarvamused. Peale selle kaalus ravimiohutuse riskihindamise

komitee liikmesriikide vastuseid seoses võimaliku täitmata jääva meditsiinilise vajadusega ja teiste võimalike riskivähendusmeetmetega.

- Seoses efektiivsusega märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et heakskiidetud näidustuse kohta ei ole saadud uut olulist teavet. Üldiselt pärinevad näidustuse aluseks olevad tõendavad andmed uuringutest, mille valimi suurus oli piiratud ja jälgimisperiod lühike. Samuti leiti, et ehkki ravimi kasulikkus on tõendatud ringleva vere kogust säilitava toimega ning täheldatud on teatud lühiaegset hemodünaamika paranemist, ei ole endiselt selge, mis määral väljendub see suurema kasuna patsiendile. Seetõttu on kasulikkus heakskiidetud näidustusel endiselt mõõdukas.
- Seoses kahe eraldi ravimikasutusuringuga, mille eesmärk oli hinnata 2013. aasta esildismenetluse tulemusena kehtestatud riskivähendusmeetmete tõhusust, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et vaatamata võimalikust väärklassifitseerimisest tingitud piirangutele on need uuringud representatiivsed kliinilise kasutamise seisukohalt Euroopa Liidus ning nende põhitulemused on usaldusväärsed. Tulemused näitavad, et kehtestatud kasutuspiiranguid ei järgita. Leiti, et ravimiteabe muudatusi järgitakse üldiselt vähesel määral, kusjuures ravimiohutuse riskihindamise komiteele valmistas erilist muret see, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahustega ravitud patsientidest olid ligikaudu 9% kriitilises seisundis patsiendid, ligikaudu 5–8% neerukahjustusega patsiendid ja ligikaudu 3–4% sepsisega patsiendid.
- Eelmistes direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 ja artikli 107 punkti i kohastes hindamismenetlustes jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamine on sepsisega või kriitilises seisundis patsientidel seotud suurenenud suremusriskiga ja neerupuudulikkuse riskiga. Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas, et saadavalolev teave, sealhulgas uuemad kliinilised andmed, kõnealust tuvastatud riski ei muuda. Esitatud uued andmed ei mõjuta eelmises, 2013. aasta esildismenetluses tehtud järeldust, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasulikkus ei kaalu üles sepsisega või kriitilises seisundis patsientidele avalduvaid suuri riske.
- Samuti võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvesse asjaolu, et Euroopa Liidus on hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid alates 2014. aastast kasutatud hinnanguliselt 1,5–2 miljonil patsiendil aastas. Võttes arvesse neid kokkupuuteandmeid ja kahe ravimikasutusuringu andmeid, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kui kõnealuseid ravimeid kasutatakse prognoositud määral ka edaspidi patsiendipopulatsioonides, kus on tuvastatud suurte kahjustuste oht, põhjustab see olulisi rahvatervise probleeme, sealhulgas võimalikku suremuse suurenemist.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis samuti, et senist kliinilist kogemust arvesse võttes on keeruline selgelt eristada patsiendipopulatsioone, kus on randomiseeritud kliinilistes uuringutes teatatud suurtest kahjustustest, heakskiidetud näidustuse alla kuuluvatest patsiendipopulatsioonidest. Hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid heakskiidetud näidustusel saavad patsiendid võivad vahetult pärast infusioonilahuse manustamist sattuda kriitilisse seisundisse või neil võib tekkida sepsis ja puudub võimalus prognoosida, milliseid patsiente see ohustab. Seetõttu on tõhus riskide vähendamine nendes patsiendipopulatsioonides raskendatud.
- Peale selle arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee teisi võimalikke riskivähendusmeetmeid: ravimiteabe muudatused, tervishoiutöötajate vahetu teavitamine, teabematerjalid, hoiatus ravimite esmastel pakenditel, enne ravimi manustamist täidetav vorm, retseptivormid/kontroll-loendid ning süsteem, milles neid ravimeid turustatakse üksnes akrediteeritud haiglatele/arstidele. Kätesaadavast tõendusmaterjalist aga nähtub, et

riskivähendusmeetmete eiramist ei põhjusta ainuüksi see, et ravimeid väljakirjutavad tervishoiutöötajad ei ole piirangutest teadlikud, ning seetõttu ei pruugi täiendavast teavitamisest ja teabematerjalist kasu olla. Ravimi kasutamise vormid/kontroll-loendid tekitaksid praktilisi probleeme erakorralises meditsiinis. Võttes arvesse hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste turustamisviisi ja kasutamise eripärasid ning teatud riiklike piiranguid ei oleks turustuspiirangute programmi rakendamine kõigis ELi liikmesriikides tõenäoliselt teostatav ega piisavalt tõhus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et ei ole täiendavaid riskivähendusmeetmeid ega riskihindamise meetmete kombinatsiooni, mis tagaks hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste ohutu ja efektiivse kasutamise piisavalt kindlalt.

Eelöeldut arvesse võttes järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt on hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahustega seotud riskid suuremad kui nende kasulikkus ehk kasu-riski suhe ei ole enam positiivne.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee peatada kõikide I lisas osutatud ravimite müügiload.

Müügilubade peatamise tühistamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama usaldusväärsed ja veenvad tõendid selle kohta, et selgelt määratletud populatsioonis on kasu-riski suhe positiivne, koos teostatavate ja tõhusate meetmetega, mis aitaksid piisavalt vähendada nende ravimite kasutamist patsientidel, kellel on suurem risk suurte kahjustuste tekkeks.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma ülevaadatud arvamused

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee ülevaadatud soovituselga,⁷ ei nõustunud inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kaalus ravimiohutuse riskihindamise komitee maikuu üldkogu istungil vastuvõetud ülevaadatud soovitusel peatada hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste müügiload. Samuti võttis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvesse vastuseid Euroopa Komisjoni küsimustele, ravimiohutuse riskihindamise komitee kogutud asjaolusid ning 2018. aasta 28. mail ja 25. juunil toimunud ärakuulamistel kõnealuste ravimite müügilubade hoidjate poolt esitatud teavet.

- ***Hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamise potentsiaalne mõju kliinilisele praktikale***

Hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasulikkus ringleva vere kogust säilitava toimena on tõendatud ning hemodünaamika lühiajalise paranemise kohta on mõned tõendid, ehkki ei ole endiselt selge, mis määral väljendub see suurema kasuna patsiendile.

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

Plaanilistes operatsioonides ja traumapatsientidel kasutamise puhul on kasu-riski suhe positiivne. 2013. aasta esildismenetluse tulemusel lisati hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügiloo tingimustesse nõue, et müügiloo hoidja peab korraldama müügiloo saamise järgsed ohutusuuringud eelnimetatud kliiniliste kasutusolukordade suhtes. Need uuringud ja käimasolevad vabatahtlikult korraldatud kliinilised uuringud (nt FLASH) annavad täiendavaid andmeid kõnealuste ravimite efektiivsuse ja ohutusprofiili kohta plaanilises kirurgias ja traumapatsientidel kasutamisel. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm rõhutas, kui oluline on saada neist uuringutest võimalikult kiiresti sisulised tulemused. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm juhtis tähelepanu ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et puuduvad uued ohutusalsed andmed, mille põhjal tuleks hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste varasemates esildismenetlustes koostatud ohutusprofiili muuta.

Lisaks märkis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et mõnes varasemalt hinnatud uuringus kasutatud ravirežiim, näiteks kontsentratsioon, annus või ravi kestus võib praegusest praktikast erineda.

Samuti võttis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvesse ELi erialaühendustes valitsevaid lahkarvamusi. Euroopa Anestesioloogia Ühing ja mõne riigi erialaühendused avaldasid arvamust, et hüdroksüetüülärklist sisaldavatel infusioonilahustel on oluline roll selliste hüповoleemilise šokiga patsientide ravis, keda ei õnnestu stabiliseerida üksnes kristalloidlahuseid kasutades. Skandinaavia Anestesioloogia ja Erakorralise Meditsiini Ühing ning viis Skandinaavia riikide erialaühendust seevastu avaldasid hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamisele toetust.

Paljudel juhtudel olid need arvamused kooskõlas asjaomasel riigis valdava meditsiinipraktika ja meditsiinikogukonnas toimuva debatiga.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustus, et tugevast verekaotusest põhjustatud hüповoleemiaga patsientide ravi on keeruline ja et neid patsiente tuleb hinnata individuaalsetel alustel. Muu hulgas võeti arvesse asjaolu, et hüdroksüetüülärklist sisaldavaid infusioonilahuseid kasutatakse eluohtlike terviseseisundite ravis.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis arvesse kõiki oma eelmisest arvamusest alates lisandunud uusi asjaolusid. Iseäranis juhtis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm tähelepanu liikmesriikidega konsulteerimise tulemustele, mille kohaselt mõjutaks hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamine kliinilist praktikat olukordades, kus hüdroksüetüülärklist sisaldava infusioonilahuse manustamist peetakse efektiivseks ravimeetodiks.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm juhtis tähelepanu kaheksa ELi liikmesriigi arvamusele, et hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamisel jääks meditsiiniline vajadus täitmata. Ehkki nimetatud ravimite kasutamine müügiloo tingimustest erinevates kliinilistes olukordades on problemaatiline, leidis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et heakskiidetud kasutusviisiga seotud meditsiinilise vajaduse täitmatajäämisega kaasneva võivad probleeme tuleb arvesse võtta, isegi kui neid esineks harva.

- ***Ettepanekud täiendavate riskivähendusmeetmete ja ravimiohutuse järelevalvega seotud meetmete võtmiseks***

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kaalus, kas meetmed hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahustega seotud riskide vähendamiseks, iseäranis sepsisega või kriitilises seisundis patsientidel suurenenud suremusriski ja neerupuudulikkuse riski vähendamiseks, oleksid tõhusad ja rakendatavad, võttes arvesse müügilubade hoidjate ja liikmesriikide esitatud uusi asjaolusid. Muu hulgas võttis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvesse müügilubade hoidjate esitatud lisateabe plaanitud piiratud juurdepääsu programmi kohta.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma arvates oleks all kirjeldatud täiendavate meetmete rakendamine võimalik ja need vähendaksid riske piisavalt, tõstes tervishoiutöötajate teadlikkust ning tagades, et hüdroksüetüülärklis sisaldavatele infusioonilahustele pääseksid juurde üksnes piisava väljaõppega tervishoiutöötajad.

1. Ravimiteabe muudatused

Ravimikasutusuuringu tulemused näitasid, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahustega ravitud patsientidest olid ligikaudu 9% kriitilises seisundis patsiendid, ligikaudu 5–8% neerukahjustusega patsiendid ja ligikaudu 3–4% sepsisega patsiendid. Ettepanek on sõnastada uued hoiatused nii, et neis nimetataks sõnaselgelt vastunäidustusi „neerukahjustus“, „sepsis“ ja „kriitilises seisundis patsiendid“.

(1) Järgmiste hoiatuste lisamine välis- ja sisepakendile: „Mitte kasutada sepsisega, neerukahjustusega või kriitilises seisundis patsientidel. Tutvuge kõigi ravimi omaduste kokkuvõttes kirjasolevate vastunäidustustega.“

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm mõistab, et sageli ei manusta ravimi välja kirjutanud tervishoiutöötaja seda ise, mistõttu see hoiatusilt ei pruugi olla talle nähtav. Samas tuleb seda meedet vaadelda üksnes ühe osana täielikust riskivähendusmeetmete programmist. Seega:

- see meede toimib manustamisaegse meeldetuletusena, mis on erakorralise meditsiini puhul oluline. See täiendab teisi meetmeid, näiteks tervishoiutöötajate koolitusi.
- See on suunatud ravimi manustamise eest vastutavatele tervishoiutöötajatele, kellel on oluline roll hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste nõuetekohases kasutamises.
- Kuna see hoiatus jääb alaliselt pakendile, aitab see pikas perspektiivis tervishoiutöötajate teadlikkust tõsta.
- Viitamine ravimi omaduste kokkuvõtte punktile 4.3 aitab vältida teiste vastunäidustuste tähtsuse alahindamist ning tagada, et neid jätkuvalt järgitaks.

Hoiatus tuleb sõnastada ja kujundada loetavalt ja jõuliselt (nt suurtähtedega, paksus kirjas või värviliselt). Hoiatus ja selle visuaalne kujundus peavad läbima kasutajatestid kooskõlas suunisdokumendiga „Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use“ (inimtervishoius kasutatava ravimi märgistust ja pakendi infolehe loetavust käsitlevad suunised); need tuleb esitada ühe kuu jooksul pärast komisjoni otsuse langetamist.

(2) Silmapaistva hoiatuse lisamine ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe ülaossa.

Ravimiteabe lugejate tähelepanu juhtimiseks ülalkirjeldatud kliinilistele olukordadele tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe ülaossa lisada hoiatus, mille kohaselt ei tohi

hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid kasutada sepsisega, neerukahjustusega ega kriitilises seisundis patsientidel.

2. Piiratud juurdepääsu programm

Selle programmi eesmärk on tagada, et hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid tarnitaks ainult sellistesse haiglatesse/kliinikutesse, mille kõigi osakondade tervishoiutöötajad, kes võivad nimetatud infusioonilahuseid manustada, on läbinud nõuetekohase koolituse seoses nimetatud infusioonilahuste kasutamisega.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm tunnistab ravimiohutuse riskihindamise komitee tõstatatud murekohti seoses hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste piiratud juurdepääsu programmi teatud mudelitega ja iseäranis nende teostatavusega, kuna ravimite väljakirjutajatele / osakondadele / haiglatele kehtestatavaid nõudeid on raske määratleda ja nende täidetust on raske kontrollida.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arutas riiklike tervishoiusüsteemide eripärasid nende riikide pädevate asutustega ning jõudis järeldusele, et kavandatav piiratud juurdepääsu programm on tõenäoliselt teostatav järgmistel põhjustel.

- Ehkki patsiente, kellele võib olla näidustatud hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste manustamine, ei ole võimalik eraldada konkreetsetesse haiglatesse ega osakondadesse, on võimalik tuvastada haiglas/kliinikus need tervishoiutöötajad, kes võivad oma töö käigus hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid välja kirjutada / manustada.
- Ehkki neid ravimeid kasutatakse erakorralises meditsiinis, ei takista see piiratud juurdepääsu programmi rakendamist, kui selline programm põhineb asjaomaste tervishoiutöötajate koolitamisel, kuna koolitusprogrammi on võimalik korraldada ja teostada aegsasti enne ravimite kasutamist.
- Pideva koolitussüsteemi käigushoidmine on küll raske, kuid ravimi müügiloa hoidja keskne korraldamine ja järelevalve aitab raskustest üle saada.

Seetõttu arvab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et iga ravimi müügiloa hoidja peab ise vastutama piiratud juurdepääsu programmi rakendamise ja järelevalve eest järgmiselt.

- Ravimi müügiloa hoidja koostab koolitusmaterjalid tervishoiutöötajatele, kes võivad hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid välja kirjutada / manustada, ning kooskõlastab nende materjalide sisu ja vormi oma riigi pädevate asutustega.
- Ravimi müügiloa hoidja koolitab asjaomaseid tervishoiutöötajaid hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamise nõuete suhtes korrapäraselt viisil, mis on riigi pädeva asutusega kooskõlastatud. Peale selle tagab ravimi müügiloa hoidja, et need tervishoiutöötajad saaksid
 - ravimi omaduste kokkuvõtte ja
 - koolitusmaterjalid.
- Ravimi müügiloa hoidja haldab haiglate/kliinikute akrediteerimist, kontrollides, et kõik hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid välja kirjutada / manustada võivad tervishoiutöötajad oleksid nõuetekohaselt koolitatud. Selleks tuleb koolitused ja akrediteerimismenetlus protokollida.

- Ravimi müügiloa hoidja tagab, et hüdroksüetüültärklis sisaldavaid infusioonilahuseid tarnitaks üksnes akrediteeritud haiglatele/kliinikutele.

Eelnimetatud koolitusmaterjalides tuleb käsitleda vähemalt järgmisi põhilisi asjaolusid:

- ohud, mis kaasnevad hüdroksüetüültärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamisega müügiloa tingimustest erineval viisil,
- meeldetuletus ravimi näidustuste, annustamise, ravi kestuse ja vastunäidustuste kohta ning ravimiteabe järgimise olulisuse kohta,
- uued täiendavad riskivähendusmeetmed ja
- ravimikasutusuuringute tulemused.

Koolitusmaterjalid peavad põhinema interaktiivsetel õppevahenditel, et tervishoiutöötajate aktiivset osalemist oleks võimalik kontrollida.

Koolitusmaterjalid tuleb edastada kõigile tervishoiutöötajatele, kes võivad hüdroksüetüültärklis sisaldavaid infusioonilahuseid välja kirjutada / manustada (anestesioloogidele, intensiivraviarstidele, õdedele jne).

Selleks et koolitused oleksid tervishoiutöötajate jaoks võimalikult efektiivsed ning et nad järgiksid hüdroksüetüültärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamise tingimusi, tuleb koolitusmaterjalide koostamisse ja levitamisse kaasata erialaühendused.

Lõplikud koolitusmaterjalid, teavitustahendid ja nende levitamise viisid tuleb kooskõlastada riikide pädevate asutustega.

Lõpuks soovitas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kaasata eelnimetatud koolitused riiklikesse meditsiinitöötajate täiendusõppekavadesse.

Võttes arvesse eeltoodut ja ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamust, et see meede ei oleks tõhus, kuna ravimiteabe eiramine väljakirjutajate poolt ei ole põhjustatud üksnes vähesest teadlikkusest, avaldas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm järgmist arvamust.

- Väide, et ravimiteabe eiramine ei ole põhjustatud üksnes vähesest teadlikkusest, ei ole piisavalt tõendatud ega pruugi ravimite väljakirjutajate olulise alamhulga suhtes tõeks osutada.
- Kõnealune piiratud juurdepääsu programm aitaks tagada müügiloa tingimuste täitmise tervishoiutöötajate poolt, tõstes asjaomaste tervishoiutöötajate teadlikkust hüdroksüetüültärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamise riskidest ning tagades, et neid lahuseid saavad välja kirjutada ja manustada üksnes asjakohase koolituse läbinud tervishoiutöötajad. Erialaühenduste kaasamine peaks aitama koolitustel vajalikku teavet edastada. Meetme tõhususe prognoosimisel tuleb arvestada, et tegu on ühega mitmest meetmest.
- Meetme pikaajalise tõhususe tagamiseks saadetakse koolituse läbinud tervishoiutöötajatele meeldetuletusi ja kutsutakse uusi tervishoiutöötajad koolitusele. Koolituste/meeldetuletuste sagedus tuleb määrata riigi tasemel, võttes arvesse riigi tervishoiusüsteemi eripärasid.

- Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma arvates on see meede proportsionaalne, võttes arvesse hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügiloa tingimustest erineva kasutamisega seotud riskide raskust.

Kokkuvõttes on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et piiratud juurdepääsu programm oleks teostatav ning vähendaks koos teiste riskivähendusmeetmetega tõenäoliselt riski piisavalt.

Piiratud juurdepääsu programmi kohta tuleks koostada riskijuhtimiskava, mis tuleks esitada riikide pädevatele asutustele hindamiseks kolme kuu jooksul pärast komisjoni otsuse langetamist.

Piiratud juurdepääsu programmi üksikasjad, teostamisviisid ning koolitusmaterjalid, sh nende tehniline vorm ja levitamiskiisid tuleb kooskõlastada riikide pädevate asutustega.

Olles arvesse võtnud riikide tervishoiusüsteemide eripärasid, vajadust kooskõlastada piiratud juurdepääsu programmi rakendamise üksikasjad riikide pädevate asutustega ning aega, mis kulub kõigi hüdroksüetüülärklist sisaldavaid infusioonilahuseid välja kirjutada ja manustada võivate tervishoiutöötajate asjakohaseks koolitamiseks ning haiglate/kliinikute akrediteerimiseks, palus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm seada piiratud juurdepääsu programmi rakendamise tähtjaks 9 kuud pärast komisjoni otsuse langetamist.

3. Teavitusemeetmed

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub, et näidustuse ja vastunäidustuste järgimist on vaja tõhustada ning arvab, et selle eesmärgi saavutamiseks sobib sihitud teavitamine tervishoiutöötajate teabelehtede (DHCP) abil.

Põhjenduseks juhtis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm tähelepanu ravimikasutusüüriingute tulemustele, mis näitasid, et 2013. aasta esildismenetluste järel olulisemaid kasutuspiiranguid (st päevast maksimumdoosi ja ravi maksimumkestust) järgiti. Lisaks täheldati suuremas osas ELi liikmesriikides hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste kasutamise olulist vähenemist. Sellest võib järeldada, et ehkki varasematest teavitusemeetmetest ei piisanud ravimiteabe täieliku järgimise tagamiseks, avaldasid need siiski mõju. Võib arvata, et tervishoiutöötajate teabelehe sõnumi spetsiifilisema sõnastuse korral ja erialaühenduste osalemisel teabelehe levitamises võib see meede olla veelgi tõhusam.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kaalus ka ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamust, et ravimiteabe mittejärgimise põhjuseks ei olnud üksnes ravimite väljakirjutajate vähenenud teadlikkus hüdroksüetüülärklist sisaldavatele infusioonilahustele kehtestatud piirangutest. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma arvates ei ole see oletus piisavalt tõendatud ega pruugi ravimite väljakirjutajate olulise alamhulga suhtes tõeks osutada ning et igal juhul on erialaühendustel oluline roll tervishoiutöötajate teabelehe sõnumite edastamises.

Seetõttu koostas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm tervishoiutöötajate teabelehe tervishoiutöötajate teavitamiseks ravimikasutusüüriingute tulemustest, müügiloa tingimustest, riskidest, mis kaasnevad hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste kasutamisega neist tingimustest erinevalt, ning uutest täiendavatest riskivähendusmeetmetest. Peale selle leppis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kokku teavituskava selle tervishoiutöötajate teabelehe levitamiseks.

Kokkuvõttes avaldas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamust, et eespool kirjeldatud riskivähendusmeetmed oleksid teostatavad ja koostoimes tõhusad, võimaldades teavitada konkreetseid tervishoiutöötajaid kõigis hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste väljakirjutamise ja manustamise etappides.

4. Ravimikasutusuuring

Peale selle peaksid inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma arvates müügiloa hoidjad korraldama ravimikasutusuuringu soovitatud uute meetmete tõhususe hindamiseks. Uuringu korraldamine oleks üks hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügiloa väljastamise tingimustest.

Müügiloa hoidjate esitatavas ravimikasutusuuringu plaanis peavad olema kirjas selged tulemusnäitajad, mis keskenduvad väljakirjutamisotsustele ning eriti näidustuste ja vastunäidustuste järgimisele. Uuringuplaanid peavad ette nägema uuringu korraldamist ELi liikmesriikide esindavas valimis. Samuti peavad need võimaldama riikide eripärade piisavat arvessevõtmist, et tagada tulemuste usaldusväärne analüüs ja ekstrapoleerimine (nt kas ohutusteabe edastamine tunnistatakse õnnestunuks/ebaõnnestunuks, kas piiratud juurdepääsu programmi järgitakse, milline on ravimite väljakirjutajate kvalitatiivne tagasiside jne), kuna tulemused võivad anda alust muudatusteks. Uuringuplaani koostamisel peab ravimi müügiloa hoidja võtma arvesse varem korraldatud ravimikasutusuuringute kogemusi. Uuringuplaan peab hõlmama esmaste tulemusnäitajate algandmeid. Esmased tulemusnäitajad tuleb valida nii, et need oleksid määratavad kõigis ELi liikmesriikides, kus uuring korraldatakse.

Ravimikasutusuuringu plaan tuleb esitada ravimiohutuse riskihindamise komiteele hindamiseks kolme kuu jooksul pärast komisjoni otsuse langetamist.

Käimasoleva ravimiasutusuuringu edenemisest tuleb aru anda järgmises perioodilises ohutusaruandes. Ravimikasutusuuringu lõpparuanne tuleb esitada 24 kuu jooksul pärast komisjoni otsuse langetamist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahkevuse alused

Arvestades, et:

- Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis arvesse nii ravimiohutuse riskihindamise komitee ülevaadatud soovitusi kui ka ravimite müügilubade hoidjate ja liikmesriikide esitatud uusi asjaolusid seoses võimaliku meditsiinilise vajadusega ning täiendavate riskivähendusmeetmete teostatavuse ja tõenäolise tõhususega, mis on lisandunud pärast inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma eelmise arvamuse avalduse vastuvõtmist 2018. aasta jaanuaris.
- Iseäranis juhtis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm tähelepanu liikmesriikidega konsulteerimise tulemustele, mille kohaselt mõjutaks hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügilubade peatamine teatud liikmesriikides kliinilist praktikat, ning nende liikmesriikide väljendatud muret täitmata jääva meditsiinilise vajaduse pärast.
- Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kaalus oma liikmesriikide esindajate kaudu ka teiste riskivähendusmeetmete teostatavust riikide tasemel, mille ravimiohutuse riskihindamise komitee kahtluse alla seadis. Võttes arvesse oma vahetumaid teadmisi riikide tervishoiusüsteemidest, avaldas inimravimite vastastikuse

tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamust, et järgmised täiendavad riskivähendusmeetmed oleksid teostatavad ning tõenäoliselt tõhusad hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamise riski vähendamiseks vastunäidustusega populatsioonides: rõhutatud hoiatuse lisamine ravimi omaduste kokkuvõttesse, pakendi infolehele ning välis- ja sisepakendile, tervishoiutöötajate teabelehe levitamine asjaomastele tervishoiutöötajatele ning piiratud juurdepääsu programmi rakendamine.

- Veel avaldas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamust, et nende täiendavate riskivähendusmeetmete tõhususe hindamiseks tuleb korraldada ravimikasutusuring.

Seetõttu on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasu-riski suhe jääb positiivseks, kui ravimiteabes ja müügiloa tingimustes tehakse kokkulepitud muudatused. Peale selle arvab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et iga-aastaste perioodiliste ohutusaruannete tsükkel peaks jääma muutmata ning peaks võimaldama nende ravimite kasu-riski suhte ja uute andmete perioodilist ülevaatamist.

Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm muuta hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste müügilubade tingimusi.