

## **Liite II**

**Tieteelliset johtopäätökset ja tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteet) yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyvien erojen tieteellisistä perusteista**

## Tieteelliset johtopäätökset

Vuonna 2013 arvioitiin, millainen munuaisvaurioiden ja kuolleisuuden riski liittyy hydroksietyylitärkkelystä (HES) sisältäviin infuusioliuoksiin, kun niitä annetaan sepsispotilaille tai kriittisesti sairaille potilaille. Tämän arvioinnin perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) suositteli riskinminimointitoimia, kuten näiden lääkevalmisteiden käyttöä koskevia rajoituksia. Lisäksi PRAC suositteli, että olisi tehtävä lääkkeidenkäyttötutkimus, jossa arvioitaisiin näiden riskinminimointitoimien tehokkuutta.

Asianomaisten myyntiluvan haltijoiden vuonna 2017 toimittamat kaksi lääkkeidenkäyttötutkimusta ovat osoittaneet, että käyttörajoituksia koskevia suosituksia ei ole noudatettu riittävän tarkasti.

Ruotsi aloitti 17. lokakuuta 2017 direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen kiireellisen EU-menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan, miten edellä mainitut valmistetietojen laiminlyönnit vaikuttavat hydroksietyylitärkkelystä (HES) sisältävien infuusioliuosten riski-hyötysuhteeseen, ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö näiden valmisteiden myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa tai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 11. tammikuuta 2018 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Hydroksietyylitärkkelystä (HES) sisältävissä infuusioliuoksissa on tärkkelystä, jonka molekyylipaino (pääasiassa 130 kD ja 200 kD) ja korvaussuhde (hydroksietyyliryhmien määrä glukoosimolekyyliä kohden) vaihtelevat. HES-infuusioliuokset on hyväksytty ympäri maailmaa eri tiloihin liittyvän hypovolemian hoitoon.

PRAC arvioi vuosina 2012 ja 2013 hypovolemian hoitoon ja ennaltaehkäisyyn käytettävien HES-infuusioliuosten hyötyjä ja riskejä 31 artiklan<sup>1</sup> ja 107 i artiklan<sup>2</sup> mukaisissa menettelyissä. Nämä arvioinnit aloitettiin laajojen satunnaistettujen kliinisten tutkimusten perusteella<sup>3,4,5</sup>. Tutkimusten tulokset osoittivat, että kuolleisuuden riski kasvaa sepsispotilailla ja että dialyysihoitoa vaativan munuaisvaurion riski kasvaa kriittisesti sairailta potilailla HES-infuusioliuoshoidon jälkeen.

Arviointien perusteella PRAC suositteli, että HES-infuusioliuosten käyttö rajoitetaan ainoastaan akuutista verenhukasta johtuvan hypovolemian hoitoon, kun kristalloidien käyttöä yksinään ei katsota riittäväksi. Lisäksi PRAC määrittäi HES-infuusioliuosten käytön vasta-aiheiseksi potilaille, joilla on sepsis tai jotka ovat kriittisesti sairaita. PRAC esitti myös, että näiden lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoina ovat jatkotutkimukset kyseisten valmisteiden käytöstä traumapotilailla ja potilaille, joille tehdään elektiivinen leikkaus. PRAC vaati myös, että riskinminimointitoimien teho on arvioitava lääkkeidenkäyttötutkimuksissa. Lääkkeidenkäyttötutkimuksissa on keskitytty arvioimaan valmistetiedoissa esitettyjen käytön rajoitusten noudattamista. Nämä rajoitukset koskevat HES-infuusioliuosten käyttöaihetta, annostusta ja vasta-aiheita.

Kahden toteutetun riskinminimointitoimen tehoa koskeneen lääkkeidenkäyttötutkimuksen tulokset saatiin 5. heinäkuuta 2017 ja 9. lokakuuta 2017. Tulokset sisältävät lääkkeidenkäyttötiedot 11:ssä

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_solutions/human\\_referral\\_prac\\_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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

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

EU:n jäsenvaltiossa. Tiedot aiheuttavat vakavaa huolta, sillä ne osoittivat, että HES-infusioliuoksia käytetään vasta-aiheisissa potilasryhmissä eli kriittisesti sairailta potilailla tai sepsispotilailla<sup>3,4,5</sup>. Koska on luotettavaa näyttöä siitä, että HES-infusioliuokset aiheuttavat vakavan haitan riskin kriittisesti sairailta potilailla ja myös sepsispotilailla, Ruotsi aloitti näiden ja edellä mainittujen uusien tietojen perusteella 17. lokakuuta 2017 kiireellisen EU-menettelyn direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan perusteella. Vakavan kansanterveydellisen haitan vuoksi Ruotsi harkitsi edellä mainittujen lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista ja pyysi siksi, että asia tutkittaisiin kiireellisesti EU:n tasolla. Ruotsi pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan näiden huolenaiheiden vaikutusta HES-infusioliuosten riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö näiden valmisteiden myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa tai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

PRAC huomioi arvioinnissaan kaikki todisteet, mukaan lukien aiempien arviointimenettelyjen jälkeen saadut uudet tiedot, lääkkeidenkäyttötutkimusten tulokset, kliiniset tutkimukset, kliinisten tutkimusten meta-analyysit, markkinoille tulon jälkeiset tiedot, EudraVigilance-tietokannan tiedot, kirjallisuuskatsauksen, myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti ja suullisesti antamat selvitykset, sidosryhmien toimittamat tiedot, asiantuntijoiden ad hoc -kokouksessaan esittämät kannat sekä aiemmissä arviointimenettelyissä luonnehditut hyödyt ja riskit.

PRAC otti huomioon myös yksittäisten jäsentensä kannat HES-infusioliuosten riski-hyötysuhteesta ja näiden valmisteiden käytöstä kansallisella tasolla. Heidän kantansa perustuvat PRAC:n jäsenten säännöllisiin arviointiprosesseihin ja valmisteluihin. Nämä kannat, kaikki oleelliset tiedot ja kantojen täydellisen ymmärtämisen kannalta olennaiset tiedot on jaettu kaikille osapuolille tai saatettu muuten niiden saataville menettelyn aikana.

PRAC katsoi, että tehosta ei ole saatu uutta merkittävää tietoa, joka liittyy hyväksytyyn käyttöaiheeseen. Tätä käyttöaihetta koskeva näyttö perustuu lähinnä tutkimuksiin, joissa otannan koko ja seurannan kesto olivat rajalliset. Lisäksi on todettava, että vaikka valmisteen hyöty veritilavuuden ylläpitämisessä on osoitettu ja vaikka lyhytaikaisille hemodynaamisille vaikutuksille on hieman tukea, on edelleen epävarmaa, missä määrin tästä on oleellista hyötyä potilaalle. Siksi hyödyt hyväksytyssä käyttöaiheessa ovat edelleen vaatimattomat.

Näiden valmisteiden turvallisuustietojen osalta PRAC arvioi kaikki edellisen menettelyn jälkeen saadut todisteet ja katsoi niiden vahvistavan aiempia päätelmiä siitä, että HES-infusioliuosten käyttöön liittyy suurentunut kuolleisuuden ja munuaisvaurion riski kriittisesti sairailta potilailla ja sepsispotilailla ja että käytettävissä olevat tiedot ja myöhemmin toimitetut kliiniset tiedot eivät muuta osoitettua riskiä näissä potilasryhmissä.

Hypovolemian hoidon tarkoituksena on estää munuaisvauriot ja potilaan kuolema korvaamalla menetetty veritilavuus, jotta kudospesuus ja happeutumisen palautuvat. Hypovolemian asteen sekä munuaisvaurion ja kuoleman riskin välillä on suora yhteys. Vakava hypovolemia vaatii suuremman annoksen HES-infusioliuosta, ja siihen liittyy myös suurempi munuaisvaurion ja kuoleman riski. Siksi HES-infusioliuoksen käyttöaiheen, HES-infusioliuoksen tarvittavan annoksen sekä munuaisvaurion ja kuoleman riskin välillä on odotettavissa suora korrelaatio. On myös huomattava, että HES-infusioliuoksen (ja yleensä hypovolemian hoidon) viimesijainen hyöty on kuolleisuuden ja munuaisvaurioiden vähentäminen. Tämän arvioinnin ensisijaiset turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet ovat lisääntynyt kuolleisuus ja suurentunut munuaisvaurioiden esiintymistiheys eli odotetun hyödyn vastakohtat.

Muiden turvallisuuteen liittyvien tietojen lisäksi PRAC arvioi tulokset kahdesta erillisestä lääkkeidenkäyttötutkimuksesta, joissa arvioitiin vuoden 2013 menettelyn seurauksena toteutettujen riskinminimointitoimien tehoa. PRAC katsoi, että mahdollisesta virheellisestä luokituksesta ja siihen liittyvistä rajoituksista huolimatta nämä tutkimukset edustavat kliinistä käyttöä Euroopan unionissa ja

että tutkimusten keskeiset tiedot ovat luotettavia. Tulokset viittasivat siihen, että käyttöä koskevia rajoituksia ei noudateta riittävästi. Tarkistettujen valmistetietojen noudattamatta jättäminen oli yleistä, ja PRAC oli erityisen huolissaan siitä, että HES-infusioliuoksille altistuneista potilaista noin 9 prosenttia oli kriittisesti sairaita, noin 5–8 prosentilla oli munuaisten vajaatoiminta ja noin 3–4 prosentilla oli sepsis.

Koska HES-infusioliuoksille on EU:ssa altistunut arviolta 1,5–2 miljoonaa potilasta vuosittain vuoden 2014 jälkeen ja koska kahden lääkkeidenkäyttötutkimuksen perusteella näitä valmisteita käytetään yleisesti sepsispotilailla, valmisteiden käytön jatkaminen arvioidulla määrällä potilaita, joille on osoitettu koituvan vakavaa haittaa, aiheuttaa merkittävää kansanterveydellistä huolta sekä mahdollisesti lisääntyttä kuolleisuutta.

PRAC tarkasteli muita riskinminimointitoimia, joilla pyritään minimoimaan riittävästi kyseisten potilaiden altistuminen, kuten valmistetietojen muutoksia, terveydenhuollon ammattilaisille suoraan lähetettyjä kirjeitä, koulutusmateriaaleja, varoituksia tuotteiden ensisijaisessa pakkauksessa sekä lääkekorttien, reseptien ja tarkistuslistojen allekirjoittamista. Olemassa olevan näytön perusteella ohjeita ei jätetä noudattamatta pelkästään siksi, että lääkkeen määrääjät eivät olisi tietoisia rajoituksista, vaan käyttöpäätös tehdään joissakin tapauksissa harkitusti niistä huolimatta, joten tiedotuksen ja koulutuksen lisääminen ei todennäköisesti pienentäisi tunnistettuja riskejä riittävän tehokkaasti. Lisäksi lääkekorttien tai tarkistuslistojen käyttö ei välttämättä ole käytännöllistä hätätilanteissa. Ehdotettujen käyttöaiheiden ja vasta-aiheiden muutosten ei katsottu vaikuttavan riittävästi määräyskäytäntöihin. Lisäksi PRAC totesi nykyisen kliinisen kokemuksen viittaavan siihen, että on vaikeaa erotella potilasryhmiä, joissa esiintyy satunnaistettujen kliinisten tutkimusten mukaan vakavia haittoja, potilasryhmiä, jotka vastaavat hyväksytyä käyttöaihetta. Hyväksytyin käyttöaiheen mukaiset potilaat saattavat joutua kriittiseen tilaan tai saada sepsiksen pian HES-infusioliuoksen antamisen jälkeen. Tällaisia potilaita on mahdotonta tunnistaa etukäteen. Tämä vaikeuttaa tehokasta riskien minimointia kyseisillä potilailla.

PRAC katsoi, että mitään riskin minimoinnin lisätoimia, joilla voitaisiin varmistaa HES-infusioliuosten turvallinen ja tehokas käyttö, ei voida tehokkaasti toteuttaa kohtuullisessa ajassa, jolloin merkittävä määrä suuren riskin potilaita altistuisi valmisteille edelleen.

PRAC kuuli myös ad hoc -asiantuntijaryhmää ja arvioi huolellisesti sen näkemykset, jotka esitettiin 18. joulukuuta 2017 pidetyssä kokouksessa. PRAC otti huomioon kokoukseen osallistuneiden asiantuntijoiden enemmistön kannan siitä, että HES-liuosta käytetään käytännön hoitotyössä. PRAC huomioi myös yhden asiantuntijan näkemyksen, joka perustui kliiniseen kokemukseen tapausten hoidosta yhdessä EU:n jäsenvaltiossa, jossa HES-liuosta käytetään vain vähän ja jossa lääketieteellistä tarvetta ei ole ilmaistu.

Tämä viittaa terveydenhuollon ammattilaisten pitkäaikaisiin ristiriitaisiin käytäntöihin ja vastaa nykyisessä arvioinnissa saatuja sidosryhmävastauksia.

Huomioituaan asiantuntijoiden poikkeavat käsitykset joistakin tärkeistä seikoista, PRAC:n jäsenten kannan näiden valmisteiden kliinisen käytön kansallisesta tilanteesta ja sidosryhmien toimittamat vastaukset PRAC ei katsonut, että näiden valmisteiden kliininen hyöty olisi suurempi kuin kuolleisuuden ja munuaisvaurioiden riski niillä potilailla, joilla on kriittinen sairaus tai sepsis ja jotka edelleen altistuvat HES-infusioliuoksille.

Koska turvallisuuteen liittyvät kysymykset ovat vakavia ja potilaiden altistumisella näille riskeille voi tehokkaiden riskinminimointitoimien puuttuessa olla merkittäviä kansanterveydellisiä vaikutuksia, kuten lisääntyttä kuolleisuutta, PRAC katsoi, että hydroksietyylitärkkelystä sisältävien infusioliuosten riski-hyötysuhde ei enää ole suotuisa, ja suositteli myyntilupien peruuttamista.

PRAC totesi, että aiempien menettelyjen jälkeen määrätyt kliiniset tutkimukset (TETHYS ja PHOENICS), jotka koskevat tehoa ja turvallisuutta vammojen ja elektiivisten leikkausten yhteydessä, ovat meneillään kohdepotilasryhmässä, jolle valmiste on tarkoitettu.

Arvioituaan PRAC:n suositusten<sup>6</sup> tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) hyväksyi 24. tammikuuta 2018 PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suositusten perusteet enemmistöpäätöksellä. Lausunto toimitettiin jälkepäin Euroopan komissiolle, jäsenvaltioille, Islannille ja Norjalle sekä edellä mainittujen valmisteiden myyntiluvan haltijoille liitteineen ja lisäyksineen.

### **PRAC:n suositusten tarkistaminen**

Päätöksentekomenettelyn aikana muutamat EU:n jäsenvaltiot esittivät ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean kokouksessa uusia teknisluonteisia kysymyksiä, joita ei ollut niiden mielestä käsitelty riittävästi PRAC:n suosituksessa tai CMDh:n lausunnossa. Tämän vuoksi Euroopan komissio siirsi PRAC:n suositusten ja CMDh:n lausunnon takaisin virastolle, jotta se arvioisi, onko sellaista lääketieteellisen hoidon tarvetta, joka syntyisi tässä menettelyssä olevien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamisen seurauksena, ja pohtisi riskin minimoimiseen tähtäävien lisätoimien toteutuskelpoisuutta ja todennäköistä tehokkuutta.

PRAC käsittelee edellä mainittua kahta asiaa toukokuun kokouksessaan ja otti huomioon jäsenvaltioiden toimittamat tiedot.

PRAC on arvioinut kaikki esitetyt seikat, jotka liittyvät siihen, miten HES-infuusioliuosten myyntilupien peruuttaminen vaikuttaa lääketieteellisen hoidon tarpeen täyttymättä jäämiseen kansallisella tasolla, myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat ja suullisissa selvityksissä antamat tiedot sekä jäsenvaltioiden vastaukset ja muiden sidosryhmien näkemykset.

HES-infuusioliuosten myyntilupien peruuttamisen vaikutuksesta 15 EU:n jäsenvaltiota ja Norja katsoivat, ettei lääketieteellisen hoidon tarve jää täyttymättä, jos HES-infuusioliuosten myyntiluvat peruutetaan.

PRAC arvioi perusteellisesti kaikki tiedot, jotka oli toimitettu lääketieteellisen hoidon tarpeen mahdollisesta täyttymättä jäämisestä kansallisella tasolla, jos HES-infuusioliuosten myyntiluvat peruutetaan. Kahdeksan EU:n jäsenvaltiota on ilmoittanut, että HES-infuusioliuosten myyntilupien peruuttaminen vaikuttaisi niiden kansalliseen kliiniseen käytäntöön, koska HES-infuusioliuokset täyttävät lääketieteellisen tarpeen tällä hetkellä niiden alueella. PRAC katsoi, että joidenkin jäsenvaltioiden esittämistä perusteluista huolimatta mahdollista lääketieteellisen tarpeen täyttymättä jäämistä ei ole vahvistettu. Useimmissa perusteluissa viitataan HES-infuusioliuosten käyttöön myyntiluvan ehtojen vastaisesti tai väitettyihin hyötyihin, jotka eivät ole kliinisesti merkittäviä tai joiden tueksi ei ole esitetty yksityiskohtaista tietoa.

PRAC totesi, että näiden valmisteiden väitetty kliininen hyöty ei ylitä kuolleisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä niillä potilailla, jotka ovat kriittisesti sairaita tai joilla on sepsis ja jotka edelleen altistuvat HES-infuusioliuoksille.

PRAC on myös arvioinut riskinminimointitoimien toteutuskelpoisuutta ja todennäköistä tehokkuutta.

PRAC arvioi muita riskinminimointitoimia, joilla tätä altistumista mahdollisesti voitaisiin minimoida riittävästi. Tällaisia toimia ovat esimerkiksi lääkkeen saatavuuden/jakelun rajaaminen sairaaloihin ja lääkäreille, valmistetietojen muutokset, suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje, koulutusmateriaalit, joita jaettaisiin yhteistyössä joidenkin tieteellisten yhdistysten kanssa, valmisteiden ensisijaiseen pakkaukseen lisättävät varoitukset, lääkekortti ja seurantakysely. Saatavilla

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

olevan näytön perusteella ohjeita ei kuitenkaan jätetä noudattamatta pelkästään siksi, että lääkkeen määrääjät eivät olisi tietoisia rajoituksista, vaan käyttö päätös tehdään harkitusti niistä huolimatta, joten tiedotuksen ja koulutuksen lisääminen ei todennäköisesti pienentäisi tunnistettuja riskejä riittävän tehokkaasti. Jakelun rajoittaminen akkreditoituille sairaaloille tai lääkäreille olisi omiaan herättämään vakavaa huolta toteutuskelpoisuudesta, eikä se luultavasti olisi tehokasta, kun otetaan huomioon HES-infuusioliuosten jakelun ja käytön erityisyys. Ennen lääkkeen antamista täytettävä lääkekortti ei välttämättä ole käytännöllinen hätätilanteissa. Lääkkeen antamisen jälkeen täytettävä seurantakysely ei taas olisi tehokas riskin minimoimisessa. Käyttöaiheiden ja vasta-aiheiden muuttamista koskevien ehdotusten ei katsottu vaikuttavan riittävästi määräämiskäyttämiseen, eikä asianmukainen tieteellinen näyttö puoltanut muutoksia.

Sellaisia riskinminimointitoimia tai toimien yhdistelmiä ei siis ole löydetty, jotka olisivat tarpeeksi tehokkaita tai jotka voitaisiin toteuttaa kohtuullisessa ajassa samalla, kun merkittävä määrä potilaita, joilla on suuri vakavan haitan riski, altistuisivat lääkkeelle edelleen.

Edellä esitettyjen tietojen perusteella PRAC vahvisti toukokuun 2018 täysistunnonssa aikaisemmat tieteelliset päätelmänsä siitä, että HES-infuusioliuosten hyöty-riskisuhde on kielteinen, ja suositteli näiden lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

### **PRAC:n suosituksen tarkistettut perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) tarkasteli hydroksietyyliitarkkelystä (HES) sisältäviä infuusioliuoksia (ks. liite I) direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisessa menettelyssä.
- PRAC tarkasteli kaikkia uusia käytettävissä olevia tietoja, joita ovat esimerkiksi lääkkeidenkäyttötutkimusten tulokset, kliiniset tutkimukset, kliinisten tutkimusten meta-analyysit, markkinoille tulon jälkeiset tiedot, EudraVigilance-tietokannan tiedot, kirjallisuuskatsaus, myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti ja suullisesti antamat selvitykset, sidosryhmien toimittamat tiedot ja asiantuntijoiden ad hoc -kokouksessaan esittämät näkemykset. Lisäksi PRAC arvioi jäsenvaltioilta saamansa vastaukset, jotka liittyivät mahdolliseen lääketieteellisen tarpeen täyttymättä jäämiseen, ja ehdotukset riskin minimointiin tähtääviksi lisätoimiksi.
- PRAC katsoi, että tehosta ei ole saatu uutta merkittävää tietoa, joka liittyy hyväksytyyn käyttöaiheeseen. Tätä käyttöaihetta koskeva näyttö perustuu lähinnä tutkimuksiin, joissa otannon koko ja seurannan kesto olivat rajalliset. Lisäksi on todettava, että vaikka valmisteen hyöty veritilavuuden ylläpitämisessä on osoitettu ja vaikka lyhytaikaisille hemodynaamisille vaikutuksille on hieman tukea, on edelleen epävarmaa, missä määrin tästä on oleellista hyötyä potilaalle. Siksi hyödyt hyväksytyssä käyttöaiheessä ovat edelleen vaatimattomat.
- PRAC tarkasteli kahta erillistä lääkkeidenkäyttötutkimusta, joissa arvioitiin vuoden 2013 menettelyn seurauksena toteutettujen riskinminimointitoimien tehoa, ja katsoi, että mahdollisesta virheellisestä luokituksesta ja siihen liittyvistä rajoituksista huolimatta nämä tutkimukset edustavat kliinistä käyttöä Euroopan unionissa ja että tutkimusten keskeiset tiedot ovat luotettavia. Tulokset viittasivat siihen, että käyttöä koskevia rajoituksia ei noudateta. Tarkistettujen valmistetietojen noudattamatta jättäminen oli yleistä, ja PRAC oli erityisen huolissaan siitä, että HES-infuusioliuoksille altistuneista potilaista noin 9 prosenttia oli

kriittisesti sairaita, noin 5–8 prosentilla oli munuaisten vajaatoiminta ja noin 3–4 prosentilla oli sepsis.

- PRAC katsoi aiemmissa direktiivin 2001/83/EY 31 ja 107 i artiklan mukaisissa menettelyissä, että HES-infusioliuoksiin liittyy suurentunut kuolleisuuden ja munuaisvaurioiden riski, kun potilaalla on sepsis tai kriittinen sairaus. PRAC vahvisti, että käytettävissä olevat tiedot ja myöhemmin toimitetut kliiniset tiedot eivät muuta HES-infusioliuosten käyttöön liittyvää suurentuneen kuolleisuuden ja munuaisvaurioiden riskiä, joka on todettu näillä potilailla. Uudet tiedot eivät muuta vuoden 2013 arvioinnin päätelmiä siitä, että HES-infusioliuosten hyödyt eivät ole suuremmat kuin vakavat riskit potilailla, joilla on sepsis tai kriittinen sairaus.
- PRAC totesi myös, että noin 1,5–2 miljoonan potilaan arvioidaan altistuneen HES-infusioliuoksille vuosittain EU:ssa vuoden 2014 jälkeen. Tämän altistuksen ja kahden lääkkeidenkäyttötutkimuksen tulosten perusteella PRAC totesi, että arvioitu käyttömäärä potilasryhmissä, joille valmisteen on osoitettu aiheuttavan vakavaa haittaa, herättää merkittäviä kansanterveydellisiä huolenaiheita, kuten mahdollisesti lisääntynyt kuolleisuus.
- PRAC katsoi myös nykyisen kliinisen kokemuksen viittaavan siihen, että on vaikeaa erotella potilasryhmiä, joissa esiintyy satunnaistettujen kliinisten tutkimusten mukaan vakavia haittoja, niistä potilasryhmistä, joita hyväksytty käyttöaihe koskee. Hyväksytyn käyttöaiheen mukaiset potilaat saattavat joutua kriittiseen tilaan tai saada sepsiksen pian HES-infusioliuoksen antamisen jälkeen. Tällaisia potilaita on mahdotonta tunnistaa etukäteen. Tämä vaikeuttaa tehokasta riskien minimointia kyseisillä potilailla.
- Lisäksi PRAC tarkasteli näiden riskien mahdollisia minimoinnin lisätoimia, kuten valmistetietojen muutoksia, terveydenhuollon ammattilaisille suoraan lähetettyjä tiedotteita, koulutusmateriaaleja, varoituksia tuotteiden ensisijaisessa pakkauksessa, lääkekorttien, reseptien ja tarkistuslistojen allekirjoittamista sekä lääkkeen saatavuuden ja jakelun rajoittamista akkreditoituille sairaaloille/lääkäreille. Koska ohjeiden noudattamatta jättäminen ei kuitenkaan käytettävissä olevien todisteiden mukaan johdu pelkästään siitä, että lääkkeen määrääjät eivät olisi tietoisia rajoituksista, tiedotuksen ja koulutuksen lisääminen ei todennäköisesti pienentäisi tunnistettuja riskejä riittävän tehokkaasti. Lääkekorttien tai tarkistuslistojen käyttö ei myöskään välttämättä ole käytännöllistä hätätilanteissa, ja rajatun saatavuus-/jakeluohjelman käyttöönotto ei todennäköisesti ole käytännöllistä eikä riittävän tehokasta EU:n jäsenvaltioissa, kun otetaan huomioon HES-infusioliuosten jakelun ja käytön erityisyys ja jotkin kansalliset rajoitteet. PRAC totesi, että ei ole voitu määrittää minkäänlaisia riskin minimoinnin lisätoimia tai niiden yhdistelmiä, joilla HES-infusioliuosten turvallinen ja tehokas käyttö voitaisiin varmistaa riittävästi.

Siksi PRAC katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla HES-infusioliuosten käyttöön liittyvät riskit ovat suuremmat kuin sen hyödyt, joten HES-infusioliuosten riski-hyötysuhde ei enää ole suotuista.

Näin ollen PRAC suosittelee, että kaikkien liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan väliaikaisesti.

Myyntiluvan peruutuksen kumoaminen edellyttää, että myyntiluvan haltijat toimittavat luotettavaa ja vakuuttavaa näyttöä myönteisestä hyöty-riskisuhteesta selkeästi määritetyssä potilasryhmässä ja esittävät käytännöllisiä ja tehokkaita toimia, joilla voidaan minimoida potilaiden altistuminen vakaville riskeille.

## **Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) CMDh:n tarkistettu kanta**

Arvioituaan PRAC:n tarkistetun suosituksen<sup>7</sup> tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) ei hyväksy PRAC:n yleisiä johtopäätöksiä ja suosituksen perusteita.

### ***Yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä perusteista, jotka koskevat PRAC:n suosituksen liittyviä eroja***

CMDh otti huomioon PRAC:n toukokuun täysistunnossaan antaman tarkistetun suosituksen, jonka mukaan infuusioliuosten myyntiluvat tulisi peruuttaa väliaikaisesti. Lisäksi CMDh otti huomioon vastaukset Euroopan komission esittämiin kysymyksiin ja muut PRAC:n keräämät tiedot sekä myyntiluvan haltijan 28. toukokuuta 2018 ja 25. kesäkuuta 2018 suullisissa selvityksissä antamat tiedot.

- ***HES-infuusioliuosten myyntiluvan mahdollisen peruuttamisen vaikutus kliiniseen käytäntöön***

HES-infuusioliuosten hyöty veritilavuuden ylläpitämisessä on osoitettu ja lyhytaikaisille hemodynaamisille vaikutuksille on hieman tukea, mutta silti on edelleen epävarmaa, missä määrin tästä on oleellista hyötyä potilaalle.

Suotuisa hyöty-riskisuhde on vahvistettu elektiivisillä leikkauspotilailla ja traumapotilailla. Vuoden 2013 lausuntomenettelyn seurauksena myyntiluvan haltijat veloitettiin tekemään myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia kyseisessä kliinisessä asetelmassa, mikä on ehtona myyntiluvan haltijoiden HES-infuusioliuosten myyntilupien myöntämiselle. Näissä tutkimuksissa sekä meneillään olevissa vapaaehtoisissa kliinisissä tutkimuksissa (esimerkiksi FLASH-tutkimus) luonnehdittaisiin tehokkuutta ja turvallisuusprofiilia tarkemmin elektiivisillä leikkauspotilailla ja traumapotilailla. CMDh korosti, että on tärkeää saada merkityksellisiä tuloksia näistä tutkimuksista mahdollisimman pian. CMDh otti huomioon PRAC:n päätelmät, joiden mukaan ei ole saatu sellaisia uusia turvallisuustietoja, joiden perusteella HES-infuusioliuosten aikaisemmissa lausuntomenettelyissä tehtyjä päätelmiä turvallisuusprofiilista olisi aiheellista muuttaa.

Lisäksi CMDh totesi, että joissakin aiemmin arvioiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytetyt hoitovalinnat, kuten lääkkeen vahvuus tai annos tai hoidon kesto, saattavat poiketa nykyisestä käytännöstä.

CMDH tarkasteli myös EU:n tieteellisten seurojen näkemysten eroja. Euroopan anestesiologian yhdistys ja jotkin kansalliset tieteelliset seurat katsoivat, että HES-infuusioliuoksilla on merkitystä hypovolemisen sokin hoitovaihtoehtojen kannalta potilailla, joiden tilaa ei saada vakaaksi pelkästään kristalloideilla. Sitä vastoin Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) sekä viisi skandinaavista tieteellistä seuraa kannattivat HES-infuusioliuosten myyntilupien peruuttamista väliaikaisesti.

Nämä näkemykset kuvastavat usein nykyistä kansallista lääketieteellistä käytäntöä ja lääketieteellisessä yhteisössä käytävää keskustelua.

CMDh myönsi, että akuutista verenhukasta johtuvasta hypovolemiasta kärsivän potilaan hoito on monimutkaista ja että näiden potilaiden tilanne on arvioitava tapauskohtaisesti. Lisäksi huomioitiin se, että HES-infuusioliuoksia käytetään hengenvaarallisten sairauksien hoidossa.

CMDh otti huomioon kaikki uudet tiedot, jotka olivat tulleet saataville CMDh:n aiemman lausunnon jälkeen. Erityisesti CMDh pani merkille niiden jäsenvaltioiden kuulemisen tulokset, joissa HES-

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



infuusioliuosten myyntiluvan peruuttaminen väliaikaisesti vaikuttaisi kliiniseen käytäntöön, koska näissä valtioissa HES-liuosten on ilmoitettu olevan asianmukainen hoitovaihtoehto.

CMDh totesi, että kahdeksan EU:n jäsenvaltiota oli ilmoittanut olevansa huolissaan lääketieteellisestä tarpeesta, joka syntyisi, jos HES-infuusioliuosten myyntilupa peruutettaisiin väliaikaisesti. Vaikka on jonkin verran huolta näiden valmisteiden käytöstä sellaisissa kliinisissä tilanteissa, jotka eivät sisälly myyntiluvan ehtoihin, CMDh arvioi myyntiluvan mukaiseen käyttöön liittyvää lääketieteellistä tarvetta koskevat huolenaiheet, ja ne on siksi otettava huomioon, vaikka niiden toteutuminen olisikin harvinaista.

- ***Ehdotukset riskin minimoinnin lisätoimiksi ja lääketurvatoiminta***

CMDh pohti, olisivatko HES-infuusioliuoksiin liittyvien riskien ja varsinkin kriittisesti sairaiden potilaiden ja sepsispotilaiden kuolleisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan kasvaneen riskin lieventämiseen tähtäävät toimet tehokkaita ja toteuttamiskelpoisia, kun otetaan huomioon myyntiluvan haltijoiden ja jäsenvaltioiden toimittamat uudet tiedot. Erityisesti CMDh tarkasteli myyntiluvan haltijoiden toimittamia lisätietoja ehdotetusta valvotun saatavuuden ohjelmasta.

CMDh katsoo, että ehdotetut lisätoimet, jotka on kuvattu jäljempänä, olisivat toteuttamiskelpoisia ja tehokkaita, jotta riskejä voitaisiin minimoida riittävästi lisäämällä terveydenhoitoalan ammattilaisten tietoisuutta niistä ja varmistamalla, että HES-infuusioliuosten saatavuus varataan niille terveydenhoitoalan ammattilaisille, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen näiden lääkkeiden käyttöön.

1. Valmistetietoihin tehtävät muutokset

Lääkkeidenkäyttötutkimusten tulokset osoittivat, että HES-infuusioliuoksille altistuneista potilaista noin 9 prosenttia oli kriittisesti sairaita, noin 5–8 prosentilla oli munuaisten vajaatoiminta ja noin 3–4 prosentilla oli sepsis. Ehdotuksen mukaan "sepsiksen" ja "kriittisesti sairaiden potilaiden" lisäksi uusissa varoituksissa pitäisi nimenomaisesti mainita "munuaisten vajaatoiminta"; tämä korostaisi riskin merkittävyyttä etenkin kriittisesti sairaiden potilaiden kohdalla.

*1) Lisätään seuraava varoitus ulkopakkaukseen ja sisäpakkaukseen: "Ei saa käyttää potilailla, joilla on sepsis tai munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat kriittisesti sairaita. Katso kaikki vasta-aiheet valmisteyhteenvedosta."*

CMDh totesi, etteivät valmisteen määrääjät useinkaan vastaa liuoksen antamisesta, jolloin he eivät myöskään näkisi tätä varoitusta. Tämä toimi on kuitenkin nähtävä osana riskinminimoitintoimien kokonaisuohjelmaa. Näin ollen:

- Tämä varoitus toimii muistutuksena lääkettä annettaessa, mikä on tärkeää hätätilanteessa. Se täydentää muita toimia, kuten terveydenhoitoalan ammattilaisten koulutusta.
- Sen kohteena ovat ne terveydenhoitoalan ammattilaiset, jotka vastaavat lääkevalmisteen antamisesta, sillä heillä on tärkeä tehtävä sen varmistamisessa, että HES-infuusioliuosten asianmukaista käyttöä koskevia ohjeita noudatetaan.
- Myös se, että tämä varoitus näkyy jatkuvasti pakkauksessa, vaikuttaa terveydenhoitoalan ammattilaisten tietoisuuteen pitkällä aikavälillä.
- Viittauksella valmisteyhteenvedon kohtaan 4.3 vältetään heikentämästä muiden vasta-aiheiden tärkeyttä ja varmistetaan, että vasta-aiheita noudatetaan.

Luettavuuden kannalta varoitusta on korostettava voimakkaasti (esimerkiksi käyttämällä isoja kirjaimia, lihavoitua tai värejä). Varoitukselle ja sen ulkoasun yksityiskohdille on tehtävä käyttäjätesti lääkevalmisteiden myyntipäällysmarkkinoille ja pakkausselosteen luettavuutta koskevien ohjeiden "Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use" mukaisesti, kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

## 2) Selvästi näkyvän varoituksen lisääminen valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen alkuun.

Jotta kiinnitetään valmistetietojen lukijoiden huomio edellä kuvatuissa kliinisissä hoitotilanteissa, valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen alkuun on lisättävä varoitus siitä, että HES-infusioliuoksia ei saa antaa potilaille, joilla on sepsis tai munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat kriittisesti sairaita.

### 2. Valvotun saatavuuden ohjelma

Tämän ohjelman tavoitteena on varmistaa, että HES-infusioliuoksia toimitetaan vain sellaisille sairaaloille/hoitolaitoksille, joissa ne terveydenhoitoalan ammattilaiset (jäljempänä "asianomaiset terveydenhoitoalan ammattilaiset"), joiden odotetaan määrävän tai antavan HES-infusioliuoksia, on koulutettu asianmukaisesti näiden liuosten käyttöön riippumatta siitä, missä yksikössä he työskentelevät.

CMDh otti huomioon huolenaiheet, jotka PRAC esitti joistakin HES-infusioliuosten valvotun saatavuuden ohjelman malleista etenkin toteuttamiskelpoisuuden osalta, sillä asianmukaisten määrävien/yksiköiden/sairaaloiden ja niiden tehokkuuden määrittäminen on hankalaa.

CMDh on keskustellut kansallisten toimivaltaisten viranomaisten edustajiensa kanssa terveydenhuoltojärjestelmien kansallisista erityispiirteistä ja katsoi, että ehdotettu valvotun saatavuuden ohjelma on todennäköisesti toteutettavissa seuraavista syistä:

- Vaikka HES-infusioliuoksilla annettavaa hoitoa mahdollisesti tarvitsevia potilaita ei voida rajata vain tiettyihin sairaaloihin tai sairaaloiden yksiköihin, sairaalassa/hoitolaitoksessa on kuitenkin mahdollista määrittää asianomaiset terveydenhoitoalan ammattilaiset, jotka määrävät/antavat HES-infusioliuoksia potilaille.
- Se, että valmisteita käytetään hätätilanteissa, ei estä valvotun saatavuuden ohjelman toteuttamista, koska asianomaisille terveydenhoitoalan ammattilaisille annetaan asianmukainen koulutus. Tällainen koulutus voidaan järjestää ja antaa hyvissä ajoin ennen valmisteiden käyttöä.
- Vaikka jatkuvan koulutuksen järjestäminen on tunnetusti hankalaa, myyntiluvan haltija voi ratkaista siihen liittyvät haasteet keskittämällä koulutuksen järjestämisen ja valvonnan.

Näin ollen CMDh katsoo, että kullakin myyntiluvan haltijalla on velvollisuus toteuttaa valvotun saatavuuden ohjelma ja valvoa sitä seuraavasti:

- Myyntiluvan haltijan on laadittava koulutusmateriaalit niille asianomaisille terveydenhoitoalan ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän/antavan HES-infusioliuoksia, ja sovittava näiden materiaalien tarkasta sisällöstä ja muodosta asiaan kuuluvien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa.
- Myyntiluvan haltijan on annettava asianomaisille terveydenhoitoalan ammattilaisille säännöllisesti koulutusta HES-infusioliuosten asianmukaisesta käytöstä kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa sovittu mukaisesti. Myyntiluvan haltijan on myös varmistettava, että näille terveydenhoitoalan ammattilaisille annetaan
  - valmisteyhteenvedo

- koulutusmateriaalit.
- Myyntiluvan haltijan on järjestettävä sairaaloiden/hoitolaitosten valtuuttaminen ja varmistettava, että kaikki asianomaiset terveydenhoitoalan ammattilaiset, joiden odotetaan määräävän/antavan HES-infuusioliuoksia potilaille, on koulutettu asianmukaisesti. Tähän sisältyvät myös koulutusta ja valtuuttamista koskevat asiakirjatodisteet.
- Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että HES-infuusioliuoksia toimitetaan ainoastaan valtuutetuille sairaaloille/hoitolaitoksille.

Edellä mainittujen koulutusmateriaalien on sisällettävä seuraavat keskeiset seikat:

- HES-infuusioliuosten käyttöön myyntiluvan ehtojen vastaisesti liittyvät riskit,
- muistutus käyttöaiheesta, annoksesta, hoidon kestosta ja vasta-aiheista sekä tarpeesta toimia valmistetietojen mukaisesti,
- uudet riskin minimointiin tähtäävät lisätoimet,
- lääkkeidenkäyttötutkimusten tulokset.

Koulutusmateriaalien tulee perustua vuorovaikutteisiin oppimistyökaluihin, jotta varmistetaan terveydenhoitoalan ammattilaisten aktiivinen osallistuminen.

Koulutusmateriaalit on jaettava kaikille asianomaisille terveydenhoitoalan ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän/antavan HES-infuusioliuoksia potilaille (kuten anestesiologit, tehohoito-osaston lääkärit, sairaanhoitajat jne.).

Tieteellisten seurojen on osallistuttava koulutusmateriaalien laatimiseen ja jakamiseen, jotta niiden levitys terveydenhoitoalan ammattilaisille on optimaalista ja jotta varmistetaan, että nämä ammattilaiset myös noudattavat HES-infuusioliuosten käyttöä koskevia asianmukaisia ehtoja.

Lopullisista koulutusmateriaaleista sekä viestintäkanavia ja jakelua koskevista muodollisuuksista on sovittava kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

CMDh kehotti myös sisällyttämään edellä mainitut koulutustoimet kansallisen tason lääketieteelliseen täydennyskoulutukseen.

Edellä esitetyn perusteella ja ottaen huomioon PRAC:n varaukset toimen odotetusta tehokkuudesta (eli siitä, etteivät valmisteen määrääjät jätä noudattamatta ohjeita ainoastaan tietämättömyyden vuoksi) CMDh katsoi seuraavaa:

- Oletus, että ohjeiden noudattamatta jättäminen ei johdu pelkästään tietämättömyydestä, ei saa riittävästi tukea, eikä se välttämättä edusta merkittävää osaa määrääjäpopulaatiosta.
- Valvotun saatavuuden ohjelma on keskeinen toimi, jolla varmistetaan, että terveydenhoitoalan ammattilaiset noudattavat myyntiluvan ehtoja. Tämä toteutetaan lisäämällä asianomaisten terveydenhoitoalan ammattilaisten tietoisuutta HES-infuusioliuoksiin liittyvistä riskeistä ja varmistamalla, että he ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen, ennen kuin he voivat käyttää HES-infuusioliuoksia. Tieteellisten yhdistysten osallistumisella odotetaan olevan tärkeä merkitys koulutuksen keskeisten viestien välittämisessä. Tämän toimen tehokkuutta on arvioitava yhdessä muiden toimien kanssa.
- Tällä toimella varmistetaan pitkän aikavälin tehokkuus, sillä koulutetuille terveydenhoitoalan ammattilaisille lähetetään muistutuksia ja uusia ammattilaisia koulutetaan.

Koulutuksen/muistutusten tiheydestä on keskusteltava kansallisella tasolla, ja kunkin kansallisen terveydenhuoltojärjestelmän erityispiirteet on otettava huomioon.

- HES-infuusioliuosten käyttöön myyntiluvan ehtojen vastaisesti liittyvien riskien vakavuuden kannalta CMDh katsoi, että tämä toimi on oikeasuhteinen.

CMDh siis katsoo, että valvotun saatavuuden ohjelma on toteutuskelpoinen ja todennäköisesti tehokas riskin minimoimisessa yhdessä muiden riskinminimointitoimien kanssa.

Valvotun saatavuuden ohjelma on kuvattava riskinhallintasuunnitelmassa, joka on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille arvioitavaksi kolmen kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

Valvotun saatavuuden ohjelman yksityiskohdista, sen toteutuksen muodollisuuksista ja lopullisista koulutusmateriaaleista sekä viestintäkanavaa ja jakelua koskevista muodollisuuksista on sovittava kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

Arvioituaan kansallisten järjestelmien erityispiirteet ja tarpeen sopia kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa valvotun saatavuuden ohjelman toteutuksen yksityiskohdista ja kaikkien HES-valmisteita oletettavasti käyttävien terveydenhuoltoalan ammattilaisten asianmukaisen koulutuksen järjestämiseen sekä sairaaloiden/hoitolaitosten valtuuttamiseen tarvittavan ajan CMDh katsoi, että valvotun saatavuuden ohjelma pitäisi panna täytäntöön viimeistään yhdeksän kuukauden kuluttua komission päätöksestä.

### 3. Viestintätoimet

CMDh tietää, että käyttöaiheen ja vasta-aiheiden noudattamista on parannettava, ja katsoo, että kohdennettu tiedottaminen suoraan terveydenhuoltoalan ammattilaisille lähetettävän kirjeen avulla olisi tehokas tapa saavuttaa tämä tavoite.

CMDh otti huomioon lääkkeidenkäyttötutkimusten tulokset, joiden mukaan joitakin keskeisiä käyttörajoituksia noudatettiin vuoden 2013 lausuntomenettelyjen jälkeen (ts. päivittäinen enimmäisannos ja hoidon kesto). Lisäksi HES-infuusioliuosten käytön todettiin vähentyneen merkittävästi useimmissa EU:n jäsenvaltioissa. Tämän mukaan aiemmat tiedotustoimet ovat olleet jossain määrin tehokkaita, vaikkakaan eivät riittäviä ohjeiden täydellisen noudattamisen varmistamiseksi. Siksi katsotaan, että suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje, joka sisältäisi kohdennetumpia viestejä ja jonka jakeluun tieteelliset yhdistykset osallistuisivat, todennäköisesti lisäisi tämän toimen tehokkuutta.

CMDh otti huomioon myös PRAC:n huolenaiheen siitä, ettei ohjeiden noudattamatta jättäminen johtuisi pelkästään siitä, etteivät määrääjät tiedä HES-infuusioliuoksia koskevista rajoituksista. CMDh kuitenkin katsoi, ettei tämän oletuksen tueksi ole riittävästi näyttöä, eikä se välttämättä edusta merkittävää osaa määrääjistä, ja että tieteellisillä seuroilla on joka tapauksessa tärkeä tehtävä suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen sisältämien viestien kanavoinnissa.

Näin ollen CMDh hyväksyi suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen, jossa terveydenhuoltoalan ammattilaisille tiedotetaan lääkkeidenkäyttötutkimusten tuloksista, myyntiluvan ehtoista ja riskeistä, jotka liittyvät HES-infuusioliuosten käyttöön näiden ehtojen vastaisesti, sekä uusista riskin minimointiin tähtäävistä lisätoimista. CMDh hyväksyi myös tämän kirjeen jakelua koskevan viestintäsuunnitelman.

CMDh:n päätelmä on siis se, että edellä kuvatut riskinminimointitoimet olisivat toteutuskelpoisia ja tehokkaita. Lisäksi niillä on synergiavaikutus, koska niillä tavoitetaan tietyt terveydenhoitoalan ammattilaiset kaikissa HES-infuusioliuosten määräämisen ja antamisen vaiheissa.

#### 4. Lääkkeidenkäyttötutkimus

CMDh katsoo myös, että myyntiluvan haltijoiden on toteutettava lääkkeidenkäyttötutkimus, jotta voidaan arvioida uusien suositeltujen toimien tehokkuutta. Tämän tutkimuksen toteuttaminen on HES-infuusioliuosten myyntilupien ehto.

Lääkkeidenkäyttötutkimuksen suunnitelmassa, joka myyntiluvan haltijoiden tulee toimittaa, on oltava selvät tavoitteet, ja siinä on keskityttävä lääkkeen määräämistä koskeviin päätöksiin ja etenkin käyttöaiheiden ja vasta-aiheiden noudattamiseen. Suunnitelmissa on myös oltava edustava otos EU:n jäsenvaltioista. Niissä on oltava myös asianmukainen kuvaus kansallisista tilanteista sen takaamiseksi, että tulokset voidaan analysoida ja ekstrapoloida kunnolla ja että mahdolliset muutokset ovat perusteltuja (esimerkiksi turvallisuutta koskevien tiedotteiden jakelun onnistuminen/epäonnistuminen, valvotun saatavuuden ohjelman noudattaminen, laadullinen palaute määrääjiltä jne.). Myyntiluvan haltijan on otettava tutkimussuunnitelmassa huomioon myös aikaisemmasta lääkkeidenkäyttötutkimuksesta saadut kokemukset. Suunnitelman on sisällettävä myös analyysi lähtötilanteen ensisijaisista tuloksista. Ensisijaisten tulosten tulisi olla yhteisiä kaikille tutkituille EU:n jäsenvaltioille.

Lääkkeidenkäyttötutkimuksen suunnitelma on toimitettava PRAC:lle arvioitavaksi kolmen kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

Meneillään olevan lääkkeidenkäyttötutkimuksen etenemisestä on ilmoitettava tulevassa määräaikaissä turvallisuuksatsauksessa. Lääkkeidenkäyttötutkimuksen lopullinen raportti on toimitettava 24 kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

#### **Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksiin liittyviin eroihin**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- CMDh otti huomioon PRAC:n tarkistetun suosituksen sekä kaikki myyntiluvan haltijoiden ja jäsenvaltioiden toimittamat uudet tiedot, jotka ovat tulleet saataville CMDh:n edellisen, tammikuussa 2018 antaman lausunnon jälkeen, mahdollisesta lääketieteellisestä tarpeesta sekä riskin minimointiin tähtävien lisätoimien toteutuskelpoisuudesta ja todennäköisestä tehokkuudesta.
- Erityisesti CMDh pani merkille niiden jäsenvaltioiden kuulemisen tulokset, joissa HES-infuusioliuosten myyntiluvan peruuttaminen väliaikaisesti vaikuttaisi kliiniseen käytäntöön, sekä näiden EU:n jäsenvaltioiden esittämät huolenaiheet mahdollisesta lääketieteellisestä tarpeesta.
- CMDh arvioi jäsenvaltioiden edustajiensa kautta myös joidenkin sellaisten riskin minimointiin tähtävien lisätoimien toteutettavuutta kansallisella tasolla, mitä PRAC oli pitänyt kyseenalaisena. Sen näkemyksen perusteella, joka CMDh:lla on kansallisista terveydenhuoltojärjestelmistä, se päätti, että seuraavat riskien minimointiin tähtävät lisätoimet ovat toteuttamiskelpoisia ja todennäköisesti tehokkaita HES-infuusioliuosten käyttämiseen vasta-aiheisissa potilasryhmissä liittyvien riskien minimoinnissa: korostetun varoituksen lisääminen valmisteyhteenvetoon, pakkauselosteeseen sekä sisä- ja

ulkopakkaukseen, kohdennetun suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen jakelu sekä valvotun saatavuuden ohjelman toteuttaminen.

- Lisäksi CMDh katsoi, että näiden riskien minimointiin tähtäävien lisätoimien tehokkuutta on arvioitava tekemällä lääkkeidenkäyttötutkimus.

CMDh:n kanta on, että HES-infuusioliuosten hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja myyntiluvan ehtoihin tehdään sovitut muutokset. CMDh päätti myös, että vuotuisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen sykliä ei tarvitse muuttaa. Näiden valmisteiden hyöty-riskisuhdetta ja kaikkien uusien tietojen vaikutusta on arvioitava säännöllisesti.

Näin ollen CMDh suosittelee, että HES-infuusioliuosten myyntilupien ehtoja muutetaan.