

## **II. melléklet**

**Tudományos következtetések és a PRAC ajánlástól való eltérések  
tudományos indoklásának CMDh általi részletes magyarázata**

## Tudományos következtetések

A szeptikus vagy kritikus állapotú betegeknek adott hidroxil-etil-keményítő (HES) oldatos infúziókkal összefüggő vesekárosodás és mortalitás kockázatának áttekintését követően a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) 2013-ban kockázatminimalizáló tevékenységeket javasolt, úgymint a gyógyszerek felhasználásának korlátozását. A PRAC gyógyszerhasználati esettanulmány elvégzését is javasolta a kockázatminimalizáló tevékenységek hatékonyságának értékelése céljából.

Az érintett forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai (MAH-ok) által 2017-ben benyújtott két gyógyszerhasználati esettanulmány eredményei azt igazolták, hogy a jelenleg javasolt korlátozásokat nem tartják be megfelelően.

2017. október 17-én Svédország sürgős uniós eljárást kezdeményezett a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg az előírások fent említett be nem tartásának hatását a hidroxil-etil-keményítő (HES) oldatos infúziók előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e.

2018. január 11-én a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

### A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A hidroxil-etil-keményítő (HES) oldatos infúziók különböző molekulásúlyú (döntően 130kDa; 200kDa) és helyettesítési arányú (a hidroxil-etil csoportok száma glükózmolekulánként) keményítőt tartalmaznak. A HES oldatos infúziók alkalmazása világszerte jóváhagyott különböző betegségekkel összefüggő hypovolaemia kezelésére.

2012-ben és 2013-ban a PRAC áttekintette, a hypovolaemia kezelésére és megelőzésére alkalmazott HES oldatos infúziók előnyeit és kockázatait a 31.<sup>1</sup> és 107i.<sup>2</sup> cikk betérjesztési eljárása során. Ezen áttekintés a nagy randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján volt szükséges<sup>3,4,5</sup> melyek a szeptikus betegek mortalitásának és a kritikus betegek dialízist igénylő vesekárosodásának megnövekedett kockázatát mutatták HES oldatos infúzióval történő kezelést követően.

Az áttekintés eredményeként a PRAC azt javasolta, hogy a HES oldatos infúziók alkalmazása csak az akut vérvesztés miatt bekövetkezett hypovolaemia kezelésére korlátozódjon, abban az esetben, ha a krisztalloidok önmagukban nem tekinthetők elegendőnek. A PRAC ellenjavallta a HES oldatos infúziók alkalmazását szeptikus és kritikus állapotú betegeknek is. Továbbá a PRAC ezen gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének feltételeként, további vizsgálatok elvégzését kérte ezen gyógyszerek elektív műtétek során és traumás betegeknek történő alkalmazására vonatkozóan. A PRAC a gyógyszerhasználat vizsgálatát is kérte a kockázatminimalizáló tevékenységek hatékonyságának értékelése céljából. A gyógyszerhasználati esettanulmányok (DUS) során arra fektették a hangsúlyt, hogy értékeljék a kísérőiratokban szereplő alkalmazási korlátozások betartását, beleértve a HES oldatos infúziók indikációját, adagolását és ellenjavallatát.

<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

2017. július 5-én és 2017. október 9-én elérhetővé váltak a végrehajtott kockázatminimalizáló tevékenységek hatékonyságára vonatkozó két DUS eredményei. Ezek magukba foglalják 11 EU-tagállam gyógyszerhasználati adatait. Ezen adatok súlyos aggályokat vetnek fel, mivel azt mutatták, hogy a HES oldatos infúziókat olyan betegnél alkalmazzák, akiknél ellenjavallt, mint például azoknál, akik kritikus állapotúak, vagy szeptikusak<sup>3,4,5</sup>. A HES oldatos infúziók kritikus állapotú betegeknel történő alkalmazásával együtt járó súlyos káros hatás jól megalapozott kockázatának fényében, a fent említett új, rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve Svédország 2017. október 17-én sürgős uniós eljárást kezdeményezett a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint. A komoly közegészségügyi hatás miatt Svédország fontolóra vette a fent említett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését és ezért az ügy sürgős európai szintű áttekintését kérte, továbbá felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a hidroxetil-keményítő (HES) oldatos infúziók előny-kockázat profiljára és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy ezen készítmények forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC az értékelésében figyelembe vette az összes bizonyítékot, mely magába foglalja a legutóbbi betérjesztési eljárás óta rendelkezésre álló új adatokat, beleértve a DUS eredményeit, a klinikai vizsgálatokat, a klinikai vizsgálatok metaanalíziseit, a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokat, Eudravigilance adatokat, irodalmi áttekintést, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai (MAH-ok) által írásban és szóbeli magyarázat formájában benyújtott válaszokat és az érdekeltek beadványait és nézőpontjait, melyeket a szakértők az ad hoc székértői találkozó során állapítottak meg figyelembe véve a korábbi betérjesztési eljárások során megállapított előny- és kockázatjellemzőket.

A PRAC figyelembe vette az egyéni PRAC tagok véleményét is a HES oldatos infúziók előny-kockázat profiljáról, valamint ezen készítmények nemzeti szintű alkalmazásáról. Ezen vélemények a PRAC tagok rutin áttekintési eljárásán és előkészítésén alapulnak. Ezen véleményeket a teljes megértésükhöz alapvető fontosságú összes lényeges adattal és információval együtt megosztották valamennyi érintett féllel, vagy rendelkezésükre bocsájtották az eljárás során.

A hatékonyság tekintetében a PRAC megállapította, hogy a jóváhagyott indikációval kapcsolatos új szignifikáns információ nem áll rendelkezésre. Összefoglalva, az ezen indikációra vonatkozó bizonyítékok olyan vizsgálatokon alapulnak, amelyeknél a minta mérete és a követés időtartama korlátozott. Szintén megállapították, hogy habár a volumenmegtartó hatás tekintetében az előnyösség igazolt, és a rövid távú hemodinamikai hatások is bizonyos mértékben alátámaszthatók, továbbra is bizonytalan, hogy ez milyen mértékben eredményez betegorientált kimeneteleket. Ezért a jóváhagyott indikációban az előnyök továbbra is mérsékeltek.

Az ezen gyógyszerekre vonatkozó biztonságossági adatok tekintetében a PRAC áttekintette a legutóbbi betérjesztés óta rendelkezésre álló összes bizonyítékot és megállapította, hogy megerősítést nyert az a korábbi megállapítás, amely szerint a HES oldatos infúzió alkalmazása a mortalitás és a veseelégtelenség nagyobb kockázatával mutat összefüggést szeptikus vagy kritikus állapotú betegeknel. A rendelkezésre álló információ, amely magába foglalja az újabban benyújtott klinikai adatokat, nem befolyásolja a megállapított kockázatot ezekben a betegpopulációkban.

A hypovolaemia kezelésének biztosítania kell az elvesztett vérmennyiség pótlását a szöveti perfúzió és oxigénellátás visszaállítása, és végül a vesekárosodás és halál kivédése céljából. A hypovolaemia mértéke és a vesekárosodás és halál kockázata között közvetlen kapcsolat áll fenn. A jelentősebb hypovolaemia kezelése nagyobb mennyiségű (dózisú) HES oldatos infúziót igényel és a vesekárosodás és halál nagyobb kockázatával is jár. Következésképpen közvetlen kapcsolat várható a HES oldatos infúziós kezelés indikációja, a szükséges HES oldatos infúzió dózisa és a vesekárosodás és halál kockázata között. Szintén megjegyzendő, hogy a HES oldatos infúziótól (és általánosságban a hypovolaemia kezelésétől) várható végső előny a mortalitás csökkenése és a veseelégtelenség kisebb

incidenciája. Az elsődleges fontosságú biztonságossági aggályok ebben a betérjesztésben a nagyobb mortalitás és a veseelégtelenség nagyobb incidenciája – a várt előny ellentéte.

A biztonságossággal kapcsolatos egyéb adatok közül a PRAC áttekintette két különálló DUS eredményeit, amelyek során a 2013-as betérjesztés eredményeként meghatározott kockázatminimalizáló tevékenységek hatékonyságát vizsgálták, és megállapította, hogy ezen vizsgálatok – a lehetséges téves besorolás miatti potenciális korlátok ellenére – az Európai Unión belüli klinikai alkalmazás tekintetében reprezentatívak és a legfontosabb eredmények megbízhatóak. Az eredmények azt jelzik, hogy a bevezetett alkalmazási korlátozásokat nem tartják be megfelelően. Összefoglalva, nagy számban jelentették a felülvizsgált kísérőiratokban foglaltak be nem tartását, és a PRAC különösen aggódik amiatt, hogy a HES oldatos infúzióval kezelt betegek körülbelül 9%-a kritikus állapotú, körülbelül 5–8%-a károsodott veseműködésű és körülbelül 3–4%-a szeptikus volt.

Az EU-ban 2014 óta évente körülbelül 1,5–2 millió beteget kezelnek HES oldatos infúzióval, és a két DUS alapján a szeptikus betegeknek való alkalmazás jelentett időtartama, az alkalmazás folytatásának becsült szintje olyan populációkban, ahol súlyos károsodást okozhat, fontos közegészségügyi aggályokat vet fel, beleértve a potenciálisan nagyobb mortalitást.

A PRAC további kockázatcsökkentő intézkedéseket állapított meg az expozíció szükséges minimalizálása érdekében, beleértve a kísérőiratok módosítását, az egészségügyi szakemberekkel való közvetlen kommunikációt, oktató anyagokat, figyelmeztetés feltüntetését a készítmények elsődleges csomagolásán, gyógyszerelési űrlap kitöltését, felírási listát/ellenőrző listákat. A rendelkezésre álló bizonyítékok azonban azt mutatják, hogy a korlátozások be nem tartása nemcsak abból ered, hogy a felíró orvosok nem ismerik a korlátozásokat, hanem néhány esetben szándékos választás is lehet. Ennélfogva a további kommunikáció és oktatás valószínűleg nem lesz megfelelően hatékony a megállapított kockázati tényezők szempontjából. Sürgősségi esetekben a gyógyszerelési űrlap/ellenőrző lista alkalmazása is nehézségekbe ütközhet. Az indikációkra és ellenjavallatokra vonatkozó módosítási javaslatokat nem tartották elégségesnek ahhoz, hogy jelentősen befolyásolják a felírói magatartást. A PRAC szintén megállapította, hogy a jelenlegi klinikai tapasztalatok alapján nehéz pontosan elkülöníteni azon betegpopulációkat, amelyekben a randomizált klinikai vizsgálatok súlyos károsodást igazoltak, azoktól a populációktól, amelyekben a jóváhagyott indikáció áll fenn. A jóváhagyott indikációnak megfelelően kezelt betegek röviddel a HES oldatos infúzió alkalmazását követően kritikus állapotúvá vagy szeptikussá válhatnak, és ezek a betegek nem azonosíthatóak előre. Ez bonyolultabbá teszi a hatékony kockázatminimalizálást ezen betegeknél.

A PRAC megállapította, hogy a HES oldatos infúzió biztonságosságát és hatékonyságát biztosító további kockázatminimalizáló tevékenységek nem lennének hatékonyak vagy megvalósíthatóak reális időn belül, míg a nagy kockázatú betegek jelentős számánál folytatódna az alkalmazás.

A PRAC egy ad hoc szakértői testülettel is tanácskozott, és alaposan megfontolta a 2017. december 18-án lezajlott értekezleten kifejtett véleményeket. Az értekezleten a PRAC alaposan megvizsgálta a szakértők többségének véleményét a HES klinikai gyakorlatban történő alkalmazásával kapcsolatban. A PRAC szintén figyelembe vette egy szakértő véleményét az esetek kezelése során nyert klinikai tapasztalatok megosztásával kapcsolatban egy olyan EU tagállamban, ahol a HES oldatos infúziókat csekély mértékben alkalmazzák és orvosi szempontból nem is szükségesek.

Ez egy régóta fennálló vitás kérdésre utal az egészségügyi szakemberek között, és az érdekelt felek által a jelenlegi áttekintés során benyújtott válaszokat tükrözi.

Összességében, figyelembe véve a szakértők véleménye közötti eltéréseket néhány fontos témában, a PRAC tagok álláspontját az ezen készítmények klinikai alkalmazásának nemzeti helyzetével kapcsolatban, valamint az érdekelt felek beadványait, a PRAC megállapította, hogy ezen készítmények

klinikai haszna nem haladja meg a mortalitás és veseelégtelenség kockázatát a kritikus állapotú vagy szeptikus betegekénél, akiknél a HES oldatos infúzióval történő kezelést folytatják.

Figyelembe véve a biztonságossági problémák súlyosságát és az ezen kockázatoknak kitett betegek arányát, hatékony kockázatminimalizáló tevékenységek hiányában fontos közegészségügyi következmények léphetnek fel, beleértve a potenciálisan megemelkedett mortalitást, így a PRAC megállapította, hogy a hidroxetil-keményítő oldatos infúziók előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező és a forgalomba hozatali engedély felfüggesztését javasolta.

A PRAC megállapította, hogy folyamatban vannak a korábbi betérjesztési eljárásokat követő klinikai vizsgálatok (TETHYS és PHOENICS), amelyek során a készítmény indikációjának jelenlegi célpopulációját alkotó traumás és elektív műtétek során való alkalmazás hatékonyságát és biztonságosságát jellemzik.

A PRAC ajánlásának áttekintése után<sup>6</sup> a CMDh 2018. január 24-én többségileg egyetértett a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával. Az álláspontot függelékeivel és mellékleteivel együtt ezután megküldték az Európai Bizottságnak, a tagállamoknak, Izlandnak és Norvégiának, valamint a fent említett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyei jogosultjainak.

### **A PRAC ajánlásának áttekintése**

A döntéshozatali folyamat során, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek állandó bizottságának ülésén egyes tagállamok új, technikai jellegű kérdéseket vetettek fel, amelyekkel – véleményük szerint – a PRAC ajánlásában és a CMDh álláspontjában nem foglalkoztak megfelelőképpen. Ezeket figyelembe véve az Európai Bizottság visszaküldte a PRAC ajánlását és a CMDh álláspontját az Ügynökségnek annak további megfontolására, hogy a betérjesztéssel érintett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése miatt felléphet-e bármilyen kielégítetlen gyógyászati igény, illetve hogy megvalósíthatók-e további kockázatminimalizáló tevékenységek és ezek várhatólag mennyire lennének hatékonyak.

A PRAC májusi ülésén tárgyalta a fenti két pontot, figyelembe véve a tagállamoktól származó információkat.

A PRAC figyelembe vett minden információt annak kapcsán, hogy a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése milyen hatást fejtene ki egy esetleges nemzeti szinten kielégítetlen gyógyászati igény felmerülése esetén, beleértve a MAH-ok írásos és szóbeli meghallgatások során kifejtett véleményét, a tagállamok válaszait és az egyéb érdekelt felek szempontjait.

A HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése által kiváltott hatás tekintetében tizenöt EU-tagállam és Norvégia közölte, hogy nem várható kielégítetlen gyógyászati igény a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése esetén.

A PRAC gondosan mérlegelt minden átadott információt azzal kapcsolatban, hogy a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése esetén létrejöhet-e kielégítetlen gyógyászati igény nemzeti szinten. Nyolc EU-tagállam közölte, hogy a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése befolyásolná nemzeti klinikai gyakorlatukat, ugyanis a HES oldatos infúziók adott gyógyászati igényt elégítenek ki ezen államok területén. A PRAC megítélése szerint egyes tagállamok ellenvetései dacára nem igazolt, hogy kielégítetlen gyógyászati igény merülne fel. Az érvek többsége a HES oldatos infúzióknak a forgalomba hozatali engedély rendelkezésein túli

---

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

alkalmazására vonatkozik, illetve olyan előnyöket vélelmez, amelyek klinikailag nem jelentősek, vagy amelyeket nem támasztanak alá megbízható adatok.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezen készítmények vélelmezett klinikai hasznossága nem haladja meg a mortalitás és a veseelégtelenség kockázatát azoknál a septicus vagy kritikus állapotú betegeknél, akik továbbra is HES oldatos infúziót kapnak.

A PRAC a kockázatminimalizáló tevékenységek megvalósíthatóságát és valószínű hatását is további megfontolás tárgyává tette.

A PRAC olyan további kockázatminimalizáló tevékenységeket is fontolóra vett, amelyek megfelelő mértékben minimalizálhatják ezt az expozíciót, beleértve a következőket: korlátozott hozzáférés/kiadás kórházaknak és orvosoknak, a kísérőiratok módosításai, az egészségügyi szakemberekkel való közvetlen kommunikáció, tudományos társaságokkal együttműködésben terjesztett oktató anyagok, figyelmeztetés feltüntetése a készítmények elsődleges csomagolásán, gyógyszerelési űrlap és követő kérdőív. A rendelkezésre álló bizonyítékok azonban azt mutatják, hogy a korlátozások be nem tartása nemcsak abból ered, hogy a felíró orvosok nem ismerik a korlátozásokat, hanem néhány esetben szándékos választás, ezért a további kommunikáció és oktatás valószínűleg nem lesz megfelelően hatékony az igazolt kockázatok szempontjából. A korlátozott kiadási rendszer, amelyben akkreditált kórházak vagy orvosok juthatnának hozzá a készítményhez, súlyos megvalósíthatósági problémákat vet fel, ráadásul nem valószínű, hogy hatékony lenne, figyelembe véve a kiadás típusát és a HES oldatos infúziók felhasználását. Sürgősségi esetekben a beadás előtt kitöltendő gyógyszerelési űrlap alkalmazása is nehézségekbe ütközhet. A beadás után kitöltendő utánkövető kérdőív pedig nem lenne hatékony a kockázat minimalizálása szempontjából. Az indikációk és ellenjavallatok módosítására tett javaslatokról úgy vélték, hogy nem fejtenének ki elegendő hatást a gyógyszerfelírók viselkedésére, ráadásul megfelelő tudományos bizonyíték sem támasztotta alá ezeket.

Összefoglalva: egyetlen olyan kockázatminimalizáló tevékenységet vagy ezek kombinációját sem azonosítottak, amely elegendően hatékony és észszerű időn belül megvalósítható lenne, míg a súlyos károsodás magas kockázatának kitett betegek jelentős számánál továbbra is fennállna az expozíció.

Figyelembe véve a fenti információkat, a PRAC 2018. májusi plenáris ülésén megerősítette korábbi tudományos következtetéseit, amelyek szerint a HES oldatos infúziók előny-kockázat aránya kedvezőtlen, és ezen gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

## **A PRAC ajánlásának felülvizsgált indoklása**

Mivel:

- A farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) végrehajtotta a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti, hidroxil-etil-keményítő (HES) oldatos infúzióra vonatkozó eljárást (lásd I. melléklet).
- A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló új adatokat, beleértve a gyógyszerhasználati esettanulmányok (DUS) eredményeit, klinikai vizsgálatokat, klinikai vizsgálatok metaanalíziseit, a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokat, Eudravigilance-adatokat, a szakirodalmi áttekintést, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai (MAH-ok) által írásban és szóbeli magyarázat formájában benyújtott válaszokat, és az érdekelt felek beadványait és nézőpontjait, melyeket a szakértők egy ad hoc szakértői értekezleten fejtettek ki. A PRAC

áttekintette a kielégítetlen gyógyászati igényekre vonatkozó, valamint további kockázatminimalizáló tevékenységeket javasoló tagállami válaszokat is.

- A hatékonyság tekintetében a PRAC megállapította, hogy a jóváhagyott indikációval kapcsolatban új jelentős információ nem áll rendelkezésre. Összefoglalva, az ezen indikációra vonatkozó bizonyítékok olyan vizsgálatokon alapulnak, amelyeknél a minta mérete és a követés időtartama korlátozott. Szintén megállapították, hogy habár a volumenmegtartó hatás tekintetében az előnyösség igazolt, és a rövid távú hemodinamikai hatások is bizonyos mértékben alátámaszthatók, továbbra is bizonytalan, hogy ez milyen mértékben eredményez betegorientált kimeneteket. Ezért a jóváhagyott indikációban az előnyök továbbra is mérsékeltek.
- Két különálló DUS eredményei alapján, amelyek során a 2013-as betérjesztés eredményeként meghatározott kockázatminimalizáló tevékenységek hatékonyságát vizsgálták, a PRAC megállapította, hogy ezen vizsgálatok – a lehetséges téves besorolás miatti korlátok ellenére – az Európai Unión belüli klinikai alkalmazás tekintetében reprezentatívak és a legfontosabb eredmények megbízhatóak. Az eredmények arra utalnak, hogy a bevezetett alkalmazási korlátozásokat nem tartják be. Összefoglalva, nagy számban jelentették a felülvizsgált kísérőiratokban foglaltak be nem tartását, és a PRAC különösen aggódik amiatt, hogy a HES oldatos infúzióval kezelt betegek körülbelül 9%-a kritikus állapotú, körülbelül 5–8%-a károsodott veseműködésű és körülbelül 3–4%-a szeptikus volt.
- A PRAC az irányelv 31. cikke és a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti korábbi felülvizsgálatok alapján arra a következtetésre jutott, hogy a HES alkalmazása szeptikus és kritikus állapotú betegeknél a mortalitás és a veseelégtelenség nagyobb kockázatával mutat összefüggést. A PRAC megerősítette, hogy a – több közelmúltban benyújtott klinikai adatot is magába foglaló – rendelkezésre álló információ nem befolyásolja a HES oldatos infúzióval összefüggő mortalitás és veseelégtelenség nagyobb, jól megalapozott kockázatát ezen betegeknél. Az újonnan biztosított adatok nem befolyásolják a korábbi 2013-as betérjesztés következtetéseit, amelyek alapján a HES oldatos infúzió előnyei nem haladják meg a szeptikus és kritikus állapotú betegeknél fennálló súlyos kockázatot.
- A PRAC szintén megállapította, hogy az EU-ban 2014 óta *évente* körülbelül 1,5–2 millió beteget kezelnek HES oldatos infúzióval. Ezen alkalmazási adatok és a két DUS eredményei alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a további alkalmazás becsült szintje olyan populációkban, ahol súlyos károsodást okozhat, fontos közegészségügyi aggályokat vet fel, beleértve a potenciálisan nagyobb mortalitást.
- A PRAC elismerte továbbá, hogy a jelenlegi klinikai tapasztalat alapján nehéz elkülöníteni azon betegpopulációkat, amelyekben a randomizált klinikai vizsgálatok súlyos károsodást igazoltak, azoktól, amelyekben fennáll a jóváhagyott indikáció. A jóváhagyott indikációnak megfelelően kezelt betegek röviddel a HES oldatos infúzió alkalmazását követően kritikus állapotúvá vagy szeptikussá válhatnak, és ezen betegek nem azonosíthatóak előre. Ez bonyolultabbá teszi a hatékony kockázatminimalizálást ezen betegeknél.
- Továbbá a PRAC megfontolt egyéb kockázatcsökkentő intézkedéseket is az expozíció szükséges minimalizálása érdekében, beleértve a kísérőiratok módosítását, az egészségügyi szakemberekkel való közvetlen kommunikációt, oktató anyagokat, figyelmeztetés feltüntetését a készítmények elsődleges csomagolásán, gyógyszerelési űrlap kitöltését, felírási listát/ellenőrző listákat, a hozzáférés korlátozását és akkreditált kórházakra/orvosokra korlátozott kiadási rendszer bevezetését. A rendelkezésre álló bizonyítékok azonban azt mutatják, hogy a korlátozások be nem tartása nemcsak abból ered, hogy a felíró orvosok nem ismerik a korlátozásokat, ennél fogva a további kommunikáció és oktatás valószínűleg nem lesz

megfelelően hatékony. Sürgősségi esetekben a gyógyszerelési úrlap/ellenőrző lista alkalmazása is nehézségekbe ütközhet, a korlátozott hozzáférési/kiadási program életbe léptetése valószínűleg megvalósíthatatlan és egyébként sem lenne eléggé hatékony az EU tagállamaiban, figyelembe véve a kiadás típusát és a HES oldatos infúziók felhasználását, valamint egyes nemzeti korlátozásokat. A PRAC megállapította, hogy nem azonosíthatók a HES oldatos infúzió biztonságos és hatékony alkalmazását megfelelő szinten biztosító további kockázatminimalizáló tevékenységek (vagy ezek kombinációi).

A fentiek alapján a PRAC megállapította, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a HES alkalmazásával járó kockázatok meghaladják az előnyöket, ezért a HES oldatos infúzió előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező.

A PRAC ezért az I. mellékletben felsorolt minden gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta.

A felfüggesztés megszüntetéséhez a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak megbízható és meggyőző bizonyítékokat kell benyújtaniuk arról, hogy a készítmény előny-kockázat profilja egy jól meghatározott populációban kedvező, valamint megvalósítható és hatékony intézkedéseket kell tenniük a súlyos károsodás szempontjából nagyobb kockázatú betegek expozíciójának megfelelő minimalizálása érdekében.

#### **A CMDh felülvizsgált álláspontja**

A PRAC felülvizsgált ajánlásának áttekintése után<sup>7</sup> a CMDh nem értett egyet a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

#### ***A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata***

A CMDh megvizsgálta a PRAC májusi plenáris ülésén elfogadott ajánlását az oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztésére. A CMDh figyelembe vette az Európai Bizottság által feltett kérdésekre adott válaszokat és a PRAC által összegyűjtött információkat, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a 2018. május 28-i és 2018. június 25-i meghallgatásokon szóban előadott információkat.

- ***A HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek esetleges felfüggesztésének hatása a klinikai gyakorlatra***

A HES oldatos infúziók előnyössége a volumenmegtartó hatás tekintetében igazolt, és a rövid távú hemodinamikai hatások is bizonyos mértékben alátámaszthatók, ugyanakkor továbbra is némileg bizonytalan, hogy ez milyen mértékben eredményez betegorientált kimeneteleket.

Kedvező előny-kockázat profilt állapítottak meg olyan betegeknél, akiknél elektív műtétet végeztek, vagy akik traumán estek át. A 2013-as betérjesztés eredményeként a forgalomba hozatal utáni vizsgálatokat írtak elő a MAH-ok számára ezen klinikai szituációkban, és ezek a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek feltételei. Ezek a vizsgálatok, valamint a folyamatban levő önkéntes klinikai vizsgálatok (pl. a FLASH vizsgálat) részletesebb jellemzést nyújtanak a készítmény hatásosságáról és biztonságossági profiljáról elektív vagy traumatológiai műtéten átesett betegeknél. A CMDh hangsúlyozta, hogy fontos a lehető leghamarabb jelentőségteljes eredményeket kinyerni ezekből a vizsgálatokból. A CMDh figyelembe vette a PRAC következtetéseit, miszerint nem nyújtottak be olyan

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



új biztonságossági adatokat, amelyek megváltoztatnák a HES oldatos infúzió korábbi betérjesztések során megállapított biztonságossági profiljára vonatkozó következtetéseket.

A CMDh megállapította azt is, hogy néhány korábban értékelt klinikai vizsgálatban a kezelés jellemzői – például a hatáserősség, a dózis vagy a kezelés hossza – eltérhetnek a jelenlegi gyakorlattól.

A CMDh azt is figyelembe vette, hogy az EU különböző tudományos társaságai eltérő álláspontot foglaltak el. Az Európai Aneszteziológiai Társaság és néhány nemzeti tudományos társaság azt állította, hogy a HES oldatos infúziók a hypovolaemiás sokk terápiás eszköztárának részei olyan betegeknek, akiknek az állapotát nem lehet kizárólag krisztalloidokkal stabilizálni. Ezzel szemben a Skandináv Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság (SSAI) és öt skandináv tudományos társaság támogatta a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését.

Ezek a nézetek gyakran a jelenlegi nemzeti orvosi gyakorlatnak és az orvostudományi közösségen belüli vitákat tükrözték.

A CMDh elismeri, hogy az akut vérvesztés miatt hypovolaemiássá váló betegek kezelése összetett feladat, és hogy ezek a betegek egyedi elbírálást igényelnek. Azt is figyelembe vették, hogy a HES oldatos infúziókat az életet veszélyeztető egészségi állapotok kezelésére használják.

A CMDh figyelembe vette a korábbi CMDh-állásfoglalás kialakítása óta megismert összes információt. A CMDh különös tekintettel volt egy tagállami konzultáció eredményeire, amely szerint a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése befolyásolná a klinikai gyakorlatot, ebben ugyanis a HES-re megfelelő terápiás lehetőségként hivatkoztak.

A CMDh megállapította, hogy nyolc uniós tagállam fejezte ki közös aggodalmát a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése révén előálló gyógyászati igény miatt. Noha ezen készítmények klinikai alkalmazásával kapcsolatban egyes aggályokra nem terjed ki a forgalomba hozatali engedély, a CMDh az engedélyezett alkalmazással összefüggő gyógyászati igényre vonatkozó aggodalmakat is tudomásul vette, amelyeket – ritkaságuk dacára – nem lehet figyelmen kívül hagyni.

- ***Javasolt kiegészítő kockázatminimalizáló tevékenységek és farmakovigilanciái intézkedések***

A CMDh megtárgyalta, vajon a HES oldatos infúziókkal összefüggő kockázatok mérsékelésére szolgáló tevékenységek – különös tekintettel a mortalitás és a vesekárosodás emelkedett kockázatára szeptikus állapotú betegeknek és kritikus állapotú betegeknek – hatékonyak és megvalósíthatóak-e, figyelembe véve a MAH-ok és a tagállamok által adott új információkat. A CMDh különös figyelmet fordított a MAH-ok által közölt további részletekre a javasolt szabályozott hozzáférési program kapcsán.

A CMDh azon az állásponton van, hogy az alábbiakban ismertetett kiegészítő intézkedések megvalósíthatóak és hatékonyan minimalizálják a kockázatokat az egészségügyi szakemberek figyelmének felhívásával, valamint biztosítják, hogy a HES oldatos infúziókhoz csakis olyan egészségügyi szakemberek juthassanak hozzá, akik megfelelő képzésben részesültek.

1. A kísérőiratokba beépítendő módosítások

A DUS-ek eredményei alapján a HES oldatos infúzióval kezelt betegek körülbelül 9%-a kritikus állapotú, körülbelül 5–8%-a károsodott veseműködésű és körülbelül 3–4%-a szeptikus volt. Javasolt, hogy a kísérőirat kifejezetten térjen ki erre egy új figyelmeztetés („veseelégtelenség”) formájában a „szepszis” és a „kritikus állapotú betegek” mellett; ez még jobban felhívna a figyelmet ezekre a kritikus állapotú betegekre.

(1) A következő figyelmeztetés feltüntetése a külső dobozon és a közvetlen csomagoláson:  
„Nem alkalmazható szepszisben, vesekárosodásban vagy kritikus állapotú betegeknek. Az  
összes ellenjavallatot lásd az alkalmazási előírásban.”

A CMDh tudomásul vette, hogy a gyógyszer felírói gyakran nem azok, akik beadják az oldatot, ezért nem látták ezt a figyelmeztető címkét. Mindazonáltal ezt az intézkedést a teljes kockázatminimalizáló tevékenységi program egy részének kell tekinteni. Ennélfogva:

- Ez az intézkedés emlékeztetőként szolgál a beadás idején, ami fontos sürgősségi esetben. Kiegészíti az egyéb intézkedéseket, például az egészségügyi szakemberek képzését.
- Lehetővé teszi, hogy az információ kifejezetten azokhoz a gyógyszerkészítmény beadásában illetékes egészségügyi szakemberekhez jusson el, akik fontos szerepet töltenek be a HES oldatos infúziók megfelelő alkalmazásának betartásában.
- A figyelmeztetés folyamatos jelenléte a csomagoláson szintén hozzájárul az egészségügyi szakemberek figyelmének tartós fenntartásához.
- Az alkalmazási előírás 4.3 pontjára történő hivatkozással elkerülhető, hogy csökkenjen az egyéb ellenjavallatokra fordított figyelem és biztosítja, hogy ezeket a továbbiakban is figyelembe vegyék.

Ami az olvashatóságot illeti, a figyelmeztetést erőteljesen ki kell emelni (pl. nagybetűkkel, félkövérrel vagy színek alkalmazásával). A figyelmeztetést és a vizuális megvalósítás részleteit felhasználói tesztelésnek kell alávetni a „Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use” (Útmutató emberi felhasználásra szánt gyógyszerek címkeszövegének és betegtájékoztatójának olvashatóságához) előírásainak megfelelően és a Bizottság határozatát követően 1 hónapon belül be kell nyújtani.

(2) Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató elejére helyezendő feltűnő figyelmeztetés

Annak érdekében, hogy a kísérőiratok olvasóinak figyelme kiterjedjen a fent ismertetett klinikai szituációkra, az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató elején fel kell tüntetni egy figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy a HES oldatos infúziókat nem szabad szepikus, vesekárosodott vagy kritikus állapotú betegeknek alkalmazni.

## 2. Szabályozott hozzáférési program

Egy ilyen program célja annak biztosítása, hogy a HES oldatos infúziókat kizárólag olyan kórházakban/centrumokban szállítsák ki, ahol az azt várhatóan felíró vagy alkalmazó egészségügyi szakemberek (a továbbiakban: releváns egészségügyi szakemberek) rendelkeznek a HES oldatos infúzió megfelelő felhasználására vonatkozó képesítéssel, függetlenül attól, hogy milyen osztály(ok)on dolgoznak.

A CMDh figyelembe vette a PRAC által a HES oldatos infúziók szabályozott hozzáférési programjainak egyes modelljeivel kapcsolatosan felvetett megvalósíthatósági aggályokat, különös tekintettel arra, hogy a releváns gyógyszerfelírók/osztályok/kórházak meghatározása nehézségekbe ütközik, illetve az ilyen programok hatékonyságára vonatkozóan.

A CMDh az illetékes nemzeti hatóságok képviselői révén részletesebben megtárgyalta az egészségügyi rendszerek nemzeti jellegzetességeit, és arra az álláspontra jutott, hogy a szabályozott hozzáférési program valószínűleg megvalósítható, köszönhetően az alábbi okoknak:

- Noha a HES oldatos infúzióval kezelhető betegek nem szűkíthetők le meghatározott kórházakra vagy kórházi osztályokra, egy adott kórházban/centrumban meg lehet határozni, kik azok a releváns egészségügyi szakemberek, akik HES oldatos infúziót fognak rendelni vagy beadni.
- A releváns egészségügyi szakemberek megfelelő képzésén alapuló szabályozott hozzáférési program életbe léptetését nem akadályozza az sem, hogy a készítményeket sürgősségi esetekben alkalmazzák, hiszen a képzést jóval a készítmények alkalmazása előtt meg lehet szervezni és meg lehet tartani.
- Bár a folytonos képzés jelentette nehézségek méltányolandók, ezek centralizált megszervezése és figyelemmel kísérése a MAH által megoldást nyújt a felmerülő kihívásokra.

Ennélfogva a CMDh arra az álláspontra jutott, hogy minden MAH felelős a szabályozott hozzáférési program életbe léptetéséért és felügyeletéért a következők szerint:

- A forgalomba hozatali engedély jogosultja kifejleszti az oktatóanyagokat azon releváns egészségügyi szakemberek számára, akik várhatólag felírnak vagy beadnak HES oldatos infúziót, és egyeztetni ezen anyagok pontos tartalmát és formátumát az illetékes nemzeti hatóságokkal.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjának rendszeresen képeznie kell a releváns egészségügyi szakembereket a HES oldatos infúziók megfelelő alkalmazásáról, az illetékes nemzeti hatóságokkal megbeszélteknek megfelelően. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy ezek az egészségügyi szakemberek megkapják a következőket:
  - Az alkalmazási előírást,
  - Képzési anyagokat.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kell vezényelnie a kórházak/centrumok akkreditációját és meg kell győződnie arról, hogy minden olyan releváns egészségügyi szakember, aki felírhat vagy beadhat HES oldatos infúziót, megkapta-e a megfelelő képzést. Ebbe beletartozik a képzések és az akkreditáció dokumentálása.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy a HES oldatos infúziókat kizárólag akkreditált kórházakba/centrumokba szállítsák ki.

A fenti képzési anyagok a következő kulcsfontosságú témákon alapuljanak:

- milyen kockázatokkal jár a HES oldatos infúzióknak a forgalomba hozatali engedélyben leírtakon túlmenő alkalmazása,
- emlékeztető a kezelés javallatáról, dózisaról, időtartamáról és ellenjavallatairól, valamint a kísérelőiratok követésének szükségességéről,
- az új kiegészítő kockázatminimalizáló tevékenységek,
- a DUS-ek eredményei.

A képzési anyagok interaktív oktatási eszközökön alapuljanak, hogy az egészségügyi szakemberek aktívan részt vegyenek a tanulási folyamatban.

A képzési anyagokat el kell juttatni minden olyan releváns egészségügyi szakember részére, aki várhatólag felír vagy bead HES oldatos infúziót (pl. aneszteziológusok, intenzív ellátásban tevékenykedő orvosok, ápolók...).

Annak érdekében, hogy az egészségügyi szakemberek optimálisan részesüljenek az oktatásban, és hogy a lehető legjobban betartsák a HES oldatos infúziók megfelelő alkalmazására vonatkozó előírásokat, a képzési anyagok létrehozásába és terjesztésébe be kell vonni a tudományos társaságokat is.

A végleges képzési anyagokat (beleértve a kommunikációs felületet és a terjesztés módjait) az illetékes nemzeti hatóságokkal kell egyeztetni.

Végül a CMDh bátorította, hogy a fent említett képzési tevékenységeket építsék be a nemzeti orvostovábbképzésbe is.

A fentiek tekintetében, valamint figyelembe véve a PRAC fenntartásait ezen intézkedés várható hatékonyságával kapcsolatban – különös tekintettel arra, hogy a gyógyszerfelírók nem csak az ismerethiány miatt nem tartják be az utasításokat –, a CMDh a következőképpen vélekedik:

- Nem támasztja alá elegendő bizonyíték azt a feltételezést, miszerint az utasítások be nem tartása nem csupán az ismerethiányból fakad, és lehetséges, hogy ez nem jellemző a gyógyszerfelíró populáció jelentős részére.
- Ez a szabályozott hozzáférési program kulcsfontosságú intézkedés annak biztosítására, hogy az egészségügyi szakemberek betartsák a forgalomba hozatali engedély rendelkezéseit: egyaránt bővíti a releváns egészségügyi szakemberek ismereteit a HES oldatos infúziók alkalmazásával összefüggő kockázatokról, valamint biztosítja, hogy a HES oldatos infúziók alkalmazása előtt megfelelő képzésben részesüljenek. Várható, hogy a tudományos társaságok szerepvállalása fontos szerepet kap a képzési üzenetek célba juttatásában. Ezen intézkedés hatékonyságát egyéb intézkedésekkel kombinációban kell figyelembe venni.
- Ez az intézkedés a kiképzett egészségügyi szakemberek részére küldött emlékeztetőkkel, valamint az újak kiképzésével biztosítja, hogy az intézkedés hatása hosszú távon is fennmaradjon. A képzések/emlékeztetők gyakoriságát nemzeti szinten kell egyeztetni, figyelembe véve az egyes nemzeti egészségügyi rendszerek sajátosságait.
- A HES oldatos infúzióknak a forgalomba hozatali engedélyben leírtakon túlmenő alkalmazásával összefüggő kockázatok súlyosságát figyelembe véve a CMDh arányosnak tekinti ezt az intézkedést.

Összefoglalva, a CMDh azon az állásponton van, hogy egy szabályozott hozzáférési program megvalósítható és valószínűleg hatékony eszköze a kockázat minimalizálásának, egyéb kockázatminimalizáló tevékenységekkel kombinálva.

Ezt a szabályozott hozzáférési programot ismertetni kell a kockázatkezelési tervben, amelyet a Bizottság határozatát követő 3 hónapon belül be kell nyújtani értékelésre az illetékes nemzeti hatóságoknak.

A szabályozott hozzáférési program részleteit, életbe léptetésének módjait és a végleges képzési anyagokat (beleértve a kommunikációs felületet és a terjesztés módjait) az illetékes nemzeti hatóságokkal kell egyeztetni.

Figyelembe véve a nemzeti rendszerek jellegzetességeit és azt, hogy meg kell egyezni az illetékes nemzeti hatóságokkal a szabályozott hozzáférés bevezetésének részleteiről, valamint az összes, várhatóan HES készítményeket alkalmazó egészségügyi szakember képzésének teljesítéséhez és a kórházak/centrumok akkreditálásához szükséges időt, a CMDh azt kérte, hogy a szabályozott hozzáférési programot legfeljebb 9 hónappal a Bizottság határozatát követően léptessék életbe.

### 3. Kommunikációs intézkedések

Tudomásul véve, hogy jobban figyelembe kell venni az indikációt és az ellenjavallatokat, a CMDh azt az álláspontot képviseli, hogy e cél megvalósításának hatékony eszköze az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen gyógyszerbiztonsági tájékoztató (DHPC).

A CMDh a DUS-ek eredményeit is figyelembe vette, amelyek alapján az alkalmazás néhány legfontosabb korlátozásának betartották a 2013-as betérjesztés után (például a maximális napi adagra és a kezelés időtartamára vonatkozóan). Továbbá az EU tagállamainak többségében a HES oldatos infúzió felhasználásának jelentős csökkenését figyelték meg. Ez arra utal, hogy a korábbi kommunikációs intézkedések – noha nem voltak elégségesek a teljes körű megfelelés biztosítására – bizonyos mértékig hatásosak voltak, Ennélfogva a CMDh véleménye az, hogy egy DHPC több célzott üzenettel és a tudományos társaságok közreműködésével a DHPC terjesztésében valószínűleg megerősíti ezen intézkedés hatékonyságát.

Emellett a CMDh tudomásul vette a PRAC azon aggályát, miszerint az utasítások be nem tartását nem csupán a gyógyszerfelírónak a HES oldatos infúziók alkalmazásának korlátozásaira vonatkozó ismereteinek hiánya okozza. Mindazonáltal a CMDh úgy tekintette, hogy ezt a feltételezést nem támasztotta alá elegendő bizonyíték, továbbá lehetséges, hogy nem reprezentatív a gyógyszerfelírói populáció jelentős részére, illetve bármilyen esetben a tudományos társaságok fontos szerepet fognak betölteni a DHPC üzeneteinek célba juttatásában.

Ennélfogva a CMDh egy DHPC révén javasolja az egészségügyi szakemberek tájékoztatását a DUS-ek eredményeiről, a forgalomba hozatali engedély előírásairól és a HES oldatok ezen feltételeken túli alkalmazásával összefüggő kockázatokról, valamint az új kiegészítő kockázatminimalizáló tevékenységekről. A CMDh egy kommunikációs tervet is kidolgozott ezen DHPC terjesztésére.

Végkövetkeztetésként a CMDh megállapította, hogy a fent bemutatott kockázatminimalizálás megvalósítható és hatékony lehet, és szinergizáló hatást fejt ki, ugyanis lehetővé teszi a HES oldatos infúziók felírásának és beadásának mindegyik lépésében szerepet vállaló egészségügyi szakemberek specifikus elérését.

### 4. Gyógyszerhasználati esettanulmány (DUS)

Emellett a CMDh azon az állásponton van, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak gyógyszerhasználati esettanulmányt kell végezniük az újonnan javasolt intézkedések hatásosságának felmérése céljából. E vizsgálat elvégzése a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyének feltétele lesz.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által beadandó DUS vizsgálati tervében egyértelmű célokat kell kitűzni, a gyógyszerfelírási döntésekre összpontosítva, különös tekintettel az indikációk és ellenjavallatok betartására. A vizsgálati tervekben az EU tagállamainak reprezentatív mintáját kell feltüntetni. Tegyük lehetővé a nemzeti összefüggések megfelelő ismertetését, hogy az eredmény megfelelően elemezhető és kiterjeszthető legyen, illetve az esetleges módosítások alátámasztására (pl. biztonságossági tájékoztató sikeres/sikertelen terjesztése, a szabályozott hozzáférési program betartása, minőségi visszajelzés a gyógyszerfelíróktól stb.). E vizsgálati tervhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjának figyelembe kell vennie a korábban elvégzett DUS-ek során gyűjtött tapasztalatokat. A vizsgálati tervben szerepeljen az elsődleges kimenetek kiindulási értékelésének mérése is. Az elsődleges kimenetek minden vizsgált uniós tagállamban egyezzenek meg.

A DUS vizsgálat tervét a Bizottság határozatát követő 3 hónapon belül be kell nyújtani a PRAC számára értékelésre.

A folyamatban levő DUS előrehaladásáról a soron következő PSUR-ban kell beszámolni. A DUS vizsgálat zárójelentését a Bizottság határozatát követő 24 hónapon belül kell benyújtani.

### **A PRAC ajánlástól való eltérések indoklása**

Mivel:

- A CMDh figyelembe vette a PRAC felülvizsgált ajánlását, valamint a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai és a tagállamok által egy lehetséges gyógyászati igényre, valamint a kiegészítő kockázatminimalizáló tevékenységek megvalósíthatóságára és valószínű hatékonyságára vonatkozóan beadott új információkat, amelyek a CMDh előző, 2018. januári állásfoglalása óta váltak elérhetővé.
- A CMDh különös tekintettel volt egy tagállami konzultáció eredményeire, amely szerint a HES oldatos infúziók forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztése befolyásolná a klinikai gyakorlatot, valamint ezen tagállamok lehetséges gyógyászati igényre vonatkozó aggodalmaira.
- A CMDh az illetékes nemzeti hatóságok képviselői révén figyelembe vette néhány egyéb olyan kockázatminimalizáló tevékenység nemzeti szintű megvalósíthatóságát is, amelyekkel kapcsolatban a PRAC megvalósíthatósági kérdéseket tett fel. A CMDh nemzeti egészségügyi rendszerekre vonatkozó ismeretei alapján arra a következtetésre jutott, hogy a következő kiegészítő kockázatminimalizáló tevékenységek megvalósíthatóak és valószínűleg hatékonyan minimalizálják a HES oldatos infúziók kontraindikált populációkban történő alkalmazásának kockázatát: kiemelt figyelmeztetés az alkalmazási előíráson, betegtájékoztató, elsődleges és másodlagos csomagoláson, célzott DHPC terjesztése, valamint szabályozott hozzáférési program életbe léptetése.
- A CMDh azt is figyelembe vette, hogy ezen kiegészítő kockázatminimalizáló tevékenységek hatásosságát egy gyógyszerhasználati esettanulmány elvégzése során is értékelni kell.

Így a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a HES oldatos infúziók nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok és a forgalomba hozatali engedély feltételeinek megegyezés szerinti módosításai mellett. A CMDh arra a következtetésre is jutott, hogy az éves PSUR ciklust nem kell megváltoztatni, ez ugyanis lehetővé teszi ezen készítmények előny-kockázat profiljának időszakos felülvizsgálatát és az esetlegesen megszerzett adatok hatásának értékelését.

A CMDh ezért a HES oldatos infúziókra vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását javasolja.