

II priedas

**Mokslinės išvados ir išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos
skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas**

Mokslinės išvados

2013 m., peržiūrėjus inkstų pažeidimo ir mirties riziką, susijusią su hidroksietilkrakmolo infuziniais tirpalais, kai jie lašinami į veną sepsiu arba sunkia liga sergantiems pacientams, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) rekomendavo taikyti rizikos mažinimo priemones, pvz., nustatyti šių vaistinių preparatų vartojimo apribojimus. PRAC taip pat rekomendavo atlikti vaisto vartojimo tyrimą, kad būtų galima įvertinti šių rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą.

Dviejų vaisto vartojimo tyrimų rezultatai, kuriuos 2017 m. pateikė susiję registruotojai, atskleidė, kad nepakankamai laikomasi šių rekomenduojamų vartojimo apribojimų.

2017 m. spalio 17 d. Švedija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą skubią Sąjungos procedūrą ir paprašė PRAC įvertinti, kokį poveikį minėtų preparato informaciniuose dokumentuose pateiktų vartojimo nurodymų nesilaikymas turi hidroksietilkrakmolo (HK) infuzinių tirpalų naudai ir rizikai santykiui ir pateikti rekomendaciją dėl būtinybės panaikinti šių preparatų registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas ar palikti juos galioti.

2018 m. sausio 11 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Hidroksietilkrakmolo (HK) infuzinių tirpalų sudėtyje yra skirtingos molekulinės masės (daugiausia 130 kDa ir 200 kDa) ir pakaitų santykio (hidroksietilo grupių skaičius vienoje gliukozės molekulėje) krakmolo. HK infuziniai tirpalai įregistruoti visame pasaulyje pagal su įvairiomis ligomis siejamos hipovolemijos gydymo indikaciją.

2012 ir 2013 m. PRAC, vadovaudamasis 31 straipsnyje¹ ir 107i straipsnyje² numatytais kreipimosi procedūromis, peržiūrėjo HK infuzinių tirpalų naudą ir keliamą riziką gydant hipovolemiją ir taikant hipovolemijos profilaktiką. Šios peržiūros procedūros buvo pradėtos reaguojant į didelės apimties atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų^{3, 4, 5} rezultatus, iš kurių buvo matyti, kad po gydymo HK infuziniais tirpalais pacientams, kuriems išsivystęs sepsis, kyla didesnis mirties pavojus, o sunkiai sergantiems pacientams kyla didesnis inkstų pažeidimo, dėl kurio pacientui reikalinga dializė, pavojus.

Atsižvelgdamas į šių peržiūrų rezultatus, PRAC rekomendavo HK infuzinius tirpalus naudoti tik gydant ūmaus kraujavimo sukeltą hipovolemiją, kai manoma, kad vienų kristaloidų nepakanka. PRAC taip pat nurodė, kad HK infuzinių tirpalų negalima vartoti pacientams, kuriems išsivystęs sepsis, ir sunkiai sergantiems pacientams. Be to, PRAC pareikalavo, kad, laikantis šių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygų, būtų atlikta daugiau tyrimų dėl šių vaistų naudojimo atliekant planines operacijas ir gydant traumas patyrusius pacientus. PRAC taip pat pareikalavo, kad, siekiant įvertinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, būtų atlikti vaisto vartojimo tyrimai. Atliekant vaisto vartojimo tyrimus, visas dėmesys buvo sutelktas į tai, kaip laikomasi preparato informaciniuose dokumentuose nustatytų vartojimo apribojimų, susijusių su HK infuzinių tirpalų indikacija, dozavimu ir kontraindikacijomis.

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

2017 m. liepos 5 d. ir spalio 9 d. gauti dviejų vaisto vartojimo tyrimų rezultatai, susiję su įgyvendintu rizikos mažinimo priemonių veiksmingumu. Šie tyrimai apima vaisto vartojimo duomenis, gautus iš 11 ES valstybių narių. Šie duomenys kelia didžiulį susirūpinimą, nes jie atskleidė, kad HK infuziniai tirpalai naudojami tose pacientų populiacijose, kurios yra įtrauktos į kontraindikacijų sąrašą, pvz., gydant sunkiai sergančius pacientus ir pacientus, kuriems išsivystęs sepsis^{3,4,5}. Atsižvelgdama į plačiai pripažįstamą didelės žalos pavojų, kai HK infuziniais tirpalais gydomi sunkia liga, įskaitant sepsį, sergantys pacientai, ir į pirmiau minėtus naujai gautus duomenis, 2017 m. spalio 17 d. Švedija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą skubią Sąjungos procedūrą. Atsižvelgdama į rimtą poveikį visuomenės sveikatai, Švedija svarstė galimybę sustabdyti minėtų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą, todėl pareikalavo skubiai apsvarstyti šį klausimą Europos lygmeniu ir paprašė PRAC įvertinti minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį HK infuzinių tirpalų naudai ir rizikai santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl būtinybės panaikinti šių preparatų registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas ar palikti juos galioti.

Atlikdamas savo vertinimą, PRAC apsvarstė visus duomenis, į kuriuos buvo įtraukti visi po ankstesnių kreipimosi procedūrų naujai gauti duomenys, įskaitant vaisto vartojimo tyrimų, klinikinių tyrimų, klinikinių tyrimų metaanalizių rezultatus, po vaistų pateikimo rinkai surinktus duomenis, duomenų bazėje *EudraVigilance* sukauptus duomenis, literatūros apžvalgą, registruotojų raštu ir žodžiu pateiktus atsakymus, suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio metu ekspertų išreikštas nuomones, kartu atsižvelgdamas į ankstesnių kreipimosi procedūrų metu priimtas išvadas dėl šių vaistų naudai ir keliamos rizikos.

PRAC taip pat apsvarstė pavienių PRAC narių nuomones dėl HK infuzinių tirpalų naudai ir rizikai santykio ir šių preparatų vartojimo (naudojimo) nacionaliniu lygmeniu. Šios nuomonės priimtos vykstant PRAC narių įprastinėms peržiūros procedūroms ir pasirengimui. Šios nuomonės, kartu su visais svarbiais duomenimis ir informacija, kurie yra būtini siekiant gerai suprasti šias nuomones, buvo išplatintos visoms su procedūra susijusioms šalims arba kitais būdais pristatytos šios procedūros metu.

Dėl veiksmingumo PRAC laikėsi nuomonės, kad nėra naujos svarbios informacijos, susijusios su patvirtinta indikacija. Apskritai, su šia indikacija susiję duomenys yra grindžiami tyrimų, kuriuos atliekant buvo pasirinktas pernelyg mažas imties dydis ir nustatyta pernelyg trumpa tolesnio stebėjimo trukmė, duomenimis. Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad, nors įrodyta šių preparatų nauda dėl pacientams reikalingo mažesnio jų tūrio ir yra duomenų, patvirtinančių trumpalaikį hemodinaminį poveikį, vis dar neaišku, kiek dėl to pagerėja pacientų gydymo rezultatai. Todėl pagal patvirtintą indikaciją naudojamų preparatų nauda išlieka nedidelė.

Dėl su šiais preparatais susijusių saugumo duomenų PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, gautus po paskutinės kreipimosi procedūros, ir priėjo prie išvados, kad ankstesnės išvados, jog HL infuziniai tirpalai siejami su didesniu sepsiu ar sunkia liga sergančių pacientų mirties ir inkstų nepakankamumo pavojumi, yra patvirtintos ir kad turima informacija, įskaitant pateiktus naujesnius klinikinių tyrimų duomenis, neturi įtakos šioje pacientų populiacijoje nustatytai rizikai.

Gydant hipovolemiją, turėtų būti atkuriamas prarastas kraujo tūris, kad būtų atkurta audinių perfuzija ir oksigenacija, ir galiausiai būtų išvengta inkstų pažeidimo bei paciento mirties. Hipovolemijos lygis tiesiogiai susijęs su inkstų pažeidimo ir mirties rizika. Esant sunkesnei hipovolemijai, būtinas didesnis HK infuzinių tirpalų tūris (dozė), taip pat tokia būklė siejama su didesne inkstų pažeidimo ir mirties rizika. Taigi, gydymo HK infuziniais tirpalais indikacija turėtų būti tiesiogiai susijusi su būtina HK infuzinių tirpalų doze ir inkstų pažeidimo bei mirties rizika. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad pagrindinė numatyta HK infuzinių tirpalų (ir apskritai hipovolemijos gydymo) nauda yra mažesnis pacientų mirtingumas ir mažesnis inkstų nepakankamumo atvejų skaičius. Svarbiausi šios kreipimosi procedūros metu aptarti nerimą sukėlę saugumo klausimai – padidėjęs pacientų mirtingumas ir didesnis inkstų nepakankamumo atvejų skaičius, t. y. numatyta naudai priešingi dalykai.

Be kitų su saugumu susijusių duomenų, PRAC taip pat peržiūrėjo dviejų atskirų vaisto vartojimo tyrimų, kurie atlikti siekiant įvertinti po 2013 m. kreipimosi procedūros nustatytą rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, rezultatus ir priėjo prie išvados, kad, nepaisant galimo neteisingos klasifikacijos trūkumo, šie tyrimai atspindi šių preparatų vartojimo klinikinėje praktikoje situaciją Europos Sąjungoje ir kad pagrindiniai rezultatai yra patikimi. Iš rezultatų matyti, kad nustatytų šių preparatų vartojimo apribojimų laikomasi nepakankamai. Apskritai, nustatyta, kad peržiūretuose preparato informaciniuose dokumentuose pateiktų vaisto vartojimo nurodymų nesilaikoma dažnai, ir ypač didelį susirūpinimą PRAC sukėlė tai, kad maždaug 9 proc. pacientų, kuriems buvo lašinami HK infuziniai tirpalai, sunkiai sirgo, maždaug 5–8 proc. pacientų buvo sutrikusi inkstų veikla ir maždaug 3–4 proc. pacientų buvo išsivystęs sepsis.

Atsižvelgiant į tai, kiek ES pacientų iš viso yra gydomi HK infuziniais tirpalais (apytikriai apskaičiuota, kad nuo 2014 m. šis skaičius siekia maždaug 1,5–2 mln. pacientų per metus), taip pat į atlikus minėtus du vaisto vartojimo tyrimus nustatytą šių preparatų naudojimo mastą pacientams, kuriems išsivystęs sepsis, nustatytas apytikris nepertraukiamo naudojimo lygis tose populiacijose, kuriose įrodyta didelė šių preparatų žala, kelia didelį susirūpinimą visuomenės sveikatos požiūriu, įskaitant susirūpinimą dėl galimo didesnio pacientų mirtingumo.

PRAC apsvarstė kitas papildomas rizikos mažinimo priemones, kuriomis buvo numatyta pakankamai sumažinti šių preparatų vartojimo mastą, įskaitant preparato informacinių dokumentų pakeitimus, tiesioginį sveikatos priežiūros specialistų informavimą, mokomąją medžiagą, įspėjimą ant pirminės preparatų talpyklės, vaisto skyrimo registracijos formą (angl. *sign-in for medication form*), vaisto išrašymo lapus ir (arba) kontrolinius sąrašus. Vis dėlto, iš turimų duomenų matyti, kad vaisto vartojimo nurodymų nesilaikoma ne tik dėl to, kad vaistus išrašantys gydytojai apie juos nežino, bet ir dėl to, kad gydytojai kartais tyčia renkasi naudoti šiuos preparatus, todėl tolesnis informavimas ir švietimas veikiausiai nebūtų veiksmingas siekiant pakankamai sumažinti nustatytą riziką. Skubiosios medicininės pagalbos atveju taip pat iškiltų vaisto skyrimo formos (kontrolinio sąrašo) užpildymo problemų. Nuspręsta, kad pasiūlytų priemonių – iš dalies pakeisti indikacijas ir kontraindikacijas – nepakaktų, siekiant iš esmės pakeisti vaistus išrašančių gydytojų elgesį. PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad, turint omenyje dabartinę klinikinę patirtį, sunku aiškiai atskirti pacientų populiacijas, kuriose atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais buvo nustatyta didelė žala, nuo patvirtintos indikacijos tikslinių populiacijų. Patvirtintoje indikacijoje nurodyti pacientai gali sunkiai susirgti arba jiems gali išsivystyti sepsis netrukus po to, kai jiems bus sulašinta HK infuzinių tirpalų, ir šių pacientų neįmanoma iš anksto nustatyti. Todėl sunku veiksmingai sumažinti šiems pacientams kylančią riziką.

PRAC priėjo prie išvados, kad nė viena papildoma rizikos mažinimo priemonė, kuria numatyta užtikrinti saugų ir veiksmingą HK infuzinių tirpalų vartojimą, nebūtų veiksminga ar įgyvendinama per pagrįstą laikotarpį, kuriuo šie preparatai būtų toliau naudojami gydant daugybę pacientų, kuriems iškilęs didelis tokio poveikio pavojus.

PRAC taip pat pasikonsultavo su *ad hoc* ekspertų grupe ir atidžiai apsvarstė 2017 m. gruodžio 18 d. įvykusio posėdžio metu išreikštas nuomones. PRAC deramai atsižvelgė į daugumos posėdyje dalyvavusių ekspertų nuomonę, kad HK yra vartojamas klinikinėje praktikoje. PRAC taip pat atkreipė dėmesį į vieno eksperto išsakytą nuomonę dėl bendros klinikinės patirties gydant pacientus vienoje ES valstybėje narėje, kurioje HK infuziniai tirpalai naudojami retai ir nėra tokių preparatų medicininio poreikio.

Tai atspindi ilgalaikius sveikatos priežiūros specialistų nesutarimus ir dabartinės peržiūros procedūros metu gautų suinteresuotųjų šalių atsakymų įvairovę.

Apskritai, atsižvelgdamas į ekspertų nuomonės kai kuriais svarbiais klausimais skirtumus, PRAC narių nuomonę dėl šių preparatų vartojimo klinikinėje praktikoje nacionalinės padėties ir į suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją, PRAC laikėsi nuomonės, kad šių preparatų klinikinė nauda nėra didesnė už

mirties ir inkstų nepakankamumo riziką tai daliai sunkia liga ar sepsiu sergančių pacientų, kurie toliau gydomi HK infuziniais tirpalais.

Atsižvelgdamas į šių saugumo klausimų rimtumą ir į tai, kad, nesant veiksmingų rizikos mažinimo priemonių, tokia rizika kyla didelei pacientų daliai ir tai gali turėti svarbių padarinių visuomenės sveikatai, įskaitant galimą didesnę mirtingumą, PRAC priėjo prie išvados, kad hidroksietilkrakmolo infuzinių tirpalų naudos ir rizikos santykis nebėra palankus ir rekomendavo sustabdyti jų registracijos pažymėjimų galiojimą.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad klinikiniai tyrimai, kuriuos buvo nurodyta atlikti po ankstesnių kreipimosi procedūrų (TETHYS ir PHOENICS), siekiant iširti preparatų veiksmingumą ir saugumą traumą patyrusiems pacientams ir pacientams, kuriems atliekama planinė operacija (tai yra šiuo metu preparato indikacijoje apibrėžta tikslinė populiacija), tebevykdomi.

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją⁶, 2018 m. sausio 24 d. CMD(h) daugumos balsais pritarė bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais grindžiama rekomendacija. Vėliau ši nuomonė, kartu su priedais ir priedėliais, buvo persiųsta Europos Komisijai, valstybėms narėms, Islandijai ir Norvegijai, taip pat pirmiau minėtų vaistinių preparatų registruotojams.

PRAC rekomendacijos persvarstymas

Sprendimo priėmimo procedūros metu Nuolatinio žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto posėdyje kai kurios valstybės narės išskėlė naujų techninio pobūdžio klausimų, kurie, jų nuomone, PRAC rekomendacijoje ir CMD(h) nuomonėje nebuvo tinkamai aptarti. Atsižvelgdama į tai, Europos Komisija gražino PRAC rekomendaciją ir CMD(h) nuomonę Agentūrai, kad būtų išsamiau aptarti visi galimi nepatenkinti medicininiai poreikiai, kurių gali atsirasti sustabdžius su kreipimosi procedūra susijusių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą, taip pat galimumas įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones ir šių priemonių tikėtinas veiksmingumas.

PRAC aptarė minėtus du klausimus gegužės mėn. įvykusiame posėdyje, atsižvelgdama į valstybių narių pateiktą informaciją.

PRAC aptarė visas išreikštas nuomones, susijusias su HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimo sustabdymo poveikiu galimam nepatenkintam mediciniam poreikiui nacionaliniu lygmeniu, įskaitant registruotojų raštu ir žodžiu pateiktus komentarus, iš valstybių narių gautus atsakymus ir kitų suinteresuotųjų šalių nuomones.

Kalbant apie HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimo sustabdymo poveikį, penkiolika valstybių narių ir Norvegija užsiminė, kad sustabdžius HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimą, neturėtų atsirasti jokių nepatenkintų medicininių poreikių.

PRAC atidžiai apsvarstė visą pateiktą informaciją, susijusią su nepatenkintu medicininiu poreikiu, kuris galbūt atsirastų nacionaliniu lygmeniu, sustabdžius HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimą. Aštuonios ES valstybės narės užsiminė, kad HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimo sustabdymas turėtų poveikį nacionalinei klinicinei praktikai, kadangi HK infuziniai tirpalai šiuo metu patenkina tam tikrą medicininį poreikį jų šalies teritorijoje. PRAC laikėsi nuomonės, kad nepaisant kai kurių valstybių narių iškeltų argumentų, neįrodyta, kad gali atsirasti nepatenkintų medicininių poreikių. Dauguma argumentų susiję su HK infuzinių tirpalų naudojimu ne pagal registracijos pažymėjime nurodytas sąlygas arba su deklaruojama nauda, kuri nėra kliniškai reikšminga ar pagrįsta tvirtais duomenimis.

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

PRAC priėjo prie išvados, kad deklaruojamas šių preparatų klinikinis naudingumas nėra didesnis už mirties ir inkstų nepakankamumo riziką daliai sunkia liga arba sepsiu sergančių pacientų, kuriems toliau naudojami HK infuziniai tirpalai.

PRAC taip pat išsamiau aptarė galimumą įgyvendinti rizikos mažinimo priemones ir tikėtiną jų veiksmingumą.

PRAC toliau aptarė rizikos mažinimo priemones, kuriomis galbūt būtų galima pakankamai sumažinti tokį šių vaistinių preparatų naudojimą, įskaitant apribotą galimybę naudoti šiuos preparatus ir (arba) apribotą jų platinimą ligoninėms ir bendrosios praktikos gydytojams, preparato informacinių dokumentų pakeitimus, tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, mokomąją medžiagą, kuri bus platinama bendradarbiaujant su kai kuriomis specialistų draugijomis, įspėjimą ant preparatų pirminės talpyklės, vaisto skyrimo formą ir kontrolinę anketą. Vis dėlto, iš turimų duomenų matyti, kad vaisto vartojimo nurodymų nesilaikoma ne tik dėl to, kad vaistus išrašantys gydytojai apie juos nežino, bet ir dėl to, kad gydytojai tyčia renkasi naudoti šiuos preparatus, todėl tolesnis informavimas ir švietimas veikiausiai nebūtų veiksmingas siekiant pakankamai sumažinti nustatytą riziką. Taikant apriboto platinimo akredituotoms ligoninėms arba bendrosios praktikos gydytojams sistemą, iškiltų rimtų galimumo ją įgyvendinti klausimų ir ji veikiausiai nebūtų veiksminga, atsižvelgiant į tai, kaip HK infuziniai tirpalai platinami ir naudojami. Skubiosios medicininės pagalbos atveju taip pat iškiltų vaisto skyrimo formos, kurią reikia užpildyti prieš skiriant vaistą, užpildymo problemų. Kontrolinė anketa, kurią reikia užpildyti suleidus vaistą, nebūtų veiksminga siekiant sumažinti šią riziką. Nuspręsta, kad pasiūlytos priemonės – iš dalies pakeisti indikacijas ir kontraindikacijas – neturėtų pakankamo poveikio vaistus išrašančių gydytojų elgesiui ir kad jos nėra pagrįstos tinkamais moksliniais įrodymais.

Taigi, nenustatyta jokių rizikos mažinimo priemonių ar priemonių derinio, kuris būtų pakankamai veiksmingas arba įgyvendinamas per pagrįstą laikotarpį, kuriuo šie preparatai būtų toliau naudojami gydant daugybę pacientų, kuriems būtų didelis rimtos žalos pavojus.

Atsižvelgdamas į pirmiau išdėstytą informaciją, 2018 m. gegužės mėn. įvykusiame plenariniame posėdyje PRAC patvirtino savo ankstesnes mokslines išvadas, kad HK infuzinių tirpalų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, ir rekomendavo sustabdyti šių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą.

Persvarstyti argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl hidroksietilkrakmolo (HK) infuzinių tirpalų (žr. I priedą);
- PRAC peržiūrėjo visus naujai gautus duomenis, įskaitant vaisto vartojimo tyrimų, klinikinių tyrimų, klinikinių tyrimų metaanalizių rezultatus, po vaistų pateikimo rinkai surinktus duomenis, duomenų bazėje *EudraVigilance* sukauptus duomenis, literatūros apžvalgą, registruotojų raštu ir žodžiu pateiktus atsakymus, suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio metu ekspertų išsakytas nuomones. PRAC taip pat peržiūrėjo valstybių narių atsakymus, susijusius su galimu nepatenkintu medicininio poreikiu, ir pasiūlymus dėl papildomų rizikos mažinimo priemonių;
- dėl veiksmingumo, PRAC laikėsi nuomonės, kad nėra naujos svarbios informacijos, susijusios su patvirtinta indikacija. Apskritai, su šia indikacija susiję duomenys yra grindžiami tyrimų, kuriuos atliekant buvo pasirinktas pernelyg mažas imties dydis ir nustatyta pernelyg trumpa

tolesnio stebėjimo trukmė, duomenimis. Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad, nors įrodyta šių preparatų nauda dėl pacientams reikalingo mažesnio jų tūrio ir yra duomenų, patvirtinančių trumpalaikį hemodinaminį poveikį, vis dar neaišku, kiek dėl to pagerėja pacientų gydymo rezultatai. Todėl pagal patvirtintą indikaciją naudojamų preparatų nauda išlieka nedidelė;

- dėl dviejų atskirų vaisto vartojimo tyrimų, kurie buvo atlikti siekiant įvertinti po 2013 m. kreipimosi procedūros nustatytą rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, PRAC priėjo prie išvados, kad, nepaisant šių tyrimų trūkumų, susijusių su galima neteisinga klasifikacija, jie atspindi šių preparatų vartojimo klinikinėje praktikoje situaciją Europos Sąjungoje ir kad pagrindiniai rezultatai yra patikimi. Iš rezultatų matyti, kad nesilaikoma nustatytų šių preparatų vartojimo apribojimų. Apskritai, nustatyta, kad peržiūretuose preparato informaciniuose dokumentuose pateiktų vaisto vartojimo nurodymų nesilaikoma dažnai, ir ypač didelį susirūpinimą PRAC sukėlė tai, kad maždaug 9 proc. pacientų, kuriems buvo lašinami HK infuziniai tirpalai, sunkiai sirgo, maždaug 5–8 proc. pacientų buvo sutrikusi inkstų veikla ir maždaug 3–4 proc. pacientų buvo išsivystęs sepsis;
- po ankstesnių Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 107i straipsniuose numatytų peržiūros procedūrų PRAC padaryta išvada buvo ta, kad HK infuziniai tirpalai susiję su didesne sepsiu ar sunkia liga sergančių pacientų mirties ir inkstų nepakankamumo rizika. PRAC patvirtino, kad turima informacija, įskaitant pateiktus naujesnius klinikinių tyrimų duomenis, neturi įtakos nustatytai didesnio mirtingumo ir inkstų nepakankamumo atvejų skaičiaus rizikai, siejamai su HK infuzinių tirpalų naudojimu šiose pacientų populiacijose. Pateikti nauji duomenys nekeičia ankstesnės 2013 m. kreipimosi procedūros išvadų, kad HK infuzinių tirpalų nauda nėra didesnė už sepsiu ar sunkia liga sergantiems pacientams kylančią didelę riziką;
- PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad nuo 2014 m. Europos Sąjungoje HK infuziniais tirpalais gydoma apytikriai 1,5–2 mln. pacientų *per* metus. Atsižvelgdamas į tokį šių preparatų naudojimo mastą ir į minėtų dviejų vaisto vartojimo tyrimų rezultatus, PRAC priėjo prie išvados, kad apytikris nepertraukiamo naudojimo lygis tose populiacijose, kuriose įrodyta didelė šių preparatų žala, kelia didelį susirūpinimą dėl visuomenės sveikatos, įskaitant susirūpinimą dėl galimo didesnio pacientų mirtingumo;
- PRAC taip pat pripažino, kad, turint omenyje dabartinę klinikinę patirtį, sunku aiškiai atskirti pacientų populiacijas, kuriose atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais buvo nustatyta didelė žala, nuo patvirtintos indikacijos tikslinių populiacijų. Patvirtintoje indikacijoje nurodyti pacientai gali sunkiai susirgti arba jiems gali išsivystyti sepsis netrukus po to, kai jiems bus sulašinta HK infuzinių tirpalų, ir šių pacientų neįmanoma iš anksto nustatyti. Todėl sunku veiksmingai sumažinti šiems pacientams kylančią riziką;
- be to, PRAC apsvarstė galimas priemones, kuriomis būtų galima dar labiau sumažinti šią riziką, įskaitant preparato informacinių dokumentų pakeitimus, tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, mokomąją medžiagą, įspėjimą ant pirminės preparatų talpyklės, vaisto skyrimo registracijos formą, vaisto išrašymo lapą ir (arba) kontrolinius sąrašus, apribotos prieigos ir platinimo akredituotoms ligoninėms ir (arba) bendrosios praktikos gydytojams sistemą. Vis dėlto, iš turimų duomenų matyti, kad vaisto vartojimo nurodymų nesilaikoma ne tik dėl to, kad vaistus išrašantys gydytojai apie juos nežino, todėl tolesnis informavimas ir švietimas veikiausiai nebūtų veiksmingas. Skubiosios medicininės pagalbos atveju taip pat iškiltų vaisto skyrimo formos (kontrolinių sąrašų) užpildymo problemų, o apribotos prieigos ir (arba) platinimo programos veikiausiai nepavyktų įgyvendinti ir ji būtų nepakankamai veiksminga įvairiose ES valstybėse narėse, atsižvelgiant į tai, kaip HK infuziniai tirpalai platinami ir naudojami, ir tam tikrus nacionalinius apribojimus. PRAC priėjo prie išvados, kad nepavyko nustatyti papildomos rizikos mažinimo priemonės ar rizikos mažinimo

priemonių derinio, kuriuo būtų galima pakankamai užtikrinti saugų ir veiksmingą HK infuzinių tirpalų vartojimą;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, su HK vartojimu siejama rizika yra didesnė už jo teikiamą naudą, todėl HK infuzinių tirpalų naudos ir rizikos santykis nebėra palankus.

Todėl PRAC rekomenduoja sustabdyti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą.

Norėdami, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojai turėtų pateikti patikimus ir įtikinamus duomenis, patvirtinančius palankų preparatų naudos ir rizikos santykį aiškiai apibrėžtoje populiacijoje, taip pat įgyvendinamas ir veiksmingas priemones, kuriomis būtų galima pakankamai sumažinti šių preparatų vartojimą pacientų, kuriems kyla didesnis nei kitiems didelės žalos pavojus, populiacijose.

Persvarstyta CMD(h) nuomonė

Peržiūrėjusi persvarstyta PRAC rekomendaciją⁷, CMD(h) nepritarė bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais buvo pagrįsta rekomendacija.

Išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

CMD(h) apsvairstė gegužės mėn. PRAC plenariniame posėdyje priimtą persvarstyta PRAC rekomendaciją sustabdyti infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimą. CMD(h) taip pat apsvairstė atsakymus į Europos Komisijos iškeltus klausimus ir PRAC surinktą informaciją bei 2018 m. gegužės 28 d. ir birželio 25 d. įvykusių žodinių paaiškinimų metu registruotojo pateiktą informaciją.

- ***Galimo HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimo galiojimo sustabdymo poveikis klinicinei praktikai***

HK infuzinių tirpalų nauda įrodyta remiantis tuo, kad pacientams pakanka mažesnio šių preparatų tūrio, be to, yra duomenų, patvirtinančių jų trumpalaikį hemodinaminį poveikį, nors nelabai aišku, kiek dėl to pagerėja pacientų gydymo rezultatai.

Įrodytas teigiamas šių preparatų naudos ir rizikos santykis, kai jie naudojami atliekant planines operacijas ir gydant traumas patyrusius pacientus. Užbaigus 2013 m. pradėtą kreipimosi procedūrą, registruotojai buvo įpareigoti atlikti poregistracinius tyrimus šiomis klinikinėmis aplinkybėmis, ir tai buvo HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimo sąlyga. Šie tyrimai ir šiuo metu dar neužbaigti savanoriškai atliekami klinikiniai tyrimai (pvz., tyrimas FLASH) padėtų išsamiau iširti pagal planinių operacijų ir traumas patyrusių pacientų gydymo indikacijas vartojamų preparatų veiksmingumo ir saugumo charakteristikas. CMD(h) pabrėžė, jog svarbu kuo greičiau gauti svarius šių tyrimų rezultatus. CMD(h) atkreipė dėmesį į PRAC išvadą, kad nebuvo pateikta jokių naujų su saugumu susijusių duomenų, dėl kurių keistųsi išvados dėl per ankstesnes kreipimosi dėl HK infuzinių tirpalų procedūras nustatytų saugumo charakteristikų.

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

CMD(h) taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad kai kurių iš anksčiau įvertintų klinikinių tyrimų metu taikyto gydymo ypatumai, kaip antai preparatų stiprumas, dozė ar gydymo trukmė, gali skirtis nuo dabartinės praktikos.

CMD(h) taip pat apsvarstė įvairias ES specialistų draugijų nuomones. Europos anesteziologų draugija ir kai kurios nacionalinės specialistų draugijos nurodė, kad HK infuziniai tirpalai yra svarbi hipovoleminio šoko gydymo priemonių dalis, kai vienu kristaloidų nepakanka būklei stabilizuoti. Skandinavijos anesteziologijos ir intensyviosios priežiūros medicinos draugija ir penkios Skandinavijos specialistų draugijos, priešingai, pritarė, kad HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimas būtų sustabdytas.

Šios nuomonės neretai atspindėjo dabartinę nacionalinę medicinos praktiką ir medikų bendruomenėje vykstančią diskusiją.

CMD(h) pripažino, jog sudėtinga gydyti pacientus, kuriems dėl ūmaus kraujavimo išsivysčiusi hipovolemija, ir tai, kad gydant šiuos pacientus, jų būklę reikia vertinti individualiai. Taip pat nuspręsta, kad HK infuziniai tirpalai yra naudojami gydant grėsmę gyvybei keliančius sveikatos sutrikimus.

CMD(h) atsižvelgė į visą naują informaciją, gautą po ankstesnės CMD(h) nuomonės priėmimo. Visų pirma, CMD(h) atkreipė dėmesį į konsultacijos su valstybėmis narėmis, kuriose HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimo galiojimo sustabdymas turėtų poveikį klinikinei praktikai tose srityse, kuriose HK laikomas tinkama gydymo priemone, rezultatus.

CMD(h) atkreipė dėmesį į tai, kad aštuonios ES valstybės narės išreiškė susirūpinimą dėl medicininio poreikio, kuris atsirastų sustabdžius HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimo galiojimą. Nors kai kurie susirūpinimą keliantys klausimai susiję su šių preparatų vartojimu tokiomis klinikinėmis aplinkybėmis, kurios nėra įtrauktos į registracijos pažymėjimo sąlygas, CMD(h) pripažino, kad susirūpinimas dėl medicininio poreikio, susijusio su šių preparatų vartojimu pagal patvirtintas indikacijas, yra pagrįstas, todėl į tai reikėtų atsižvelgti, net jei toks poreikis atsirastų tik retais atvejais.

- ***Pasiūlymai dėl papildomų rizikos mažinimo priemonių ir farmakologinio budrumo veiklos***

CMD(h) aptarė, ar priemonės, kuriomis numatyta mažinti su HK infuziniais tirpalais siejamą riziką, įskaitant, visų pirma, didesnio sunkia liga ir sepsiu sergančių pacientų mirtingumo ir inkstų nepakankamumo atvejų skaičiaus riziką, būtų veiksmingos ir įgyvendinamos, atsižvelgiant į naują informaciją, kurią pateikė registruotojai ir valstybės narės. Visų pirma CMD(h) atsižvelgė į registruotojų pateiktą papildomą išsamią informaciją apie pasiūlytą kontroliuojamos prieigos programą.

CMD(h) laikosi nuomonės, kad toliau aprašytas siūlomas papildomas priemonės būtų įmanoma įgyvendinti ir jos būtų veiksmingos siekiant pakankamai sumažinti riziką – didinant sveikatos priežiūros specialistų informuotumą ir užtikrinant, kad HK infuzinius tirpalus galėtų naudoti tik tie sveikatos priežiūros specialistai, kurie užbaigė atitinkamus mokymus.

1. Pakeitimai, kurie turi būti įtraukti į preparato informacinius dokumentus

Iš vaisto vartojimo tyrimų rezultatų matyti, kad maždaug 9 proc. pacientų, kuriems buvo lašinami HK infuziniai tirpalai, sunkiai sirgo, maždaug 5–8 proc. pacientų buvo sutrikusi inkstų veikla ir maždaug 3–4 proc. pacientų buvo išsivystęs sepsis. Siūloma naujuose įspėjimuose be sepsio ir sunkios ligos aiškiai

paminėti ir sutrikusią inkstų veiklą; taip būtų atkreipta daugiau dėmesio į šią konkrečią sunkiai sergančių pacientų grupę.

1) Ant išorinės ir vidinės pakuotės pateiktą informaciją reikėtų papildyti tokiu įspėjimu: Nenaudoti išsivysčius sepsiui, sutrikus inkstų veiklai ar sergant sunkia liga. Žr. visas preparato charakteristikų santraukoje nurodytas kontraindikacijas.

CMD(h) pripažino, kad vaistus išrašantys gydytojai retai patys lašina tirpalą pacientams į veną, todėl gali nepamatyti šio etiketėje esančio įspėjimo. Vis dėlto šią priemonę reikėtų vertinti kaip visapusiškos rizikos mažinimo priemonių programos dalį. Taigi:

- ši priemonė veiks kaip priminimas tuo metu, kai vaistas bus lašinamas į veną, o tai yra svarbu teikiant skubiąją medicininę pagalbą. Šia priemone bus papildytos kitos priemonės, kaip antai sveikatos priežiūros specialistų mokymas;
- ši priemonė suteiks galimybę atkreipti sveikatos priežiūros specialistų, kurie atsakingi už vaistinio preparato sulašinimą į veną, dėmesį, kadangi jie atlieka svarbų vaidmenį siekiant užtikrinti, kad HK infuziniai tirpalai būtų naudojami tinkamai;
- tai, kad šis įspėjimas nuolat bus ant pakuotės, taip pat padės užtikrinti ilgalaikį sveikatos priežiūros specialistų informuotumą;
- nuoroda į preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyrių padės užtikrinti, kad būtų nepamirštos ir kitos kontraindikacijos ir kad jų ir toliau būtų laikomasi.

Kalbant apie įspėjimo aiškumą, šį tekstą reikėtų labai išryškinti (pvz., rašyti didžiosiomis raidėmis, išryškintu šriftu arba naudojant spalvas). Įspėjimą ir jo vaizdinius elementus reikėtų išbandyti su vartotojais, vadovaujantis gairėmis dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų ženklinimo ir pakuotės lapelio aiškumo (angl. *Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use*); juos reikėtų pateikti per mėnesį nuo Komisijos sprendimo paskelbimo.

2) Preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį reikėtų papildyti aiškiai matomu įspėjimu.

Siekiant pirmiau aprašytais klinikinėmis aplinkybėmis atkreipti preparato informacinių dokumentų gavėjų dėmesį, preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio viršuje turėtų būti įspėjimas nenaudoti HK infuzinių tirpalų pacientams, kuriems išsivystęs sepsis, sutrikusi inkstų veikla ir diagnozuota sunki liga.

2. Kontroliuojamos prieigos programa

Tokios programos tikslas yra užtikrinti, kad HK infuziniai tirpalai būtų pristatomi tik į tas ligonines (centrus), kuriose dirbantys sveikatos priežiūros specialistai, kurie veikiausiai skirs arba leis šiuos preparatus pacientams į veną (toliau – atitinkami sveikatos priežiūros specialistai), būtų gerai parengti tinkamai naudoti HK infuzinius tirpalus, nepaisant to, kuriame (-iuose) skyriuje (-iuose) jie dirba.

CMD(h) atkreipė dėmesį į PRAC iškeltus susirūpinimą keliančius klausimus dėl kai kurių HK infuzinių tirpalų kontroliuojamos prieigos programos modelių, visų pirma dėl jų įgyvendinamumo – kadangi sunku apibrėžti atitinkamus vaistus išrašančius gydytojus, skyrius, ligonines – ir dėl jų veiksmingumo.

CMD(h), dalyvaujant nacionalinių kompetentingų institucijų atstovams šioje grupėje, išsamiau aptarė nacionalinius sveikatos priežiūros sistemų ypatumus ir nusprendė, kad pasiūlytą kontroliuojamos prieigos programą veikiausiai pavyktų įgyvendinti dėl šių priežasčių:

- nors pacientų, kuriems galima taikyti gydymą HK infuziniais tirpalais, negalima guldyti tik į tam tikras lignonines ar lignoninių skyrius, galima lignoninėje (centre) nustatyti atitinkamus sveikatos priežiūros specialistus, kurie skirtų ir (arba) leistų HK infuzinius tirpalus pacientams į veną;
- skubiosios pagalbos aplinkybės, kuriomis šie preparatai naudojami, netrukdo įgyvendinti kontroliuojamos prieigos programos, nes atitinkami sveikatos priežiūros specialistai būtų tinkamai parengti naudoti šiuos preparatus, kadangi mokomąją programą galima suorganizuoti ir įgyvendinti gerokai prieš naudojant šiuos preparatus;
- Nors užtikrinti nuolatinį mokymą sunku, tokio mokymo organizavimo centralizavimas ir registruotojo vykdoma stebėseną padės išspręsti kylančius sunkumus.

Todėl CMD(h) laikosi nuomonės, kad kiekvienas registruotojas turi būti atsakingas už kontroliuojamos prieigos programos įgyvendinimą ir priežiūrą, t. y.:

- registruotojas turėtų parengti mokomąją medžiagą atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie veikiausiai skirs ir (arba) leis HK infuzinius tirpalus pacientams į veną, ir suderinti tikslų šios medžiagos turinį bei formą su atitinkamomis nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis;
- registruotojas turėtų reguliariai rengti atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams skirtus mokymus dėl tinkamo HK infuzinių tirpalų naudojimo, sutarus su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis. Registruotojas taip pat turėtų užtikrinti, kad šie sveikatos priežiūros specialistai gautų:
 - preparato charakteristikų santrauką,
 - mokomąją medžiagą;
- registruotojas turėtų valdyti lignoninių (centrų) akreditacijos procesą, taip užtikrindamas, kad visi atitinkami sveikatos priežiūros specialistai, kurie turėtų skirti ir (arba) leisti HK infuzinius tirpalus pacientams į veną, būtų tinkamai parengti. Tai apima mokymų ir akreditacijos duomenų registravimą;
- registruotojas turėtų užtikrinti, kad HK infuziniai tirpalai būtų pristatomi tik į akredituotas lignonines (centrus).

Minėtoje mokomojoje medžiagoje turėtų būti pateikta tokia pagrindinė informacija:

- informacija apie riziką, susijusią su HK infuzinių tirpalų naudojimu, kai jie naudojami ne pagal registracijos pažymėjime nurodytas sąlygas;
- priminimas apie HK infuzinių tirpalų indikaciją, dozę, gydymo trukmę ir kontraindikacijas bei būtinybę laikytis preparato informaciniuose dokumentuose pateiktų nurodymų;
- informacija apie naujas papildomas rizikos mažinimo priemones;
- vaisto vartojimo tyrimų rezultatai.

Mokomoji medžiaga turėtų būti parengta naudojant interaktyvias mokymosi priemones, siekiant užtikrinti aktyvų sveikatos priežiūros specialistų dalyvavimą.

Mokomoji medžiaga turėtų būti išplatinta visiems atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie turėtų skirti ir (arba) leisti HK infuzinius tirpalus pacientams į veną (pvz., anesteziologams, intensyviosios priežiūros gydytojams, slaugytojams ir kt.).

Siekiant optimizuoti sveikatos priežiūros specialistų mokymosi procesą ir užtikrinti, kad jie kuo tiksliau laikytųsi atitinkamų HK infuzinių tirpalų naudojimo sąlygų, rengiant ir platinant tokią mokomąją medžiagą turėtų dalyvauti specialistų draugijos.

Galutinę mokomąją medžiagą, įskaitant komunikacijos priemones ir platinimo sąlygas, reikėtų suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis.

CMD(h) galiausiai paragino įtraukti minėtą mokymo veiklą į nuolatinį medicinos darbuotojų švietimo procesą nacionaliniu lygmeniu.

Atsižvelgdama į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į PRAC abejones dėl numatyto šios priemonės veiksmingumo, būtent į tai, kad vaistus išrašantys gydytojai vaistų vartojimo nurodymų nesilaiko ne tik dėl nežinojimo, CMD(h) nusprendė, kad:

- nėra pakankamai įrodymų, kuriais būtų galima pagrįsti prielaidą, kad vaistus išrašantys gydytojai vaistų vartojimo nurodymų nesilaiko ne tik dėl nežinojimo, ir tokia prielaida galimai neatspindi didelės dalies vaistus išrašančių gydytojų elgesio;
- ši kontroliuojamos prieigos programa yra pagrindinė priemonė užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai laikytųsi registracijos pažymėjime nurodytų sąlygų – tiek didinant atitinkamų sveikatos priežiūros specialistų informuotumą apie riziką, susijusią su HK infuzinių tirpalų naudojimu, tiek užtikrinant, kad jie užbaigtų atitinkamus mokymus, prieš gaudami leidimą naudoti HK infuzinius tirpalus. Manoma, kad specialistų draugijų dalyvavimas šiame procese atliks svarbų vaidmenį perduodant pagrindinę šių mokymų žinią. Šios priemonės veiksmingumą reikėtų vertinti kartu vertinant ir kitas priemones;
- šia priemone bus užtikrinamas ilgalaikis programos veiksmingumas – parengtiems sveikatos priežiūros specialistams bus siunčiami priminimai ir bus mokomi nauji sveikatos priežiūros specialistai. Mokymų ir (arba) priminimų dažnumą reikėtų aptarti nacionaliniu lygmeniu, atsižvelgiant į kiekvienos nacionalinės sveikatos priežiūros sistemos ypatumus;
- atsižvelgdamas į rizikos, susijusios su HK infuzinių tirpalų naudojimu ne pagal registracijos pažymėjime nurodytas sąlygas, rimtumą, CMD(h) nusprendė, kad ši priemonė yra proporcinga.

Taigi, CMD(H) laikosi nuomonės, kad kontroliuojamos prieigos programą įmanoma įgyvendinti ir, įgyvendinama kartu su kitomis rizikos mažinimo priemonėmis, ji veikiausiai būtų veiksminga siekiant sumažinti riziką.

Ši kontroliuojamos prieigos programa turėtų būti aprašyta rizikos valdymo plane, kuris turi būti pateiktas įvertinti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms per 3 mėnesius nuo Komisijos sprendimo paskelbimo.

Kontroliuojamos prieigos programos detales, jos įgyvendinimo sąlygas ir galutinę mokomąją medžiagą, įskaitant komunikacijos priemones ir platinimo sąlygas, reikėtų suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis.

Apsvarsčiusi nacionalinių sistemų ypatumus ir būtinybę su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis suderinti kontroliuojamos prieigos programos įgyvendinimo detales ir laiką, kurio prireiks siekiant tinkamai parengti visus sveikatos priežiūros specialistus, kurie turėtų naudoti HK preparatus, bei akredituoti ligonines (centrus), CMD(h) pareikalavo, kad kontroliuojamos prieigos programa būtų veiksmingai įgyvendinta ne vėliau kaip per 9 mėnesius po Komisijos sprendimo paskelbimo.

3. Komunikacijos priemonės

Pripažindama, jog būtina siekti, kad kuo daugiau sveikatos priežiūros specialistų paisytų šių preparatų naudojimo indikacijos ir kontraindikacijų, CMD(h) laikosi nuomonės, kad šiuo tikslu būtų veiksminga tikslinė komunikacija, t. y. tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams.

Iš tiesų, CMD(h) atkreipė dėmesį į vaisto vartojimo tyrimų rezultatus, kuriais remiantis sveikatos priežiūros specialistai laikėsi kai kurių pagrindinių vartojimo apribojimų, kuriuos buvo rekomenduota nustatyti po 2013 m. pradėtų kreipimosi procedūrų (t. y. apribojimų dėl didžiausios paros dozės ir gydymo trukmės). Be to, pastebėta, kad daugumoje ES valstybių narių labai sumažėjo HK infuzinių tirpalų naudojimo mastas. Tai leidžia manyti, kad ankstesnės komunikacijos priemonės – nors jų nepakako siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi visų nurodymų, – buvo iš dalies veiksmingos. Todėl laikomasi nuomonės, kad tiesioginiame pranešime sveikatos priežiūros specialistams pateikus labiau koncentruotą informaciją tikslinei auditorijai ir įtraukus specialistų draugijas į šio pranešimo platinimo procesą, ši priemonė veikiausiai bus veiksmingesnė.

Be to, CMD(h) suprato PRAC susirūpinimą, kad vaistus išrašantys gydytojai gali nesilaikyti nustatytų HK infuzinių tirpalų naudojimo apribojimų ne tik dėl nežinojimo. Tačiau CMD(h) nusprendė, kad nepakanka duomenų šiai prielaidai pagrįsti ir kad ji galimai neatspindi didelės dalies vaistus išrašančių gydytojų elgesio. Be to, bet kuriuo atveju specialistų draugijos atliks svarbų vaidmenį perduodant pagrindinę tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams žinią.

Todėl CMD(h) priėmė tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, kuriuo numatyta informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie vaisto vartojimo tyrimų rezultatus, registracijos pažymėjime nurodytas sąlygas ir riziką, susijusią su HK infuzinių tirpalų naudojimu nesilaikant šių sąlygų, taip pat apie naujas papildomas rizikos mažinimo priemones. Taip pat CMD(h) sutarė dėl komunikacijos plano, pagal kurį bus išplatintas šis tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams.

CMD(h) priėjo prie bendros išvados, kad pirmiau aprašytos rizikos mažinimo priemonės būtų įgyvendinamos ir veiksmingos ir kad jos turės sinerginį poveikį, nes jas galima pritaikyti konkrečioms sveikatos priežiūros specialistams visuose HK infuzinių tirpalų skyrimo ir naudojimo etapuose.

4. Vaisto vartojimo tyrimas

Be to, CMD(h) laikosi nuomonės, kad registruotojai privalo atlikti vaisto vartojimo tyrimą, kad būtų galima įvertinti rekomenduotų naujų priemonių veiksmingumą. Šio tyrimo atlikimas bus HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų galiojimo sąlyga.

Vaisto vartojimo tyrimo protokole, kurį turi pateikti registruotojai, turėtų būti nurodyti aiškūs tikslai, o jie visų pirma turėtų būti susiję su sprendimais dėl vaistų skyrimo, ypač su tuo, ar paisoma vaistinio preparato indikacijų ir kontraindikacijų. Į protokolus turėtų būti įtraukta ES valstybių narių sveikatos priežiūros specialistų reprezentatyvioji imtis. Juose taip pat turėtų būti pateiktas pakankamai išsamus nacionalinio konteksto aprašymas, kad būtų galima atlikti tinkamą tyrimo rezultatų analizę ir ekstrapoliuoti šiuos duomenis bei pagrįsti galimus pakoregavimus (t. y. turi būti nurodyta, ar saugumo pranešimai buvo išplatinti sėkmingai ar nesėkmingai, ar laikytasi kontroliuojamos prieigos programos reikalavimų, ar iš vaistus skiriančių gydytojų gauta pastabų dėl kokybinių aspektų ir kt.). Rengdamas šį protokolą registruotojas turėtų atsižvelgti į patirtį, sukauptą atliekant ankstesnį vaisto vartojimo tyrimą. Protokole taip pat turėtų būti nurodyta pradinė pirminių rezultatų vertinimo priemonė. Pirminiai rezultatai turėtų būti vienodi visose tirtose ES valstybėse narėse.

Vaisto vartojimo tyrimo protokolą reikėtų pateikti įvertinti PRAC per 3 mėnesius nuo Komisijos sprendimo paskelbimo.

Informaciją apie pažangą, pasiektą atliekant vaisto vartojimo tyrimą, reikia pateikti būsimuose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose (PSUR). Vaisto vartojimo tyrimo galutinė ataskaita turi būti pateikta per 24 mėnesius po Komisijos sprendimo paskelbimo.

CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų pagrindas

Kadangi

- CMD(h) atsižvelgė į persvarstytą PRAC rekomendaciją ir visą registruotojų ir valstybių narių pateiktą informaciją, susijusią su galimu medicininio poreikiu ir galimumu įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones bei jų tikėtinu veiksmingumu, taip pat informaciją, turėtą nuo 2018 m. sausio mėn., kai buvo priimta ankstesnė CMD(h) nuomonė;
- visų pirma, CMD(h) atkreipė dėmesį į konsultacijos su valstybėmis narėmis, kuriose HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimo galiojimo sustabdymas turėtų poveikį klinikinei praktikai, rezultatus ir tų valstybių narių susirūpinimą sukėlusius klausimus dėl galimo medicininio poreikio;
- CMD(h), dalyvaujant valstybių narių atstovams šioje grupėje, taip pat aptarė galimumą nacionaliniu lygmeniu įgyvendinti kai kurias papildomas rizikos mažinimo priemones, dėl kurių įgyvendinamumo PRAC iškilė klausimų. Atsižvelgdami į susidarytą nuomonę apie nacionalines sveikatos priežiūros sistemas, CMD(h) nariai sutarė, kad toliau nurodytas papildomas rizikos mažinimo priemones įmanoma įgyvendinti ir jos veikiausiai būtų veiksmingos siekiant sumažinti HK infuzinių tirpalų naudojimo kontraindikacijose nurodytose populiacijose riziką: išryškinto įspėjimo įtraukimas į preparato charakteristikų santrauką, pakuotės lapelį, ant pirminės ir antrinės pakuotės pateiktą tekstą, tikslinio tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams išplatintas ir kontroliuojamos priegigos programos įgyvendinimas;
- CMD(h) taip pat laikėsi nuomonės, kad šių papildomų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą būtina įvertinti atliekant vaisto vartojimo tyrimą;

dėl šių priešasčių CMD(h) laikosi nuomonės, kad HK infuzinių tirpalų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įvykdytos registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygos. CMD(h) taip pat priėjo prie išvados, kad metinio periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų teikimo ciklo keisti nereikia ir kad jis leistų periodiškai peržiūrėti šių preparatų naudos ir rizikos santykį ir duomenų, kuriuos pavyktų surinkti per atitinkamą laikotarpį, poveikį.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti HK infuzinių tirpalų registracijos pažymėjimų sąlygas.