

Anness II

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u spjegazzjoni dettaljata tas-CMDh tar-raġunijiet
xjentifiċi għad-differenzi bir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Fl-2013, wara reviżjoni tar-riskju ta' korriment u tal-kliewi u l-mortalità relatati ma' soluzzjonijiet ta' lamtu idrossietili (HES) għall-infużjoni meta jingħataw f'pazjenti b'sepsis jew b'mard kritiku, il-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC) rrakkomanda miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju b'hal restrizzjonijiet fl-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali. Il-PRAC irrakkomanda wkoll li għandu jsir studju dwar l-użu magħmul mill-mediċina sabiex tiġi evalwata l-effettività ta' dawn il-miżuri tal-minimizzar tar-riskju.

Ir-riżultati minn żewġ studji dwar l-użu tal-mediċina, ippreżentati mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ("MAHs") konċernati fl-2017, urew li r-restrizzjonijiet rakkomandati fl-użu mhumieq qed jiġu rispettati biżżejjed.

Fis-17 ta' Ottubru 2017, l-Iżvezja tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lill-PRAC sabiex jivvaluta l-impatt tan-nuqqas ta' osservanza tal-informazzjoni t'hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' lamtu idrossietili (HES) u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fil-11 ta' Jannar 2018 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' lamtu idrossietili (HES) fihom lamtu b'pizijiet molekulari differenti (prinċipalment 130kD; 200kD) u proporzjon ta' sostituzzjoni (in-numru ta' gruppi idrossietili għal kull molekula tal-glukożju). Is-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES huma awtorizzati madwar id-dinja għall-kura ta' ipovolemija assoċjata ma' diversi kondizzjonijiet.

Fl-2012 u fl-2013, il-PRAC irrevoda l-benefiċċji u r-riskji ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES fil-kura u l-profilassi ta' ipovolemija, fi ħdan il-proċeduri ta' referenza tal-Artikolu 31¹ u 107i². Dawn ir-reviżjonijiet ġew skattati mir-riżultati minn studji kliniċi randomizzati kbar^{3,4,5} li wrew riskju miżjud ta' mortalità f'pazjenti b'sepsis u riskju miżjud ta' ħsara fil-kliewi li tkun teħtieġ dijaliżi f'pazjenti morda serjament wara kura b'soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

B'ħala riżultat tar-reviżjonijiet, il-PRAC irrakkomanda li l-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES għandu jkun ristrett għall-kura ta' ipovolemija li tirriżulta minn telf akut tad-demem meta l-kristallojdi wahidhom ma jittqisux biżżejjed. Il-PRAC ikkontraindika wkoll l-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES f'pazjenti b'sepsis jew li huma morda serjament. Barra minn hekk, il-PRAC talab li, b'ħala kondizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti mediċinali, għandhom isiru aktar studji dwar l-użu ta' dawn il-mediċini f'kirurġija elettiva u f'pazjenti bi trawma. Il-PRAC kien jeħtieġ ukoll li għandu jiġi studjat l-użu magħmul mill-mediċina sabiex tiġi evalwata l-effettività tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju. Il-fokus għall-istudji dwar l-użu magħmul mill-mediċina (DUSs) kien li tiġi evalwata l-aderenza għar-restrizzjonijiet fl-użu, implimentata fl-informazzjoni dwar il-prodott, li

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

tikkonċerna l-indikazzjoni, il-pożoloġija, u l-kontraindikazzjoni għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

Fil-5 ta' Lulju 2017 u fid-9 ta' Ottubru 2017, saru disponibbli riżultati minn żewġ DUSs dwar l-effettività tal-miżuri tal-imminizzar tar-riskju implimentati. Dawn jinkludu data dwar l-użu magħmul mill-medicina minn 11-il Stat Membru tal-UE. Din id-data tqajjem tħassib serju peress li wriet użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES f'popolazzjonijiet tal-pazjent li huma kontraindikati bħal dawk li huma morda serjament, jew b'sepsis^{3,4,5}. Fid-dawl tar-riskju stabbilit sew għal ħsara serja meta jintużaw soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES f'pazjenti b'mard serju, inkluż sepsis, flimkien mad-data li għadha kif giet disponibbli msemmija hawn fuq, fis-17 ta' Ottubru 2017, l-Iżvezja tat bidu għal proċedura tal-Unjoni urġenti skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE. Minħabba l-impatt serju fuq is-saħħa pubblika, l-Iżvezja kienet qed tikkunsidra li tissospendi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali msemmija hawn fuq, u għalhekk talbet reviżjoni urġenti tal-kwistjoni fil-livell Ewropew, u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib ta' hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Fil-valutazzjoni tiegħu, il-PRAC ikkunsidra t-totalità tal-evidenza li tinkludi d-data kollha li għadha kif saret disponibbli sa mill-proċeduri ta' referenza preċedenti, inkluż riżultati minn DUSs, studji kliniċi, meta-analiżijiet ta' studji kliniċi, esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, data minn Eudravigilance, reviżjoni tal-letteratura, twegibiet ipprezentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAHs) bil-miktub u fi spjegazzjonijiet bil-fomm kif ukoll prezentazzjonijiet tal-partijiet ikkonċernati u fehmiets espressi minn esperti waqt laqgħa tal-esperti ad-hoc, filwaqt li giet ikkunsidrata wkoll il-karatterizzazzjoni tal-benefiċċji u tar-riskji konklużi fil-proċeduri ta' referenza preċedenti.

Il-PRAC ikkunsidra wkoll fehmiets minn membri tal-PRAC individwali dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES kif ukoll dwar l-użu ta' dawn il-prodotti fil-livell nazzjonali. Dawn il-fehmiets huma bbażati fuq proċessi ta' reviżjoni ta' rutina u preparazzjoni tal-membri tal-PRAC. Dawn il-fehmiets, flimkien mad-data sostanzjali u l-informazzjoni kollha kruċjali għall-fehim sħiħ ta' dawn il-fehmiets jew ġew kondiviżi mal-partijiet kollha involuti jew inkella saru disponibbli matul il-proċedura.

Fir-rigward tal-effikaċja, il-PRAC ikkunsidra li m'hemm l-ebda informazzjoni sinifikanti ġdida relatata mal-indikazzjoni approvata. B'mod globali, l-evidenza għal din l-indikazzjoni hija bbażata fuq studji li d-daqs tal-kampjun u d-durata ta' segwitu tagħhom huma limitati. Huwa nnutat ukoll li għalkemm il-benefiċċju ntweraw f'termini ta' effett ta' użu żgħir ta' volum, u għalkemm hemm xi appoġġ għal effetti emodinamiċi f'perjodu qasir, għad hemm incertezza dwar il-livell li dan jirriżulta f'aktar eżiti rilevanti għall-pazjent. Għalhekk, il-benefiċċji fl-indikazzjoni approvata għadhom modesti.

Fir-rigward ta' data ta' sigurtà relatata ma' dawn il-prodotti, il-PRAC irrevoda l-evidenza disponibbli kollha sa mill-aħħar referenza u kkonkluda li l-konkluzjonijiet preċedenti li soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES b'riskju miżjud ta' mortalità u insuffiċjenza tal-kliwi f'pazjenti b'sepsis jew b'mard serju ġew ikkonfermati u li l-informazzjoni disponibbli, inkluż id-data klinika li giet ipprezentata aktar riċentement, ma jibdlux ir-riskju stabbilit f'dawn il-popolazzjonijiet tal-pazjent.

Il-kura tal-ipovolemija għandha tissostitwixxi volum mitluf ta' demm sabiex tirrestawra l-perfużjoni tat-tessut u l-ossigenazzjoni sabiex fl-aħħar mill-aħħar tipprevjeni korriment fil-kliwi u mewt. Hemm relazzjoni diretta bejn il-grad ta' ipovolemija u r-riskju għal korriment fil-kliwi u mewt. Ipolovolemija aktar qawwija teħtieġ volum (doża) akbar ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES u hija wkoll assoċjata ma' riskju akbar għal korriment fil-kliwi u mewt. Konsegwentement, mistennija korrelazzjoni diretta bejn l-indikazzjoni għall-kura b'soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES, id-doża ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES meħtieġa u r-riskju għal korriment fil-kliwi u mewt. Għandu jiġi

nnutat ukoll li l-benefiċċju aħhari mistenni minn soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES (u kura ta' ipolovemija ingenerali) huwa tnaqqis fil-mortalità u incidenza aktar baxxa ta' insuffiċjenza tal-kliewi. It-tħassib dwar is-sigurtà ta' importanza primarja f'din ir-referenza huwa żieda fil-mortalità u incidenza ogħla ta' insuffiċjenza tal-kliewi – l-oppost tal-benefiċċju mistenni.

Fost data oħra relatata mas-sigurtà, il-PRAC irreveđa r-riżultati minn żewġ DUSs separati li saru biex tiġi vvalutata l-effettività tal-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju imposti bħala eżitu tar-referenza tal-2013, u kkonkluda li minkejja limitazzjoni potenzjali ta' nuqqas ta' klassifikazzjoni possibbli, dawn l-istudji huma rappreżentattivi tal-użu kliniku fl-Unjoni Ewropea u li r-riżultati ewlenin huma affidabbli. Ir-riżultati jindikaw li r-restrizzjonijiet implimentati fl-użu ma jiġux osservati biżżejjed. B'mod globali, in-nuqqas ta' aderenza għall-informazzjoni reveduta dwar il-prodott kien irrapportat bħala għoli, u l-PRAC kien partikolarment imħasseb li madwar 9 % tal-pazjenti esposti għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES kienu morda serjament, madwar 5-8 % tal-pazjenti kellhom indeboliment tal-kliewi u madwar 3-4 % tal-pazjenti kellhom sepsis.

Fid-dawl tal-esponiment globali għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES fl-UE, li huwa stmat għal madwar 1.5 sa 2 miljun pazjenti fis-sena mill-2014 u fid-dawl tal-livell ta' użu rrapportat f'pazjenti b'sepsis miż-żewġ DUSs, il-livell stmat ta' użu kontinwu f'popolazzjonijiet fejn intweriet ħsara serja, qajjem tħassib importanti dwar is-saħħa pubblika, inkluż żieda potenzjali fil-mortalità.

Il-PRAC ikkunsidra li miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju ulterjuri oħrajn jimminimizzaw biżżejjed dan l-esponiment, inkluż tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott, komunikazzjoni diretta għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa, materjal edukattiv, twissija dwar il-kontenitur primarju tal-prodotti, reġistrazzjoni għal formola ta' medikazzjoni, skeda ta' riċetti/listi ta' kontroll. Madankollu, l-evidenza disponibbli turi li n-nuqqas ta' aderenza mhuwiex biss riżultat ta' nuqqas ta' għarfien tar-restrizzjonijiet mill-preskriventi iżda f'xi każijiet, ikun riżultat ukoll ta' għażla intenzjonata, l-għoti ta' komunikazzjoni u edukazzjoni ulterjuri bħala li aktarx ma jkunux effettivi biżżejjed biex jindirizzaw ir-riskji identifikati. Il-formola ta' medikazzjoni/listi ta' kontroll iqajmu wkoll kwistjonijiet ta' affidabbiltà f'ambjent ta' emerġenza. Il-proposti sabiex jiġu emendati l-indikazzjonijiet u l-kontraindikazzjonijiet ma ġewx ikkunsidrati biżżejjed biex ikollhom impatt konsiderevoli fuq l-imġiba tal-preskrivent. Il-PRAC innota wkoll li l-esperjenza klinika attwali tissuġġerixxi li huwa diffiċli li l-popolazzjonijiet tal-pazjent jiġu sseparati b'mod ċar fejn provi kliniċi randomizzati wrew ħsara serja minn popolazzjonijiet fil-mira mill-indikazzjoni approvata. Il-pazjenti fl-indikazzjoni approvata jistgħu jsiru morda serjament jew settiċi f'qasir żmien wara li jirċievu soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES u dawn il-pazjenti ma jistgħux jiġu identifikati b'mod prospettiv. Dan jikkomplica l-minimizzar tar-riskju effettiv f'dawn il-pazjenti.

Il-PRAC ikkonkluda li l-ebda miżura ta' minimizzar tar-riskju addizzjonali għall-iżgurar tal-użu sigur u effettiv ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES ma tkun effettiva jew fattibbli f'perjodu ta' żmien raġonevoli, fejn għadd importanti ta' pazjenti f'riskju għoli jibqgħu jiġu esposti.

Il-PRAC ikkonsulta wkoll ma' grupp ta' esperti ad hoc u qies b'attenzjoni opinjonijiet espressi matul il-laqqha li seħħu fit-18 ta' Diċembru 2017. Il-PRAC ikkunsidra kif xieraq il-fehma tal-maġġoranza tal-esperti fil-laqqha li l-HES jintuża fil-prattika klinika. Il-PRAC innota wkoll il-fehma ta' espert dwar esperjenza klinika kondiviża fil-ġestjoni ta' każijiet fi Stat Membru tal-UE fejn soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES f'it li xejn huma użati u fejn ma tiġix meħtieġa htieġa medika.

Dan jirrifletti kontroversja li ilha teżisti fost il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u jtenni l-firxa ta' tweġibiet tal-partijiet ikkonċernati li ġew riċevuti fir-reviżjoni attwali.

B'mod globali, meta jiġu kkunsidrati d-diverġenzi fost l-esperti dwar xi kwistjonijiet importanti, il-pożizzjoni mill-membri tal-PRAC dwar is-sitwazzjoni nazzjonali fir-rigward tal-użu kliniku ta' dawn il-prodotti u l-preżentazzjonijiet tal-partijiet ikkonċernati, il-PRAC ma qiesx li l-utilità klinika ta' dawn il-

prodotti tegħleb ir-riskju ta' mortalità u insuffiċjenza tal-kliewi għall-proporzjon ta' pazjenti b'mard serju jew sepsis li jibqgħu jiġu esposti għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

Fid-dawl tas-serjeta' tal-kwistjonijiet dwar is-sigurtà u li l-proporzjon ta' pazjenti li jiġu esposti għal dawn ir-riskji fin-nuqqas ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju effettiv, jista' jkollhom konsegwenzi importanti fuq is-saħħa pubblika inkluż zieda potenzjali fil-mortalità, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' lamtu idrossietili m'għadux favorevoli u rakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.

Il-PRAC innota li l-istudji kliniċi imposti wara proċeduri ta' referenza preċedenti (TETHYS u PHOENICS) sabiex jiġu kkaratterizzati l-effikaċja u s-sigurtà f'kirurgija għat-traumi u f'kirurgija elettiva, li bħalissa hija l-popolazzjoni fil-mira li għaliha huwa indikat il-prodott, għadhom għaddejjin.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC⁶, is-CMDh qabel b'maġġoranza, fl-24 ta' Janjar 2018, mal-konkluzjonijiet u r-raġunijiet globali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC. Il-pożizzjoni ġiet sussegwentement mibgħuta lill-Kummissjoni Ewropea, lill-Istati Membri, lill-Iżlanda u n-Norveġja u lid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija hawn fuq, flimkien mal-annessi u l-appendiċi tagħha.

Reviżjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Matul il-proċess tat-teħid ta' deċiżjonijiet, f'laqgħa tal-Kumitat Permanenti għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem, xi Stati Membri tal-UE qajmu mistoqsijiet ġodda ta' natura teknika li kkunsidraw li ma ġewx indirizzati b'mod suffiċjenti fir-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-pożizzjoni tas-CMDh. Fid-dawl ta' dan, ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-pożizzjoni tas-CMDh ġew riferuti lura lill-Aġenzija mill-Kummissjoni Ewropea għal aktar konsiderazzjoni ta' kwalunkwe ħtieġa medika possibbli mhux sodisfatta li setgħet tirriżulta mis-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali kkonċernati mir-referenza, kif ukoll il-fattibilità u l-effettività probabbli ta' miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Il-PRAC iddiskuta dawn iż-żewġ punti msemmija hawn fuq fil-laqgħa tiegħu ta' Mejju, waqt li qies l-informazzjoni pprovduta mill-Istati Membri.

Il-PRAC ikkunsidra l-elementi kollha espressi fir-rigward tal-impatt ta' sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES fuq ħtieġa medika potenzjali mhux sodisfatta f'livell nazzjonali, inklużi kummenti sottomessi mill-MAHs bil-miktub u waqt spjegazzjonijiet orali, risposti minn Stati Membri u l-opinjoni tal-oħrajn tal-partijiet interessati.

Fir-rigward tal-impatt fuq sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES, ħmistax-il Stat Membru tal-UE u n-Norveġja semmew li l-ebda ħtieġa medika mhux sodisfatta ma hija mistennija f'każ ta' sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

Il-PRAC ikkunsidra bir-reqqa l-informazzjoni kollha pprovduta fir-rigward ta' ħtieġa medika potenzjali mhux sodisfatta fil-livell nazzjonali jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES jiġu sospizi. Tmien Stati Membri tal-UE semmew li sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES jkollha impatt fil-prattika klinika nazzjonali peress li s-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES bħalissa jissodisfaw ħtieġa medika fit-territorju tagħhom. Il-PRAC ikkunsidra li minkejja l-argumenti mqajma minn xi Stati Membri, il-potenzjal għal ħtieġa medika mhux sodisfatta mhuwiex stabbilit. Ħafna mill-argumenti

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

jirreferu għall-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES barra mit-termini tal-MA jew għal benefiċċji ddikjarati li mhumiex klinikament sinifikanti jew appoġġati b'data robusta.

II-PRAC ikkonkluda li l-utilità klinika mitluba għal dawn il-prodotti ma tissuperax ir-riskju ta' mortalità u insuffiċjenza renali għall-proporzjon ta' pazjenti b'mard kritiku jew sepsis li tibqa' esposta għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

II-PRAC ikkunsidra wkoll il-fattibilità u l-effettività probabbli tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

II-PRAC ikkunsidra miżuri oħra ta' minimizzazzjoni tar-riskju li jistgħu jnaqqsu b'mod suffiċjenti dan l-esponiment, inkluż aċċess ristrett / distribuzzjoni għal sptarijiet u tobba, bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott, komunikazzjoni diretta tal-kura tas-saħħa diretta, materjali edukattivi li għandhom jitqassmu f'kooperazzjoni ma' xi soċjetajiet mgħallma, twissija fuq il-kontenitur primarju tal-prodotti, il-formola tal-medikazzjoni u l-kwestjonarju ta' segwitu. Madankollu, l-evidenza disponibbli turi li n-nuqqas ta' aderenza mhuwix biss riżultat ta' nuqqas ta' għarfien tar-restrizzjonijiet mill-preskriventi iżda wkoll riżultat ta' għażla intenzjonata, li jagħmlu komunikazzjoni u edukazzjoni ulterjuri bħala li aktarx ma jkunux effettivi biżżejjed biex jindirizzaw ir-riskji identifikati. Sistema ta' distribuzzjoni ristretta għal sptarijiet jew tobba akkreditati tqajjem tħassib serju dwar il-fattibilità u x'aktarx li ma tkunx effettiva meta jitqies it-tip partikolari ta' distribuzzjoni u użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES. Formola ta' medikazzjoni għandha timtela qabel l-amministrazzjoni tqajjem ukoll kwistjonijiet ta' vijabilità f'ambjent ta' emerġenza. Kwestjonarju ta' segwitu li għandu jimtela wara l-amministrazzjoni ma jkunx effettiv biex jitnaqqas ir-riskju. II-proposti biex jiġu emendati l-indikazzjonijiet u l-kontra-indikazzjonijiet ma ġewx ikkunsidrati li għandhom impatt suffiċjenti fuq l-imġiba ta' preskrizzjoni u ma kinux sostnuti minn evidenza xjentifika xierqa.

Bħala konklużjoni, ma ġiet identifikata l-ebda miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskju jew kombinazzjoni ta' miżuri li jkunux effettivi jew fattibbli biżżejjed biex jiġu implimentati f'perjodu ta' żmien raġonevoli, meta numru importanti ta' pazjenti f'riskju għoli għal ħsara serja, jibqgħu jiġu esposti.

Fid-dawl tal-informazzjoni ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonferma fil-laqgħa plenarja tiegħu ta' Mejju 2018 il-konklużjonijiet xjentifiċi preċedenti tiegħu li r-riskju tal-benefiċċju tas-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES huwa negattiv u rrakkomandat li jiġu sospizi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Raġunijiet riveduti għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- II-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' lamtu idrossietili (HES) (ara Anness I).
- II-PRAC irreveda d-data kollha li għadha kif saret disponibbli, inkluż riżultati minn Studji dwar l-Użu magħmul mill-Mediċina (DUS), studji kliniċi, meta-analizzijiet ta' studji kliniċi, esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, data minn Eudravigilance, reviżjoni tal-letteratura, tweġibiet ippreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAHs) bil-miktub u fi spjegazzjonijiet bil-fomm, preżentazzjonijiet tal-partijiet ikkonċernati u fehmiet espressi minn esperti waqt laqgħa tal-esperti ad-hoc. II-PRAC irreveda wkoll ir-risposti mill-Istati Membri fir-rigward tal-ħtieġa medika potenzjali mhux milħuqa u l-proposti għal miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

- Fir-rigward tal-effikaċja, il-PRAC ikkunsidra li m'hemm l-ebda informazzjoni sinifikanti ġdida relatata mal-indikazzjoni approvata. B'mod globali, l-evidenza għal din l-indikazzjoni hija bbażata fuq studji li d-daqs tal-kampjun u d-durata ta' segwitu tagħhom huma limitati. Huwa nnutat ukoll li għalkemm il-benefiċċju ntwerwa f'termini ta' effett ta' użu żgħir ta' volum, u għalkemm hemm xi appoġġ għal effetti emodinamiċi f'perjodu qasir, għad hemm incertezza dwar il-livell li dan jirriżulta f'aktar eżiti rilevanti għall-pazjent. Għalhekk, il-benefiċċji fl-indikazzjoni approvata għadhom modesti.
- Fir-rigward taż-żewġ DUSs separati li saru biex tiġi vvalutata l-effettività tal-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju imposti bħala eżitu tar-referenza tal-2013, il-PRAC ikkonkluda li dawn l-istudji, minkejja limitazzjonijiet minħabba klassifikazzjoni hażina possibbli, huma rappreżentattivi tal-użu kliniku fl-Unjoni Ewropea u li r-riżultati ewlenin huma affidabbli. Ir-riżultati jindikaw li r-restrizzjonijiet implimentati fl-użu ma jiġux osservati biżżejjed. B'mod globali, in-nuqqas ta' aderenza għall-informazzjoni reveduta dwar il-prodott kien irrapportat bħala għoli, u l-PRAC kien partikolarment imħasseb li madwar 9 % tal-pazjenti esposti għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES kienu morda serjament, madwar 5-8 % tal-pazjenti kellhom indeboliment tal-kliwi u madwar 3-4 % tal-pazjenti kellhom sepsis.
- Il-konklużjonijiet tal-PRAC ta' reviżjonijiet preċedenti skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva u l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE kienu li s-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES huma assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' mortalità u insuffiċjenza tal-kliwi f'pazjenti b'sepsis jew b'mard serju. Il-PRAC ikkonferma li l-informazzjoni disponibbli, inkluż id-data klinika li ġiet ippreżentata aktar riċentement, ma tibdilx ir-riskju stabbilit ta' żieda fir-riskju ta' mortalità u insuffiċjenza tal-kliwi relatati mal-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES f'dawn il-pazjenti. Id-data l-ġdida pprovduta ma tibdilx il-konklużjonijiet mir-referenza preċedenti tal-2013 li l-benefiċċji ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES jegħlbu r-riskji serji f'pazjenti b'sepsis jew mard serju.
- Il-PRAC innota wkoll l-esponiment globali għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES fl-UE, li huwa stmat għal madwar 1.5 sa 2 miljun pazjent fis-sena mill-2014. Fid-dawl ta' dan l-esponiment u r-riżultati miż-żewġ DUSs, il-PRAC ikkonkluda li l-livell stmat ta' użu kontinwat f'popolazzjonijiet fejn intweriet ħsara serja, iqajjem tħassib importanti dwar is-saħħa pubblika, inkluż żieda potenzjali fil-mortalità.
- Il-PRAC kompli rrikonoxxa li l-esperjenza klinika attwali tissuggerixxi li huwa diffiċli li l-popolazzjonijiet tal-pazjent jiġu sseparati b'mod ċar fejn provi kliniċi randomizzati wrew ħsara serja minn popolazzjonijiet immirati mill-indikazzjoni approvata. Il-pazjenti fl-indikazzjoni approvata jistgħu jsiru morda serjament jew settiċi f'qasir żmien wara li jirċievu soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES u dawn il-pazjenti ma jistgħux jiġu identifikati b'mod prospettiv. Dan jikkomplika l-minimizzar tar-riskju effettiv f'dawn il-pazjenti.
- Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra għażliet għal miżuri tal-minimizzar tar-riskju għal mitigazzjoni ulterjuri ta' dawn ir-riskji, inkluż tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott, komunikazzjoni diretta għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa, materjal edukattiv, twissija dwar il-kontenitur primarju tal-prodotti, reġistrazzjoni għal formola ta' medikazzjoni, skeda ta' riċetti/listi ta' kontroll, aċċess ristrett u sistema ta' distribuzzjoni lil sptarjiet/tobba akkreditati. Madankollu, l-evidenza disponibbli turi li n-nuqqas ta' aderenza mhuwiex biss riżultat ta' nuqqas ta' għarfien tar-restrizzjonijiet mill-preskriventi, l-għoti ta' komunikazzjoni u edukazzjoni ulterjuri bħala li aktarx ma jkunux effettivi biżżejjed. Il-formola ta' medikazzjoni/listi ta' kontroll tqajjem ukoll kwistjonijiet ta' vijabilità f'ambjent ta' emerġenza, u l-implimentazzjoni ta' programm ta' aċċess/distribuzzjoni ristrett x'aktarx li ma tkunx vijabbli u effettiva biżżejjed fl-Istati Membri kollha tal-UE meta jitqies it-tip partikolari ta' distribuzzjoni u

użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES u xi limitazzjonijiet nazzjonali. Il-PRAC ikkonkluda li ma setgħet tiġi identifikata l-ebda miżura addizzjonali ta' minimizzar tar-riskju jew kombinazzjoni ta' miżuri ta' minimizzar tar-riskju, biex tiżgura b'mod suffiċjenti użu sigur u effettiv ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, ir-riskji relatati mal-użu ta' HES jegħlbu l-benefiċċji tiegħu u għalhekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES m'għadux favorevoli.

Għalhekk, il-PRAC jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha li hemm referenza għalihom f'Anness I.

Għat-tneħħija tas-sospensjoni, il-MAHs għandhom jipprovdu evidenza affidabbli u konvinċenti dwar bilanċ favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju f'popolazzjoni definita sew, b'miżuri affidabbli u effettivi sabiex l-esponiment ta' pazjenti f'riskju miżjud ta' ħsara serja jiġi mminimizzat b'mod adegwat.

Pożizzjoni tas-CMDh riveduta

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni riveduta tal-PRAC⁷, is-CMDh ma qabilx mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet globali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Is-CMDh qies ir-rakkomandazzjoni riveduta tal-PRAC biex tissospendi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni adottati f'laqgħa plenarja tal-PRAC f'Mejju. Is-CMDh qies wkoll it-tweġibiet għall-mistoqsijiet imqajma mill-Kummissjoni Ewropea u l-elementi miġbura mill-PRAC, kif ukoll l-informazzjoni pprovduta mill-MAH matul l-isjegazzjonijiet orali li saru fit-28 ta' Mejju 2018 u l-25 ta' Ġunju 2018.

- ***Impatt fuq il-prattika klinika ta' sospensjoni potenzjali ta' MA għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES***

Il-benefiċċju tas-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES intwera f'termini ta' effett ta' użu żgħir ta' volum, u hemm xi appoġġ għal effetti emodinamiċi f'perjodu qasir, għalkemm hemm xi incertezza sa liema punt dan jissarraff f'riżultati aktar rilevanti għall-pazjent.

Ġie stabbilit bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju f'pazjenti kirurġiċi u ta' trawma elettivi. Bħala eżitu tar-riferiment tal-2013, ġew imposti studji ta' wara l-awtorizzazzjoni lill-MAHs f'dawn il-postijiet kliniċi u huma kundizzjoni għat-termini tal-MAs għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES. Dawn l-istudji kif ukoll studji kliniċi volontarji li għadhom għaddejjin (eż. Studju FLASH) jikkarakterizzaw aktar il-profil ta' effikaċja u sigurtà f'pazjenti kirurġiċi u ta' trawma elettivi. Is-CMDh enfasizza l-importanza li jkun hemm riżultati sinifikanti minn dawn l-istudji kemm jista' jkun malajr. Is-CMDh innota l-konklużjonijiet tal-PRAC li ma għet ipprovduta l-ebda data ta' sikurezza ġdida li tbiddel il-konklużjonijiet dwar il-profil tas-sigurtà stabbilit fir-referenzi preċedenti għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

Is-CMDh innota wkoll li l-karatteristiċi tat-trattament f'uħud mill-istudji kliniċi evalwati qabel bħal saħħa, doża jew tul ta' trattament jistgħu jvarjaw mill-prattika attwali.

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

Is-CMDh ikkunsidra wkoll id-diverġenza tal-pożizzjonijiet tas-soċjetajiet mgħallma fl-UE. Is-Socjetà Ewropea tal-Anestesjologija u xi soċjetajiet nazzjonali mgħallma, iddikjaraw li s-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES għandhom rwol fl-armamentarium terapewtiku ta' xokk ipovolemiku f'pazjenti li ma jistgħux jiġu stabbilizzati b'kristallojdi waħedhom. Għall-kuntrarju, is-Socjetà Skandinava tal-Anestesjologija u l-Medicina għal Kura Intensiva (SSAI) u ħames soċjetajiet mgħallma Skandinavi appoġġaw is-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

Dawn l-opinjoni spiss jirriflettu l-prattika medika nazzjonali attwali u d-dibattitu fil-komunità medika.

Is-CMDh irrikonoxxa l-komplessità tal-ġestjoni tat-tbatija tal-pazjent minn ipovolemija minħabba telf ta' demm akut, u l-fatt li dawn il-pazjenti jeħtieġu evalwazzjoni individwali. Gie kkunsidrat ukoll li s-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES jintużaw għat-trattament ta' kundizzjonijiet mediċi ta' periklu għall-ħajja.

Is-CMDh qies l-elementi l-ġodda kollha disponibbli mill-pożizzjoni preċedenti ta' CMDh. B'mod partikolari, is-CMDh innota r-risultati ta' konsultazzjoni tal-Istati Membri fejn is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES jkollha impatt fuq il-prattika klinika fejn l-HES hija rrappurtata bħala għażla terapewtika adegwata.

Is-CMDh innota li tmien Stati Membri tal-UE kellhom tħassib dwar ħtieġa medika maħluqa f'każ ta' sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES. Filwaqt li xi tħassib relatat mal-użu ta' dawn il-prodotti f'ambjenti kliniċi mhux koperti mit-termini tal-MA, is-CMDh irrikonoxxa tħassib dwar il-ħtieġa medika relatata mal-użu awtorizzat u għalhekk għandu jitqies, anki jekk jista' jkun rari.

- ***Proposti għal miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju u attivitajiet ta' farmakoviġilanza***

Is-CMDh iddiskuta jekk il-miżuri biex jittaffew ir-riskji assoċjati ma' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES, inkluż b'mod partikolari r-riskju ta' mortalità miżjud u ta' insuffiċjenza renali f'pazjenti morda b'mod kritiku u f'pazjenti b'sepsis ikunux effettivi u fattibbli, billi jitqiesu elementi ġodda pprovduti mill-MAHs u l-Istati Membri. B'mod partikolari, is-CMDh qies id-dettalji addizzjonali mill-MAHs dwar il-programm ta' aċċess ikkontrollat propost.

Is-CMDh huwa tal-pożizzjoni li l-miżuri addizzjonali proposti deskritti hawn taħt ikunu fattibbli u effettivi biex inaqqsu kemm jista' jkun ir-riskji billi jżidu l-għarfien dwar l-HCPs, kif ukoll jiżguraw li l-aċċess għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES ikun riservat għal HCPs li jkunu rċevew taħriġ adegwat.

1. Emendi li għandhom jiġu inklużi fl-informazzjoni tal-prodott

Ir-risultati tad-DUSs urew li madwar 9% tal-pazjenti esposti għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES kienu morda serjament, madwar 5-8% tal-pazjenti kellhom indeboliment tal-kliwi u madwar 3-4% tal-pazjenti kellhom sepsis. Huwa propost li jissemma esplicitament "fl-indeboliment tal-kliwi" ta' twissijiet ġodda flimkien ma' "sepsis" u "pazjenti morda b'mod kritiku"; dan iżid aktar enfasi fuq dawn il-pazjenti speċifiċi kritikament morda.

(1) Żieda tat-twissija li ġejja fuq l-imballaġ ta' barra u l-imballaġ immedjat: "Tużax f'sepsis, indeboliment tal-kliwi, jew pazjenti morda b'mod kritiku. Ara l-kontra-indikazzjonijiet kollha fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)."

Is-CMDh irrikonoxxa li t-tobba ma jamministrawx ta' spiss is-soluzzjoni u għalhekk ma setgħux jaraw din it-tikketta ta' twissija. Madankollu, din il-miżura għandha titqies bħala parti mill-programm sħiħ ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Għalhekk:

- Din il-miżura taġixxi bħala tfakkira fil-ħin tal-amministrazzjoni, li hija importanti f'ambjent ta' emerġenza. Din ser tikkumplimenta miżuri oħrajn bħat-taħriġ għall-HCPs.
- Dan se jippermetti l-immirar ta' HCPs inkarigati mill-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali li għandhom rwol importanti biex jiżguraw l-aderenza għall-użu adegwat tas-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.
- Il-preżenza kontinwa ta' din it-twissija fuq l-imballaġ tikkontribwixxi wkoll għall-għarfien fit-tul tal-HCPs.
- Referenza għas-sezzjoni 4.3 tal-SmPC tevita li ddgħajjef l-importanza ta' kontra-indikazzjonijiet oħra, u tiżgura li dawn jibqgħu jitharsu.

F'termini ta' leġġibbiltà, it-twissija għandha tkun enfasizzata b'mod qawwi (eż. ittri kapitali, ittri skuri jew użu ta' kuluri). It-twissija u d-dettalji viżwali tagħha għandhom ikunu soġġetti għal test tal-utent skont "il-Linja Gwida dwar il-Leġġibbiltà tat-tikkettar u l-fuljett tal-pakkett dwar prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem", li għandhom jiġu sottomessi fi żmien xahar mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni.

(2) Żieda ta' twissija prominenti fil-parti ta' fuq tal-SmPC u l-fuljett ta' taħrif (PL).

Sabiex tingħied l-attenzjoni tar-riċevituri tal-informazzjoni dwar il-prodott fuq is-sitwazzjonijiet kliniċi hawn fuq deskritti, twissija biex ma tużax soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES f'pazjenti settiċi, b'indeboliment renali u b'mard kritiku għandha tissemma' fil-parti ta' fuq tal-SmPC u PL.

2. Programm ta' aċċess ikkontrollat

L-għan ta' programm bħal dan huwa li jiżgura t-twassil ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES għal sptarijiet/ċentri biss fejn l-HCPs mistennija li jippreskrivu jew jamministraw (minn hawn 'il quddiem "HCPs rilevanti") ġew imħarrġa b'mod adegwat dwar l-użu xieraq ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES, irrispettivament minn dipartiment(i) fejn joperaw, .

Is-CMDh innota t-tħassib imqajjem mill-PRAC dwar xi mudelli ta' programm ta' aċċess ikkontrollat għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES, b'mod partikolari rigward il-fattibilità minħabba d-diffikultà biex jiġu definiti preskritturi / dipartimenti / sptarijiet rilevanti u l-effettività tagħhom.

Is-CMDh permezz tar-rappreżentanti tagħha tal-NCAs iddiskutew ulterjorment l-ispeċifitàjiet nazzjonali tas-sistemi tal-kura tas-saħħa u kien tal-fehma li l-programm ta' aċċess ikkontrollat propost x'aktarx li jkun fattibbli għar-raġunijiet li ġejjin:

- Filwaqt li pazjenti eliġibbli għal trattament b'soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES ma jistgħux ikunu ristretti għal sptarijiet jew dipartimenti tal-isptar speċifiċi, huwa possibbli li jiġu identifikati fi sptar/ċentru l-HCPs rilevanti li jkun qad jippreskrivu/jamministraw soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.
- Is-sitwazzjoni ta' emerġenza li fiha jintużaw il-prodotti ma tfixkilx l-implimentazzjoni ta' programm ta' aċċess ikkontrollat ibbażat fuq it-twassil ta' taħriġ xieraq lill-HCPs rilevanti billi l-programm edukattiv jista' jiġi organizzat u mogħti sew qabel l-użu tal-prodotti.

- Filwaqt li jirrikonoxxi d-diffikultajiet ta' taħriġ kontinwu, iċ-ċentralizzazzjoni ta' organizzazzjoni u monitoraġġ mill-MAH b'hal dan se jindirizza l-isfidi mqajma.

Għalhekk, is-CMDh huwa tal-pożizzjoni li kull MAH għandu jkun responsabbli għall-implimentazzjoni u s-supervizzjoni tal-programm ta' aċċess kkontrollat kif ġej:

- II-MAH għandu jiżviluppa l-materjal ta' taħriġ għall-HCPs rilevanti mistennija li jippreskrivu / jamministraw soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES u jaqblu dwar il-kontenut u l-format eżatt ta' dawn il-materjali mal-awtoritajiet kompetenti nazzjonali rilevanti.
- II-MAH għandu jwassal it-taħriġ dwar l-użu xieraq ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES għal HCP rilevanti fuq bażi regolari, kif miftiehem mal-awtoritajiet kompetenti nazzjonali. II-MAH għandu wkoll jiżgura li dawn l-HCPs jiġu pprovduti b'dan li ġej:
 - Is-Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott,
 - Materjali li jintużaw fit-taħriġ.
- II-MAH għandu jimmaniġġja l-akkreditazzjoni tal-isptarijiet / ċentri, u jiżgura li l-HCPs kollha rilevanti maħsuba biex jippreskrivu/jamministraw soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES ġew imħarrġa b'mod adegwat. Dan jinkludi reġistrazzjonijiet ta' taħriġ u akkreditazzjoni.
- II-MAH għandu jiżgura li s-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES jitwasslu biss fi sptarijiet/ċentri akkreditati.

II-materjali tat-taħriġ ta' hawn fuq għandhom ikunu bbażati fuq l-elementi ewlenin li ġejjin:

- ir-riskji relatati mal-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES barra mit-termini tal-MA,
- tfakkira tal-indikazzjoni, id-doża, it-tul tat-trattament u kontra-indikazzjonijiet u l-ħtieġa li jkun hemm konformità mal-informazzjoni dwar il-prodott,
- il-miżuri l-godda ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali,
- ir-riżultati mid-DUSs.

II-materjali li jintużaw fit-taħriġ għandhom ikunu bbażati fuq għodda ta' tagħlim interattiv sabiex jiġi żgurat l-involvement attiv tal-HCPs.

II-materjali li jintużaw fit-taħriġ għandhom jitqassmu lill-HCPs rilevanti kollha maħsuba biex jippreskrivu/jamministraw soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES (eż. anestjologi, tobba tal-kura intensiva, infermiera ...).

Sabiex tiġi ottimizzata l-adozzjoni minn HCPs u l-aderenza tagħhom mal-kundizzjonijiet adegwati ta' użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES, is-soċjetajiet tat-tagħlim għandhom ikunu involuti fl-iżvilupp u d-distribuzzjoni ta' materjal ta' taħriġ b'hal dan.

II-materjal ta' taħriġ finali, inklużi l-midja tal-komunikazzjoni u l-modalitajiet ta' distribuzzjoni għandhom jiġu miftiehma mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti.

Is-CMDh fl-aħħar heġġeġ l-integrazzjoni tal-attivitajiet ta' taħriġ imsemmija hawn fuq fl-edukazzjoni medika kontinwa fil-livell nazzjonali.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq u filwaqt li nnota r-riżervi tal-PRAC dwar l-effettività mistennija ta' din il-miżura, notevolment minħabba n-nuqqas ta' konformità minn preskritturi mhux biss minħabba nuqqas ta' għarfien, is-CMDh qies li:

- Is-suppożizzjoni li n-nuqqas ta' aderenza mhux biss minhabba n-nuqqas ta' kuxjenza mhix sostnuta b'evidenza suffiċjenti u tista' ma tkunx rappreżentattiva ta' porzjon sinifikanti tal-popolazzjoni li tippreskrivi.
- Dan il-programm ta' aċċess ikkontrollat huwa miżura ewlenija li tiżgura l-aderenza tal-HCPs mat-termini tal-MA billi żżid kemm l-għarfien tal-HCPs rilevanti għar-riskji assoċjati mal-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjonijiet ta' HES kif ukoll l-iżguraw li jkunu rċivew taħriġ xieraq qabel ma jkunu jistgħu jużaw soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES. Huwa mistenni li l-involvement tas-soċjetajiet tatt-tagħlim se jkollu rwol importanti fit-twassil tal-messaġġi tat-taħriġ. L-effettività ta' din il-miżura għandha titqies flimkien ma' miżuri oħrajn.
- Din il-miżura se tiżgura l-effettività fit-tul permezz ta' tfakkir mibgħut lill-HCPs imħarrġa u t-taħriġ ta' oħrajn ġodda. Il-frekwenza tat-taħriġ / tfakkiriet għandha tiġi diskussa fil-livell nazzjonali billi jitqiesu l-partikolaritajiet ta' kull sistema nazzjonali tal-kura tas-saħħa.
- Fid-dawl tas-serjeta' tar-riskji relatati mal-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES barra mit-termini tal-MA, is-CMDh ikkunsidra din il-miżura bħala proporzjonata.

Bħala konklużjoni, is-CMDh huwa tal-pożizzjoni li programm ta' aċċess ikkontrollat huwa fattibbli u x'aktarx li jkun effettiv biex jitnaqqas ir-riskju, flimkien ma' miżuri oħra ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Dan il-programm ta' aċċess ikkontrollat għandu jiġi deskritt fi Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskju li għandu jiġi sottomess lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti għall-valutazzjoni fi żmien 3 xhur mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

Id-dettalji tal-programm ta' aċċess ikkontrollat, il-modalitajiet tal-implimentazzjoni tiegħu u l-materjali ta' taħriġ finali, inklużi mezzi ta' komunikazzjoni u modalitajiet ta' distribuzzjoni għandhom jiġu miftiehma mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti.

Wara li tqiesu l-ispeċifitajiet tas-sistemi nazzjonali u l-htieġa għal ftehim mal-awtoritajiet nazzjonali kompetenti dwar id-dettalji dwar l-implimentazzjoni tal-aċċess ikkontrollat u ż-żmien meħtieġ biex jitlestha t-taħriġ adegwat għall-HCPs kollha maħsuba biex jużaw il-prodotti HES u l-akkreditazzjoni tal-isptarijiet/ċentri, is-CMDh talab li l-programm ta' aċċess ikkontrollat għandu jiġi implimentat b'mod effettiv sa mhux aktar tard minn 9 xhur wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

3. Miżuri ta' komunikazzjoni

Waqt li jirrikonoxxi l-htieġa li tiżdied il-konformità mal-indikazzjoni u l-kontra-indikazzjonijiet, is-CMDh huwa tal-pożizzjoni li komunikazzjoni mmirata permezz tad-DHPC tkun effettiva għal dan il-għan.

Tabilhaqq, is-CMDh innota r-risultati tad-DUSs fejn kien hemm konformità ma' wħud mir-restrizzjonijiet ewlenin ta' użu rakkomandat wara r-riferimenti tal-2013 (jiġifieri id-doża massima ta' kuljum u t-tul tal-kura). Barra minn hekk, gie nnotat tnaqqis sinifikanti fl-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES fil-biċċa l-kbira tal-Istati Membri tal-UE. Dan jissuġġerixxi li l-miżuri ta' komunikazzjoni preċedenti, għalkemm mhux biżżejjed biex jiżguraw il-konformità sħiħa, kellhom xi effettività. Huwa għalhekk ikkunsidrat li DHPC b'messaġġi aktar immirati u bl-involvement tas-soċjetajiet tat-tagħlim fid-distribuzzjoni ta' dan id-DHPC x'aktarx isaħħa l-effettività ta' din il-miżura.

Barra minn hekk, is-CMDh irrikonoxxa t-tħassib tal-PRAC li n-nuqqas ta' aderenza mhux biss kien minhabba nuqqas ta' għarfien minn preskritturi tar-restrizzjonijiet imposti fuq soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES. Madankollu, is-CMDh qies li din is-suppożizzjoni mhijiex appoġġjata minn evidenza suffiċjenti u tista' ma tkunx rappreżentattiva ta' porzjon sinifikanti tal-popolazzjoni ta' dawk li

jippreskrivu u li fi kwalunkwe każ, is-soċjetajiet tat-tagħlim se jkollhom rwol importanti biex jidderieġu l-messaġġi tad-DHPC.

Għalhekk, is-CMDh adotta DHPC biex jinforma lil HCPs bir-riżultati mill-DUSs, it-termini tal-MA u r-riskji relatati mal-użu ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES barra minn dawn it-termini, kif ukoll il-miżuri ġodda addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Is-CMDh qablet ukoll fuq pjan ta' komunikazzjoni għad-disseminazzjoni ta' dan id-DHPC.

Bħala konklużjoni ġenerali, is-CMDh qies li l-minimizzazzjoni tar-riskju deskritta hawn fuq tkun fattibbli u effettiva u jkollha effett sinerġistiku minħabba li dawn jippermettu l-immirar ta' HCPs speċifiċi fil-passi kollha tal-preskrizzjoni u l-amministrazzjoni ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

4. Studju dwar l-Użu magħmul mill-Medicina (DUS)

Barra minn hekk, is-CMDh huwa tal-fehma li l-MAHs għandhom iwettqu Studju dwar l-Użu magħmul mill-Medicina, sabiex jevalwaw l-effettività tal-miżuri l-ġodda rakkomandati. It-tweqqif ta' dan l-istudju se jkun kundizzjoni għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.

Il-protokoll DUS li għandu jiġi sottomess mill-MAHs għandu jinkludi objettivi ċari, li jiffokaw fuq id-deċiżjonijiet li jippreskrivu, speċjalment l-aderenza mal-indikazzjonijiet u kontra-indikazzjonijiet. Il-protokoll għandhom jinkludu kampjun rappreżentattiv tal-Istati Membri tal-UE. Għandhom jippermettu wkoll deskrizzjoni adegwata tal-kuntesti nazzjonali biex jiggarantixxu l-analiżi u l-estrapolazzjoni adegwati tar-riżultat u jiġġustifikaw aġġustamenti potenzjali (jiġifieri distribuzzjoni b'suċċess jew mingħajr suċċess ta' komunikazzjonijiet ta' sikurezza, adeżjoni mal-programm ta' aċċess ikkontrollat, rispons kwalitattiv minn preskritturi, eċċ). Għal dan il-protokoll, il-MAH għandu jqis l-esperjenza miġbura mid-DUS imwettaq qabel. Il-protokoll għandu jinkludi wkoll miżura tar-riżultati primarji fil-linja bażi. Ir-riżultati primarji għandhom ikunu komuni għall-Istati Membri kollha studjati tal-UE.

Il-protokoll DUS għandu jiġi sottomess għall-valutazzjoni lill-PRAC fi żmien 3 xhur mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni.

Il-progress fuq id-DUS li għaddej għandu jiġi rrapportat fil-PSUR li jmiss. Ir-rapport ta' studju finali DUS għandu jiġi sottomess fi żmien 24 xahar mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni.

Raġunijiet għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Is-CMDh qies ir-rakkomandazzjoni riveduta tal-PRAC kif ukoll l-elementi ġodda kollha ppreżentati mill-MAHs u l-Istati Membri rigward il-ħtieġa medika potenzjali u l-fattibilità u l-effettività probabbli ta' miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju u disponibbli mill-pożizzjoni preċedenti tas-CMDh adottata f'Jannar 2018.
- B'mod partikolari, is-CMDh innota r-riżultati ta' konsultazzjoni tal-Istati Membri fejn is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES jkollha impatt fuq il-prattika klinika u t-tħassib imqajjem minn dawk l-Istati Membri tal-UE dwar ħtieġa medika potenzjali.
- Is-CMDh, permezz tar-rappreżentanti tagħha tal-Istati Membri kkunsidraw ukoll fattibilità fil-livell nazzjonali ta' xi miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju li għalihom il-PRAC qajjem mistoqsijiet dwar il-fattibilità. Fid-dawl tal-għarfien li s-CMDh għandha fuq is-sistemi tal-kura tas-saħħa nazzjonali, qablet li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali li

għejjin huma fattibbli u x'aktarx li jkunu effettivi biex jimminimizzaw ir-riskju li jużaw soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES f'popolazzjonijiet kontroindikati: l-inkluzjoni ta' twissija enfasizzata fuq is-SmPC, PL, l-imballaġġ primarju u sekondarju, iċ-ċirkolazzjoni ta' DHPC immirat u l-implimentazzjoni ta' programm ta' aċċess ikkontrollat.

- Is-CMDh ikkunsidra wkoll li l-effettività ta' dawn il-miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju għandhom jiġu vvalutati permezz tat-tweqqif ta' studju dwar l-użu magħmul mill-medicina.

Bħala konsegwenza, is-CMDh huwa tal-pożizzjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES jibqa' favorevoli suġġett għall-emendi miftiehma għall-informazzjoni dwar il-prodott u l-kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Is-CMDh ikkonkluda wkoll li ċ-ċiklu PSUR annwali għandu jibqa' l-istess u jippermetti reviżjoni perjodika tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-prodotti u l-impatt ta' kwalunkwe data li tiġi ġġenerata.

Għaldaqstant is-CMDH jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' HES.