

Bijlage II

**Wetenschappelijke conclusies en gedetailleerde toelichting van de CMD(h)
op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling
van het PRAC**

Wetenschappelijke conclusies

In 2013, na een beoordeling van het risico op nierletsel en mortaliteit in verband met oplossingen voor infusie die hydroxyethylzetmeel (HES) bevatten bij toediening aan patiënten met sepsis of een kritieke ziekte, deed het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) een aanbeveling voor risicobeperkende maatregelen waaronder beperkingen van het gebruik van deze geneesmiddelen. Het PRAC deed ook een aanbeveling voor een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing om de effectiviteit van deze risicobeperkende maatregelen te beoordelen.

Uit de resultaten van twee onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing die in 2017 door de betrokken houders van de vergunningen voor het in de handel brengen werden ingediend, bleek dat de aanbevolen beperkingen van het gebruik onvoldoende worden nageleefd.

Zweden zette op 17 oktober 2017 een urgente Unieprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht het PRAC het effect van de bovengenoemde niet-naleving van de productinformatie op de baten-risicoverhouding van oplossingen voor infusie die hydroxyethylzetmeel (HES) bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen in verband met de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde op 11 januari 2018 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Oplossingen voor infusie die hydroxyethylzetmeel (HES) bevatten, bevatten zetmeel met verschillende molecuulgewichten (voornamelijk 130kD; 200kD) en substitueringsgraden (het aantal hydroxyethylgroepen *per* glucosemolecuul). HES-oplossingen voor infusie zijn wereldwijd goedgekeurd voor de behandeling van hypovolemie geassocieerd met diverse aandoeningen.

In 2012 en 2013 beoordeelde het PRAC de voordelen en risico's van HES-oplossingen voor infusie bij de behandeling en profylaxe van hypovolemie in het kader van de verwijzingsprocedures krachtens artikel 31¹ en 107 decies². Deze beoordelingen werden in gang gezet naar aanleiding van de resultaten van grote gerandomiseerde klinische onderzoeken^{3,4,5} die wezen op een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten met sepsis en een verhoogd risico op nierletsel waarvoor dialyse noodzakelijk is bij kritiek zieke patiënten na behandeling met HES-oplossingen voor infusie.

Naar aanleiding van de beoordelingen adviseerde het PRAC het gebruik van HES-oplossingen voor infusie te beperken tot de behandeling van hypovolemie wegens acuut bloedverlies wanneer kristalloïden alleen niet toereikend geacht worden. Het PRAC contra-indiceerde ook het gebruik van HES-oplossingen voor infusie bij patiënten met sepsis of met een kritieke ziekte. Daarnaast vroeg het PRAC om verder onderzoek naar het gebruik van deze geneesmiddelen bij electieve operaties en bij traumapatiënten als voorwaarde voor de handelsvergunningen van deze geneesmiddelen. Het PRAC vroeg ook om onderzoek naar geneesmiddeltoepassing om de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen te beoordelen. De onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing (DUS) waren erop gericht

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

te beoordelen of de in de productinformatie opgenomen beperkingen van het gebruik, met betrekking tot de indicatie, dosering en contra-indicatie voor HES-oplossingen voor infusie, werden nageleefd.

De resultaten van de twee onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing in verband met de effectiviteit van de ingevoerde risicobeperkende maatregelen kwamen beschikbaar op 5 juli 2017 en 9 oktober 2017. Ze omvatten gegevens over geneesmiddeltoepassing van 11 EU-lidstaten. Deze gegevens geven aanleiding tot ernstige bezorgdheid aangezien eruit blijkt dat HES-oplossingen voor infusie worden gebruikt bij patiëntenpopulaties voor wie deze middelen zijn ontraden, zoals kritiek zieke patiënten of patiënten met sepsis^{3,4,5}. In het licht van het vastgestelde risico op ernstig letsel wanneer HES-oplossingen voor infusie worden gebruikt bij patiënten met een kritieke ziekte, waaronder sepsis, en mede met het oog op de bovengenoemde nieuwe beschikbare gegevens, heeft Zweden op 17 oktober 2017 een urgente Unieprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet. Wegens de ernstige gevolgen voor de volksgezondheid overwoog Zweden de handelsvergunningen voor de bovengenoemde geneesmiddelen te schorsen. Het vroeg derhalve om een spoedeisende beoordeling van de kwestie op Europees niveau en vroeg het PRAC het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van HES-oplossingen voor infusie te beoordelen en een aanbeveling te doen in verband met de vraag of de handelsvergunningen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft bij zijn beoordeling het geheel aan bewijsmateriaal bestudeerd, waaronder alle nieuwe gegevens die sinds de eerdere verwijzingsprocedures beschikbaar zijn gekomen, zoals resultaten van onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing, klinische onderzoeken, meta-analyses van klinische onderzoeken, ervaring na het in de handel brengen, EudraVigilance-gegevens, literatuuronderzoek, door de vergunninghouders schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden alsook commentaar van belanghebbenden en tijdens een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten, waarbij tevens rekening gehouden werd met de karakterisering van voordelen en risico's die bij eerdere verwijzingsprocedures werden vastgesteld.

Het PRAC nam ook de standpunten van individuele PRAC-leden over de baten-risicoverhouding van HES-oplossingen voor infusie en over het gebruik van deze middelen op nationaal niveau in aanmerking. Deze standpunten zijn gebaseerd op de door de PRAC-leden uitgevoerde standaard beoordelingsprocessen en voorbereidingen. Deze standpunten werden samen met alle substantiële gegevens en informatie die van cruciaal belang zijn voor een volledig begrip van deze standpunten met alle betrokken partijen gedeeld of in de loop van de procedure op andere wijze beschikbaar gesteld.

Wat betreft de werkzaamheid was het PRAC van mening dat er geen nieuwe significante informatie met betrekking tot de goedgekeurde indicatie beschikbaar is. Over het geheel genomen is het bewijs voor deze indicatie gebaseerd op onderzoeken waarvan de steekproefomvang en de duur van de follow-upperiode beperkt zijn. Er wordt ook opgemerkt dat, hoewel het voordeel is aangetoond in termen van een volumebesparend effect en er enige ondersteuning is voor de hemodynamische effecten op de korte termijn, het onzeker blijft in hoeverre dit zich laat vertalen in meer patiëntrelevante uitkomsten. De voordelen in de goedgekeurde indicatie blijven derhalve bescheiden.

Wat betreft de veiligheidsgegevens met betrekking tot deze middelen beoordeelde het PRAC al het bewijsmateriaal dat sinds de vorige verwijzing beschikbaar is gekomen en concludeerde het dat de eerdere conclusie dat HES-oplossingen voor infusie in verband staat met een verhoogd risico op mortaliteit en nierfalen bij patiënten met sepsis of met een kritieke ziekte werd bevestigd en dat de beschikbare informatie, waaronder recenter ingediende klinische gegevens, niets veranderen aan het vastgestelde risico in deze patiëntenpopulaties.

De behandeling van hypovolemie is bedoeld om het verlaagde bloedvolume aan te vullen en zo de weefselperfusie en -oxygenatie te herstellen teneinde nierletsel en overlijden te voorkomen. Er is een rechtstreeks verband tussen de mate van hypovolemie en het risico op nierletsel en overlijden. Een

meer uitgesproken mate van hypovolemie vergt een groter volume (hogere dosis) HES-oplossingen voor infusie en wordt ook in verband gebracht met een groter risico op nierletsel en overlijden. Er wordt derhalve een rechtstreeks verband verwacht tussen de indicatie voor behandeling met HES-oplossingen voor infusie, de benodigde dosis HES-oplossingen voor infusie en het risico op nierletsel en overlijden. Er dient ook te worden opgemerkt dat het uiteindelijk verwachte voordeel van HES-oplossingen voor infusie (en de behandeling van hypovolemie in het algemeen) bestaat uit een verlaging van de mortaliteit en een lagere incidentie van nierfalen. De veiligheidsproblemen die bij deze verwijzing van primair belang zijn, zijn verhoogde mortaliteit en een hogere incidentie van nierfalen – het tegenovergestelde van het verwachte voordeel.

Naast andere veiligheidsgegevens beoordeelde het PRAC de resultaten van twee afzonderlijke onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing die werden uitgevoerd om de effectiviteit te beoordelen van de risicobeperkende maatregelen die naar aanleiding van de verwijzing van 2013 werden opgelegd, en concludeerde het dat deze onderzoeken, ondanks een potentiële beperking als gevolg van een mogelijke onjuiste indeling, typerend zijn voor de klinische praktijk in de Europese Unie en dat de belangrijkste resultaten betrouwbaar zijn. De resultaten wijzen erop dat de ingevoerde beperkingen van het gebruik onvoldoende worden nageleefd. Het totale aantal meldingen van niet-naleving van de aangepaste productinformatie was hoog en het PRAC was vooral bezorgd over het feit dat ongeveer 9% van de patiënten die aan HES-oplossingen voor infusie werden blootgesteld, kritiek ziek was, ongeveer 5-8% van de patiënten nierinsufficiëntie had en ongeveer 3-4% van de patiënten sepsis had.

Gezien de totale blootstelling aan HES-oplossingen voor infusie in de EU, die wordt geschat op ongeveer 1,5 tot 2 miljoen patiënten per jaar sinds 2014, en de gemelde omvang van het gebruik bij patiënten met sepsis op basis van de twee onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing, leidt de geschatte omvang van het voortgezette gebruik in populaties waarvoor ernstig letsel werd aangetoond, tot grote bezorgdheid over de volksgezondheid, waaronder een potentieel verhoogde mortaliteit.

Het PRAC nam andere verdere risicobeperkende maatregelen in overweging om deze blootstelling voldoende te beperken, waaronder wijzigingen in de productinformatie, een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (DHPC), voorlichtingsmateriaal, een waarschuwing op de primaire verpakking van de producten, medicatieformulieren en formulieren/checklists voor het voorschrijven van deze middelen. Uit het beschikbare bewijsmateriaal blijkt echter dat de niet-naleving niet alleen te wijten is aan onvoldoende bekendheid met de beperkingen onder voorschrijvers maar in sommige gevallen ook een bewuste keuze is, zodat verdere communicatie en voorlichting waarschijnlijk niet effectief genoeg zullen zijn om de vastgestelde risico's te kunnen beperken. De medicatieformulieren/checklists zouden ook vragen oproepen over de haalbaarheid in noodgevallen. Voorstellen om de indicaties en contra-indicaties te wijzigen werden niet toereikend geacht om een significant effect op het voorschrijfgedrag te hebben. Het PRAC merkte ook op dat uit de huidige klinische ervaring blijkt dat het moeilijk is patiëntenpopulaties waarbij gerandomiseerde klinische onderzoeken op ernstig letsel wezen duidelijk te scheiden van populaties waarop de goedgekeurde indicatie is gericht. Patiënten in de goedgekeurde indicatie kunnen kort nadat ze HES-oplossingen voor infusie toegediend hebben gekregen kritiek ziek of septisch worden en deze patiënten kunnen niet prospectief worden geïdentificeerd. Dit compliceert effectieve risicobeperking bij deze patiënten.

Het PRAC concludeerde dat aanvullende risicobeperkende maatregelen die een veilig en effectief gebruik van HES-oplossingen voor infusie moeten waarborgen binnen een redelijk tijdsbestek niet effectief of haalbaar zouden zijn en dat een aanzienlijk aantal patiënten met een hoog risico blootgesteld zouden blijven worden.

Het PRAC raadpleegde ook een ad-hocgroep van deskundigen en maakte een zorgvuldige afweging van de standpunten die tijdens de op 18 december 2017 gehouden bijeenkomst werden geuit. Het PRAC heeft het standpunt van het merendeel van de tijdens de bijeenkomst aanwezige deskundigen dat HES

in de klinische praktijk wordt gebruikt, terdege in overweging genomen. Het PRAC wees ook op het standpunt van een deskundige met betrekking tot gedeelde klinische ervaring bij de behandeling van gevallen in een EU-lidstaat waar HES-oplossingen voor infusie weinig worden gebruikt en waar geen sprake is van een medische behoefte.

Dit wijst op een langdurige controverse onder professionele zorgverleners en sluit aan op het tijdens de huidige beoordeling ontvangen commentaar van belanghebbenden.

Over het geheel genomen en rekening houdend met de uiteenlopende standpunten van de deskundigen ten aanzien van enkele belangrijke kwesties, het standpunt van de PRAC-leden over de nationale situatie met betrekking tot het klinisch gebruik van deze middelen en het commentaar van belanghebbenden, was het PRAC van mening dat het klinische nut van deze middelen niet opweegt tegen het risico op mortaliteit en nierfalen voor het deel van de patiënten met kritieke ziekte of sepsis dat aan HES-oplossingen voor infusie blijft worden blootgesteld.

Gezien de ernst van de veiligheidsproblemen en het feit dat het aantal patiënten dat door het ontbreken van effectieve risicobeperkende maatregelen aan deze risico's wordt blootgesteld grote gevolgen voor de volksgezondheid kan hebben, waaronder een potentieel verhoogde mortaliteit, concludeerde het PRAC dat de baten-ricoverhouding van oplossingen voor infusie die hydroxyethylzetmeel bevatten niet gunstig meer is en deed het de aanbeveling tot schorsing van de handelsvergunningen.

Het PRAC merkte op dat de klinische onderzoeken waar na eerdere verwijzingsprocedures (TETHYS en PHOENICS) om werd verzocht om de werkzaamheid en veiligheid bij trauma en electieve operaties (momenteel de doelpopulatie waarvoor het middel is geïndiceerd) te karakteriseren, momenteel gaande zijn.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC⁶ stemde de CMD(h) op 24 januari 2018 met een meerderheid van stemmen in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC. Het standpunt werd naderhand samen met de bijlagen toegezonden aan de Europese Commissie, de lidstaten, IJsland en Noorwegen en aan de vergunninghouders voor de bovengenoemde geneesmiddelen.

Herziening van de aanbeveling van het PRAC

Tijdens het besluitvormingsproces stelden enkele lidstaten op een bijeenkomst van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik nieuwe kwesties van technische aard aan de orde die zij in de aanbeveling van het PRAC en het standpunt van de CMD(h) niet afdoende behandeld achtten. Met het oog hierop werden de aanbeveling van het PRAC en het standpunt van de CMD(h) door de Europese Commissie naar het EMA terugverwezen ter verdere beoordeling van een mogelijke onvervulde medische behoefte die het gevolg zou kunnen zijn van de schorsing van de handelsvergunningen voor de geneesmiddelen waarop de verwijzing betrekking heeft, alsook de haalbaarheid en de waarschijnlijke effectiviteit van risicobeperkende maatregelen.

Het PRAC besprak de twee bovengenoemde punten tijdens zijn bijeenkomst in mei, rekening houdend met de door de lidstaten verstrekte informatie.

Het PRAC heeft een afweging gemaakt van alle naar voren gebrachte elementen met betrekking tot het effect van een schorsing van de handelsvergunning voor HES-oplossingen voor infusie op een mogelijke onvervulde medische behoefte op nationaal niveau, waaronder door de vergunninghouders

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

schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte opmerkingen, reacties van lidstaten en standpunten van andere belanghebbenden.

Met betrekking tot het effect van een schorsing van de handelsvergunningen voor HES-oplossingen voor infusie hebben 15 EU-lidstaten en Noorwegen aangegeven dat men geen onvervulde medische behoefte verwacht in het geval van schorsing van de handelsvergunningen voor HES-oplossingen voor infusie.

Het PRAC heeft een zorgvuldige afweging gemaakt van alle overgelegde informatie met betrekking tot een mogelijke onvervulde medische behoefte op nationaal niveau in het geval de handelsvergunningen voor HES-oplossingen voor infusie worden geschorst. Acht EU-lidstaten hebben aangegeven dat een schorsing van de handelsvergunningen voor HES-oplossingen voor infusie gevolgen zou hebben voor de nationale klinische praktijk aangezien HES-oplossingen voor infusie in hun regio momenteel voorziet in een medische behoefte. Het PRAC was van mening dat het potentieel voor een onvervulde medische behoefte, ondanks de door sommige lidstaten aangevoerde argumenten, niet is vastgesteld. De meeste argumenten verwijzen naar het gebruik van HES-oplossingen voor infusie buiten de voorwaarden van de handelsvergunning of naar geclaimde voordelen die niet klinisch significant zijn of die niet worden ondersteund door robuuste gegevens.

Het PRAC concludeerde dat het geclaimde klinische nut van deze middelen niet opweegt tegen het risico op mortaliteit en nierfalen voor het deel van de patiënten met kritieke ziekte of sepsis dat aan HES-oplossingen voor infusie blijft worden blootgesteld.

Het PRAC heeft ook de haalbaarheid en de waarschijnlijke effectiviteit van risicobeperkende maatregelen verder beoordeeld.

Het PRAC beoordeelde verdere risicobeperkende maatregelen die deze blootstelling mogelijk voldoende beperken, waaronder beperkte toegang voor/distributie aan ziekenhuizen en artsen, wijzigingen in de productinformatie, een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (DHPC), voorlichtingsmateriaal dat in samenwerking met enkele wetenschappelijke genootschappen wordt verspreid, een waarschuwing op de primaire verpakking van de producten, een medicatieformulier en een follow-up-vragenlijst. Uit het beschikbare bewijsmateriaal blijkt echter dat de niet-naleving niet alleen te wijten is aan onvoldoende bekendheid met de beperkingen onder voorschrijvers maar ook een bewuste keuze is, zodat verdere communicatie en voorlichting waarschijnlijk niet effectief genoeg zullen zijn om de vastgestelde risico's te kunnen beperken. Een beperkt distributiesysteem voor geaccrediteerde ziekenhuizen of artsen zou vragen oproepen over de haalbaarheid en zou waarschijnlijk niet effectief zijn gezien het specifieke type distributie en gebruik van HES-oplossingen voor infusie. Een medicatieformulier dat voorafgaand aan het voorschrijven van deze middelen dient te worden ingevuld zou ook vragen oproepen over de haalbaarheid in noodgevallen. Een follow-up-vragenlijst na toediening zou niet effectief zijn bij het beperken van het risico. Voorstellen om de indicaties en contra-indicaties te wijzigen werden niet geacht een toereikend effect op het voorschrijfgedrag te hebben en werden niet ondersteund door passend wetenschappelijk bewijs.

Concluderend wordt gesteld dat er geen risicobeperkende maatregelen of combinatie van maatregelen werden vastgesteld die binnen een redelijk tijdsbestek voldoende effectief of haalbaar zouden zijn, wanneer een aanzienlijk aantal patiënten met een hoog risico op ernstig letsel blootgesteld zou blijven worden.

In het licht van de bovenstaande informatie bevestigde het PRAC tijdens zijn plenaire bijeenkomst in mei 2018 zijn eerdere wetenschappelijke conclusie dat de baten-risicoverhouding van HES-oplossingen voor infusie ongunstig is en deed het de aanbeveling de handelsvergunningen van deze geneesmiddelen te schorsen.

Herziene redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor oplossing voor infusie die hydroxyethylzetmeel (HES) bevat in aanmerking genomen;
- het PRAC heeft alle nieuwe beschikbare gegevens beoordeeld, waaronder resultaten van onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing, klinische onderzoeken, meta-analyses van klinische onderzoeken, ervaring na het in de handel brengen, EudraVigilance-gegevens, literatuuronderzoek, door de vergunninghouders schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden, commentaar van belanghebbenden en tijdens een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten. Het PRAC beoordeelde ook reacties van lidstaten met betrekking tot de mogelijke on vervulde medische behoefte en voorstellen voor aanvullende risicobeperkende maatregelen;
- wat betreft de werkzaamheid was het PRAC van mening dat er geen nieuwe significante informatie met betrekking tot de goedgekeurde indicatie beschikbaar is. Over het geheel genomen is het bewijs voor deze indicatie gebaseerd op onderzoeken waarvan de steekproefomvang en de duur van de follow-upperiode beperkt zijn. Er wordt ook opgemerkt dat, hoewel het voordeel is aangetoond in termen van een volumebesparend effect en er enige ondersteuning is voor de hemodynamische effecten op de korte termijn, het onzeker blijft in hoeverre dit zich laat vertalen in meer patiëntrelevante uitkomsten. De voordelen in de goedgekeurde indicatie blijven derhalve bescheiden;
- met betrekking tot de twee afzonderlijke onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing die werden uitgevoerd om de effectiviteit te beoordelen van de risicobeperkende maatregelen die naar aanleiding van de verwijzing van 2013 werden opgelegd, concludeerde het PRAC dat deze onderzoeken, ondanks beperkingen als gevolg van een mogelijke onjuiste indeling, typerend zijn voor de klinische praktijk in de Europese Unie en dat de belangrijkste resultaten betrouwbaar zijn. De resultaten wijzen erop dat de ingevoerde beperkingen van het gebruik niet worden nageleefd. Het totale aantal meldingen van niet-naleving van de aangepaste productinformatie was hoog en het PRAC was vooral bezorgd over het feit dat ongeveer 9% van de patiënten die aan HES-oplossingen voor infusie werden blootgesteld, kritiek ziek was, ongeveer 5-8% van de patiënten nierinsufficiëntie had en ongeveer 3-4% van de patiënten sepsis had;
- de conclusies van eerdere beoordelingen van het PRAC krachtens artikel 31 en artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG waren dat HES-oplossingen voor infusie in verband worden gebracht met een verhoogd risico op mortaliteit en nierfalen bij patiënten met sepsis of een kritieke ziekte. Het PRAC bevestigde dat de beschikbare informatie, waaronder recenter ingediende klinische gegevens, niets veranderen aan het vastgestelde risico op verhoogde mortaliteit en nierfalen in verband met het gebruik van HES-oplossingen voor infusie bij deze patiënten. De nieuwe gegevens die werden ingediend veranderen niets aan de conclusies van de eerdere verwijzing van 2013 dat de voordelen van HES-oplossingen voor infusie niet opwegen tegen de ernstige risico's bij patiënten met sepsis of een kritieke ziekte;
- het PRAC wees ook op de totale blootstelling aan HES-oplossingen voor infusie in de EU, die wordt geschat op ongeveer 1,5 tot 2 miljoen patiënten *per* jaar sinds 2014. Gezien deze blootstelling en de resultaten van de twee onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing, concludeerde het PRAC dat de geschatte omvang van het voortgezet gebruik ervan in

populaties waarvoor ernstig letsel werd aangetoond, tot grote bezorgdheid over de volksgezondheid leidt, waaronder een potentieel verhoogde mortaliteit;

- het PRAC erkende verder dat uit de huidige klinische ervaring blijkt dat het moeilijk is patiëntenpopulaties waarbij gerandomiseerde klinische onderzoeken op ernstig letsel wezen duidelijk te scheiden van populaties waarop de goedgekeurde indicatie is gericht. Patiënten in de goedgekeurde indicatie kunnen kort nadat ze HES-oplossingen voor infusie toegediend hebben gekregen kritiek ziek of septisch worden en deze patiënten kunnen niet prospectief worden geïdentificeerd. Dit compliceert effectieve risicobeperking bij deze patiënten;
- verder nam het PRAC risicobeperkende maatregelen in overweging om deze blootstelling verder te beperken, waaronder wijzigingen in de productinformatie, een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (DHPC), voorlichtingsmateriaal, een waarschuwing op de primaire verpakking van de producten, medicatieformulieren en formulieren/checklists voor het voorschrijven van deze middelen en een beperkt toegangs- en distributiesysteem voor geaccrediteerd ziekenhuizen/artsen. Uit het beschikbare bewijsmateriaal blijkt echter dat de niet-naleving niet alleen te wijten is aan onvoldoende bekendheid met de beperkingen onder voorschrijvers, zodat verdere communicatie en voorlichting waarschijnlijk niet effectief genoeg zullen zijn. De medicatieformulieren/checklists zouden ook vragen oproepen over de haalbaarheid in noodgevallen en de tenuitvoerlegging van een beperkt toegangs-/distributieprogramma zou waarschijnlijk niet in alle EU-lidstaten haalbaar en effectief genoeg zijn gezien het specifieke type distributie en gebruik van HES-oplossingen voor infusie en enkele nationale beperkingen. Het PRAC concludeerde dat er geen aanvullende risicobeperkende maatregel of combinatie van risicobeperkende maatregelen kon worden vastgesteld als voldoende waarborg voor een veilig en effectief gebruik van HES-oplossingen voor infusie;

concludeerde het PRAC, gezien het bovenstaande, dat krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de risico's in verband met het gebruik van HES groter zijn dan de voordelen ervan en dat de baten-risicoverhouding van HES-oplossingen voor infusie derhalve niet gunstig meer is.

Het CHMP beveelt daarom de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor alle geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd.

Voor opheffing van de schorsing dienen de vergunninghouders betrouwbaar en overtuigend bewijs voor een gunstige baten-risicoverhouding in een goed omschreven populatie te overleggen, met haalbare en doeltreffende maatregelen om de blootstelling van patiënten met een verhoogd risico op ernstig letsel op adequate wijze tot een minimum te beperken.

Herziene standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de herziene aanbeveling van het PRAC⁷ was de CMD(h) het niet eens met de gehele conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Gedetailleerde toelichting betreffende de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

De CMD(h) nam de herziene aanbeveling van het PRAC om de handelsvergunningen voor oplossingen voor infusie te schorsen, die tijdens de plenaire bijeenkomst van het PRAC in mei werd aangenomen,

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

in aanmerking. De CMD(h) nam ook de reacties op de door de Europese Commissie naar voren gebrachte kwesties en de door het PRAC verzamelde elementen alsook de tijdens de mondelinge toelichtingen van 28 mei 2018 en 25 juni 2018 door de vergunninghouder overgelegde informatie, in overweging.

- ***Het effect van de mogelijke schorsing van de handelsvergunning voor HES-oplossingen voor infusie op de klinische praktijk***

Het voordeel van HES-oplossingen voor infusie is aangetoond in termen van een volumebesparend effect en er is enige ondersteuning voor de hemodynamische effecten op de korte termijn, hoewel er enige onzekerheid bestaat over de vraag in hoeverre dit zich laat vertalen in meer patiëntrelevante uitkomsten.

Er werd een baten-risicoverhouding vastgesteld voor het gebruik bij electieve operaties en bij traumapatiënten. Naar aanleiding van de verwijzingsprocedure in 2013 werden de vergunninghouders verzocht in deze klinische settings onderzoeken na toelating uit te voeren en deze onderzoeken werden als voorwaarde verbonden aan de handelsvergunningen voor HES-oplossingen voor infusie. Deze onderzoeken en lopende vrijwillige klinische onderzoeken (waaronder een FLASH-onderzoek) zouden het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel bij electieve operaties en bij traumapatiënten verder karakteriseren. De CMD(h) onderstreept dat het van belang is dat er zo spoedig mogelijk betekenisvolle resultaten van deze onderzoeken beschikbaar zijn. De CMD(h) nam nota van de conclusies van het PRAC dat er geen nieuwe veiligheidsgegevens waren overgelegd die zouden leiden tot andere conclusies over het veiligheidsprofiel dan tijdens de eerdere verwijzingsprocedures voor HES-oplossingen voor infusie werden vastgesteld.

De CMD(h) merkte ook op dat de behandelingskenmerken in sommige van de eerder beoordeelde klinische onderzoeken zoals sterkte, dosis of behandelingsduur, kunnen afwijken van de huidige praktijk.

De CMD(h) nam ook de verschillen tussen de standpunten van de wetenschappelijke genootschappen in de EU in aanmerking. De European Society of Anaesthesiology en enkele nationale wetenschappelijke genootschappen stelden dat HES-oplossingen voor infusie een rol spelen bij het therapeutische armamentarium voor hypovolemische shock bij patiënten die niet kunnen worden gestabiliseerd met alleen kristalloïden. Daarentegen ondersteunden de Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) en vijf Scandinavische wetenschappelijke genootschappen de schorsing van de handelsvergunningen voor HES-oplossingen voor infusie.

Deze standpunten weerspiegelen vaak de nationale medische praktijk en het debat in de medische gemeenschap van dat moment.

De CMD(h) erkende de complexiteit van de behandeling van patiënten met hypovolemie als gevolg van acuut bloedverlies en het feit dat deze patiënten individueel dienen te worden beoordeeld. Ook werd in aanmerking genomen dat HES-oplossingen voor infusie worden gebruikt voor de behandeling van levensbedreigende aandoeningen.

De CMD(h) nam alle nieuwe elementen in aanmerking die sinds het vorige standpunt van de CMD(h) beschikbaar zijn gekomen. De CMD(h) nam met name nota van de resultaten van een raadpleging van lidstaten waar schorsing van de handelsvergunning voor HES-oplossingen voor infusie een effect zou hebben op de klinische praktijk waarin HES wordt aangemerkt als een passende therapeutische optie.

De CMD(h) merkte op dat acht lidstaten hun gedeelde bezorgdheid hebben geuit over het ontstaan van een medische behoefte als de handelsvergunning voor HES-oplossingen voor infusie wordt geschorst. Enkele bedenkingen in verband met het gebruik van deze middelen in klinische settings vielen buiten de voorwaarden van de handelsvergunning, maar de CMD(h) erkende de bezorgdheid over de

medische behoefte met betrekking tot het goedgekeurde gebruik en was van mening dat deze daarom in aanmerking moeten worden genomen, ook al is dat misschien ongebruikelijk.

- ***Voorstellen voor aanvullende risicobeperkende maatregelen en geneesmiddelenbewakingsactiviteiten***

De CMD(h) besprak of maatregelen ter beperking van de risico's in verband met HES-oplossingen voor infusie, waaronder met name het risico op verhoogde mortaliteit en nierfalen bij kritiek zieke patiënten en patiënten met sepsis effectief en haalbaar zouden zijn, hierbij rekening houdend met door de vergunninghouders en lidstaten verstrekte nieuwe elementen. De CMD(h) nam met name de aanvullende informatie van de vergunninghouders over het voorgestelde gecontroleerde toegangsprogramma in aanmerking.

De CMD(h) is van oordeel dat de hieronder beschreven voorgestelde aanvullende maatregelen haalbaar en effectief zouden zijn en de risico's voldoende zouden beperken doordat ze het bewustzijn onder professionele zorgverleners vergroten en ervoor zorgen dat de toegang tot HES-oplossingen voor infusie is voorbehouden aan professionele zorgverleners die passende scholing hebben gevolgd.

1. Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de productinformatie

De resultaten van de onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing wezen uit dat ongeveer 9% van de patiënten die aan HES-oplossingen voor infusie werden blootgesteld, kritiek ziek was, ongeveer 5-8% van de patiënten nierinsufficiëntie had en ongeveer 3-4% van de patiënten sepsis had. Voorgesteld wordt om in de nieuwe waarschuwingen naast 'sepsis' en 'kritiek zieke patiënten' expliciet te verwijzen naar 'nierinsufficiëntie'; hierdoor zou deze specifieke groep kritiek zieke patiënten meer worden benadrukt.

(1) Toevoeging van de volgende waarschuwing op de buitenverpakking en de primaire verpakking: "Niet gebruiken bij sepsis, nierinsufficiëntie of kritiek zieke patiënten. Zie alle contra-indicaties in de SPC."

De CMD(h) erkent dat de voorschrijvers de oplossing niet vaak zelf zouden toedienen en deze waarschuwing dus niet zouden zien. Deze maatregel moet echter worden beschouwd als een onderdeel van het volledige programma met risicobeperkende maatregelen. Derhalve:

- zal deze maatregel dienen als herinnering op het moment van toediening, wat van belang is in noodgevallen. De maatregel zal een aanvulling zijn op andere maatregelen zoals scholing van professionele zorgverleners;
- zorgt de maatregel ervoor dat professionele zorgverleners worden bereikt die verantwoordelijk zijn voor de toediening van het geneesmiddel en die een belangrijke rol spelen bij de naleving van het passende gebruik van HES-oplossingen voor infusie;
- draagt de voortdurende aanwezigheid van deze waarschuwing op de verpakking op lange termijn bij aan de bewustwording van professionele zorgverleners;
- zal een verwijzing naar rubriek 4.3 van de SPC ervoor zorgen dat het belang van andere contra-indicaties niet wordt ondermijnd en dat deze nageleefd zullen blijven worden.

In termen van leesbaarheid dient de waarschuwing sterk benadrukt te worden (bijvoorbeeld door middel van hoofdletters, vetgedrukte tekst of het gebruik van kleuren). De waarschuwing en de visuele eigenschappen ervan dienen te worden onderworpen aan een gebruikerstest overeenkomstig het

"Richtsnoer inzake de leesbaarheid van de etikettering en bijsluiter van geneesmiddelen voor menselijk gebruik" en dienen binnen één maand na het besluit van de Commissie te worden ingediend.

(2) Toevoeging van een duidelijke waarschuwing aan het begin van de SPC en de bijsluiter.

Om de ontvangers van de productinformatie te wijzen op de hierboven beschreven klinische situaties dient aan het begin van de SPC en de bijsluiter een waarschuwing te worden opgenomen om HES-oplossingen voor infusie niet te gebruiken bij patiënten met sepsis, nierinsufficiëntie of een kritieke ziekte.

2. Gecontroleerd toegangsprogramma

Het doel van een dergelijk programma is ervoor te zorgen dat HES-oplossingen voor infusie alleen worden geleverd aan ziekenhuizen/centra waar professionele zorgverleners die het middel naar verwachting zullen voorschrijven of toedienen (hierna aangeduid als 'betrokken professionele zorgverleners') voldoende zijn geschoold in het correcte gebruik van HES-oplossingen voor infusie, ongeacht van de afdeling(en) waar ze werkzaam zijn.

De CMD(h) nam nota van de door het PRAC naar voren gebrachte bedenkingen bij sommige modellen voor een gecontroleerd toegangsprogramma voor HES-oplossingen voor infusie, met name met betrekking tot de haalbaarheid ervan vanwege de moeilijkheden bij het omschrijven van betrokken voorschrijvers/afdelingen/ziekenhuizen en de effectiviteit ervan.

De CMD(h) heeft via vertegenwoordigers van nationale bevoegde instanties verder gediscussieerd over de nationale specificiteiten van de gezondheidszorgstelsels en was van mening dat het voorgestelde gecontroleerde toegangsprogramma om de volgende redenen waarschijnlijk haalbaar is:

- Hoewel patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met HES-oplossingen voor infusie niet kunnen worden beperkt tot specifieke ziekenhuizen of ziekenhuisafdelingen, is het mogelijk om binnen een ziekenhuis/centrum vast te stellen wie de betrokken professionele zorgverleners zijn die HES-oplossingen voor infusie zouden voorschrijven/toedienen.
- Het gebruik van de middelen in noodgevallen staat de tenuitvoerlegging van een gecontroleerd toegangsprogramma op basis van passende scholing voor de betrokken professionele zorgverleners niet in de weg aangezien het voorlichtingsprogramma ruim vóór het gebruik van de middelen kan worden georganiseerd en aangeboden.
- De problematiek rond permanente scholing wordt erkend, maar de uitdagingen die zich voordoen kunnen worden aangepakt door de organisatie ervan te centraliseren en de controle erop te laten uitvoeren door de vergunninghouder.

Daarom is de CMD(h) van oordeel dat iedere vergunninghouder als volgt verantwoordelijk dient te zijn voor de tenuitvoerlegging van en het toezicht op het gecontroleerde toegangsprogramma:

- De vergunninghouder dient het trainingsmateriaal voor betrokken professionele zorgverleners die naar verwachting HES-oplossingen voor infusie zullen voorschrijven/toedienen te ontwikkelen en de precieze inhoud en vorm van dit materiaal in overleg met de betrokken nationale bevoegde instanties vast te stellen.
- De vergunninghouder dient regelmatig scholing over het correcte gebruik van HES-oplossingen voor infusie aan te bieden aan de betrokken professionele zorgverleners, zoals overeengekomen met de nationale bevoegde instanties. De vergunninghouder dient er ook voor te zorgen dat deze professionele zorgverleners worden voorzien van:
 - de samenvatting van de productkenmerken;

- scholingsmateriaal.
- De vergunninghouder dient de accreditatie van de ziekenhuizen/centra te beheren en te waarborgen dat alle betrokken professionele zorgverleners die naar verwachting HES-oplossingen voor infusie zullen voorschrijven/toedienen voldoende geschoold zijn. Dit houdt onder meer in dat de scholingen en de accreditatie worden geregistreerd.
- De vergunninghouder dient te waarborgen dat HES-oplossingen voor infusie alleen aan geaccrediteerde ziekenhuizen/centra worden geleverd.

Het bovengenoemde trainingsmateriaal dient te zijn gebaseerd op de volgende hoofdelementen:

- de risico's in verband met het gebruik van HES-oplossingen voor infusie buiten de voorwaarden van de handelsvergunning;
- een herinnering van de indicatie, dosis, duur van de behandeling en contra-indicaties en de noodzaak om de productinformatie na te leven;
- de nieuwe risicobeperkende maatregelen;
- de resultaten van de onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing.

Het trainingsmateriaal moet gebaseerd zijn op interactieve leermiddelen om ervoor te zorgen dat de professionele zorgverleners actief aan de scholing deelnemen.

Het trainingsmateriaal dient te worden verspreid onder alle betrokken professionele zorgverleners die naar verwachting HES-oplossingen voor infusie zullen voorschrijven/toedienen (bijvoorbeeld anesthesisten, intensivisten, verpleegkundigen, enz.).

Om het gebruik van het trainingsmateriaal door zorgverleners en de naleving van de geldende voorwaarden voor gebruik van HES-oplossingen voor infusie te optimaliseren, dienen de wetenschappelijke genootschappen betrokken te zijn bij de ontwikkeling en verspreiding van dergelijk trainingsmateriaal.

Het definitieve trainingsmateriaal, met inbegrip van de communicatiemedia en verspreidingsmodaliteiten, dient in overleg met de nationale bevoegde instanties te worden vastgesteld.

Tot slot moedigde de CMD(h) de integratie van de bovengenoemde scholingsactiviteiten in de permanente medische nascholing op nationaal niveau aan.

Gezien het bovenstaande en de bedenkingen van het PRAC over de verwachte effectiviteit van deze maatregel in aanmerking nemend, met name met het oog op het feit dat de niet-naleving door voorschrijvers niet alleen te wijten is aan onvoldoende bekendheid, was de CMD(h) van oordeel dat:

- de aanname dat de niet-naleving niet alleen te wijten is aan onvoldoende bekendheid, niet wordt ondersteund door voldoende bewijs en mogelijk niet typerend is voor een significant deel van de populatie van voorschrijvers;
- dit gecontroleerd toegangsprogramma een belangrijke maatregel is om de naleving van de voorwaarden van de handelsvergunning door professionele zorgverleners te waarborgen doordat zo de bekendheid met de risico's in verband met het gebruik van HES-oplossingen voor infusie onder de betrokken professionele zorgverleners wordt vergroot en ervoor wordt gezorgd dat ze passende scholing hebben gevolgd voordat ze HES-oplossingen voor infusie gaan gebruiken. Verwacht wordt dat de betrokkenheid van de wetenschappelijke genootschappen een belangrijke rol zal spelen bij het kanaliseren van de boodschappen van de

scholing. De effectiviteit van deze maatregel dient te worden beoordeeld in combinatie met andere maatregelen;

- deze maatregel de effectiviteit op lange termijn garandeert door middel van herinneringen die worden toegezonden aan de geschoolde professionele zorgverleners en de scholing van nieuwe professionele zorgverleners. De frequentie van de scholing/herinneringen dient op nationaal niveau te worden besproken, hierbij rekening houdend met de bijzonderheden van de verschillende nationale gezondheidszorgstelsels;
- deze maatregel, gezien de ernst van de risico's in verband met het gebruik van HES-oplossingen voor infusie buiten de voorwaarden van de handelsvergunning, proportioneel was.

Samenvattend is de CMD(h) van mening dat een gecontroleerd toegangsprogramma haalbaar is en, in combinatie met andere risicobeperkende maatregelen, waarschijnlijk effectief zal zijn bij het beperken van het risico.

Dit gecontroleerde toegangsprogramma dient te worden beschreven in een risicobeheerplan dat binnen drie maanden na het besluit van de Commissie ter beoordeling bij de nationale bevoegde autoriteiten moet worden ingediend.

De bijzonderheden van het gecontroleerde toegangsprogramma, de modaliteiten van de tenuitvoerlegging ervan en het definitieve trainingsmateriaal, met inbegrip van de communicatiemedia en verspreidingsmodaliteiten, dienen in overleg met de nationale bevoegde instanties te worden vastgesteld.

Rekening houdend met de bijzonderheden van de nationale stelsels, de noodzaak van overeenstemming met de nationale bevoegde instanties over de details met betrekking tot de tenuitvoerlegging van de gecontroleerde toegang, de tijd die nodig is voor passende scholing van alle professionele zorgverleners die naar verwachting HES-middelen zullen gebruiken en de accreditatie van de ziekenhuizen/centra, verzocht de CMD(h) om de effectieve tenuitvoerlegging van het gecontroleerde toegangsprogramma binnen uiterlijk negen maanden na het besluit van de Commissie.

3. Maatregelen op het gebied van communicatie

De CMD(h) erkent de noodzaak om de naleving van de indicatie en contra-indicaties te verbeteren en is van mening dat een gerichte communicatie door middel van een DHPC voor dit doel effectief zou zijn.

De CMD(h) nam nota van de resultaten van de onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing waaruit bleek dat er sprake was van naleving van enkele van de belangrijkste beperkingen voor gebruik die naar aanleiding van de verwijzingsprocedures van 2013 werden aanbevolen (d.w.z. de maximale dagelijkse dosis en de duur van de behandeling). Daarnaast werd in de meeste EU-lidstaten een significante daling van het gebruik van HES-oplossingen voor infusie waargenomen. Dit wijst erop dat de eerdere maatregelen op het gebied van communicatie enig effect hebben gehad, hoewel niet genoeg om volledige naleving te waarborgen. Men is daarom van oordeel dat een DHPC met meer gerichte boodschappen en de betrokkenheid van de wetenschappelijke genootschappen bij de verspreiding van deze DHPC de effectiviteit van deze maatregel waarschijnlijk versterkt.

Bovendien erkent de CMD(h) de bezorgdheid van het PRAC dat de niet-naleving niet alleen te wijten zou zijn aan onvoldoende bekendheid met de geldende beperkingen voor HES-oplossingen voor infusie onder voorschrijvers. De CMD(h) was echter van oordeel dat deze aanname niet wordt ondersteund door voldoende bewijs en mogelijk niet typerend is voor een significant deel van de populatie van

voorschrijvers en dat bij het kanaliseren van de boodschappen van de DHPC in ieder geval een belangrijke rol is weggelegd voor de wetenschappelijke genootschappen.

De CMD(h) stelde dus een DHPC vast om professionele zorgverleners te informeren over de resultaten van de onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing, de voorwaarden van de handelsvergunning en de risico's in verband met het gebruik van HES-oplossingen voor infusie buiten deze voorwaarden, alsook de nieuwe aanvullende risicobeperkende maatregelen. De CMD(h) stemde ook in met een communicatieplan voor de verspreiding van deze DHPC.

Als algehele conclusie stelde de CMD(h) vast dat de hierboven beschreven risicobeperkende maatregelen haalbaar en effectief zouden zijn en een synergetisch effect zullen hebben aangezien ze het mogelijk maken om specifieke professionele zorgverleners in alle fasen van het voorschrijven en toedienen van HES-oplossingen voor infusie te bereiken.

4. Onderzoek naar geneesmiddeltoepassing

Daarnaast is de CMD(h) van mening dat de vergunninghouders een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing dienen uit te voeren om de effectiviteit van de aanbevolen nieuwe maatregelen te kunnen beoordelen. Uitvoering van dit onderzoek zal een voorwaarde zijn voor de handelsvergunningen voor HES-oplossingen voor infusie.

Het door de vergunninghouders in te dienen protocol voor het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing dient duidelijke doelstellingen te bevatten, gericht op voorschrijfbeslissingen, met name de naleving van indicaties en contra-indicaties. De protocollen dienen een representatieve steekproef van de EU-lidstaten te bevatten. Ook moet een passende beschrijving van nationale contexten mogelijk zijn om een behoorlijke analyse en extrapolatie van de uitkomst te waarborgen en mogelijke aanpassingen te rechtvaardigen (d.w.z. de succesvolle/onsuccesvolle verspreiding van mededelingen over veiligheid, de naleving van het gecontroleerde toegangsprogramma, kwalitatieve feedback van voorschrijvers, enz.). Voor dit protocol dient de vergunninghouder de ervaringen afkomstig van het eerder uitgevoerde onderzoek naar geneesmiddeltoepassing in aanmerking te nemen. Het protocol dient ook een meting te bevatten van de primaire uitkomsten bij baseline. De primaire uitkomsten dienen betrekking te hebben op alle onderzochte EU-lidstaten.

Het protocol voor het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing dient binnen drie maanden na het besluit van de Commissie ter beoordeling bij het PRAC te worden ingediend.

Vorderingen met betrekking tot het lopende onderzoek naar geneesmiddeltoepassing dienen in het komende PSUR te worden gemeld. Het definitieve rapport van het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing dient binnen 24 maanden na het besluit van de Commissie te worden ingediend.

Redenen voor verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- de CMD(h) nam de herziene aanbeveling van het PRAC alsook alle door de vergunninghouders en de lidstaten ingediende nieuwe elementen met betrekking tot de mogelijke medische behoefte en de haalbaarheid en waarschijnlijke effectiviteit van aanvullende risicobeperkende maatregelen die sinds het vorige standpunt van de CMD(h) van januari 2018 beschikbaar zijn gekomen, in aanmerking;

- de CMD(h) nam met name nota van de resultaten van een raadpleging van lidstaten waar schorsing van de handelsvergunning voor HES-oplossingen voor infusie een effect zou hebben op de klinische praktijk en van de door die EU-lidstaten naar voren gebrachte bedenkingen over een mogelijke medische behoefte;
- de CMD(h) beoordeelde via de vertegenwoordigers van de lidstaten ook de haalbaarheid op nationaal niveau van enkele aanvullende risicobeperkende maatregelen waarbij het PRAC bedenkingen had over de haalbaarheid. Gezien het inzicht dat de CMD(h) heeft in de nationale gezondheidszorgstelsels, was de CMD(h) het ermee eens dat de volgende aanvullende risicobeperkende maatregelen haalbaar zijn en waarschijnlijk effectief zullen zijn bij het beperken van het risico van het gebruik van HES-oplossingen voor infusie in gecontra-indiceerde populaties: de opname van een nadrukkelijke waarschuwing in de SPC, de bijsluiters en de primaire en secundaire verpakking, de verspreiding van een gerichte DHPC en de tenuitvoerlegging van een gecontroleerd toegangsprogramma;
- de CMD(h) was ook van mening dat een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing moet worden verricht om de effectiviteit van deze aanvullende risicobeperkende maatregelen te beoordelen;

is de CMD(h) daarom van oordeel dat de baten-risicoverhouding van HES-oplossingen voor infusie gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en de voorwaarden van de handelsvergunningen worden aangebracht. De CMD(h) concludeerde ook dat de jaarlijkse PSUR-cyclus ongewijzigd dient te blijven en dat deze een periodieke beoordeling van de baten-risicoverhouding van deze middelen en het effect van alle gegenereerde gegevens mogelijk zou maken.

De CMD(h) beveelt daarom de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor HES-oplossingen voor infusie aan.