

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvatoiminnan
riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista**

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) arvioi jäljempänä esitetyt suositukset (päiväty 10. lokakuuta 2013), jotka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea PRAC on antanut direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan nojalla hydroksietyyliitärkkelystä sisältävistä, infuusioliuoksia varten tarkoitettuista lääkevalmisteista.

1. Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista, joka koskee infuusioliuoksia varten tarkoitettuista hydroksietyyliitärkkelystä sisältävistä lääkevalmisteista

Hydroksietyyliitärkkelystä sisältäviin infuusioliuoksiin kuuluu valmisteita, joissa oleva itärkkely on peräisin perunasta tai maissista, ja niiden molekyylipainot ja korvaussuhteet ovat erilaiset. Hydroksietyyliitärkkelystä sisältävät infuusioliuokset oli tarkoitettu pääasiassa hypovolemian ja hypovoleemisen sokin hoitoon ja ehkäisyyn.

Hydroksietyyliitärkkelysliuoksia on käsitelty kahdessa arvioinnissa. Ensimmäinen arviointi aloitettiin direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla. Tämän arvioinnin perusteella PRAC antoi kesäkuussa 2013 saatavilla olleisiin tietoihin perustuneen suosituksen, jonka mukaan hydroksietyyliitärkkelysliuosten antaminen oli lopetettava kaikkien potilasryhmien osalta. Myyntiluvan haltijoiden uudelleenarviointipyyntöjen perusteella PRAC vahvisti aiemman kantansa 31 artiklan nojalla lokakuussa 2013. Uudelleenarvioinnin aikana jotkin jäsenvaltiot päättivät peruuttaa näiden lääkkeiden markkinoinnin tai rajoittaa sitä alueillaan. EU:n lainsäädännön mukaisesti tällainen toiminta edellyttää EU-tasoisien arvioinnin toteuttamista. Näin ollen aloitettiin toinen hydroksietyyliitärkkelysliuoksia koskeva arviointi direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan nojalla. Se tehtiin erillään 31 artiklan mukaisesta uudelleenarvioinnista, joskin rinnakkain sen kanssa, ja saatiin päätökseen lokakuussa 2013. On kuitenkin todettava, että direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisessa menettelyssä otettiin huomioon uusia todisteita. Nämä uudet todisteet eivät olleet saatavilla, kun PRAC antoi suosituksensa direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä kesäkuussa 2013, joten niitä ei voitu ottaa huomioon suosituksen uudelleenarvioinnissa lokakuussa 2013. Direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisessa menettelyssä PRAC teki päätelmänsä kaikkien saatavilla olleiden tietojen, mukaan luettuina uudet todisteet, perusteella lokakuussa 2013. Näin ollen direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaiset päätelmät on tehty saatavilla olleiden, hydroksietyyliitärkkelystä sisältäviä lääkevalmisteita koskevien tietojen kattavimman ja ajantasaisimman arvioinnin perusteella.

Tämän suosituksen yksityiskohdat esitetään jäljempänä.

PRAC käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan nojalla hydroksietyyliitärkkelystä koskevat suositukset, jotka oli annettu direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä, ja arvioi myös saatavilla olevat tiedot sekä kliiniset tutkimukset, niiden meta-analyysit, tiedot markkinoille tulon jälkeen saaduista kokemuksista, myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset ja suullisissa selvityksissä antamat tiedot, spontaanit ilmoitukset hydroksietyyliitärkkelystä sisältävien, infuusioliuoksia varten tarkoitettujen valmisteiden turvallisuudesta ja tehosta sekä sidosryhmien toimittamat tiedot etenkin kuolleisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan osalta.

Saatavilla olevien tietojen ja etenkin VISEP-, 6S- ja CHEST-tutkimusten tulosten perusteella PRAC päätti, että hydroksietyyliitärkkelykseen liittyy suurentunut kuolleisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan riski palovammapotilaiden lisäksi niillä potilailla, joilla on sepsis tai joiden tila on kriittinen, ja etteivät hydroksietyyliitärkkelyksen hyödyt ole sen riskejä suuremmat näissä potilasryhmissä.

PRAC pani kuitenkin merkille, että muissa potilasryhmissä, mukaan luettuina leikkaus- ja traumapotilaat, on havaittu lyhytaikaista hemodynaamisen tilan paranemista. Siitä huolimatta, että näissä tutkimuksissa oli tiettyjä rajoitteita (pieni koko ja seurannan lyhyt kesto), PRAC totesi, että Madi-Jebaran ja muiden (2008) tutkimuksesta ilmoitettiin jonkin verran volyymia säästävää vaikutusta, mikä viittaa siihen, että hydroksietyyliitärkkelyksen, jonka vahvuus on 130/0,4 6 %, hyödyt näyttävät olevan yli kaksinkertaiset verrattuna Ringerin laktaatin tilavuuteen selkäydinpuudutuksesta johtuvan hypotension ehkäisemisessä. Elektiivisille leikkauspotilaille on osoitettu koituvan jonkin verran hyötyä lyhytaikaisten surrogaattien antamiseen liittyvien hemodynaamisten tulosten ja kohtalaisen nestetilavuutta säästävän vaikutuksen osalta (Hartog ja muut 2011). Kolloidien käyttö hypovolemiapotilailla, joiden keuhkot toimivat normaalisti, kolloidiosmoottisen paineen ylläpitämiseksi saattaa rajoittaa perifeerisen ja pulmonaarisen edeeman kehittymistä (Vincent JL 2000). Joidenkin julkaisujen mukaan vaikuttaa siltä, että kolloidit saattavat ehkäistä positiivista nestetasapainoa ja/tai nesteiden liiallista infuusiota (Wills 2005, Naing CM ja Win DK 2010). Muutamien kirjoittajien mukaan positiivinen nettonestetasapaino liittyy elinperfuusion heikkenemiseen ja lisääntyneeseen kuolleisuuteen (esimerkiksi Sadaka F. ja muut 2013, Payen D ja muut 2008). Meybohm P. ja muut (2013) ehdottavat, että hydroksietyyliitärkkelyksen käyttö on rajattava nestehoidon alkuvaiheeseen, ja se saa kestää enintään 24 tuntia. Martin ja muut (2002) osoittivat, että hydroksietyyliitärkkelyshoito vähensi arvioitua verenhukkaa huomattavasti ja ettei ryhmien välillä ollut eroja punasolujen tai verivalmisteiden käytön suhteen. Myös Hamaji ja muut (2013) osoittivat, että hydroksietyyliitärkkelystä saaneessa ryhmässä tarvittiin huomattavasti vähemmän punasolujen siirtoja.

PRAC otti leikkaus- ja traumapotilaita käsitelleistä tutkimuksista saadut tiedot huomioon ja katsoi, että vaikka nämä tutkimukset olivat koon ja seurannan keston osalta rajallisia, niistä saatiin jonkin verran vahvistusta sille, että leikkaus- ja traumapotilailla kuolleisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan riskit saattavat olla pienemmät kuin potilailla, joiden tila on kriittinen tai joilla on sepsis. Vaikka mekanismeja, jotka aiheuttavat munuaisten vajaatoiminnan ja kuolleisuuden lisääntymistä, ei tunneta hyvin, on mahdollista, että sepsispotilailla ja kriittisesti sairailta potilailla tavattavat tulehdukselliset prosessit ovat vakavampia ja että niihin liittyy huomattava kapillaarivuoto verrattuna muihin potilasryhmiin (esimerkiksi elektiivisen kirurgian jälkeinen tilanne tai komplisoitumaton trauma, joissa systemaattinen tulehduksellinen prosessi voi olla lievempi ja kapillaarivuodon määrä vähäisempi).

Myös CRYSTAL-tutkimuksesta on tullut uusia tuloksia saataville. Huolimatta tutkimuksissa todetuista puutteista CRYSTAL-tutkimuksen (jossa verrattiin kolloideja kristalloideihin) tulokset osoittivat, että hypovolemiapotilaiden osalta kolloidien vs. kristalloidien käyttö ei aiheuttanut merkitsevää eroa 28 päivän kuolleisuudessa. Vaikka 90 päivän kuolleisuus oli vähäisempää kolloideja saaneiden potilaiden keskuudessa, lisätutkimukset ovat kuitenkin tarpeen. Lisäksi BaSES-tutkimuksessa havaittiin, että sairaalahoidon pituus lyheni huomattavasti niillä potilailla, joita hoidettiin kuusiprosenttisella hydroksietyyliitärkkelyksellä (130/0,4) verrattuna niihin, joita hoidettiin 0,9-prosenttisella keittosuolaliuksella. Tehohoitoyksiköiden RaFTinG-rekisteristä saadut tulokset havainnoivasta ei-satunnaistetusta tutkimuksesta, jonka tavoitteena oli saada lisää tietoa todellisista kliinisistä käytännöistä, eivät osoittaneet kliinisesti merkitseviä eroja pelkästään kristalloideilla hoidettujen potilaiden (n=2 482) ja kolloideilla hoidettujen potilaiden (kaikki hydroksietyyliitärkkelysvalmisteet ja gelatiini, n=2 063) välillä 90 päivän kuolleisuuteen liittyvien päätetapahtumien osalta. Siksi PRAC hyväksyi tämän tutkimuksen tulokset, joiden mukaan hydroksietyyliitärkkelyksen käyttöön ei liity kuolleisuuden riskiä, mutta katsoi, että tutkimuksen rajoitteiden vuoksi sen tuloksilla ei voitu kumota 6S- ja VISEP-tutkimusten tuloksia, joiden mukaan kuolleisuuden riski on suurentunut kriittisesti sairailta potilailla.

Lisäksi ad hoc -asiantuntijaryhmältä pyydettiin asiantuntijaneuvontaa. Asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että vakavasta hypovolemiasta kärsiville potilaille saattaa koitua lyhytkestoista hyötyä aluksi esimerkiksi leikkauksenjälkeisessä tilanteessa ja että hyödyt häviävät nopeammin potilaan tilan

vakaantuessa. Asiantuntijoiden mukaan hydroksietyyliä tarkkelyksestä voi olla hyötyä etenkin leikkauksen jälkeisen verenvuodon hoidossa.

Näin ollen PRAC päätti, että hydroksietyyliä tarkkelystä sisältävien valmisteiden käyttöä ei ole rajoitettava akuutista verenhukasta johtuvan hypovolemian hoitoon, kun kristalloidien ei katsota yksinään riittävän. Näille potilaille mahdollisesti koituvien riskien pienentämiseksi on kuitenkin toteutettava lisätoimenpiteitä. Hydroksietyyliä tarkkelysliuosten käyttö on rajoitettava nestehoidon alkuvaiheeseen enintään 24 tunnin ajaksi. Päivittäinen enimmäisannos on määritettävä annostusta koskevassa kohdassa, jossa on myös suositeltava, että käytetään pienintä mahdollista tehokasta annosta. Hydroksietyyliä tarkkelysvalmisteet ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat munuaiskorvaushoitoa, mutta vasta-aiheisiin on lisättävä myös muita potilasryhmiä, kuten sepsispotilaat, kriittisesti sairaat potilaat ja palovammapotilaat. PRACin mukaan hydroksietyyliä tarkkelyksen käyttö on lopetettava heti, kun ensimmäinen merkki munuaisvaurioista ilmenee. Potilaiden munuaisten toimintaa on suositeltavaa seurata vähintään 90 päivän ajan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava silloin, kun hoidetaan potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta tai verenhiutelmahäiriöitä. Valmistetietoja päivitetään lisäämällä niihin nämä rajoitukset ja varoitukset.

Lisäksi on toteutettava kaksi vaiheen IV satunnaistettua kliinistä tutkimusta, joissa on asianmukainen vertailuryhmä ja kliinisesti tarkoituksenmukaiset päätetapahtumat. Nämä tutkimukset ovat tarpeen, jotta saadaan lisää näyttöä tehosta ja turvallisuudesta sekä 90 päivän kuolleisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan riskistä leikkauksista toipuvilla potilailla ja traumapotilailla. Suositeltujen riskinminimointitoimien tehokkuuden arvioimiseksi on toteutettava myös Euroopan-laajuinen lääkkeidenkäyttötutkimus. Näiden tutkimusten suunnitelmat ja tulokset on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille sovittujen aikataulujen mukaisesti. Myyntiluvan haltijoita kehoitetaan toimittamaan kansallisille toimivaltaisille viranomaisille myös riskinhallintasuunnitelmat.

Riskien ja hyötyjen arviointi

Kaiken sen näytön perusteella, joka oli käytettävissä direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisessa menettelyssä, PRAC päätti, että hydroksietyyliä tarkkelyksen käyttö on rajoitettava akuutista verenhukasta johtuvan hypovolemian hoitoon, kun kristalloidien ei katsota yksinään riittävän, ja hyväksyttyjä rajoituksia, vasta-aiheita, varoituksia, muita valmistetietoihin tehtäviä muutoksia sekä uusia riskinminimointitoimia on noudatettava.

Direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaiseen lausuntomenettelyyn liittyvässä PRACin päätöksessä oli käytettävissä lisätietoja, joita ei ollut saatavilla, kun PRAC antoi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaiseen menettelyyn liittyvän suosituksensa kesäkuussa 2013, joten näitä tietoja ei voitu ottaa huomioon päätöksen uudelleenarvioinnissa, joka tehtiin lokakuussa 2013. Näin ollen direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaiset päätelmät on tehty saatavilla olleiden, hydroksietyyliä tarkkelystä sisältäviä lääkevalmisteita koskevien tietojen kattavimman ja ajantasaisimman arvioinnin perusteella.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) toteutti direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen menettelyn, joka koski infuusioliuoksiin tarkoitettuja hydroksietyyliä tarkkelystä sisältäviä valmisteita.
- PRAC otti huomioon direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen arvioinnin päätelmät. Tämänhetkistä direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaista menettelyä varten PRAC kuitenkin arvioi uudet saataville tulleet tiedot, joissa keskityttiin kuolleisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan riskiin, mukaan luettuina kliiniset tutkimukset ja niiden meta-analyysit,

markkinoille tulon jälkeen saadut kokemukset, myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat vastaukset ja suullisesti antamat selvitykset sekä sidosryhmien toimittamat tiedot.

- PRAC katsoi, että sepsispotilailla, kriittisesti sairailta potilailla ja palovammapotilailla hydroksietyyliä tarkkelyksen käyttöön liittyy suurentunut kuolleisuuden ja munuaiskorvaushoidon tai munuaisten vajaatoiminnan riski.
- PRAC päätti, että hydroksietyyliä tarkkelystä sisältävien valmisteiden hyöty on riskiä suurempi hoidettaessa akuutista verenhukasta johtuvaa hypovolemiaa, kun kristalloidien ei yksinään katsota riittävän. Tämän päätelmän perusteena olivat uudet todisteet, joihin sisältyi kliinisistä tutkimuksista saatu tieto, asiantuntijoiden kannanotto, uudet ehdotukset riskinminimointitoimista sekä käyttöä koskevat rajoitukset ja myyntilupien haltijoiden sitoumus toteuttaa lisätutkimuksia traumapotilaiden ja elektiivisten leikkauspotilaiden keskuudessa. Tämä edellyttää rajoituksia, varoituksia ja muita muutoksia valmistetietoihin.
- PRAC päätti, että hydroksietyyliä tarkkelystä sisältävät valmisteet on määritettävä vasta-aiheisiksi sepsispotilaille, kriittisesti sairailta potilaille ja palovammapotilaille. Lisäksi valmistetietoihin on lisätty leikkaus- ja traumapotilaita koskevia erityisvaroituksia.
- Tämän ohella PRAC päätti, että on toteutettava muita riskinminimointitoimia, joihin liittyy esimerkiksi potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille tiedottaminen. Lisäksi päätettiin suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen keskeisistä osista, sen jakelun aikatauluista ja siitä, että on toteutettava lisätutkimuksia. PRAC päätti myös, että on toteutettava tutkimuksia, jotta saadaan lisää näyttöä hydroksietyyliä tarkkelyksen tehosta ja turvallisuudesta leikkauksen jälkeisissä tilanteissa ja traumapotilaiden hoidossa.

PRAC päätti, että hydroksietyyliä tarkkelystä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde akuutista verenhukasta johtuvan hypovolemian hoidossa silloin, kun kristalloidien ei katsota yksinään riittävän, on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin lisätään rajoitukset, vasta-aiheet, varoitukset ja muut muutokset ja että riskinminimoinnin lisätoimet toteutetaan.

Direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaiseen lausuntomenettelyyn liittyvässä PRACin päätöksessä oli käytettävissä lisätietoja, joita ei ollut saatavilla, kun PRAC antoi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaiseen menettelyyn liittyvän suosituksensa kesäkuussa 2013, joten näitä tietoja ei voitu ottaa huomioon päätöksen uudelleenarvioinnissa, joka tehtiin lokakuussa 2013. Näin ollen direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaiset päätelmät on tehty saatavilla olleiden, hydroksietyyliä tarkkelystä sisältäviä lääkevalmisteita koskevien tietojen kattavimman ja ajantasaisimman arvioinnin perusteella.

2. Yksityiskohtainen selvitys PRACin suositukseen liittyvistä eroista

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. PRAC edellyttää, että toteutetaan kaksi vaiheen IV satunnaistettua kliinistä tutkimusta, jotta saadaan lisää tietoa valmisteiden tehosta ja turvallisuudesta leikkauksesta toipuvilla potilailla ja traumapotilailla sekä 90 päivän kuolleisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan riskistä. CMDh kuitenkin kehottaa myyntiluvan haltijoita toimittamaan yhteiset tutkimussuunnitelmat yhdessä. Tätä varten myyntiluvan haltijoita kehoitetaan painokkaasti pyytämään Euroopan lääkevirastolta tieteellistä neuvontaa. Tämä on syytä tehdä ajoissa, jotta tutkimussuunnitelmat voidaan toimittaa kansallisille toimivaltaisille viranomaisille kuuden kuukauden kuluessa Euroopan komission päätöksestä. Lisäksi CMDh päätti, ettei tutkimustiivistelmiä tarvita ennen suositeltua tieteellistä neuvontaa.

CMDh muutti lääkkeidenkäyttötutkimuksen suunnitelman toimittamisen määräpäivää, joka on nyt kuuden kuukauden kuluessa Euroopan komission päätöksestä. Näin kaikkiin ehtoihin liittyvät määräajat ovat nyt yhtenäiset.

Edellä esitetyn perusteella ja kun otetaan huomioon, että lääkkeidenkäyttötutkimuksen ja kahden satunnaistetun kliinisen tutkimuksen tutkimussuunnitelmat ovat myyntiluvan ehtoja, CMDh totesi, että nämä seikat on otettava huomioon riskinhallintasuunnitelmassa. Yhtiöitä oli pyydetty toimittamaan riskinhallintasuunnitelman keskeiset osat, mutta CMDh katsoi, että tämän on oltava myyntiluvan ehto. Myyntiluvan haltijan on toimitettava riskinhallintasuunnitelman keskeiset osat (mukaan luettuina lääkkeidenkäyttötutkimuksen ja satunnaistettujen kliinisten tutkimusten tutkimussuunnitelmat) EU-formaatissa. Tämä tieto lisättiin liitteeseen IV.

Lisäksi CMDh katsoi, että suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje on toimitettava niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa hydroksietyyliä tarkkelysvalmisteita on myynnissä, viikon kuluessa siitä, kun CMDh on esittänyt kantansa, hyväksytyn viestintäsuunnitelman mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh:n) kanta

CMDh otti huomioon PRACin 10. lokakuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka on laadittu direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, sekä myyntiluvan haltijoiden 21. lokakuuta 2013 antamat suulliset selvitykset, ja muodosti kantansa infuusioliuoksiin tarkoitettujen hydroksietyyliä tarkkelysvalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamisesta. Näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden oleelliset kohdat on esitetty liitteessä III, ja myyntilupiin liittyvät ehdot on esitetty liitteessä IV.