

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételei módosításának indokolása, valamint a PRAC ajánlástól való
eltérések részletes magyarázata**

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek feltételekhez kötésben álló módosításának indokolása, valamint a PRAC ajánlástól való eltérések részletes magyarázata

A CMDh a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti eljárást követően elfogadott, a hidroxil-etil-keményítőt tartalmazó, oldatos infúzióhoz való gyógyszertermékekre vonatkozó, 2013. október 10-i alábbi PRAC ajánlásokat vizsgálta:

1. A hidroxil-etil-keményítő gyógyszertermékeket tartalmazó oldatos infúziók PRAC általi tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A hidroxil-etil-keményítő (HES) oldatos infúziók különböző molekulasúlyú és szubsztitúciós arányú keményítőt tartalmaznak, amelyeket burgonyából vagy kukoricából vonnak ki. A HES tartalmú oldatos infúziók leginkább hipovolémia és hipovolémiás sokk kezelésére és megelőzésére szolgáltak.

A HES oldatok két felülvizsgálat tárgyát is képezték. Az első felülvizsgálat eredetileg a 2001/83/EK irányelv 31. cikke keretében indult. A PRAC a rendelkezésre álló adatok alapján ajánlást adott ki ehhez a felülvizsgálathoz 2013 júniusában, amelyben arra a következtetésre jutott, hogy a HES oldatokat fel kell függeszteni minden betegcsoportban. A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak felülvizsgálati kérelmeit követően a PRAC 2013 októberében megerősítette korábbi, a 31. cikk alapján elfogadott álláspontját. Mialatt a felülvizsgálat folyamatban volt, néhány tagállam úgy döntött, hogy felfüggeszti vagy korlátozza az ilyen gyógyszerek forgalmazását vagy alkalmazását a területén. Az uniós jogszabályokkal összhangban az ilyen típusú intézkedéshez szükség volt arra, hogy uniós felülvizsgálati eljárást folytassanak le. Ennek megfelelően kezdődött a HES oldatok második felülvizsgálata a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke alapján, ami a 31. cikk szerinti felülvizsgálatától függetlenül, de azzal párhuzamosan futott, és szintén 2013 októberében ért véget. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti eljárásban új bizonyítékokat vettek figyelembe. Ezek az új bizonyítékok nem álltak rendelkezésre, amikor a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárásban elfogadott PRAC ajánlás megszületett 2013 júniusában, és ezért nem lehetett figyelembe venni az utóbbi felülvizsgálata során 2013 októberében. A PRAC az elérhető adatok összessége alapján, beleértve az új bizonyítékokat is, adta ki következtetését a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti eljárásban 2013 októberében. Ezért a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti következtetések tükrözik a HES tartalmú gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos rendelkezésre álló adatok legteljesebb és legkorszerűbb értékelését.

Az ajánlás részleteit az alábbiakban ismertetjük.

A 2001/83/EK irányelv 107i. cikke keretében a PRAC mérlegelte a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztésben a HES-re vonatkozóan adott ajánlásokat, és áttekintette a rendelkezésre álló adatokat, beleértve a klinikai tanulmányokat, a klinikai tanulmányok metaanalíziseit, a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokat, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott válaszokat, a spontán beszámolókat a hidroxil-etil-keményítőt tartalmazó oldatos infúziók biztonságosságáról és hatékonyságáról, valamint az érdekelt felek beadványait, különös tekintettel a mortalitás és a veseelégtelenség kockázatára.

A rendelkezésre álló adatok, különösen a VISEP, 6S és CHEST tanulmányok eredményei alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a HES összefüggésbe hozható a mortalitás és a veseelégtelenség megnövekedett kockázatával septicus betegekben, kritikus állapotú betegekben és égési sérültekben, illetve a HES előnyei nem haladják meg a kockázatokat ezekben a betegcsoportokban.

Megjegyezték ugyanakkor, hogy rövid távú hemodinamikai javulást figyeltek meg más betegcsoportokban, beleértve a sebészeti és trauma betegeket. Felismerve ezen tanulmányok korlátait, amelyek közé tartozik a korlátozott méret és a követés rövid időtartama is, a PRAC megjegyezte, hogy némi volumenmegtakarító hatásról számoltak be Madi-Jebara *et al.* 2008, amelyben azt állították, hogy a HES 130/0,4 6% előnyösebbnek tűnik, mint a kétszeres mennyiségű Ringer-laktát a spinális anesztézia által kiváltott hipotenzió megelőzésében. Némi előnyt mutattak ki elektív műtétes betegek esetében is a rövid távú pótló hemodinamikai kimenetekben mérsékelt volumenmegtakarító hatással együtt (Hartog *et al.* 2011). Normál tüdőfunkcióval rendelkező, hipovolémiás betegek esetében a kolloidoknak a kolloid-ozmotikus nyomás fenntartására való alkalmazása korlátozhatja a perifériás és pulmonális ödéma kialakulását (Vincent JL 2000). Egyes tanulmányok azt is állítják, hogy a kolloidok segíthetnek a pozitív folyadékháztartás és/vagy túlzott folyadékbevitel megelőzésében (Wills 2005, Naing CM és Win DK 2010). Néhány szerző azzal érvel, hogy a pozitív nettó folyadék egyensúly összefüggést mutat a szervperfúzió csökkenésével és a mortalitás emelkedésével (pl. Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 azt javasolják, hogy a HES alkalmazása a volumenpótlás kezdeti szakaszára korlátozódjon, legfeljebb 24 órás időtartamban. Martin *et al.* 2002 kimutatták, hogy a HES kezelés szignifikánsan alacsonyabb becsült vérvesztést eredményezett, és a csoportok között nem találtak különbséget a vörösvértestekben vagy a vértermékek hasznosulásában. Hamaji *et al.* 2013 is kimutatták, hogy szignifikánsan kevesebb vörösvértest transzfúzióra volt szükség a HES csoportban.

Ezért a PRAC figyelembe vette a sebészeti és trauma betegeket vizsgáló tanulmányokból rendelkezésre álló adatokat, és úgy vélte, hogy bár ezek a tanulmányok korlátozottak voltak méretükben és a követés időtartamában, mégis némi megnyugtatóssal szolgáltak a tekintetben, hogy a mortalitás és a vesekárosodás kockázata a sebészeti és trauma betegekben alacsonyabb lehet, mint a kritikus állapotú és a septicus betegekben. Habár a mechanizmus, amely által a fokozott vesekárosodás és mortalitás bekövetkezik, nem teljesen ismert, lehetséges, hogy a septicus és kritikus állapotú betegekben a gyulladásos folyamatok mértéke nagyobb, és jelentős kapilláris szivárgással társul más betegcsoportokhoz képest, amilyen például a perioperatív szakasz egy elektív műtét után vagy a nem komplikált trauma, ahol a szisztémás gyulladásos folyamatok és a kapilláris szivárgás mértéke alacsonyabb lehet.

Újabb eredmények váltak elérhetővé a CRYSTAL-ból is. A tanulmányok korlátai ellenére, amelyeket figyelembe vettek, a CRYSTAL tanulmány eredményei, amelyben a kolloidokat a krisztalloidokkal hasonlították össze, kimutatták, hogy hipovolémiás betegekben a kolloidok alkalmazása a krisztalloidokhoz képest nem eredményezett szignifikáns különbséget a 28 napos mortalitásban. Bár a 90 napos mortalitás alacsonyabb volt a kolloidot kapó betegek esetében, ez további vizsgálatra szorul. Ezen felül a BaSES tanulmány során a kórházban töltött idő szignifikánsan csökkent azoknál a betegeknél, akik 6% HES 130/0,4 kezelést kaptak, a 0,9% NaCl-hoz képest. Az intenzív osztályokon vezetett RaFTinG jegyzék, amely egy megfigyelő, nem randomizált tanulmány volt azzal a céllal, hogy több információt gyűjtsenek a „valós” klinikai gyakorlatban, eredményei nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a kizárólag krisztalloiddal kezelt betegek (n=2482) és a kolloiddal kezelt (minden HES készítmény és zselatin, n=2063) között a 90 napos mortalitás végpontjaiban. A PRAC ezért elismerte a tanulmányok eredményeit, amelyek nem mutattak ki a HES alkalmazásával összefüggő mortalitás kockázatot, azonban úgy vélte, hogy a tanulmány korlátai következtében az eredmények nem érvényteleníthetők a 6S és VISEP tanulmányokból származó adatokat, amelyek magasabb mortalitás kockázatot mutattak a kritikus állapotú betegekben.

Kiegészítő szakértői javaslatot kértek be egy ad hoc szakértői csoporttól. A szakértők egyetértettek abban, hogy súlyos hipovolémiában az előnyök rövid távon csak kezdetben figyelhetők meg, vagyis a perioperatív szakaszban és gyorsabban eltűnnek a beteg stabilizációja során. A szakértők azt állították, hogy a HES előnye főként a perioperatív vérzésben látható.

Ezért a PRAC egyetértett azzal, hogy a hidroxetil-keményítőt tartalmazó készítmények alkalmazását az akut vérvesztés miatt kialakult hipovolémia kezelésére korlátozzák, ahol a krisztalloidok önmagukban nem tekinthetők elégségesnek. Ugyanakkor további intézkedéseket kell bevezetni a lehetséges kockázatok minimalizálására ezekben a betegekben. A HES oldatok alkalmazását a volumenpótlás kezdeti szakaszára kell korlátozni, legfeljebb 24 órás időtartamban. A gyógyszeradagolási szakasznak kell meghatározni a maximum napi adagot és javasolni kell, hogy a lehető legalacsonyabb hatásos adagot alkalmazzák. A HES készítmények ellenjavalltak vesekárosodásban szenvedő vagy veseépítő kezelésben részesülő betegekben, de az ellenjavallatokat ki kell terjeszteni más betegcsoportokra is, beleértve a septicus betegeket, a kritikus állapotú betegeket és az égési sérülteket. A PRAC úgy vélte, hogy a HES alkalmazását fel kell függeszteni a vesekárosodás első jelénél. A betegek vesefunkciójának monitorizálása javasolt legalább 90 napig. Különös óvatossággal kell eljárni a károsodott májfunkcióval rendelkező vagy véralvadási betegségben szenvedő betegek esetében. A terméktájékoztatót frissíteni fogják, hogy tükrözze ezeket a korlátozásokat és figyelmeztetéseket.

Továbbá két IV. fázisú randomizált klinikai vizsgálatot kell végezni megfelelő kontrollal és klinikailag ésszerű végpontokkal, hogy több bizonyítékkal szolgáljon a hatékonyságról és a biztonságosságról, beleértve a 90 napos mortalitást és a veseelégtelenség kockázatát, a perioperatív és trauma csoportokban. Elvégeznek egy európai gyógyszerhasználati esettanulmányt is, hogy értékeljék az ajánlott kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságát. Ezen tanulmányok protokolljait és eredményeit be fogják nyújtani a nemzeti illetékes hatóságokhoz a megállapodott menetrend szerint. A forgalomba hozatali engedély jogosultjait szintén ösztönzik, hogy nyújtsanak be kockázatkezelési terveket a nemzeti illetékes hatóságokhoz.

Előny-kockázat profil

A 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti eljárásban rendelkezésre álló bizonyítékok összességére tekintettel a PRAC úgy vélte, hogy a hidroxetil-keményítőt alkalmazását korlátozzák az akut vérvesztés miatt kialakult hipovolémia kezelésére, ha a krisztalloidok önmagukban nem tarthatók elégségesnek, a megállapodott korlátozások, ellenjavallatok, figyelmeztetések, a terméktájékoztató egyéb változtatásai és a kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések mellett.

A 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti betérjesztési eljárásban a PRAC által elfogadott következtetés olyan további adatokat is magában foglalt, amelyek nem álltak rendelkezésre, amikor a PRAC a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztés nyomán 2013 júniusában kiadta ajánlását, és ezért azokat nem lehetett figyelembe venni az utóbbi felülvizsgálatában 2013 októberében. Ezért a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti következtetések tükrözik a HES tartalmú gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos rendelkezésre álló adatok legteljesebb és legkorszerűbb értékelését.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A Farmakovigilanciális Kockázatfelmérési Bizottság (PRAC) megvizsgálta a hidroxetil-keményítőt tartalmazó, oldatos infúzióhoz való termékekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC figyelembe vette a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti felülvizsgálat következtetéseit. Ugyanakkor a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti jelen eljárásban a PRAC áttekintette az újabb rendelkezésre álló adatokat, a mortalitást és a veseelégtelenség kockázatára összpontosítva, beleértve a klinikai tanulmányokat, a klinikai tanulmányok metaanalíziseit, a forgalomba hozatal utáni tapasztalatot, a forgalomba hozatali engedély

jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott válaszokat, valamint az érdekelt felek beadványait.

- A PRAC úgy vélte, hogy a hidroxil-etil-keményítő alkalmazása összefüggésben áll a mortalitás és a vesepótló kezelés vagy vesekárosodás kockázatának emelkedésével septicus és kritikus állapotú betegekben és égési sérültekben.
- Az új bizonyítékok tükrében, amelyek közé tartoznak klinikai vizsgálatokból származó adatok, további szakértői javaslatok, további kockázatminimalizáló intézkedésekre vonatkozó javaslatok, beleértve az alkalmazás korlátozásait is, valamint a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak arra vonatkozó kötelezettségvállalását, hogy kiegészítő tanulmányokat fognak végezni traumás és elektív műtétes betegekben, a PRAC álláspontja szerint a hidroxil-etil-keményítőt tartalmazó termékek előnyei meghaladják a kockázatokat az akut vérvesztés miatt kialakult hipovolémia kezelésében, amikor a krisztalloidok önmagukban nem tarthatók elégségesnek. Ez korlátozásokhoz, figyelmeztetésekhez és a terméktájékoztató egyéb változtatásaihoz van kötve.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a hidroxil-etil-keményítőt tartalmazó termékek legyenek ellenjavalltak septicus betegekben, kritikus állapotú betegekben és égési sérültekben. Továbbá speciális figyelmeztetéseket tettek a sebészeti és trauma betegekkel kapcsolatosan.
- A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre van szükség, amilyen például a betegek és az egészségügyi szakemberek tájékoztatása. Megegyezték az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás fő elemeiről, a terjesztés menetrendjével együtt, valamint arról, hogy tanulmányokat kell készíteni. A PRAC véleménye szerint továbbá tanulmányokat kell készíteni, hogy több bizonyítékot szerezzenek a hidroxil-etil-keményítő hatékonyságáról és biztonságosságáról a perioperatív szakaszban és traumában.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a hidroxil-etil-keményítőt tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja továbbra is kedvező az akut vérvesztés miatt kialakult hipovolémia kezelésében, amikor a krisztalloidok önmagukban nem tarthatók elégségesnek, a megállapodott korlátozások, ellenjavallatok, figyelmeztetések, a terméktájékoztató egyéb változtatásai és a kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések mellett.

A PRAC 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti beterjesztési eljárás során elfogadott következtetése olyan további adatokat is magában foglalt, amelyek nem álltak rendelkezésre, amikor a PRAC 2013 júniusában kiadta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti beterjesztésre vonatkozó ajánlását, és ezért azokat nem lehetett figyelembe venni az utóbbi felülvizsgálatában 2013 októberében. Ezért a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti következtetések tükrözik a HES tartalmú gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos rendelkezésre álló adatok legteljesebb és legkorszerűbb értékelését.

2. A PRAC ajánlástól való eltérések részletes magyarázata

A PRAC ajánlás áttekintése után a CMDh egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indokolásával. Ugyanakkor tekintettel arra a két IV. fázisú randomizált klinikai vizsgálatra, amelyeket azért kértek, hogy több bizonyítékkal szolgáljanak a hatékonyságról és biztonságosságról a perioperatív és trauma csoportokban, beleértve a 90 napos mortalitás és veseelégtelenség kockázatát, a CMDh ösztönözte a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait, hogy együttesen nyújtsanak be közös vizsgálati protokollokat. Ezért a forgalomba hozatali engedélyek

jogosultjai számára erősen ajánlott, hogy kérjenek tudományos tanácsadást az Európai Gyógyszerügynökségtől, kellő időben ahhoz, hogy a vizsgálati protokollok nemzeti illetékes hatóságokhoz való benyújtására az Európai Bizottság határozatától számított 6 hónapon belül sor kerüljön. Következésképpen a CMDh úgy döntött, hogy az ajánlott tudományos tanácsadáshoz előzetesen nem szükséges szinopszis.

A CMDh módosította a gyógyszerhasználati esettanulmány protokolljának benyújtási határidejét, amely most szintén az Európai Bizottság határozatától számított 6 hónapon belül esedékes a benyújtási határidők és feltételek harmonizálása érdekében.

A fentiekre tekintettel, valamint figyelembe véve, hogy a gyógyszerhasználati esettanulmány és a két randomizált klinikai vizsgálat vizsgálati protokolljai a forgalomba hozatali engedélyek feltételei, a CMDh megállapította, hogy ezeket az elemeket tükröznie kell egy kockázatkezelési tervnek. A társaságokat ösztönözték, hogy nyújtsák be a kockázatkezelési terv főbb elemeit, de a CMDh úgy vélte, hogy ez legyen előfeltétel. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak az Európai Bizottság határozatától számított 6 hónapon belül kell benyújtaniuk a kockázatkezelési terv főbb elemeit (beleértve a gyógyszerhasználati esettanulmány protokollját, a randomizált klinikai vizsgálatok protokolljait) uniós formátumban, ezt pedig a IV. melléklet tartalmazza.

A CMDh úgy vélte továbbá, hogy az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC) be kell nyújtani a nemzeti illetékes hatóságokhoz, ahol HES termékeket forgalmaznak, a CMDh álláspontjának elfogadásától számított egy héten belül, a megállapodott kommunikációs terv szerint.

CMDh álláspont

A 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján a PRAC 2013. október 10-i ajánlásának, valamint a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai 2013. október 21-i szóbeli nyilatkozatainak elbírálását követően a CMDh kialakította álláspontját a hidroxetil-keményítő oldatos infúzió tartalmú gyógyszertermékek forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosításáról, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a III. melléklet tartalmazza, és amelyek a IV. mellékletben szereplő feltételekhez vannak kötve.