

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas, nustačius tam tikras jų galiojimo sąlygas, bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) apsvaustė toliau pateikiamas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. spalio 10 d. rekomendacijas dël vaistinių preparatų (infuzinių tirpalų), kurių sudëtyje yra hidroksietilkrakmolo, kurias komitetas pateikë užbaigus Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedûrą:

1. PRAC atlikto vaistinių preparatų (infuzinių tirpalų), kurių sudëtyje yra hidroksietilkrakmolo, mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Infuzinių hidroksietilkrakmolo (HEK) tirpalų sudëtyje yra preparatų su iš bulvių ar kukurûzų išgaunamu skirtingų molekulinų masių ir moliarinio pakeitimo laipsnių krakmolu. Infuziniai tirpalai, kurių sudëtyje yra HEK, daugiausia buvo skirti hipovolemijos ir hipovoleminio šokio gydymui ir profilaktikai.

Buvo atliktos dvi HEK tirpalų peržiûros. Iš pradžių, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, buvo pradëta pirmoji peržiûra. 2013 m. birželio mën. PRAC, remdamasis tos peržiûros metu turëtais duomenimis, paskelbë rekomendaciją, kurioje pateikë išvadą, kad reikia sustabdyti HEK tirpalų rinkodaros leidimų galiojimą pagal visų pacientų populiacijų gydymo indikacijas. Rinkodaros leidimo turëtojams paprašius pakartotinai išnagrinëti priimtą nuomonę, 2013 m. spalio mën. PRAC patvirtino vadovaujantis 31 straipsniu priimtą savo ankstesnę nuomonę. Pakartotinio nagrinëjimo procedûros metu kai kurios valstybës narës nusprendë sustabdyti arba apriboti prekybą šiais vaistais arba jų vartojimą savo teritorijoje. Vadovaujantis ES teisës aktais, kai valstybës narës imasi tokių veiksmų, turi bûti atliekama tų vaistų ES lygmens peržiûra. Todël buvo pradëta antroji Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatyta HEK tirpalų peržiûra ir ji buvo atliekama atskirai, bet tuo pačiu metu, kai buvo pakartotinai nagrinëjama pagal 31 straipsnį priimta nuomonë; ši procedûra taip pat užbaigta 2013 m. spalio mën. Tačiau reikia atkreipti dëmesį į tai, kad Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytos procedûros metu buvo svarstomi nauji įrodymai. Šių naujų įrodymų PRAC neturëjo 2013 m. birželio mën., kai buvo paskelbta šio komiteto rekomendacija dël Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytos procedûros, todël komitetas negalëjo jų svarstyti 2013 m. spalio mën., kai buvo pakartotinai nagrinëjama tos procedûros metu priimta nuomonë. 2013 m. spalio mën. PRAC paskelbta išvada dël Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytos procedûros buvo pagrįsta visais turimais duomenimis, įskaitant naujus įrodymus. Todël išvadose dël Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytos procedûros atsižvelgta į išsamiausio ir naujausio turimų su vaistiniais preparatais, kurių sudëtyje yra HEK, susijusių duomenų vertinimo rezultatus.

Toliau pateikiama šioje rekomendacijoje pateikta informacija.

Vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsniu, PRAC apsvaustë rekomendacijas dël HEK, pateiktas Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedûros metu, taip pat peržiûrëjo turimus duomenis, įskaitant klinikinius tyrimus, klinikinių tyrimų metaanalizes, po pateikimo rinkai sukauptà patirtį, rinkodaros leidimo turëtojų raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateiktus atsakymus, spontanišius pranešimus apie preparatų infuziniam tirpalui, kurių sudëtyje yra hidroksietilkrakmolo, saugumą ir veiksmingumą ir suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją, visų pirma susijusių su mirties ir inkstų nepakankamumo rizika.

Remdamasis turimais duomenimis, visų pirma tyrimų VISEP, 6S ir CHEST rezultatais, PRAC priëjo prie išvados, kad HEK susijęs su didesne mirties ir inkstų nepakankamumo rizika gydant pacientus, kuriems

diagnozuotas sepsis, bei kritinės būklės ir nudegusius pacientus ir kad HEK nauda nėra didesnė už jo keliamą riziką šiose pacientų populiacijose.

Tačiau atkreiptas dėmesys į tai, kad kitose pacientų populiacijose, įskaitant išoperuotus ir traumą patyrusius pacientus, trumpam pagerėjo hemodinaminiai rodikliai. Nors ir pripažindamas, kad šie tyrimai turi trūkumų, įskaitant nedidelį tiriamųjų skaičių ir nedidelę tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmę, PRAC atkreipė dėmesį, jog atliekant *Madi-Jebara et al.* (2008) tyrimą, buvo nustatytas tūri normalizuojantis efektas, kuris leidžia manyti, kad 6 % HEK 130/0,4 tirpalas yra pranašesnis už dvigubai didesnę Ringerio laktato kiekį, kai siekiama išvengti spinalinės nejautos sukeltos hipotenzijos. Taip pat nustatyta nedidelė nauda pacientams, kuriems buvo atliekama neskubi planinė operacija: pagerėjo jų trumpalaikiai pakaitiniai hemodinaminiai rodikliai ir pasireiškė nedidelis tūri normalizuojantis efektas (*Hartog et al.*, 2011). Siekiant palaikyti koloidosmosinį slėgį hipovolemiškiems pacientams, kurių plaučių veikla nesutrikusi, į veną lašinami koloidai gali apriboti periferinės ir plaučių edemos vystymąsi (*Vincent JL*, 2000). Atsižvelgiant į kai kurias publikacijas, taip pat galima teigti, kad koloidai gali padėti išvengti teigiamo skysčių balanso ir (arba) pernelyg didelio skysčių kiekio infuzijos (*Wills*, 2005; *Naing CM* ir *Win DK*, 2010). Kai kurie autoriai tvirtina, kad teigiamas bendras skysčių balansas susijęs su organų perfuzijos sumažėjimu ir didesniu mirtingumu (pvz., *Sadaka F et al.*, 2013; *Payen D et al.*, 2008). *Meybohm P et al.* (2013) teigia, kad HEK reikėtų leisti naudoti tik pradinėje hipovolemijos korekcijos stadijoje, ne didesniu kaip 24 val. intervalu. *Martin et al.* (2002) įrodė, kad taikant gydymą HEK, apytikris pacientų netenkamas kraujo kiekis gerokai sumažėjo, ir kad tarp pacientų grupių nebuvo jokių raudonųjų kraujo kūnelių kiekio ar suvartojamo kraujo preparatų kiekio skirtumų. *Hamaji et al.* (2013) taip pat įrodė, kad HEK grupės pacientams reikėjo mažiau raudonųjų kraujo kūnelių perpylimų.

Todėl PRAC atkreipė dėmesį į turimus tyrimų su operuotais ir traumą patyrusiais pacientais duomenis ir laikėsi nuomonės, kad nors tai yra nedideli tyrimai ir jų tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė yra nedidelė, jie bent iš dalies patvirtina, kad mirties ir inkstų pažeidimų rizika išoperuotiems ir traumą patyrusiems pacientams gali būti mažesnė nei kritinės būklės pacientams ir pacientams, kuriems diagnozuotas sepsis. Nors mechanizmai, dėl kurių inkstų pažeidimo ir mirties rizika yra didesnė, nėra visiškai ištirti, gali būti, kad pacientų, kuriems prasidėjęs sepsis, ir kritinės būklės pacientų organizme vyksta stipresni uždegiminiai procesai ir jie yra susiję su didesniu kapiliarų sienelių pralaidumu, nei kitose pacientų populiacijose, pvz., perioperaciniu laikotarpiu atlikus planinę neskubią operaciją arba patyrus nesudėtingą traumą, kai sisteminiai uždegiminiai procesai gali būti silpnesni, o kapiliarų sienelių pralaidumas – mažesnis.

Taip pat gauti nauji tyrimo CRYSTAL rezultatai. Nepaisant paminėtų tyrimų trūkumų, iš tyrimo CRYSTAL, kurio metu koloidai buvo lyginami su kristaloidais, rezultatų matyti, kad hipovolemiškiems pacientams į veną lašinant koloidus arba kristaloidus, reikšmingų 28 dienų mirtingumo rodiklio skirtumų tarp šių pacientų grupių nenustatyta. Nors pacientų, kuriems į veną buvo lašinami koloidai, 90 dienų mirtingumo rodiklis buvo mažesnis, būtina atlikti papildomus šio aspekto tyrimus. Be to, atliekant tyrimą BaSES, 6 % HEK 130/0,4 tirpalu gydytų pacientų gydymo ligoninėje laikas buvo gerokai trumpesnis, nei naudojant 0,9 % NaCl tirpalą. Įvertinus intensyviosios priežiūros skyriuose surinktų duomenų registro duomenis – stebimojo ne atsitiktinių imčių tyrimo, kurio metu siekta surinkti daugiau informacijos apie realią klinikinę praktiką, rezultatus – nenustatyta jokių statistiškai reikšmingų kritinių atskaitos taškų (90 dienų mirtingumo rodiklio) skirtumų tarp pacientų, kurie buvo gydomi tik kristaloidais (n=2482), ir tų, kurie buvo gydomi koloidais (visais HEK preparatais ir želatina, n=2063). Todėl PRAC pripažino šio tyrimo rezultatus, iš kurių matyti, kad HEK vartojimas nesusijęs su mirties rizika, tačiau laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šio tyrimo trūkumus, jo išvados negalima paneigti tyrimų 6S ir VISEP rezultatų, kurie patvirtino, kad vartojant HEK, kritinės būklės pacientams kyla didesnė mirties rizika.

Dėl papildomos ekspertų konsultacijos buvo kreiptasi į *ad hoc* ekspertų grupę. Ekspertai sutiko, kad HEK tirpalai gali trumpam būti naudingi esant sunkiai hipovolemijai, bet tik pačioje pradžioje, t. y. perioperaciniu laikotarpiu, o jų nauda stabilizavus paciento būklę gali būti vis mažesnė. Ekspertai teigė, kad visų pirma HEK gali būti naudingas prasidėjus kraujavimui perioperaciniu laikotarpiu.

Todėl PRAC nariai sutarė, kad preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksietilkrakmolo, terapinę indikaciją reikėtų apriboti, leidžiant juos naudoti tik gydant ūmaus kraujavimo sukeltą hipovolemiją, kai manoma, kad vienų kristaloidų nepakanka. Tačiau būtina įgyvendinti papildomas priemones, siekiant sumažinti galimą riziką šiems pacientams. HEK tirpalus reikėtų leisti naudoti tik pradinėje hipovolemijos korekcijos stadijoje, ne didesniu nei 24 val. intervalu. Informacijos apie dozavimą skyriuje reikia nurodyti didžiausią paros dozę ir rekomenduoti naudoti kuo mažesnę veiksmingą dozę. HEK preparatų šiuo metu negalima vartoti pacientams, kuriems diagnozuotas inkstų veiklos sutrikimas arba taikoma pakaitinė inkstų terapija, bet kontraindikacijų sąrašą reikia papildyti, į jį įtraukiant kitas pacientų populiacijas, įskaitant pacientus, kuriems diagnozuotas sepsis, bei kritinės būklės ir nudegusius pacientus. PRAC laikėsi nuomonės, kad gydymą HEK reikia nutraukti pastebėjus pirmuosius inkstų pažeidimo požymius. Pacientų inkstų veiklą rekomenduojama stebėti ne mažiau kaip 90 dienų. Ypatingo atsargumo reikia gydant pacientus, kurių kepenų veikla sutrikusi, ir pacientus, turinčius kraujo krešėjimo sutrikimų. Preparato informaciniai dokumentai bus atnaujinti, kad juose būtų atsižvelgta į šiuos apribojimus ir įspėjimus.

Be to, reikės atlikti du IV fazės atsitiktinių imčių klininius tyrimus, naudojant atitinkamas kontrolines priemones ir taikant kliniškai reikšmingus kritinius atskaitos taškus, įskaitant 90 dienų mirtingumo ir inkstų nepakankamumo rodiklius, siekiant surinkti daugiau šių preparatų veiksmingumą ir saugumą perioperaciniu laikotarpiu ir traumą patyrusių pacientų populiacijose patvirtinančių įrodymų. Taip pat bus atliktas vaisto vartojimo Europos mastu tyrimas, siekiant įvertinti rekomenduotą rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą. Šių tyrimų protokolai ir rezultatai bus pateikti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms pagal suderintą tvarkaraštį. Taip pat rinkodaros leidimo turėtojai raginami nacionalinėms kompetentingoms institucijoms pateikti rizikos valdymo planus.

Naudos ir rizikos santykis

Atsižvelgdamas į visus Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytos procedūros metu turėtus įrodymus, PRAC laikėsi nuomonės, kad hidroksietilkrakmolą turėtų būti naudojamas tik gydant ūmaus kraujavimo sukeltą hipovolemiją, kai manoma, kad vienų kristaloidų nepakanka, įgyvendinus apribojimus, kontraindikacijas, įspėjimus, kitus preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir papildomas rizikos mažinimo priemones, dėl kurių buvo sutarta.

Su Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra susijusi PRAC išvada apėmė papildomus duomenis, kurių komitetas dar nebuvo gavęs 2013 m. birželio mėn., kai vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu paskelbė savo rekomendaciją dėl kreipimosi, todėl 2013 m. spalio mėn., kai buvo pakartotinai nagrinėjama su šia procedūra susijusi nuomonė, apsvarstyti šių papildomų duomenų nebuvo galimybės. Todėl išvadose dėl Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytos procedūros atsižvelgta į išsamiausio ir naujausio turimų duomenų, susijusių su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra HEK, vertinimo rezultatus.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl preparatų infuziniam tirpalui, kurių sudėtyje yra hidroksietilkrakmolo;

- PRAC susipažino su Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytos peržiūros išvadomis; tačiau šios Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytos procedūros metu PRAC peržiūrėjo gautus naujus duomenis, įskaitant klinikinius tyrimus, klinikinių tyrimų metaanalizes, po pateikimo rinkai sukaupią patirtį, rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateiktus atsakymus ir suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją, daugiausia dėmesio skirdamas mirties ir inkstų nepakankamumo rizikai;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad hidroksietilkrakmolo vartojimas susijęs su padidėjusia mirties ir pakaitinės inkstų terapijos ar inkstų pažeidimo rizika gydant pacientus, kuriems diagnozuotas sepsis, bei kritinės būklės ir nudegusius pacientus;
- atsižvelgdamas į naujus įrodymus, įskaitant klinikinių tyrimų duomenis, papildomas ekspertų konsultacijas, naujus pasiūlymus dėl papildomų rizikos mažinimo priemonių, tarp jų vartojimo apribojimus ir rinkodaros leidimo turėtojų įsipareigojimą atlikti papildomus tyrimus su traumą patyrusiais pacientais ir pacientais, kuriems buvo atliekama neskubi planinė operacija, PRAC laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksietilkrakmolo, nauda yra didesnė už jų keliamą riziką gydant ūmaus kraujavimo sukeltą hipovolemiją, kai manoma, kad vieno kristaloidų nepakanka. Tokios išvados bus laikomasi, jeigu bus įgyvendinti apribojimai, įspėjimai ir kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai;
- PRAC priėjo prie išvados, kad į preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksietilkrakmolo, kontraindikacijų sąrašą reikia įtraukti pacientus, kuriems diagnozuotas sepsis, bei kritinės būklės ir nudegusius pacientus. Be to, į preparato informacinius dokumentus įtraukti specialūs įspėjimai dėl išoperuotų ir traumą patyrusių pacientų;
- taip pat PRAC priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones, pvz., išplatinti informaciją pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams; buvo sutarta dėl pagrindinių tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams elementų ir jo išplatavimo terminų ir dėl to, kad turi būti atlikti tyrimai. Taip pat PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia atlikti tyrimus, siekiant surinkti daugiau hidroksietilkrakmolo veiksmingumą ir saugumą perioperaciniu laikotarpiu ir patyrus traumą patvirtinančių įrodymų;

PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksietilkrakmolo, rizikos ir naudos santykis gydant ūmaus kraujavimo sukeltą hipovolemiją, kai manoma, kad vieno kristaloidų nepakanka, tebėra teigiamas, jeigu bus įgyvendinti apribojimai, kontraindikacijos, įspėjimai, kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Su Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra susijusi PRAC išvada apėmė papildomus duomenis, kurių komitetas dar nebuvo gavęs 2013 m. birželio mėn., kai vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu paskelbė savo rekomendaciją dėl kreipimosi, todėl 2013 m. spalio mėn., kai buvo pakartotinai nagrinėjama su šia procedūra susijusi nuomonė, apsvarstyti šių papildomų duomenų nebuvo galimybės. Todėl išvadose dėl 107i straipsnyje numatytos procedūros atsižvelgta į išsamiausio ir naujausio turimų su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra HEK, susijusių duomenų vertinimo rezultatus.

2. Išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritarė bendroms mokslinėms išvadoms ir argumentams, kuriais buvo pagrįsta rekomendacija. Tačiau, kalbant apie du IV fazės atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus (AIKT), kuriuos prašoma atlikti siekiant surinkti daugiau veiksmingumą ir saugumą perioperaciniu laikotarpiu ir traumą patyrusių pacientų populiacijose patvirtinančių įrodymų, įskaitant

90 dienų mirtingumo ir inkstų nepakankamumo rodiklius, CMD(h) paragino rinkodaros leidimo turėtojus kartu pateikti bendrus tyrimų protokolus. Šiuo klausimu rinkodaros leidimo turėtojams primygtinai rekomenduota kreiptis mokslinės konsultacijos į Europos vaistų agentūrą, kad jie suspėtų laiku, t. y. per 6 mėnesius nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo, pateikti tyrimų protokolus nacionalinėms kompetentingoms institucijoms (NKI). Todėl CMD(h) nusprendė, kad rinkodaros leidimo turėtojams nereikia pateikti protokolo santraukos prieš teikiant rekomenduotas mokslines konsultacijas.

CMD(h) pakoregavo vaisto vartojimo tyrimo protokolo pateikimo datą: dabar jį reikia pateikti taip pat per 6 mėnesius nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo – taip siekta suderinti visų rinkodaros leidimų galiojimo sąlygose nurodytų duomenų pateikimo datas.

Atsižvelgdama į tai, kas nurodyta pirmiau, ir į tai, kad rinkodaros leidimo galiojimo sąlygose nurodyta pateikti vaisto vartojimo tyrimo ir dviejų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų protokolus, CMD(h) atkreipė dėmesį, kad į šiuos elementus turėtų būti atsižvelgta rizikos valdymo plane. Bendrovės buvo paragintos pateikti pagrindinius rizikos valdymo plano elementus, tačiau CMD(h) laikėsi nuomonės, kad tai turėtų būti įtraukta į rinkodaros leidimo galiojimo sąlygas. Rinkodaros leidimo turėtojai turi per 6 mėnesius nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo pateikti pagrindinius rizikos valdymo plano elementus (įskaitant VVT ir AIKT protokolus) ES nustatyta forma ir tai buvo įtraukta į IV priedą.

CMD(h) taip pat laikėsi nuomonės, kad tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) turi būti pateiktas valstybių, kuriose prekiaujama HEK preparatais, nacionalinėms kompetentingoms institucijoms per savaitę nuo CMD(h) nuomonės patvirtinimo pagal suderintą informacijos perdavimo planą.

CMD(h) nuomonė

Apsvarsčiusi PRAC 2013 m. spalio 10 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis bei rinkodaros leidimo turėtojų 2013 m. spalio 21 d. žodžiu pateiktus paaiškinimus, CMD(h) nutarė keisti vaistinių preparatų (infuzinių tirpalų), kurių sudėtyje yra hidroksietilkrakmolo, kurių atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, rinkodaros leidimų sąlygas, taikant IV priede nustatytas jų galiojimo sąlygas.