

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen en gedetailleerde verklaring voor de verschillen van de aanbeveling van het PRAC

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen, onder voorwaarden, en gedetailleerde verklaring voor de verschillen van de aanbeveling van het PRAC

De CMDh heeft de onderstaande aanbevelingen van het PRAC van 10 oktober 2013 naar aanleiding van de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG met betrekking tot hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen voor oplossingen voor infusie beoordeeld:

1. Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen voor oplossingen voor infusie door het PRAC

Hydroxyethylzetmeel-bevattende (*hydroxyethyl starch*, HES) oplossingen voor infusie omvatten geneesmiddelen met zetmeel dat afkomstig is van aardappel of mais met verschillende molecuulgewichten en substitutiegraden. HES-bevattende oplossingen voor infusie waren voornamelijk geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van hypovolemie en hypovolemische shock.

HES-oplossingen zijn het onderwerp geweest van twee beoordelingen. De eerste beoordeling werd aanvankelijk in gang gezet in het kader van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. Het PRAC heeft in juni 2013 op basis van beschikbare gegevens voor deze beoordeling een aanbeveling gedaan, met als conclusie dat HES-oplossingen moeten worden geschorst in alle patiëntenpopulaties. Na het aantekenen van bezwaar door houders van een vergunning voor het in de handel brengen, bevestigde het PRAC krachtens artikel 31 in oktober 2013 zijn eerdere standpunt. Terwijl de heroverweging gaande was, besloten sommige lidstaten tot schorsing of beperking van het in de handel brengen of het gebruik van deze geneesmiddelen op hun grondgebied. Conform de EU-wetgeving werd op grond van deze maatregel de uitvoering van een EU-beoordelingsprocedure vereist. Daarom werd er een tweede beoordeling van HES-oplossingen krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet. Dit betrof een afzonderlijke beoordeling die echter parallel liep aan de heroverweging van artikel 31 en eveneens in oktober 2013 werd afgerond. Er moet echter worden opgemerkt dat bij de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG nieuw bewijs in aanmerking werd genomen. Dit nieuwe bewijs was niet beschikbaar toen in juni 2013 de aanbeveling van het PRAC betreffende de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG werd gedaan en kon daarom niet in aanmerking worden genomen bij de heroverweging van de laatstgenoemde in oktober 2013. Op grond van het geheel aan beschikbare gegevens, inclusief het nieuwe bewijs, stelde het PRAC zijn conclusie inzake de procedure bepaald in artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG in oktober 2013 op. In de conclusies inzake artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG komt daarom de meest volledige en actuele beoordeling van de beschikbare gegevens met betrekking tot de HES-bevattende geneesmiddelen terug.

Nadere informatie over deze aanbeveling wordt hieronder gegeven.

In het kader van artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG heeft het PRAC aanbevelingen over HES overwogen naar aanleiding van de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG en heeft het eveneens beschikbare gegevens beoordeeld, waaronder klinische onderzoeken, meta-analyses van klinische onderzoeken, ervaring na het in de handel brengen, door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden, spontane meldingen over de veiligheid en werkzaamheid van hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen voor oplossingen voor infusie, alsook indieningen van belanghebbenden, in het bijzonder met betrekking tot het risico op sterfte en nierfalen.

Op grond van de beschikbare gegevens, in het bijzonder resultaten van VISEP-, 6S- en CHEST-onderzoeken concludeerde het PRAC dat HES gepaard gaat met een verhoogd risico op sterfte en

nierfalen bij patiënten met sepsis, ernstig zieke patiënten en patiënten met brandwonden en dat de voordelen van HES niet groter zijn dan de risico's in deze patiëntenpopulaties.

Er werd echter opgemerkt dat kortdurende hemodynamische verbeteringen zijn waargenomen in andere patiëntenpopulaties, waaronder operatie- en traumapatiënten. Hoewel het PRAC de beperkingen van deze onderzoeken erkende, waaronder de beperkte grootte en de korte duur van de follow-up, merkte het op dat in Madi-Jebara *et al.* 2008 enig volumebesparend effect werd gemeld, en dit wees erop dat HES 130/0,4 6% voordelen lijkt te hebben ten opzichte van het tweevoudige volume van Ringer-lactaat wat betreft het voorkomen van spinale anesthesie-geïnduceerde hypotensie. Uit kortdurende hemodynamische surrogaatuitkomsten is ook enig voordeel voor bepaalde operatiepatiënten gebleken, samen met een bescheiden volumebesparend effect (Hartog *et al.* 2011). Bij patiënten met hypovolemie en een normale longfunctie kan het gebruik van colloïden voor het handhaven van de colloïd-osmotische druk de ontwikkeling van zowel perifeer oedeem als longoedeem beperken (Vincent JL 2000). Sommige publicaties suggereren ook dat colloïden zouden kunnen helpen om een positieve vochtbalans en/of overmatige infusie van vloeistoffen te voorkomen (Wills 2005, Naing CM en Win DK 2010). Sommige auteurs stellen dat een positieve netto vochtbalans gepaard gaat met een verminderde orgaanperfusie en een verhoogde sterfte (bijv. Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 wijzen erop dat het gebruik van HES beperkt dient te worden tot de eerste fase van volumegestuurde reanimatie met een maximaal tijdsinterval van 24 uur. Martin *et al.* 2002 toonden aan dat behandeling met HES leidde tot een significant lager geschat bloedverlies en dat er tussen de groepen geen verschil bestond wat betreft het gebruik van rode bloedcellen of bloedproducten. Hamaji *et al.* 2013 toonden ook aan dat in de HES-groep significant minder transfusies met rode bloedcellen noodzakelijk waren.

Het PRAC nam nota van de beschikbare gegevens van onderzoeken bij operatie- en traumapatiënten en oordeelde daaruit dat deze onderzoeken, ondanks de beperkte grootte en de beperkte duur van de follow-up, toch enige zekerheid gaven dat de risico's op sterfte en nierschade bij operatie- en traumapatiënten mogelijk lager zijn dan bij ernstig zieke patiënten en patiënten met sepsis. Hoewel niet goed bekend is via welke mechanismen verhoging van nierschade en sterfte optreedt, is het mogelijk dat de graad van de ontstekingsprocessen die worden waargenomen bij patiënten met sepsis en ernstig zieke patiënten hoger is en gepaard gaat met significant capillair weglekken vergeleken met andere patiëntenpopulaties zoals de perioperatieve setting na bepaalde chirurgie of niet-gecompliceerd trauma, waarbij de graad van het systemische ontstekingsproces en de mate van capillair weglekken lager kan zijn.

Er zijn ook nieuwe resultaten van CRYSTAL beschikbaar gekomen. Ondanks de beperkingen van het onderzoek die werden opgemerkt, bleek uit de resultaten van het CRYSTAL-onderzoek, waarin colloïden werden vergeleken met kristalloïden, dat het gebruik van colloïden bij patiënten met hypovolemie niet significant verschilde wat betreft de sterfte binnen 28 dagen ten opzichte van het gebruik van kristalloïden. Hoewel de sterfte binnen 90 dagen lager was bij patiënten die colloïden kregen, moet dit nader worden onderzocht. Daarnaast was in het BaSES-onderzoek de ziekenhuisopnametijd significant korter bij patiënten die werden behandeld met 6% HES 130/0,4 vergeleken met 0,9% NaCl. Uit de resultaten van het RaFTinG-register bij intensivereafdelingen, een observationeel, niet-gerandomiseerd onderzoek dat tot doel had meer informatie uit de dagelijkse klinische praktijk te verzamelen, kwamen geen statistisch significante verschillen naar voren tussen patiënten die werden behandeld met alleen kristalloïden (n=2482) en met colloïden behandelde patiënten (allemaal HES-preparaten en gelatine, n=2063) voor het eindpunt van sterfte binnen 90 dagen. Het PRAC erkende daarom de resultaten van dit onderzoek, waaruit geen sterfterisico in verband met het gebruik van HES bleek, maar was van oordeel dat gezien de beperkingen van dit onderzoek de bevindingen ervan de bevindingen uit 6S- en VISEP-onderzoeken, die een verhoogd sterfterisico bij ernstig zieke patiënten hadden aangetoond, niet konden ontkrachten.

Er werd aanvullend deskundigenadvies ingewonnen bij een ad-hocgroep van deskundigen. De deskundigen waren het er over eens dat de voordelen alleen in het begin, d.w.z. perioperatief, kunnen worden waargenomen bij ernstige hypovolemie die van korte duur is, en sneller verdwijnen naarmate de patiënt stabiliseert. De deskundigen opperden dat het voordeel van HES in het bijzonder kan worden gezien bij perioperatieve bloedingen.

Het PRAC besloot daarom dat de therapeutische indicatie van hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen moet worden beperkt tot behandeling van hypovolemie als gevolg van acuut bloedverlies wanneer alleen kristalloïden niet voldoende worden geacht. Er moeten echter aanvullende maatregelen worden genomen om mogelijke risico's bij deze patiënten tot een minimum te beperken. HES-oplossingen moeten worden beperkt tot de eerste fase van volumegestuurde reanimatie met een maximaal tijdsinterval van 24 uur. In de rubriek 'dosering' moet de maximale dagelijkse dosis worden vermeld en moet worden aanbevolen dat de laagst mogelijke effectieve dosis gebruikt dient te worden. HES-geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie of nierfunctievervangende therapie, maar de contra-indicaties moeten verder worden uitgebreid tot andere patiëntenpopulaties, waaronder patiënten met sepsis, ernstig zieke patiënten en patiënten met brandwonden. Het PRAC was van oordeel dat het gebruik van HES moet worden gestaakt bij het eerste teken van nierschade. Het wordt aanbevolen de nierfunctie bij de patiënt ten minste 90 dagen te monitoren. Grote voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie of bij patiënten met bloedstollingsstoornissen. De productinformatie zal worden bijgewerkt met deze beperkingen en waarschuwingen.

Daarnaast moeten twee gerandomiseerde klinische fase IV-proeven met een gepaste controle en klinisch betekenisvolle eindpunten worden uitgevoerd om meer bewijs te verkrijgen over de werkzaamheid en veiligheid, waaronder het risico op sterfte en nierfalen binnen 90 dagen bij perioperatieve en traumapopulaties. Er zal ook een Europees onderzoek naar geneesmiddeltoepassing worden uitgevoerd ter beoordeling van de effectiviteit van de aanbevolen risicobeperkende maatregelen. De protocollen en resultaten van deze onderzoeken zullen worden ingediend bij de nationale bevoegde instanties binnen de overeengekomen termijnen. Verder worden de houders van een vergunning voor het in de handel brengen aangemoedigd risicobeheerplannen in te dienen bij de nationale bevoegde instanties.

Baten-risicoverhouding

In het licht van het geheel aan beschikbaar bewijs bij de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG was het PRAC van oordeel dat hydroxyethylzetmeel moet worden beperkt tot de behandeling van hypovolemie als gevolg van acuut bloedverlies wanneer alleen kristalloïden niet voldoende worden geacht, met inachtneming van de overeengekomen beperkingen, contra-indicaties, waarschuwingen, andere wijzingen in de productinformatie en aanvullende risicobeperkende maatregelen.

De conclusie van het PRAC in het kader van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG omvatte aanvullende gegevens die niet beschikbaar waren toen het PRAC zijn aanbeveling deed over de verwijzing conform artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in juni 2013 en daarom niet in aanmerking konden worden genomen bij de heroverweging van de laatstgenoemde in oktober 2013. In de conclusies inzake artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG komt daarom de meest volledige en actuele beoordeling van de beschikbare gegevens met betrekking tot de HES-bevattende geneesmiddelen terug.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen voor oplossingen voor infusie heeft beoordeeld;
- het PRAC nota heeft genomen van de conclusies van een beoordeling krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. Voor de huidige procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG heeft het PRAC echter nieuwe beschikbare gegevens beoordeeld, gericht op het risico op sterfte en nierfalen, waaronder klinische onderzoeken, meta-analyses van klinische onderzoeken, ervaring na het in de handel brengen, door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden en indieningen van belanghebbenden;
- het PRAC van oordeel was dat het gebruik van hydroxyethylzetmeel gepaard gaat met een verhoogd risico op sterfte en nierfunctievervangende therapie of nierinsufficiëntie bij patiënten met sepsis, ernstig zieke patiënten en patiënten met brandwonden;
- het PRAC in het licht van het nieuwe bewijs, namelijk gegevens van klinische proeven, verder deskundigenadvies, nieuwe voorstellen voor aanvullende risicobeperkende maatregelen, waaronder beperkingen aangaande het gebruik en een verplichting van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen om aanvullend onderzoek te verrichten bij patiënten met trauma en bij bepaalde chirurgie, van oordeel was dat het voordeel van hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen groter is dan het risico bij de behandeling van hypovolemie als gevolg van acuut bloedverlies wanneer alleen kristalloïden niet voldoende worden geacht. Hierbij dienen beperkingen, waarschuwingen en andere wijzingen in de productinformatie in acht te worden genomen;
- het PRAC geconcludeerd heeft dat hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen moeten worden gecontra-indiceerd bij patiënten met sepsis, ernstig zieke patiënten en patiënten met brandwonden. Daarnaast zijn er speciale waarschuwingen bij operatie- en traumapatiënten opgenomen;
- het PRAC ook geconcludeerd heeft dat er verdere risicobeperkende maatregelen nodig waren, zoals informatie voor patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De kernelementen van een informatieve brief ('Dear Healthcare Professional Communication', DHPC) werden overeengekomen, samen met de verspreidingstermijnen ervan, en afgesproken werd dat er onderzoeken moesten worden uitgevoerd. Het PRAC was tevens van oordeel dat er onderzoeken moesten worden uitgevoerd om meer bewijs te verkrijgen over de werkzaamheid en veiligheid van hydroxyethylzetmeel in de perioperatieve setting en bij trauma;

heeft het PRAC geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding voor hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen gunstig blijft bij de behandeling van hypovolemie als gevolg van acuut bloedverlies wanneer alleen kristalloïden niet voldoende worden geacht, met inachtneming van de overeengekomen beperkingen, contra-indicaties, waarschuwingen, andere wijzingen in de productinformatie en aanvullende risicobeperkende maatregelen.

De conclusie van het PRAC in het kader van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG omvatte aanvullende gegevens die niet beschikbaar waren toen het PRAC zijn aanbeveling deed over de verwijzing conform artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in juni 2013 en daarom niet in aanmerking konden worden genomen bij de heroverweging van de laatstgenoemde in

oktober 2013. In de conclusies inzake artikel 107 decies komt daarom de meest volledige en actuele beoordeling van de beschikbare gegevens met betrekking tot HES-bevattende geneesmiddelen terug.

2. Gedetailleerde verklaring voor de verschillen van de aanbeveling van het PRAC

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemde de CMDh in met de algehele wetenschappelijke conclusies en de redenen voor aanbeveling. Met betrekking tot de twee gerandomiseerde klinische fase IV-proeven (RCT's) waarom werd verzocht om meer bewijs te verkrijgen over de werkzaamheid en veiligheid bij perioperatieve en traumapopulaties, waaronder het risico op sterfte en nierfalen binnen 90 dagen, moedigde de CMDh de houders van een vergunning voor het in de handel brengen echter aan om gezamenlijk gemeenschappelijke onderzoeksprotocollen in te dienen. Met het oog hierop werd de houders van een vergunning voor het in de handel brengen sterk aangeraden wetenschappelijk advies in te winnen bij het Europees Geneesmiddelenbureau, en wel op tijd voor de indiening van de onderzoeksprotocollen bij de nationale bevoegde instanties binnen 6 maanden na het besluit van de Europese Commissie. Om die reden besloot de CMDh dat samenvattingen niet noodzakelijk waren vóór het aanbevolen wetenschappelijke advies.

Om de indieningsdata van alle voorwaarden te harmoniseren, wijzigde de CMDh de uiterste datum voor de indiening van het protocol van het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing, dat nu eveneens binnen 6 maanden na het besluit van de Europese Commissie moet zijn ingediend.

In het licht van het bovenstaande en gezien het feit dat de onderzoeksprotocollen van het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing en van de twee gerandomiseerde klinische proeven voorwaarden zijn, verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen, merkte de CMDh op dat deze elementen terug moeten komen in een risicobeheerplan. Bedrijven waren aangemoedigd kernelementen van het risicobeheerplan in te dienen, maar de CMDh was van oordeel dat dit een voorwaarde dient te zijn. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen, moeten binnen zes maanden na het besluit van de Europese Commissie de kernelementen (waaronder het protocol van DUS, protocollen van de RCT's) van een risicobeheerplan in EU-format indienen, en dit werd opgenomen in bijlage IV.

De CMDh was bovendien van oordeel dat de informatieve brief (DHPC) moet worden ingediend bij de nationale bevoegde instanties bij het in de handel brengen van HES-geneesmiddelen, en wel binnen één week na bepaling van het standpunt van de CMDh, conform het overeengekomen communicatieplan.

Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC van 10 oktober 2013 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG en de mondelinge toelichtingen van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen op 21 oktober 2013 heeft de CMD(h) een standpunt bepaald over de wijziging van de voorwaarden die verbonden zijn aan de vergunningen voor het in de handel brengen van hydroxyethylzetmeel-bevattende geneesmiddelen voor oplossingen voor infusie, waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter uiteengezet zijn in bijlage III en die zijn onderworpen aan de in bijlage IV uiteengezette voorwaarden.