

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniami oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CMDh uwzględnił poniższe zalecenia PRAC w następstwie procedury na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE z dnia 10 października 2013 r. dotyczącej produktów leczniczych w postaci roztworów do infuzji zawierających hydroksyetyloskrobię:

1. Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC dotyczącej produktów leczniczych w postaci roztworów do infuzji zawierających hydroksyetyloskrobię

Roztwory do infuzji zawierające hydroksyetyloskrobię (HES) obejmują produkty zawierające skrobię ziemniaczaną lub kukurydzianą o różnej masie cząsteczkowej i stopniach podstawienia. Roztwory do infuzji zawierające HES były wskazane głównie w leczeniu i profilaktyce hipowolemii i wstrząsu hipowolemicznego.

Roztwory HES zostały poddane dwóm procedurom ponownej oceny. Pierwszą z nich wszczęto na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. W oparciu o dostępne w tej procedurze dane w czerwcu 2013 r. PRAC wydał zalecenie zawieszenia stosowania roztworów HES u wszystkich grup pacjentów. W następstwie złożenia przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wniosków o ponowne rozpatrzenie sprawy PRAC podtrzymał swoje poprzednie stanowisko zgodnie z art. 31 w październiku 2013 r. W trakcie ponownej oceny niektóre państwa członkowskie zdecydowały o zawieszeniu lub ograniczeniu obrotu lub stosowania tych leków na swoim terenie. Zgodnie z przepisami prawa obowiązującymi w UE działania te spowodowały konieczność wszczęcia procedury ponownej oceny na terenie UE. Dlatego też wszczęto kolejną procedurę ponownej oceny roztworów HES na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE, która postępowała osobno, ale równocześnie z ponowną oceną na podstawie art. 31 i również została zakończona w październiku 2013 r. Należy jednak zwrócić uwagę, że w procedurze na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE uwzględniono nowe dane. Te nowe dane nie były dostępne w momencie wydania zalecenia PRAC w ramach procedury na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w czerwcu 2013 r. i dlatego nie zostały uwzględnione w ponownej ocenie w ramach tej procedury w październiku 2013 r. Na podstawie wszystkich dostępnych danych, w tym nowych danych, PRAC wydał końcowe zalecenie w ramach procedury na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE w październiku 2013 r. W związku z tym wnioski z procedury na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE odzwierciedlają najbardziej kompletną i aktualną ocenę dostępnych danych dotyczących produktów leczniczych zawierających HES.

Szczegółowy opis tego zalecenia przedstawiono poniżej.

Zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE PRAC rozważył zalecenia dotyczące HES opracowane w ramach procedury arbitrażowej na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, a także dokonał przeglądu dostępnych danych, w tym danych z badań klinicznych, metaanaliz badań klinicznych, informacji zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu, pisemnych i ustnych odpowiedzi udzielonych przez podmioty odpowiedzialne, spontanicznych zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktów leczniczych w postaci roztworów do infuzji zawierających hydroksyetyloskrobię, a także przesłanych przez zainteresowane strony danych dotyczących zwiększonego ryzyka śmiertelności i niewydolności nerek.

Na podstawie dostępnych danych, w szczególności wyników badań VISEP, 6S i CHEST, PRAC stwierdził, że stosowanie HES jest związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i niewydolności nerek u pacjentów z sepsą, pacjentów w stanie krytycznym i pacjentów z oparzeniami oraz że korzyści ze stosowania HES nie przewyższają ryzyka u tych grup pacjentów.

Jednak odnotowano krótkotrwałą poprawę wskaźników hemodynamicznych w innych grupach pacjentów, w tym u pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu i pacjentów z urazami. Choć uznano ograniczenia tych badań, w tym ich ograniczoną wielkość i krótki czas trwania okresu kontrolnego, PRAC stwierdził, że w artykule autorstwa Madi-Jebara i wsp. (2008) wykazano wyższą wydajność objętościową, sugerując, że korzyści ze stosowania HES 130/0,4 6% w zapobieganiu niedociśnieniu wywołanemu znieczuleniem podpajęczynówkowym wydają się równe korzyściom ze stosowania ponad dwukrotnie większej objętości mleczanu Ringera. Wykazano także pewne korzyści u pacjentów poddanych planowym zabiegom chirurgicznym w zakresie krótkotrwałych zastępczych wskaźników hemodynamicznych (Hartog i wsp. 2011). U pacjentów z hipowolemią i prawidłową czynnością płuc zastosowanie koloidów w celu utrzymania koloidowego ciśnienia osmotycznego może ograniczyć rozwój obrzęku obwodowego i płucnego (Vincent JL 2000). Wyniki niektórych publikacji sugerują także, że koloidy pomagają zapobiegać powstawaniu dodatniego bilansu płynów i/lub nadmiernej infuzji płynów (Wills 2005, Naing CM i Win DK 2010). Niektórzy autorzy twierdzą, że dodatni bilans płynów jest związany ze zmniejszeniem perfuzji narządów oraz ze zwiększoną śmiertelnością (np. Sadaka F i wsp. 2013, Payen D i wsp. 2008). Meybohm P i wsp. (2013) sugerują, że stosowanie HES należy ograniczyć do wstępnej fazy resuscytacji objętościowej przy maksymalnym przedziale czasowym 24 godzin. Martin i wsp. (2002) wykazali, że stosowanie HES skutkowało znacznym zmniejszeniem szacowanej utraty krwi oraz że pomiędzy badanymi grupami nie wystąpiły różnice w liczbie czerwonych krwinek ani w zużyciu produktów krwiopochodnych. Hamaji i wsp. (2013) wykazali również, że w grupie otrzymującej HES znacznie rzadziej występowała konieczność przetoczenia masy erytrocytarnej.

W związku z tym PRAC wziął pod uwagę dostępne dane z badań prowadzonych u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz pacjentów z urazami i uznał, że pomimo ograniczonej wielkości tych badań i krótkiego czasu trwania okresu kontrolnego w badaniach tych wykazano w pewnym stopniu, iż ryzyko śmiertelności i uszkodzenia nerek u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz pacjentów z urazami może być niższe niż u pacjentów w stanie krytycznym i pacjentów z sepsą. Choć mechanizmy stojące za przypadkami uszkodzenia nerek i śmiertelnością nie są dobrze znane, możliwe jest, że nasilenie procesów zapalnych obserwowane u pacjentów z sepsą oraz u pacjentów w stanie krytycznym jest większe i wiąże się z istotnym zwiększeniem przepuszczalności naczyń włosowatych w porównaniu z innymi grupami pacjentów, takimi jak pacjenci w okresie okołoperacyjnym po planowym zabiegu chirurgicznym lub pacjenci z nieskomplikowanymi urazami, u których układowy proces zapalny może być słabszy, a stopień przepuszczalności naczyń włosowatych — mniejszy.

Pojawiły się także nowe dane z badań CRYSTAL. Pomimo odnotowanych ograniczeń badań CRYSTAL, wyniki jednego z nich, w którym porównano koloidy z krystaloidami, wykazały, że w przypadku stosowania koloidów u pacjentów z hipowolemią nie wystąpiły istotne różnice w śmiertelności w okresie 28 dni w porównaniu z krystaloidami. Choć śmiertelność w okresie 90 dni była niższa u pacjentów otrzymujących koloidy, konieczne są dalsze badania. Dodatkowo w badaniu BaSES czas hospitalizacji pacjentów otrzymujących 6% HES 130/0,4 uległ istotnemu skróceniu w porównaniu z czasem hospitalizacji pacjentów otrzymujących 0,9% NaCl. Wyniki pochodzące z rejestru RaFTinG prowadzonego na oddziałach intensywnej terapii, będącego obserwacyjnym, randomizowanym badaniem, którego celem było zebranie większej ilości informacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, wykazały brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi wyłącznie krystaloidy (n=2482) a pacjentami otrzymującymi koloidy (wszystkie preparaty HES i żelatyna, n=2063) dla punktu końcowego, który stanowiła śmiertelność w okresie 90 dni. W związku z tym PRAC uznał wyniki tych badań, które wykazują brak ryzyka śmiertelności wynikającego z zastosowania HES, ale stwierdził, że mając na uwadze ograniczenia tego badania, jego wyniki nie mogły podważyć wyników badań 6S i VISEP, które wykazały zwiększone ryzyko śmiertelności u pacjentów w stanie krytycznym.

Zdecydowano o zwołaniu doradczej grupy ekspertów w celu wydania dodatkowej opinii. Eksperci przyznali, że u pacjentów z ciężką hipowolemią jedynie na początku leczenia, tj. w okresie okołoperacyjnym, można zaobserwować krótkotrwałe korzyści, które zanikają w miarę stabilizowania się stanu pacjenta. Eksperci zasugerowali, że korzyści ze stosowania HES są szczególnie widoczne w okresie okołoperacyjnym.

W związku z tym PRAC uznał, że wskazanie lecznicze do stosowania produktów zawierających hydroksyetyloskrobię należy ograniczyć do pacjentów z hipowolemią wywołaną ostrą utratą krwi, gdy zastosowanie samych krystaloidów uznano za niewystarczające. Należy jednak wdrożyć dodatkowe działania służące minimalizacji ryzyka u tych pacjentów. Stosowanie roztworów HES należy ograniczyć do wstępnej fazy resuscytacji objętościowej przy maksymalnym przedziale czasowym 24 godzin. W punkcie dotyczącym dawkowania należy wskazać maksymalną dawkę dobową oraz zawrzeć zalecenie dotyczące stosowania najniższej skutecznej dawki. Stosowanie produktów zawierających HES jest przeciwwskazane u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek i pacjentów poddanych terapii nerkozastępczej, jednak przeciwwskazania należy także rozszerzyć na inne grupy, w tym pacjentów z sepsą, pacjentów w stanie krytycznym i pacjentów z oparzeniami. PRAC uznał, że stosowanie HES należy przerwać przy pierwszych oznakach uszkodzenia nerek. Zaleca się monitorowanie czynności nerek u pacjentów przez co najmniej 90 dni. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami krzepnięcia krwi należy zachować szczególną ostrożność. Informacja o produkcie zostanie zaktualizowana w celu uwzględnienia powyższych ograniczeń i ostrzeżeń.

Dodatkowo należy przeprowadzić dwa randomizowane badania kliniczne fazy IV z zastosowaniem właściwej kontroli oraz istotnych klinicznie punktów końcowych w celu zgromadzenia dodatkowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków, w tym dotyczących śmiertelności w okresie 90 dni oraz niewydolności nerek w grupie pacjentów w okresie okołoperacyjnym i pacjentów z urazami. Zostanie również przeprowadzone europejskie badanie nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności zalecanych działań służących zminimalizowaniu ryzyka. Protokoły oraz wyniki tych badań będą przedstawiane właściwym organom narodowym zgodnie z przyjętym terminarzem. Podmiotom odpowiedzialnym zaleca się także przedłożenie planów zarządzania ryzykiem właściwym organom narodowym.

Stosunek korzyści do ryzyka

Uwzględniając wszystkie dane dostępne w procedurze na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE, PRAC uznał, że wskazanie do stosowania hydroksyetyloskrobi należy ograniczyć do pacjentów z hipowolemią wywołaną ostrą utratą krwi, gdy zastosowanie samych krystaloidów uznano za niewystarczające pod warunkiem wprowadzenia ograniczeń, przeciwwskazań, ostrzeżeń i innych zmian do informacji o produkcie oraz dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Wnioski PRAC sformułowane w ramach procedury arbitrażowej na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE obejmowały dodatkowe dane, które nie były dostępne w chwili wydania przez PRAC zalecenia w ramach procedury arbitrażowej na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w czerwcu 2013 r. i nie mogły zostać uwzględnione w ponownej ocenie tej drugiej procedury w październiku 2013 r. W związku z tym wnioski z procedury na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE odzwierciedlają najbardziej kompletną i aktualną ocenę dostępnych danych dotyczących produktów leczniczych zawierających HES.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych w postaci roztworów do infuzji zawierających hydroksyetyloskrobię;
- PRAC odnotował wnioski z procedury ponownej oceny na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Jednak w ramach bieżącej procedury na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE PRAC dokonał ponownej oceny nowych danych, skupiając się na ryzyku śmiertelności i niewydolności nerek, w tym danych z badań klinicznych, metaanaliz badań klinicznych, informacji zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu, pisemnych i ustnych odpowiedzi udzielonych przez podmioty odpowiedzialne, a także danych przesłanych przez zainteresowane strony;
- PRAC uznał, że stosowanie hydroksyetyloskrobi jest związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz konieczności zastosowania terapii nerkozastępczej lub upośledzenia czynności nerek u pacjentów z sepsą, pacjentów w stanie krytycznym i pacjentów z oparzeniami;
- mając na uwadze nowe dane, w tym dane z badań klinicznych, dalsze porady ekspertów, a także nowe propozycje działań służących zminimalizowaniu ryzyka uwzględniające ograniczenia stosowania oraz zobowiązanie podmiotów odpowiedzialnych do przeprowadzenia dodatkowych badań z udziałem pacjentów z urazami i pacjentów poddawanych planowym zabiegom chirurgicznym, PRAC uznał, że korzyści ze stosowania produktów zawierających hydroksyetyloskrobię przewyższają ryzyko w leczeniu hipowolemii wywołanej ostrą utratą krwi, gdy zastosowanie samych krystaloidów uznano za niewystarczające. Warunkiem tego jest wprowadzenie ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian do informacji o produkcie;
- PRAC stwierdził, że stosowanie produktów zawierających hydroksyetyloskrobię powinno być przeciwwskazane u pacjentów z sepsą, pacjentów w stanie krytycznym i pacjentów z oparzeniami. Dodatkowo zamieszczono specjalne ostrzeżenia dotyczące pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym i pacjentów z urazami;
- PRAC stwierdził też, że potrzebne jest wprowadzenie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, takich jak informowanie pacjentów i personelu medycznego. Uzgodniono kluczowe elementy pisma do personelu medycznego wraz z terminarzem jego dystrybucji oraz ustalono, że należy przeprowadzić badania. PRAC uznał też, że należy przeprowadzić badania w celu zgromadzenia dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksyetyloskrobi w okresie okołoperacyjnym oraz w przypadku urazów;

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających hydroksyetyloskrobię w leczeniu hipowolemii wywołanej ostrą utratą krwi, gdy zastosowanie samych krystaloidów uznano za niewystarczające, jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ograniczeń, przeciwwskazań, ostrzeżeń i innych zmian do informacji o produkcie oraz dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Wnioski PRAC sformułowane w ramach procedury arbitrażowej na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE obejmowały dodatkowe dane, które nie były dostępne w chwili wydania przez PRAC zalecenia w ramach procedury arbitrażowej na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w czerwcu 2013 r. i nie mogły zostać uwzględnione w ponownej ocenie tej drugiej procedury w październiku

2013 r. W związku z tym wnioski z procedury na podstawie art. 107i odzwierciedlają najbardziej kompletną i aktualną ocenę dostępnych danych dotyczących produktów leczniczych zawierających HES.

2. Szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgodził się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. Jednak w odniesieniu do dwóch randomizowanych badań klinicznych (RCT) fazy IV, wymaganych w celu zgromadzenia dodatkowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków w grupie pacjentów w okresie okołoperacyjnym i pacjentów z urazami, w tym danych dotyczących śmiertelności w okresie 90 dni oraz niewydolności nerek, CMDh zalecił podmiotom odpowiedzialnym złożenie wspólnie opracowanych protokołów badań. W tym celu zdecydowanie zalecono podmiotom odpowiedzialnym zasięgnięcie porady naukowej Europejskiej Agencji Leków w terminie pozwalającym na przedłożenie protokołów badań właściwym organom narodowym w ciągu 6 miesięcy od decyzji Komisji Europejskiej. W rezultacie CMDh zdecydował, że przed zalecanym zasięgnięciem porady naukowej nie jest wymagane złożenie streszczeń protokołów.

CMDh zmienił termin złożenia protokołu badania nad stosowaniem leku, który obecnie również wynosi 6 miesięcy od decyzji Komisji Europejskiej, w celu ujednoczenia terminów złożenia wszystkich dokumentów.

Uwzględniając powyższe oraz uznając, że warunkiem wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest przedłożenie protokołów badań nad stosowaniem leku oraz przeprowadzenie dwóch randomizowanych badań klinicznych, CMDh stwierdził, że elementy te powinny zostać zawarte w planie zarządzania ryzykiem. Firmom zalecono przedłożenie kluczowych elementów planu zarządzania ryzykiem, jednak CMDh uznał, że z zalecenia tego należy uczynić warunek. W ciągu 6 miesięcy od decyzji Komisji Europejskiej podmioty odpowiedzialne powinny przedłożyć kluczowe elementy (w tym protokół badania nad stosowaniem leku (DUS), protokoły badań RCT) planu zarządzania ryzykiem w formie obowiązującej w UE i ten warunek został ujęty w aneksie IV.

CMDh uznał też, że pismo do personelu medycznego wraz z planem jego dostarczenia należy przedłożyć właściwym organom narodowym w krajach, w których produkty zawierające HES zostały wprowadzone do obrotu, w ciągu tygodnia od przyjęcia stanowiska przez CMDh.

Opinia CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 10 października 2013 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE oraz wyjaśnień ustnych złożonych przez podmioty odpowiedzialne w dniu 21 października 2013 r. CMDh podjął decyzję o zmianie warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych w postaci roztworów do infuzji zawierających hydroksyetyloskrobię, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III, pod warunkami przedstawionymi w aneksie IV.