

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh
a podrobné vysvetlenie rozdielov oproti odporúčaniam výboru PRAC**

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh podliehajúce podmienkam a podrobnému vysvetleniu rozdielov oproti odporúčaniam výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh zvažila ďalej uvedené odporúčania výboru PRAC na základe postupu podľa článku 107i smernice 2001/83/ES z 10. októbra 2013 týkajúceho sa liekov vo forme infúzných roztokov obsahujúcich hydroxyetyl škrob:

1. Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov vo forme infúzných roztokov obsahujúcich hydroxyetyl škrob výborom PRAC

Infúzne roztoky obsahujúce hydroxyetyl škrob (HES) zahŕňajú výrobky obsahujúce škrob pochádzajúci zo zemiakov alebo kukurice s odlišnými molekulovými hmotnosťami a substitučnými pomermi. Infúzne roztoky obsahujúce HES boli indikované najmä na liečbu a prevenciu hypovolémie a hypovolemického šoku.

Roztoky obsahujúce HES boli predmetom dvoch preskúmaní. Prvé preskúmanie sa začalo v súlade s postupom odporúčaným v článku 31 smernice 2001/83/ES. Výbor PRAC vydal odporúčanie týkajúce sa dostupných údajov pre toto preskúmanie v júni 2013 a dospel k záveru, že roztoky obsahujúce HES sa majú prestať podávať všetkým populáciám pacientov. Na základe žiadostí o opätovné preskúmanie predložených držiteľmi povolenia na uvedenie na trh výbor PRAC potvrdil v októbri 2013 svoje predchádzajúce stanovisko podľa článku 31. Zatiaľ čo prebiehalo opätovné preskúmanie, niektoré členské štáty sa rozhodli pozastaviť alebo obmedziť uvádzanie týchto liekov na trh alebo ich používanie vo svojej krajine. Tento krok v súlade s právnymi predpismi EÚ vyžadoval, aby sa uskutočnilo preskúmanie zo strany EÚ. Následne sa začalo druhé preskúmanie roztokov obsahujúcich HES podľa článku 107i smernice 2001/83/ES, ktoré prebiehalo oddelene, avšak paralelne s opätovným preskúmaním podľa článku 31 a tiež bol dokončený v októbri 2013. Je však potrebné poznamenať, že v rámci postupu podľa článku 107i smernice 2001/83/ES sa posudzovali nové dôkazy. Tieto nové dôkazy neboli k dispozícii v čase, keď výbor PRAC vydal v júni 2013 odporúčania týkajúce sa postupu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, a preto nebolo možné ich zohľadniť pri opätovnom preskúmaní v októbri 2013. Výbor PRAC vydal v októbri 2013 záver o postupe podľa článku 107i smernice 2001/83/ES na základe celkových dostupných údajov vrátane nových dôkazov. Závery o postupe podľa článku 107i smernice 2001/83/ES preto odzrkadľujú najucelenejšie a najaktuálnejšie vyhodnotenie dostupných údajov týkajúcich sa liekov obsahujúcich HES.

Ďalej sú uvedené podrobnosti tohto odporúčania.

V rámci postupu podľa článku 107i smernice 2001/83/ES výbor PRAC vzal do úvahy odporúčania týkajúce sa HES vydané pri postúpení veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a preskúmal tiež dostupné údaje vrátane klinických štúdií, meta-analýz klinických štúdií, skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh, odpovedí, ktoré držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili písomne alebo v rámci ústnych vysvetlení, spontánnych hlásení o bezpečnosti a účinnosti liekov v podobe infúzných roztokov obsahujúcich hydroxyetyl škrob, ako aj informácie predložené zainteresovanými stranami, najmä v súvislosti s rizikom mortality a zlyhávania obličiek.

Na základe dostupných údajov, najmä výsledkov zo štúdií VISEP, 6S a CHEST, výbor PRAC dospel k záveru, že hydroxyetyl škrob je spojený so zvýšeným rizikom mortality a zlyhávania obličiek u pacientov so sepsou, u závažne chorých pacientov a pacientov s popáleninami a že prínosy hydroxyetyl škrobu neprevyšujú riziká spojené s jeho používaním v týchto populáciách pacientov.

Konštatovalo sa však, že v iných populáciách pacientov vrátane chirurgických pacientov a pacientov s traumou sa pozorovalo krátkodobé hemodynamické zlepšenie. Hoci boli uznané nedostatky týchto

štúdií, ku ktorým patrila obmedzená veľkosť a krátka doba sledovania, výbor PRAC poznamenal, že Madi-Jebara a kol. (2008) pozorovali určitý účinok na šetrenie objemu, podľa ktorého HES 130/0, 4 6 % zrejme zvyšuje objem viac ako dvojnásobne v porovnaní s Ringerovým laktátom pri prevencii hypotenzie navodenej spinálnou anestéziou. Určitý prínos pre pacientov podstupujúcich vybraný chirurgický úkon sa preukázal aj pri hemodynamických výsledkoch krátkodobej náhrady spolu s miernym účinkom na šetrenie objemu (Hartog a kol., 2011). U hypovolemických pacientov s normálnou funkciou pľúc môže použitie koloidov na zachovanie koloidno-osmotického tlaku obmedziť vznik periférneho aj pľúcneho edému (Vincent JL 2000). Z niektorých publikácií tiež vyplýva, že koloidy by mohli pomôcť zabrániť pozitívnej bilancii tekutín po infúzii (Wills 2005, Naing CM a Win DK 2010). Niektorí autori uvádzajú, že pozitívna čistá bilancia tekutín je spojená so znížením orgánovej perfúzie a zvýšenou mortalitou (napr. Sadaka F a kol. 2013, Payen D a kol. 2008). Meybohm P a kol. (2013) navrhujú, aby sa použitie HES sa obmedzilo na prvú fázu objemovej resuscitácie s maximálnym časovým intervalom 24 hodín. Martin a kol. (2002) preukázali, že liečba obsahujúca HES vedie k významne nižšej odhadovanej strate krvi a medzi jednotlivými skupinami nebol žiadny rozdiel v používaní červených krviniek alebo krvných produktov. Hamaji a kol. (2013) tiež preukázali, že pacienti v skupine, ktorá dostávala liečbu obsahujúcu HES, potrebovali významne menej transfúzií červených krviniek.

Výbor PRAC vzal preto na vedomie dostupné údaje zo štúdií, na ktorých sa zúčastnili pacienti po operácii a pacienti s traumou a usúdil, že aj keď veľkosť týchto štúdií a dĺžka sledovania boli veľmi obmedzené, poskytli určité uistenie, že riziko mortality a poškodenia obličiek v prípade pacientov po operácii a pacientov s traumou môže byť nižšie ako v prípade závažne chorých pacientov a pacientov so sepsou. Aj keď mechanizmy, na základe ktorých sa vyskytuje zvýšené poškodenie obličiek a mortalita, nie sú jasne stanovené, je možné, že stupeň zápalových procesov pozorovaných pri sepe a v prípade závažne chorých pacientov je vyšší a súvisí s významným kapilárnym presakovaním v porovnaní s inými skupinami pacientov, napríklad v podmienkach pred operáciou, počas operácie alebo po operácii v prípade vybranej operácie, alebo pri nekomplikovanej traume, keď systémový zápalový proces a rozsah kapilárneho presakovania môžu byť nižšie.

K dispozícii sú tiež nové výsledky zo štúdie CRYSTAL. Výsledky štúdie CRYSTAL porovnávajúcej koloidy s kryštaloidmi napriek uvedeným nedostatkom štúdií preukázali, že použitie koloidov u pacientov s hypovolémiou v porovnaní s kryštaloidmi nevedlo k významnému rozdielu v 28-dňovej mortalite. Aj keď 90-dňová mortalita bola nižšia u pacientov užívajúcich koloidy, je potrebný ďalší výskum. Okrem toho, v štúdií BaSES bol čas hospitalizácie významne kratší u pacientov liečených 6 % HES 130/0, 4 v porovnaní s 0,9 % NaCl. Výsledky z registra RaFTinG na jednotkách intenzívnej starostlivosti, jednej pozorovacej nerandomizovanej štúdie, ktorej cieľom bolo získať viac informácií v reálnej klinickej praxi, nepreukázali štatisticky významné rozdiely medzi pacientmi liečenými kryštaloidmi v monoterapii (n=2482) a pacientmi liečenými koloidmi (všetky prípravky obsahujúce HES a želatína, n=2063), pokiaľ ide o parametre 90-dňovej mortality. Výbor PRAC preto uznal výsledky tejto štúdie, ktorá nepreukázala žiadne riziko mortality spojené s používaním HES, usúdil však, že vzhľadom na nedostatky tejto štúdie jej zistenia nemôžu negovať zistenia štúdií 6S a VISEP, ktoré preukázali zvýšené riziko mortality u závažne chorých pacientov.

Od skupiny expertov *ad-hoc* sa požadovalo ďalšie stanovisko experta. Experti súhlasili s tým, že prínosy sa môžu krátkodobo pozorovať pri závažnej hypovolémii iba na začiatku, t. j. pred operáciou, počas operácie a po operácii, a pri stabilizácii pacienta sa rýchlejšie vytrácajú. Experti naznačili, že prínos HES sa môže pozorovať najmä pri krvácaní pred operáciou, počas operácie a po operácii.

Výbor PRAC preto súhlasil s tým, že terapeutická indikácia liekov obsahujúcich hydroxyetyl škrob sa má obmedziť na liečbu hypovolémie zapríčinennej akútnou stratou krvi, keď podávanie kryštaloidov v monoterapii sa nepovažuje za dostatočné. Musia sa však zaviesť ďalšie opatrenia na minimalizovanie potenciálnych rizík u týchto pacientov. Podávanie roztokov obsahujúcich HES sa má obmedziť na prvú

fázu objemovej resuscitácie s maximálnym časovým intervalom 24 hodín. V časti týkajúcej sa dávkovania má byť identifikovaná maximálna denná dávka a má byť uvedené odporúčanie, že sa má použiť najnižšia možná účinná dávka. Lieky obsahujúce HES sú kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s terapiou na náhradu funkcie obličiek, kontraindikácie sa však majú rozšíriť aj na ďalšie skupiny pacientov vrátane pacientov so sepsou, závažne chorých pacientov a pacientov s popáleninami. Výbor PRAC usúdil, že používanie HES sa musí prerušiť pri prvých príznakoch poškodenia funkcie obličiek. U pacientov sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek najmenej 90 dní. Mimoriadna obozretnosť je potrebná pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene alebo pacientov s poruchami zrážanlivosti krvi. Informácie o výrobku sa budú aktualizovať tak, aby odzrkadľovali tieto obmedzenia a upozornenia.

Budú sa tiež musieť uskutočniť dve randomizované klinické skúšania fázy IV s príslušnou kontrolou a klinicky významnými parametrami na poskytnutie viacerých dôkazov o účinnosti a bezpečnosti vrátane rizika 90-dňovej mortality a zlyhávania obličiek u pacientov pred operáciou a po operácii a pacientov s traumou. Uskutoční sa tiež európska štúdia o používaní lieku na vyhodnotenie účinnosti odporúčaných opatrení na minimalizovanie rizík. Protokoly a výsledky týchto štúdií budú predložené príslušným vnútroštátnym orgánom podľa schváleného časového harmonogramu. Držitelia povolenia na uvedenie na trh boli tiež vyzvaní, aby príslušným vnútroštátnym orgánom predložili plány riadenia rizík.

Pomer prínosu a rizika

Vzhľadom na celkové dôkazy dostupné v rámci postupu podľa článku 107i smernice 2001/83/ES výbor PRAC usúdil, že hydroxyetyl škrob sa má obmedziť na liečbu hypovolémie zapríčinennej akútnou stratou krvi, keď podávanie kryštaloidov v monoterapii sa považuje za nedostatočné, s podmienkou zavedenia schválených obmedzení, kontraindikácií, upozornení, ďalších zmien v informáciách o výrobku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Záver výboru PRAC v kontexte konania o postúpenej veci podľa článku 107i smernice 2001/83/ES C zahŕňal ďalšie údaje, ktoré neboli k dispozícii, keď výbor PRAC vydal v júni 2013 odporúčanie týkajúce sa postúpenia veci v súlade s článkom 31 smernice 2001/83/ES a tieto údaje sa preto nemohli zohľadniť pri opätovnom preskúmaní v októbri 2013. Závery v súlade s článkom 107i smernice 2001/83/ES preto odzrkadľujú najucelenejšie a najaktuálnejšie vyhodnotenie dostupných údajov týkajúcich sa liekov obsahujúcich HES.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilačných rizík (PRAC) vzal do úvahy postup podľa článku 107i smernice 2001/83/ES pre lieky vo forme infúzných roztokov obsahujúce hydroxyetyl škrob,
- Výbor PRAC vzal na vedomie závery preskúmania podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. V rámci aktuálneho postupu podľa článku 107i smernice 2001/83/ES však výbor PRAC preskúmal nové dostupné údaje so zameraním na riziko mortality a zlyhávania obličiek vrátane klinických štúdií, meta-analýz klinických štúdií, skúseností z obdobia po uvedení na trh, odpovedí, ktoré držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili písomne a v rámci ústnych vysvetlení a informácií predložených zainteresovanými stranami,
- výbor PRAC usúdil, že používanie hydroxyetyl škrobu je spojené so zvýšeným rizikom mortality a terapiou na náhradu funkcie obličiek alebo s poruchou funkcie obličiek u pacientov so sepsou, u závažne chorých pacientov a pacientov s popáleninami,

- vzhľadom na nové dôkazy, ku ktorým patria údaje z klinických skúšaní, ďalšie stanovisko experta, nové návrhy na ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík vrátane obmedzení používania a záväzku držiteľov povolenia na uvedenie na trh uskutočniť ďalšie štúdie u pacientov s traumou a podstupujúcich vybraný chirurgický zákrok, výbor PRAC usúdil, že prínos liekov obsahujúcich hydroxyetyl škrob prevyšuje riziko spojené s liečbou hypovolémie zapríčinennej akútnou stratou krvi, keď podávanie kryštaloidov v monoterapii sa považuje za nedostatočné, s podmienkou obmedzení, upozornení a ďalších zmien v informáciách o výrobku,
- výbor PRAC dospel k záveru, že lieky obsahujúce hydroxyetyl škrob majú byť kontraindikované u pacientov so sepsou, u závažne chorých pacientov a pacientov s popáleninami. Uviedli sa tiež špeciálne upozornenia týkajúce sa chirurgických pacientov a pacientov s traumou,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík, napríklad informácie pre zdravotníckych pracovníkov. Boli schválené základné prvky priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom spolu s časovým harmonogramom na distribúciu, ako aj uskutočnenie štúdií. Výbor PRAC tiež usúdil, že sa majú uskutočniť štúdie na poskytnutie viacerých dôkazov o účinnosti a bezpečnosti hydroxyetyl škrobu u pacientov pred operáciou, počas operácie a po operácii a pacientov s traumou.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce hydroxyetyl škrob je naďalej priaznivý pri liečbe hypovolémie zapríčinennej akútnou stratou krvi, keď podávanie kryštaloidov v monoterapii sa považuje za nedostatočné, s podmienkou schválených obmedzení, kontraindikácií, upozornení, ďalších zmien v informáciách o výrobku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Záver výboru PRAC v kontexte postupu pri predložení podnetu podľa článku 107i smernice 2001/83/ES C zahŕňal ďalšie údaje, ktoré neboli k dispozícii, keď výbor PRAC vydal v júni 2013 odporúčanie týkajúce sa predloženia podnetu v súlade s článkom 31 smernice 2001/83/ES a tieto údaje sa preto nemohli zohľadniť pri opätovnom prieskume v októbri 2013. Závery v súlade s článkom 107i smernice 2001/83/ES preto odzrkadľujú najucelenejšie a najaktuálnejšie vyhodnotenie dostupných údajov týkajúcich sa liekov obsahujúcich HES.

2. Podrobné vysvetlenie rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Po preskúmaní odporúčania výboru PRAC koordinačná skupina CMDh súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Vzhľadom na dve randomizované klinické skúšania fázy IV (RCT), ktoré sa musia uskutočniť na poskytnutie viacerých dôkazov o účinnosti a bezpečnosti u pacientov pred operáciou a po operácii a pacientov s traumou vrátane rizika 90-dňovej mortality a zlyhávania obličiek, koordinačná skupina CMDh vyzvala držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby predložili protokoly spoločnej štúdie. Držiteľom povolenia na uvedenie na trh bolo preto dôrazne odporúčané, aby v priebehu 6 mesiacov po vydaní rozhodnutia Európskej komisie požiadali o odborné poradenstvo Európsku agentúru pre lieky v čase predloženia protokolov štúdie príslušným vnútroštátnym orgánom. Koordinačná skupina CMDh následne rozhodla, že súhrn štúdie nie je potrebné predložiť pred poskytnutím odporúčaného vedeckého poradenstva.

Koordinačná skupina CMDh zmenila dátum na predloženie protokolu štúdie o používaní lieku; tento dátum je teraz: v priebehu 6 mesiacov po vydaní rozhodnutia Európskej komisie, aby boli harmonizované dátumy na predloženie pre všetky podmienky.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti a vzhľadom na to, že podmienkou vydania povolenia na uvedenie na trh je predloženie protokolov štúdie o používaní lieku a dvoch randomizovaných klinických skúšaní, koordinačná skupina CMDh poznamenala, že tieto prvky sa majú odzrkadľovať v pláne riadenia rizík. Spoločnosti boli vyzvané, aby predložili základné prvky plánu riadenia rizík, koordinačná skupina CMDh

však usúdila, že to má byť podmienka. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú do 6 mesiacov po vydaní rozhodnutia Európskej komisie predložiť základné prvky (vrátane protokolu štúdie o používaní lieku a protokolov randomizovaných klinických skúšaní) plánu riadenia rizík vo formáte EÚ a toto sa zahrnulo do prílohy IV.

Koordináčna skupina CMDh tiež usúdila, že príslušným vnútroštátnym orgánom má byť do jedného týždňa po prijatí stanoviska koordinačnou skupinou CMDh podľa schváleného plánu oznamovania predložené priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) v krajinách, v ktorých sa na trhu nachádzajú lieky obsahujúce HES.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordináčna skupina CMDh zvažila odporúčanie výboru PRAC z 10. októbra 2013 podľa článku 107k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES a ústne vysvetlenia držiteľov povolenia na uvedenie na trh z 21. októbra 2013 a dospela k stanovisku v súvislosti so zmenou v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky vo forme infúzných roztokov obsahujúce hydroxyetyl škrob, pričom príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov sa uvádzajú v prílohe III a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV.