

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λεπτομερής αιτιολόγηση της CMDh σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Επιστημονικά πορίσματα

Το 2013, κατόπιν επανεξέτασης του κινδύνου νεφρικής βλάβης και θνησιμότητας ο οποίος συνδέεται με διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο (HES) όταν χορηγούνται σε ασθενείς με σήψη ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) εισηγήθηκε μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως περιορισμούς σχετικά με τη χρήση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων. Η PRAC εισηγήθηκε επίσης τη διενέργεια μελέτης σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των εν λόγω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Τα αποτελέσματα δύο μελετών χρήσης του φαρμάκου, τα οποία υποβλήθηκαν από τους ενδιαφερόμενους κατόχους αδείας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) το 2017 κατέδειξαν ότι οι συνιστώμενοι περιορισμοί δεν τηρούνται επαρκώς.

Στις 17 Οκτωβρίου 2017, η Σουηδία κίνησε επείγουσα διαδικασία στην Ένωση δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τις επιπτώσεις της ως άνω αναφερόμενης μη τήρησης των πληροφοριών προϊόντος στη σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο (HES) και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το αν οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC ενέκρινε σύσταση στις 11 Ιανουαρίου 2018, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου

Τα διαλύματα προς έγχυση με υδροξυαιθυλάμυλο (HES) περιέχουν άμυλο με διαφορετικό μοριακό βάρος (κυρίως 130 kD και 200 kD) και αναλογία υποκατάστασης (ο αριθμός των υδροξυαιθυλικών ομάδων ανά μόριο γλυκόζης). Τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES έχουν εγκριθεί παγκοσμίως για τη θεραπεία της υποογκαιμίας που σχετίζεται με διάφορες παθήσεις.

Το 2012 και το 2013, η PRAC επανεξέτασε τα οφέλη και τους κινδύνους των διαλυμάτων έγχυσης που περιέχουν HES στη θεραπεία και την προφυλακτική αντιμετώπιση της υποογκαιμίας, στο πλαίσιο των διαδικασιών παραπομπής δυνάμει των άρθρων 31¹ και 107θ². Οι εν λόγω διαδικασίες επανεξέτασης κινήθηκαν βάσει των αποτελεσμάτων μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών,^{3,4,5} τα οποία κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με σήψη και αυξημένο κίνδυνο νεφρικής βλάβης που απαιτεί αιμοκάθαρση σε βαριά νοσούντες ασθενείς κατόπιν θεραπείας με διαλύματα προς έγχυση που περιείχαν HES.

Ως αποτέλεσμα των διαδικασιών επανεξέτασης, η PRAC συνέστησε τη χρήση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES μόνο για τη θεραπεία της υποογκαιμίας που οφείλεται σε οξεία απώλεια αίματος στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία μόνο με κρυσταλλοειδή διαλύματα δεν κρίνεται επαρκής. Η PRAC έκρινε επίσης ότι η χρήση διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES αντενδείκνυται σε ασθενείς με σήψη ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς. Επιπλέον, στο πλαίσιο των όρων για τις άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων, η PRAC συνέστησε τη διενέργεια περαιτέρω

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

² http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

³ Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 124-34

⁴ Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 125-39

⁵ Myburgh J, Finder S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11

⁶ PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Corr.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Corr.1

μελετών σχετικά με τη χρήση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις και σε ασθενείς με τραύματα. Η PRAC ζήτησε επίσης να μελετηθεί η χρήση του φαρμάκου προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Οι μελέτες χρήσης του φαρμάκου (DUS) εστίασαν στην αξιολόγηση της συμμόρφωσης προς τους περιορισμούς χρήσης που υποδεικνύονται στις πληροφορίες προϊόντος σχετικά με τις ενδείξεις, τη δοσολογία και τις αντενδείξεις των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES.

Στις 5 Ιουλίου 2017 και στις 9 Οκτωβρίου 2017, κατέστησαν διαθέσιμα τα αποτελέσματα δύο μελετών DUS σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εφαρμοσθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Σε αυτά περιλαμβάνονται δεδομένα χρήσης του φαρμάκου από 11 κράτη μέλη της ΕΕ. Τα εν λόγω δεδομένα εγείρουν σοβαρές ανησυχίες, καθώς κατέδειξαν χρήση διαλυμάτων έγχυσης που περιέχουν HES σε πληθυσμούς ασθενών για τους οποίους υφίσταται αντένδειξη, όπως βαριά νοσούντες ή ασθενείς με σήψη^{3,4,5}. Δεδομένου του επαρκώς τεκμηριωμένου κινδύνου σοβαρής βλάβης που ενέχει η χρήση διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES σε βαριά νοσούντες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των πασχόντων από σήψη, σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα πρόσφατα δεδομένα, στις 17 Οκτωβρίου 2017 η Σουηδία κίνησε επείγουσα διαδικασία στην Ένωση δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK. Εξαιτίας των σοβαρών επιπτώσεων για τη δημόσια υγεία, η Σουηδία εξέταζε το ενδεχόμενο αναστολής των αδειών κυκλοφορίας των προαναφερθέντων φαρμακευτικών προϊόντων και, κατά συνέπεια, ζήτησε την επείγουσα επανεξέταση του θέματος σε ευρωπαϊκό επίπεδο και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το αν οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Κατά την αξιολόγησή της, η PRAC εξέτασε το σύνολο των στοιχείων καθώς και όλα τα νέα δεδομένα που έχουν προκύψει από τις προηγούμενες διαδικασίες παραπομπής, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των μελετών DUS, κλινικών μελετών, μετα-αναλύσεων κλινικών μελετών, της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, δεδομένων από το σύστημα Eudravigilance, βιβλιογραφικής ανασκόπησης, των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) γραπτώς και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, καθώς και των πληροφοριών που υπέβαλαν τα ενδιαφερόμενα μέρη και των απόψεων που διατυπώθηκαν από εμπειρογνώμονες κατά τη διάρκεια της συνεδρίασης μιας ad hoc ομάδας εμπειρογνομένων. Ελήφθη επίσης υπόψη ο χαρακτηρισμός όσον αφορά τα οφέλη και τους κινδύνους, σύμφωνα με τα πορίσματα από τις προηγούμενες διαδικασίες παραπομπής.

Η PRAC συνεκτίμησε επίσης τις απόψεις μεμονωμένων μελών της PRAC αναφορικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES και τη χρήση των προϊόντων αυτών σε εθνικό επίπεδο. Οι απόψεις αυτές βασίζονται στις τακτικές διαδικασίες επανεξέτασης και προετοιμασίας που διεξάγονται από τα μέλη της PRAC. Οι εν λόγω απόψεις, σε συνδυασμό με όλα τα ουσιώδη δεδομένα και τις πληροφορίες καθοριστικής σημασίας για την πλήρη κατανόηση των απόψεων αυτών, είτε είχαν ήδη κοινοποιηθεί σε όλα τα εμπλεκόμενα μέρη είτε παρασχέθηκαν στη διάρκεια της διαδικασίας.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, η PRAC έκρινε ότι δεν υπάρχουν νέες σημαντικές πληροφορίες που να σχετίζονται με την εγκεκριμένη ένδειξη. Συνολικά, τα αποδεικτικά στοιχεία για την ένδειξη αυτή βασίζονται σε μελέτες με περιορισμένο μέγεθος δείγματος και διάρκεια παρακολούθησης. Επισημαίνεται επίσης ότι, παρόλο που έχει καταδειχθεί όφελος όσον αφορά την επίδραση στη διατήρηση του όγκου και υπάρχουν ορισμένα υποστηρικτικά στοιχεία για βραχυπρόθεσμες αιμοδυναμικές επιδράσεις, παραμένει αβέβαιος ο βαθμός στον οποίο οι εν λόγω επιδράσεις μεταφράζονται σε σημαντικές εκβάσεις για τους ασθενείς. Ως εκ τούτου, τα οφέλη στην εγκεκριμένη ένδειξη παραμένουν περιορισμένα.

Όσον αφορά τα δεδομένα ασφάλειας που σχετίζονται με τα προϊόντα αυτά, η PRAC επανεξέτασε όλα τα στοιχεία που έχουν καταστεί διαθέσιμα από την τελευταία παραπομπή και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι επιβεβαιώνονται τα προηγούμενα πορίσματα σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και νεφρικής ανεπάρκειας από τη χορήγηση διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES σε ασθενείς με σήψη ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς και ότι οι διαθέσιμες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πρόσφατα υποβληθέντων κλινικών δεδομένων, δεν μεταβάλλουν τον τεκμηριωμένο κίνδυνο για τους εν λόγω πληθυσμούς ασθενών.

Η θεραπεία της υποογκαιμίας θα πρέπει να συνίσταται στην υποκατάσταση του απολεσθέντος όγκου αίματος για την αποκατάσταση της αιμάτωσης και της οξυγόνωσης των ιστών, με απώτερο σκοπό την πρόληψη της νεφρικής βλάβης και του θανάτου. Υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ του βαθμού υποογκαιμίας και του κινδύνου νεφρικής βλάβης και θανάτου. Τα βαρύτερα περιστατικά υποογκαιμίας απαιτούν μεγαλύτερο όγκο (δόση) διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES και σχετίζονται επίσης με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικής βλάβης και θανάτου. Συνεπώς, αναμένεται άμεση συσχέτιση μεταξύ της ένδειξης για θεραπεία με διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES, της απαιτούμενης δόσης διαλυμάτων έγχυσης που περιέχουν HES και του κινδύνου για νεφρική βλάβη και θάνατο. Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι το τελικό όφελος που αναμένεται από τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES (και από τη θεραπεία της υποογκαιμίας εν γένει) είναι η μείωση της θνησιμότητας και της συχνότητας εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας. Στο πλαίσιο της παρούσας παραπομπής, πρωταρχική σημασία έχουν οι ανησυχίες για την ασφάλεια όσον αφορά την αυξημένη θνησιμότητα και την υψηλή συχνότητα νεφρικής ανεπάρκειας, δηλαδή, τα αντίθετα αποτελέσματα του αναμενόμενου οφέλους.

Μεταξύ άλλων δεδομένων σχετιζόμενων με την ασφάλεια, η PRAC εξέτασε τα αποτελέσματα δύο ξεχωριστών μελετών DUS που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των επιβληθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου μετά την παραπομπή του 2013 και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εν λόγω μελέτες, παρά τους δυνητικούς περιορισμούς λόγω πιθανής εσφαλμένης ταξινόμησης, είναι αντιπροσωπευτικές της κλινικής χρήσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση και ότι τα βασικά αποτελέσματα είναι αξιόπιστα. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει επαρκής συμμόρφωση προς τους εφαρμοσθέντες περιορισμούς χρήσης. Αναφέρθηκαν υψηλά συνολικά ποσοστά μη συμμόρφωσης προς τις αναθεωρημένες πληροφορίες προϊόντος και η PRAC διατύπωσε ιδιαίτερη ανησυχία για το γεγονός ότι περίπου το 9% των ασθενών που εκτέθηκαν σε διαλύματα προς έγχυση που περιείχαν HES ήταν βαριά νοσούντες, περίπου το 5-8% των ασθενών είχαν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και περίπου το 3-4% των ασθενών είχαν σήψη.

Δεδομένης της συνολικής έκθεσης σε διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES στην ΕΕ, η οποία εκτιμάται σε περίπου 1,5 έως 2 εκατομμύρια ασθενείς ανά έτος από το 2014, και της αναφερόμενης έκτασης της χρήσης σε ασθενείς με σήψη σύμφωνα με τις δύο μελέτες DUS, το εκτιμώμενο επίπεδο της συνεχιζόμενης χρήσης σε πληθυσμούς όπου έχει καταδειχθεί σοβαρή βλάβη εγείρει σημαντικές ανησυχίες για τη δημόσια υγεία, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικά αυξημένης θνησιμότητας.

Η PRAC εξέτασε περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για τον επαρκή περιορισμό αυτής της έκθεσης, όπως αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, άμεση επικοινωνία με τους επαγγελματίες υγείας, εκπαιδευτικά υλικά, προειδοποιήσεις στον πρωτογενή περιέκτη των προϊόντων, σύνδεση σε έντυπο φαρμακευτικών αγωγών, φύλλα/λίστες ελέγχου συνταγογράφησης. Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η απουσία συμμόρφωσης δεν οφείλεται αποκλειστικά στην ελλιπή ενημέρωση των συνταγογράφων σχετικά με τους περιορισμούς αλλά, σε ορισμένες περιπτώσεις, σε συνειδητή επιλογή. Ως εκ τούτου, η περαιτέρω επικοινωνία και εκπαίδευση είναι απίθανο να είναι επαρκώς αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση των αναγνωρισμένων κινδύνων. Το έντυπο/οι λίστες ελέγχου συνταγογράφησης θα δημιουργούσαν επίσης προβλήματα εφαρμοσιμότητας σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης. Οι προτάσεις για τροποποίηση των ενδείξεων και των αντενδείξεων δεν κρίθηκαν επαρκείς ώστε να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη συμπεριφορά των συνταγογράφων. Η PRAC επισήμανε επίσης ότι, βάσει της τρέχουσας κλινικής εμπειρίας, είναι δύσκολο να διαχωριστούν σαφώς οι πληθυσμοί των ασθενών για τους οποίους

οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές κατέδειξαν σοβαρή βλάβη από τους πληθυσμούς τους οποίους αφορά η εγκεκριμένη ένδειξη. Οι ασθενείς που εμπíπτουν στην εγκεκριμένη ένδειξη ενδέχεται να καταστούν βαριά νοσούντες ή να εκδηλώσουν σήψη λίγο μετά τη λήψη διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES και δεν υπάρχει δυνατότητα προοπτικής αναγνώρισης αυτών των ασθενών. Αυτό περιπλέκει την αποτελεσματική ελαχιστοποίηση του κινδύνου στους εν λόγω ασθενείς.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES δεν θα ήταν ούτε αποτελεσματική ούτε εφικτή εντός εύλογου χρονικού πλαισίου, κατά το οποίο θα υφίστατο συνεχιζόμενη έκθεση ενός σημαντικού αριθμού ασθενών υψηλού κινδύνου.

Η PRAC ζήτησε επίσης τη συνδρομή μιας ad hoc ομάδας εμπειρογνομόνων και έλαβε προσεκτικά υπόψη τις απόψεις που διατυπώθηκαν κατά τη διάρκεια της συνεδρίασης που πραγματοποιήθηκε στις 18 Δεκεμβρίου 2017. Η PRAC συνεκτίμησε δεόντως την άποψη που διατυπώθηκε από την πλειονότητα των εμπειρογνομόνων στη συνεδρίαση ότι το HES χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη την άποψη ενός εμπειρογνώμονα όσον αφορά την κοινή κλινική εμπειρία στον χειρισμό περιστατικών σε κράτος μέλος της ΕΕ όπου δεν διατίθενται διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES και όπου δεν έχει τεθεί θέμα ιατρικής ανάγκης.

Αυτό αντικατοπτρίζει ένα μακροχρόνιο επίμαχο ζήτημα μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και απηχεί το φάσμα των απαντήσεων που ελήφθησαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη στο πλαίσιο της τρέχουσας επανεξέτασης.

Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη τις αποκλίνουσες απόψεις των εμπειρογνομόνων αναφορικά με ορισμένα σημαντικά ζητήματα, τη θέση των μελών της PRAC σχετικά με τις περιστάσεις της κλινικής χρήσης των εν λόγω προϊόντων σε εθνικό επίπεδο και τις πληροφορίες που υπέβαλαν τα ενδιαφερόμενα μέρη, η PRAC έκρινε ότι η κλινική χρησιμότητα των εν λόγω προϊόντων δεν υπερτερεί του κινδύνου θνησιμότητας και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας στο ποσοστό των βαριά νοσούντων ασθενών ή των ασθενών με σήψη που συνεχίζουν να εκτίθενται σε διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES.

Δεδομένης της σοβαρότητας των ζητημάτων ασφάλειας και του γεγονότος ότι το ποσοστό των ασθενών που εκτίθενται στους κινδύνους αυτούς ελλείπει αποτελεσματικών μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα μπορούσε να έχει σημαντικές συνέπειες για τη δημόσια υγεία, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικά αυξημένης θνησιμότητας, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο δεν είναι πλέον θετική και συνέστησε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας.

Η PRAC επισήμανε ότι οι κλινικές μελέτες που κρίθηκαν απαραίτητες μετά τις προηγούμενες διαδικασίες παραπομπής (TETHYS και PHOENICS) για τον χαρακτηρισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε ασθενείς με τραύματα και σε υποβληθέντες σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίοι συνιστούν επί του παρόντος τον πληθυσμό-στόχο για τον οποίο ενδείκνυται το προϊόν, βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη.

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC⁶, η CMDh συμφώνησε κατά πλειοψηφία στις 24 Ιανουαρίου 2018 με τα γενικά πορίσματα της PRAC και με τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης. Εν συνεχεία, η θέση της διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, στα κράτη μέλη, στην Ισλανδία και στη Νορβηγία και στους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας για τα προαναφερόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, μαζί με τα σχετικά παραρτήματα και προσαρτήματα αυτών.

⁶ PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Corr.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Corr.1

Επανεξέταση της σύστασης της PRAC

Κατά τη διαδικασία λήψης της απόφασης, σε συνάντηση της Μόνιμης Επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση, ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ ήγειραν νέα ερωτήματα τεχνικής φύσης τα οποία έκριναν ότι δεν είχαν διευθετηθεί επαρκώς από τη σύσταση της PRAC και τη θέση της CMDh. Κατόπιν τούτου, η σύσταση της PRAC και η θέση της CMDh παραπέμφθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στον Οργανισμό για να εξεταστεί περαιτέρω η πιθανότητα ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης σε περίπτωση αναστολής των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία αποτελούν αντικείμενο της παραπομπής, καθώς και η σκοπιμότητα και η πιθανή αποτελεσματικότητα πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Η PRAC εξέτασε τα ως άνω δύο ζητήματα κατά τη διάρκεια της συνεδρίασής της τον Μάιο, λαμβάνοντας υπόψη πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τα κράτη μέλη.

Η PRAC συνεκτίμησε όλα τα στοιχεία που διατυπώθηκαν σχετικά με τις επιπτώσεις της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας για τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES σε ό,τι αφορά την πιθανότητα ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης σε εθνικό επίπεδο, συμπεριλαμβανομένων των σχολίων που υπεβλήθησαν από τους ΚΑΚ γραπτώς και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τα κράτη μέλη και των απόψεων των ενδιαφερόμενων μερών.

Σε ό,τι αφορά τις επιπτώσεις της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας για τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES, δεκαπέντε κράτη μέλη της ΕΕ και η Νορβηγία ανέφεραν ότι δεν αναμένεται ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη σε περίπτωση αναστολής των αδειών κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES.

Η PRAC συνεκτίμησε δεόντως όλες τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν σχετικά με την πιθανότητα ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης σε εθνικό επίπεδο σε περίπτωση αναστολής των αδειών κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES. Οκτώ κράτη μέλη της ΕΕ ανέφεραν ότι η τυχόν αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES θα είχε επιπτώσεις στην κλινική πρακτική σε εθνικό επίπεδο δεδομένου ότι τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES ικανοποιούν επί του παρόντος συγκεκριμένη ιατρική ανάγκη στην επικράτειά τους. Η PRAC έκρινε ότι, παρά τα επιχειρήματα που διατυπώθηκαν από ορισμένα κράτη μέλη, δεν καταδεικνύεται η πιθανότητα ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης. Τα περισσότερα επιχειρήματα αναφέρονται στη χρήση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES κατά τρόπο που παρεκκλίνει από τους όρους της άδειας κυκλοφορίας ή σε εικαζόμενα οφέλη τα οποία δεν είναι κλινικά σημαντικά ή τεκμηριωμένα από αξιόπιστα δεδομένα.

Η PRAC απεφάνθη ότι η εικαζόμενη κλινική χρησιμότητα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων δεν υπερτερεί του κινδύνου θνησιμότητας και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας στο ποσοστό των βαριά νοσούντων ασθενών ή των ασθενών με σήψη οι οποίοι συνεχίζουν να εκτίθενται σε διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES.

Η PRAC εξέτασε επίσης τη σκοπιμότητα και την πιθανή αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Η PRAC εξέτασε περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία θα μπορούσαν δυνητικά να ελαχιστοποιήσουν επαρκώς την εν λόγω έκθεση, όπως περιορισμένη πρόσβαση / διανομή σε νοσοκομεία και γιατρούς, τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος, άμεση επικοινωνία με τους επαγγελματίες υγείας, εκπαιδευτικά υλικά προς διανομή σε συνεργασία με επιστημονικές οργανώσεις, προειδοποιήσεις στον πρωτογενή περιέκτη των προϊόντων, έντυπο φαρμακευτικών αγωγών και ερωτηματολόγιο παρακολούθησης. Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η απουσία συμμόρφωσης δεν οφείλεται αποκλειστικά στην ελλιπή ενημέρωση των συνταγογράφων σχετικά με τους περιορισμούς, αλλά σε συνειδητή επιλογή. Ως εκ τούτου, η περαιτέρω επικοινωνία και εκπαίδευση είναι απίθανο να είναι επαρκώς αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση των αναγνωρισμένων κινδύνων. Η εφαρμογή

συστήματος περιορισμένης διανομής σε διαπιστευμένα νοσοκομεία ή γιατρούς ενδέχεται να εγείρει σοβαρά ζητήματα εφαρμοσιμότητας και είναι απίθανο να είναι επαρκώς αποτελεσματική δεδομένης της ιδιαίτερης μεθόδου διανομής και χρήσης των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES. Το έντυπο φαρμακευτικών αγωγών που θα πρέπει να συμπληρώνεται πριν από τη χορήγηση θα δημιουργούσε επίσης προβλήματα εφαρμοσιμότητας σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης. Το ερωτηματολόγιο παρακολούθησης που θα πρέπει να συμπληρώνεται μετά τη χορήγηση δεν θα ήταν αποτελεσματικό στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Οι προτάσεις για την τροποποίηση των ενδείξεων και των αντενδείξεων κρίνεται ότι δεν θα έχουν επαρκή αντίκτυπο στη συμπεριφορά των συνταγογράφων και δεν τεκμηριώνονται από κατάλληλες επιστημονικές αποδείξεις.

Συμπερασματικά, δεν προσδιορίστηκαν μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου ή συνδυασμός μέτρων που θα ήταν επαρκώς αποτελεσματικά ή εφαρμόσιμα εντός εύλογου χρονικού πλαισίου, δεδομένου ότι θα συνεχιζόταν η έκθεση σημαντικού αριθμού ασθενών που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής βλάβης.

Βάσει των ανωτέρω πληροφοριών, η PRAC επιβεβαίωσε κατά τη διάρκεια της ολομέλειας του Μαΐου 2018 τα προηγούμενα επιστημονικά της πορίσματα, ότι δηλαδή η σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES είναι αρνητική, και εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων.

Αναθεωρημένοι λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK για τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο (HES) (βλ. Παράρτημα Ι).
- Η PRAC εξέτασε όλα τα νέα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων μελετών για τη χρήση του φαρμάκου (DUS), κλινικών μελετών, μετα-αναλύσεων κλινικών μελετών, της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, δεδομένων από το σύστημα Ευdραvigilance, βιβλιογραφικής ανασκόπησης, των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) γραπτώς και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, των πληροφοριών που υπέβαλαν τα ενδιαφερόμενα μέρη και των απόψεων που διατυπώθηκαν από εμπειρογνώμονες κατά τη διάρκεια της συνεδρίασης μιας ad hoc ομάδας εμπειρογνομένων. Η PRAC επανεξέτασε επίσης τις απαντήσεις των κρατών μελών αναφορικά με την πιθανότητα ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης και τις προτάσεις λήψης πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, η PRAC έκρινε ότι δεν υπάρχουν νέες σημαντικές πληροφορίες που να σχετίζονται με την εγκεκριμένη ένδειξη. Συνολικά, τα αποδεικτικά στοιχεία για την ένδειξη αυτή βασίζονται σε μελέτες με περιορισμένο μέγεθος δείγματος και διάρκεια παρακολούθησης. Επισημαίνεται επίσης ότι, παρόλο που έχει καταδειχθεί όφελος όσον αφορά την επίδραση στη διατήρηση του όγκου και υπάρχουν ορισμένα υποστηρικτικά στοιχεία για βραχυπρόθεσμες αιμοδυναμικές επιδράσεις, παραμένει αβέβαιος ο βαθμός στον οποίο οι εν λόγω επιδράσεις μεταφράζονται σε σημαντικές εκβάσεις για τους ασθενείς. Ως εκ τούτου, τα οφέλη στην εγκεκριμένη ένδειξη παραμένουν περιορισμένα.
- Αναφορικά με τις δύο ξεχωριστές μελέτες DUS που διεξήχθησαν προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που επιβλήθηκαν ως

επακόλουθο της παραπομπής του 2013, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, παρά τους περιορισμούς λόγω πιθανής εσφαλμένης ταξινόμησης, οι εν λόγω μελέτες είναι αντιπροσωπευτικές της κλινικής χρήσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση και ότι τα βασικά αποτελέσματα είναι αξιόπιστα. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει συμμόρφωση προς τους εφαρμοσθέντες περιορισμούς χρήσης. Αναφέρθηκαν υψηλά συνολικά ποσοστά μη συμμόρφωσης προς τις αναθεωρημένες πληροφορίες προϊόντος και η PRAC διατύπωσε ιδιαίτερη ανησυχία για το γεγονός ότι περίπου το 9% των ασθενών που εκτέθηκαν σε διαλύματα προς έγχυση που περιείχαν HES ήταν βαριά νοσούντες, περίπου το 5-8% των ασθενών είχαν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και περίπου το 3-4% των ασθενών είχαν σήψη.

- Τα πορίσματα της PRAC από τις προηγούμενες επανεξετάσεις δυνάμει του άρθρου 31 και του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK ήταν ότι τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με σήψη ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς. Η PRAC επιβεβαίωσε ότι οι διαθέσιμες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πρόσφατων υποβληθέντων κλινικών δεδομένων, δεν μεταβάλλουν τον τεκμηριωμένο κίνδυνο αυξημένης θνησιμότητας και νεφρικής ανεπάρκειας που σχετίζεται με τη χρήση διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES σε αυτούς τους ασθενείς. Τα νέα δεδομένα που παρασχέθηκαν δεν μεταβάλλουν τα πορίσματα της προηγούμενης παραπομπής του 2013, σύμφωνα με τα οποία τα οφέλη των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES δεν υπερτερούν των σοβαρών κινδύνων σε ασθενείς με σήψη ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς.
- Η PRAC επισήμανε επίσης ότι η συνολική έκθεση σε διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES στην ΕΕ εκτιμάται σε περίπου 1,5 έως 2 εκατομμύρια ασθενείς ανά έτος από το 2014. Δεδομένης αυτής της έκθεσης και των αποτελεσμάτων από τις δύο μελέτες DUS, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το εκτιμώμενο επίπεδο της συνεχιζόμενης χρήσης σε πληθυσμούς όπου έχει καταδειχθεί σοβαρή βλάβη εγείρει σημαντικές ανησυχίες για τη δημόσια υγεία, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικά αυξημένης θνησιμότητας.
- Η PRAC αναγνώρισε επιπροσθέτως ότι, βάσει της τρέχουσας κλινικής εμπειρίας, είναι δύσκολο να διαχωριστούν σαφώς οι πληθυσμοί των ασθενών για τους οποίους οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές κατέδειξαν σοβαρή βλάβη από τους πληθυσμούς τους οποίους αφορά η εγκεκριμένη ένδειξη. Οι ασθενείς που εμπίπτουν στην εγκεκριμένη ένδειξη ενδέχεται να καταστούν βαριά νοσούντες ή να εκδηλώσουν σήψη λίγο μετά τη λήψη διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES και δεν υπάρχει δυνατότητα προοπτικής αναγνώρισης αυτών των ασθενών. Αυτό περιπλέκει την αποτελεσματική ελαχιστοποίηση του κινδύνου στους εν λόγω ασθενείς.
- Επιπλέον, η PRAC εξέτασε εναλλακτικές επιλογές για μέτρα περαιτέρω μετριασμού αυτών των κινδύνων, όπως αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, άμεση επικοινωνία με τους επαγγελματίες υγείας, εκπαιδευτικά υλικά, προειδοποιήσεις στον πρωτογενή περιέκτη των προϊόντων, σύνδεση σε έντυπο φαρμακευτικών αγωγών, φύλλα/λίστες ελέγχου συνταγογράφησης, σύστημα περιορισμένης πρόσβασης και διανομής σε διαπιστευμένα νοσοκομεία/γιατρούς. Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η απουσία συμμόρφωσης δεν οφείλεται αποκλειστικά στην ελλιπή ενημέρωση των συνταγογράφων σχετικά με τους περιορισμούς και, ως εκ τούτου, η περαιτέρω επικοινωνία και εκπαίδευση είναι απίθανο να είναι επαρκώς αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση των αναγνωρισμένων κινδύνων. Το έντυπο/οι λίστες ελέγχου συνταγογράφησης θα δημιουργούσαν επίσης προβλήματα εφαρμοσιμότητας σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, η δε εφαρμογή προγράμματος περιορισμένης πρόσβασης/διανομής δεν θα ήταν κατά πάσα πιθανότητα εφικτή και επαρκώς αποτελεσματική σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ λαμβάνοντας υπόψη την ιδιαίτερη μέθοδο διανομής και χρήσης των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES και ορισμένους εθνικούς περιορισμούς. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστούν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου ή συνδυασμός

μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES.

Βάσει των προαναφερθέντων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση του HES υπερτερούν των οφελών και, κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES δεν είναι πλέον θετική.

Συνεπώς, η PRAC εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I.

Προκειμένου να αρθεί η αναστολή, οι ΚΑΚ θα πρέπει να προσκομίσουν αξιόπιστα και πειστικά αποδεικτικά στοιχεία για την ύπαρξη θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου σε έναν σαφώς καθορισμένο πληθυσμό, σε συνδυασμό με εφικτά και αποτελεσματικά μέτρα για την επαρκή ελαχιστοποίηση της έκθεσης των ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρής βλάβης.

Η αναθεωρημένη θέση της CMDh

Αφού εξέτασε την αναθεωρημένη σύσταση της PRAC⁷, η CMDh διαφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και με τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η CMDh έλαβε υπόψη την αναθεωρημένη σύσταση της PRAC για την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES η οποία εγκρίθηκε κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας της PRAC τον Μάιο. Η CMDh συνεκτίμησε επίσης τις απαντήσεις στα ερωτήματα που τέθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και τα στοιχεία που υποβλήθηκαν από την PRAC, καθώς και τις πληροφορίες που παρείχαν οι ΚΑΚ στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων στις 28 Μαΐου 2018 και στις 25 Ιουνίου 2018.

- **Επιπτώσεις στην κλινική πρακτική λόγω της ενδεχόμενης αναστολής των αδειών κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES**

Επισημαίνεται επίσης ότι, παρόλο που έχει καταδειχθεί το όφελος των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES όσον αφορά την επίδραση στη διατήρηση του όγκου και υπάρχουν ορισμένα υποστηρικτικά στοιχεία για βραχυπρόθεσμες αιμοδυναμικές επιδράσεις, παραμένει αβέβαιος ο βαθμός στον οποίο οι εν λόγω επιδράσεις μεταφράζονται σε περισσότερες σημαντικές για τους ασθενείς εκβάσεις.

Θετική σχέση οφέλους-κινδύνου έχει καταδειχθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις και σε ασθενείς με τραύματα. Ως αποτέλεσμα της παραπομπής του 2013, επεβλήθη στους ΚΑΚ η υποχρέωση διενέργειας μετεγκριτικών μελετών στα ως άνω κλινικά περιβάλλοντα, η οποία αποτελεί προϋπόθεση για τους όρους των αδειών κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES. Οι εν λόγω μελέτες, όπως και ορισμένες υπό εξέλιξη προαιρετικές κλινικές μελέτες (π.χ. μελέτη FLASH), αναμένεται να συμβάλουν περαιτέρω στον χαρακτηρισμό της εικόνας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις και σε ασθενείς με τραύματα. Η CMDh υπογράμμισε τη σημασία της απόκτησης ουσιαστικών πορισμάτων από τις εν λόγω μελέτες το συντομότερο δυνατόν. Η CMDh έλαβε υπόψη τα

⁷ PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Rev.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Rev.1 Corr.1

συμπεράσματα της PRAC, ήτοι ότι δεν υποβλήθηκαν νέα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια τα οποία θα μπορούσαν να μεταβάλουν τα συμπεράσματα σχετικά με την εικόνα ασφάλειας που τεκμηριώθηκε στις προηγούμενες παραπομπές για τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES.

Η CMDh επισήμανε επίσης ότι ορισμένα χαρακτηριστικά της θεραπείας σε κάποιες από τις κλινικές μελέτες που αξιολογήθηκαν στο παρελθόν, όπως η περιεκτικότητα, η δοσολογία ή η διάρκεια της θεραπείας, ενδέχεται να διαφέρουν από την τρέχουσα πρακτική.

Η CMDh εξέτασε επίσης τις αποκλίσεις των απόψεων μεταξύ των επιστημονικών οργανώσεων εντός της ΕΕ. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αναισθησιολογίας και ορισμένες εθνικές επιστημονικές οργανώσεις δήλωσαν ότι τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις θεραπευτικές επιλογές για την υποογκαιμική καταπληξία σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να σταθεροποιηθούν μόνο με κρυσταλλοειδή διαλύματα. Αντιθέτως, η Σκανδιναβική Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικολογίας (SSAI) και πέντε σκανδιναβικές επιστημονικές οργανώσεις υποστήριξαν την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES.

Οι απόψεις που διατυπώθηκαν αποτύπωναν σε πολλές περιπτώσεις την τρέχουσα εθνική ιατρική πρακτική και τον διάλογο στους κόλπους της ιατρικής κοινότητας.

Η CMDh αναγνώρισε την πολυπλοκότητα της διαχείρισης ασθενών με υποογκαιμία λόγω της οξείας απώλειας αίματος που παρουσιάζουν, καθώς και το γεγονός ότι για τους εν λόγω ασθενείς απαιτείται εξατομικευμένη εκτίμηση. Εξετάστηκε επίσης το γεγονός ότι τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιατρικών παθήσεων απειλητικών για τη ζωή.

Η CMDh συνεκτίμησε όλα τα νέα στοιχεία που προστέθηκαν στο διάστημα που μεσολάβησε από την πρότερη θέση της. Ειδικότερα, η CMDh έλαβε υπόψη τα πορίσματα διαβούλευσης των κρατών μελών σύμφωνα με τα οποία η αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES θα επέφερε επιπτώσεις στην κλινική πρακτική στο πλαίσιο της οποίας το HES αναφέρεται ως κατάλληλη θεραπευτική επιλογή.

Η CMDh επισήμανε ότι οκτώ κράτη μέλη της ΕΕ διατύπωσαν ανησυχίες σχετικά με την ιατρική ανάγκη που θα προέκυπτε σε περίπτωση αναστολής της άδειας κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES. Παρόλο που ορισμένες ανησυχίες σχετιζόνταν με τη χρήση των εν λόγω προϊόντων σε κλινικά περιβάλλοντα που δεν καλύπτονται από τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, η CMDh αναγνώρισε τις ανησυχίες σχετικά με την ιατρική ανάγκη που συνδέεται με την εγκεκριμένη χρήση και, ως εκ τούτου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ακόμη και αν είναι σπάνια.

- ***Προτάσεις για επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου και δραστηριότητας φαρμακοεπαγρύπνησης***

Η CMDh εξέτασε κατά πόσο τα μέτρα για τον μετριασμό των κινδύνων που συνδέονται με τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES, συμπεριλαμβανομένου ειδικότερα του κινδύνου αυξημένης θνησιμότητας και νεφρικής ανεπάρκειας σε βαριά νοσούντες ασθενείς και ασθενείς με σήψη, θα ήταν αποτελεσματικά και εφικτά, λαμβάνοντας υπόψη τα νέα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ και τα κράτη μέλη. Ειδικότερα, η CMDh έλαβε υπόψη τα επιπρόσθετα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ σχετικά με το προτεινόμενο πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης.

Η CMDh κρίνει ότι τα προτεινόμενα επιπρόσθετα μέτρα που περιγράφονται ακολούθως θα ήταν εφικτά και αποτελεσματικά για την επαρκή ελαχιστοποίηση των κινδύνων διότι θα αυξήσουν την ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας και θα διασφαλίσουν ότι πρόσβαση στα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES έχουν μόνο επαρκώς καταρτισμένοι επαγγελματίες υγείας.

1. Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες προϊόντος.

Τα αποτελέσματα των μελετών χρήσης του φαρμάκου (DUS) κατέδειξαν ότι περίπου το 9% των ασθενών που εκτέθηκαν σε διαλύματα προς έγχυση που περιείχαν HES ήταν βαριά νοσούντες, περίπου το 5-8% των ασθενών είχαν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και περίπου το 3-4% των ασθενών είχαν σήψη. Συμπληρωματικά προς τον όρο «σήψη» και τη φράση «βαριά νοσούντες ασθενείς», στις νέες προειδοποιήσεις προτείνεται να αναφέρεται ρητά η φράση «νεφρική ανεπάρκεια». Με τον τρόπο αυτό θα αποδίδεται ακόμη μεγαλύτερη έμφαση στους βαριά νοσούντες ασθενείς.

(1) Προσθήκη της ακόλουθης προειδοποίησης στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία: «Να μη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σήψη, νεφρική ανεπάρκεια ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς». Βλ. όλες τις αντενδείξεις στην ΠΧΠ.»

Η CMDh αναγνώρισε ότι οι συνταγογράφοι δεν χορηγούν συνήθως οι ίδιοι το διάλυμα και, άρα, δεν βλέπουν την εν λόγω προειδοποιητική ετικέτα. Ωστόσο, το εν λόγω μέτρο πρέπει να θεωρηθεί ως μέρος του πλήρους προγράμματος μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Ως εκ τούτου:

- Το εν λόγω μέτρο θα λειτουργεί ως υπενθύμιση κατά τη στιγμή της χορήγησης, κάτι που είναι σημαντικό σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης. Θα συμπληρώνει άλλα μέτρα όπως την εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας.
- Θα επιτρέπει τη στοχοθέτηση επαγγελματιών υγείας αρμόδιων για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, των οποίων ο ρόλος στη διασφάλιση της συμμόρφωσης προς την κατάλληλη χρήση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES είναι σημαντικός.
- Η συνεχής παρουσία της εν λόγω προειδοποίησης στη συσκευασία θα συνεισφέρει επίσης στη διαρκή ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας.
- Μέσω αναφοράς στην παράγραφο 4.3 της ΠΧΠ δεν θα υποβαθμίζεται η σημασία των υπόλοιπων αντενδείξεων και θα καθίσταται σαφές ότι συνεχίζουν να ισχύουν.

Σε ό,τι αφορά την ευαναγνωσιμότητα, η προειδοποίηση πρέπει να αναγράφεται με emphaticό τρόπο (π.χ. με κεφαλαίους, έντονους χαρακτήρες ή τη χρήση χρωμάτων). Η προειδοποίηση και τα οπτικά της χαρακτηριστικά πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμή από χρήστες σύμφωνα με την «Οδηγία σχετικά με την ευαναγνωσιμότητα της σήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης σε φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση», η οποία πρέπει να κατατεθεί εντός 1 μήνα από την απόφαση της Επιτροπής.

(2) Προσθήκη ευδιάκριτης προειδοποίησης στο άνω μέρος της ΠΧΠ και των πληροφοριών προϊόντος.

Για να εστιάζεται η προσοχή των αποδεκτών των πληροφοριών προϊόντων στις ως άνω περιγραφόμενες κλινικές καταστάσεις, στο άνω μέρος της ΠΧΠ και των πληροφοριών προϊόντος πρέπει να εμφανίζεται προειδοποίηση για τη μη χρήση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES σε ασθενείς με σήψη, νεφρική ανεπάρκεια και σε βαριά νοσούντες ασθενείς.

2. Πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης

Στόχος του προγράμματος αυτού είναι να διασφαλιστεί η παράδοση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES μόνο σε νοσοκομεία/κέντρα όπου οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να τα συνταγογραφούν ή να τα χορηγούν (στο εξής «συναφείς επαγγελματίες υγείας») έχουν εκπαιδευτεί επαρκώς στην κατάλληλη χρήση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES, ανεξαρτήτως των κλινικών στις οποίες δραστηριοποιούνται.

Η CMDh έλαβε υπόψη τις ανησυχίες που διατυπώθηκαν από την PRAC σχετικά με ορισμένα μοντέλα προγραμμάτων ελεγχόμενης πρόσβασης σε διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES, ιδίως σε ό,τι

αφορά την εφαρμοσιμότητα λόγω της δυσκολίας να προσδιοριστούν οι συναφείς συνταγογράφοι / οι κλινικές / τα νοσοκομεία, καθώς και η αποτελεσματικότητα των μοντέλων αυτών.

Η CMDh μέσω των εκπροσώπων της στις εθνικές αρμόδιες αρχές εξέτασε περαιτέρω τις εθνικές ιδιαιτερότητες των συστημάτων υγείας και έκρινε ότι το προτεινόμενο πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης είναι πιθανόν εφαρμόσιμο για τους εξής λόγους:

- Καίτοι οι ασθενείς που είναι επιλέξιμοι για θεραπεία με διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES δεν μπορούν να περιοριστούν σε συγκεκριμένα νοσοκομεία ή κλινικές νοσοκομείων, εντούτοις οι επαγγελματίες υγείας οι οποίοι είναι πιθανόν να συνταγογραφούν/χορηγούν διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES μπορούν να προσδιοριστούν εντός ενός νοσοκομείου/κέντρου.
- Οι περιστάσεις έκτακτης ανάγκης στις οποίες χρησιμοποιούνται τα προϊόντα δεν εμποδίζουν την εφαρμογή ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης που θα βασίζεται στην παροχή κατάλληλης εκπαίδευσης στους συναφείς επαγγελματίες υγείας, δεδομένου ότι το εκπαιδευτικό πρόγραμμα μπορεί να οργανωθεί και να υλοποιηθεί πολύ πριν από τη χρήση των προϊόντων.
- Παρότι αναγνωρίζονται οι δυσκολίες της συνεχιζόμενης κατάρτισης, κρίνεται ότι η κεντροποιημένη οργάνωση και παρακολούθηση των ως άνω διαδικασιών θα επιτρέπουν στους ΚΑΚ να αντιμετωπίζουν τις ενδεχόμενες προκλήσεις.

Ως εκ τούτου, η CMDh κρίνει ότι κάθε ΚΑΚ πρέπει να είναι υπεύθυνος για την εφαρμογή και την επίβλεψη του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης ως ακολούθως:

- Ο ΚΑΚ πρέπει να σχεδιάσει τα εκπαιδευτικά υλικά για τους συναφείς επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφούν / χορηγούν τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES και να συμφωνήσει με τις εθνικές αρμόδιες αρχές σχετικά με το ακριβές περιεχόμενο και τη μορφή των εν λόγω υλικών.
- Ο ΚΑΚ θα πρέπει να παρέχει την εκπαίδευση σχετικά με την ορθή χρήση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES στους συναφείς επαγγελματίες υγείας σε συστηματική βάση, κατόπιν σχετικής συμφωνίας με τις εθνικές αρμόδιες αρχές. Ο ΚΑΚ πρέπει επίσης να διασφαλίζει ότι στους επαγγελματίες υγείας παρέχονται τα ακόλουθα:
 - Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
 - Τα εκπαιδευτικά υλικά.
- Οι ΚΑΚ πρέπει να διαχειρίζονται τη διαπίστευση των νοσοκομείων / κέντρων, διασφαλίζοντας ότι όλοι οι συναφείς επαγγελματίες υγείας που πρόκειται να συνταγογραφούν / χορηγούν διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES είναι επαρκώς εκπαιδευμένοι. Στη διαδικασία αυτή περιλαμβάνεται η τήρηση αρχείων εκπαίδευσης και η διαπίστευση.
- Οι ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίζουν ότι τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES παραδίδονται αποκλειστικά στα διαπιστευμένα νοσοκομεία/κέντρα.

Τα ως άνω εκπαιδευτικά υλικά πρέπει να βασίζονται στα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES όταν αυτή παρεκκλίνει από τους όρους της άδειας κυκλοφορίας,
- υπενθύμιση της ένδειξης, της δοσολογίας, της διάρκειας θεραπείας και των αντενδείξεων, καθώς και της ανάγκης συμμόρφωσης προς τις πληροφορίες προϊόντος,
- τα νέα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου,

- τα πορίσματα των μελετών χρήσης του φαρμάκου.

Τα εκπαιδευτικά υλικά πρέπει να βασίζονται σε εργαλεία διαδραστικής μάθησης προκειμένου να διασφαλίζεται η ενεργός συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας.

Τα εκπαιδευτικά υλικά πρέπει να διανέμονται σε όλους τους συναφείς επαγγελματίες υγείας που πρόκειται να συνταγογραφήσουν/χορηγήσουν διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES (π.χ. αναισθησιολόγους, εντατικολόγους, νοσηλευτές...).

Για τη βελτιστοποίηση της απήχησης στους επαγγελματίες υγείας και της συμμόρφωσής τους προς τις ορθές συνθήκες χρήσης των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES, οι επιστημονικές οργανώσεις πρέπει να συμμετάσχουν στην ανάπτυξη και τη διανομή των εν λόγω εκπαιδευτικών υλικών.

Τα τελικά εκπαιδευτικά υλικά, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας και των τρόπων διανομής, πρέπει να συμφωνηθούν με τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Τέλος, η CMDh ενθάρρυνε την ενσωμάτωση των ως άνω αναφερόμενων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων στη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση σε εθνικό επίπεδο.

Δεδομένων των ανωτέρω και έχοντας υπόψη τους ενδοιασμούς της PRAC σχετικά με την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα του εν λόγω μέτρου, κυρίως λόγω της μη συμμόρφωσης των συνταγογράφων που δεν οφείλεται αποκλειστικά σε ελλιπή ενημέρωση, η CMDh έκρινε ότι:

- Η παραδοχή ότι η μη συμμόρφωση δεν οφείλεται αποκλειστικά σε ελλιπή ενημέρωση δεν τεκμηριώνεται από επαρκείς αποδείξεις και ενδεχομένως δεν είναι αντιπροσωπευτική για σημαντικό ποσοστό των συνταγογράφων.
- Το εν λόγω πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης αποτελεί βασικό μέτρο για τη διασφάλιση της συμμόρφωσης των επαγγελματιών υγείας προς τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, ευαισθητοποιώντας αφενός τους συναφείς επαγγελματίες υγείας σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES και, αφετέρου, διασφαλίζοντας ότι έχουν λάβει κατάλληλη εκπαίδευση προτού κριθούν ικανοί να χρησιμοποιούν τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES. Αναμένεται ότι η συμμετοχή των επιστημονικών οργανώσεων θα διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διάδοση των μηνυμάτων της εκπαίδευσης. Η αποτελεσματικότητα του εν λόγω μέτρου πρέπει να εκτιμηθεί σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα μέτρα.
- Η αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου μέτρου θα είναι μακροπρόθεσμη μέσω υπενθυμίσεων που θα αποστέλλονται στους εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας και μέσω της εκπαίδευσης νέων επαγγελματιών υγείας. Η συχνότητα της εκπαίδευσης / της αποστολής υπενθυμίσεων πρέπει να εξεταστεί σε εθνικό επίπεδο λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες έκαστου εθνικού συστήματος υγείας.
- Έχοντας υπόψη τη σοβαρότητα των κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES όταν αυτή παρεκκλίνει από τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, η CMDh έκρινε ότι το εν λόγω μέτρο είναι αναλογικό.

Συμπερασματικά, η CMDh φρονεί ότι η υλοποίηση προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης είναι εφικτή και πιθανόν αποτελεσματική για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου, σε συνδυασμό με άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Το εν λόγω πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης πρέπει να περιγράφεται σε σχέδιο διαχείρισης κινδύνου το οποίο θα υποβληθεί προς αξιολόγηση στις εθνικές αρμόδιες αρχές εντός 3 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

Οι λεπτομέρειες του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης, οι μέθοδοι εφαρμογής του και τα τελικά εκπαιδευτικά υλικά, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνιών και των τρόπων διανομής, πρέπει να συμφωνηθούν με τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Έχοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες των εθνικών συστημάτων και την ανάγκη επίτευξης συμφωνίας με τις αρμόδιες εθνικές αρχές σχετικά με τις λεπτομέρειες της εφαρμογής του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης και τον χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση της κατάλληλης εκπαίδευσης όλων των επαγγελματιών υγείας οι οποίοι πρόκειται να χρησιμοποιούν προϊόντα που περιέχουν HES και της διαπίστευσης των νοσοκομείων/ κέντρων, η CMDh ζήτησε την πλήρη υλοποίηση του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης το αργότερο 9 μήνες μετά την απόφαση της Επιτροπής.

3. Μέτρα επικοινωνίας

Αναγνωρίζοντας την ανάγκη ενίσχυσης της συμμόρφωσης προς την ένδειξη και τις αντενδείξεις, η CMDh κρίνει ότι η στοχευμένη επικοινωνία μέσω άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας θα ήταν αποτελεσματική όσον αφορά την επίτευξη αυτού του σκοπού.

Πράγματι, η CMDh επισήμανε τα αποτελέσματα των μελετών χρήσης του φαρμάκου σύμφωνα με τα οποία καταδείχθηκε συμμόρφωση προς ορισμένους από τους βασικούς περιορισμούς χρήσης που συστήθηκαν κατόπιν των παραπομπών του 2013 (ήτοι τη μέγιστη ημερήσια δόση και τη διάρκεια θεραπείας). Επιπροσθέτως, στα περισσότερα κράτη μέλη της ΕΕ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της χρήσης διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES. Αυτό υποδηλώνει ότι τα προηγούμενα μέτρα επικοινωνίας, μολονότι μη επαρκή για τη διασφάλιση πλήρους συμμόρφωσης, ήταν ως έναν βαθμό αποτελεσματικά. Κρίνεται συνεπώς ότι μια άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας με πιο στοχευμένα μηνύματα και με τη συμμετοχή των επιστημονικών οργανώσεων στη διάδοσή της είναι πιθανόν να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα του εν λόγω μέτρου.

Εξάλλου, η CMDh αναγνώρισε την ανησυχία της PRAC ότι η μη συμμόρφωση δεν οφείλεται αποκλειστικά σε ελλιπή ενημέρωση των συνταγογράφων σχετικά με τους περιορισμούς που επιβάλλονται στα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES. Ωστόσο, η CMDh έκρινε ότι η εν λόγω παραδοχή δεν τεκμηριώνεται από επαρκείς αποδείξεις και, ενδεχομένως, δεν είναι αντιπροσωπευτική για σημαντικό ποσοστό συνταγογράφων και ότι, σε κάθε περίπτωση, οι επιστημονικές οργανώσεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διάδοση των μηνυμάτων της άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας.

Ως εκ τούτου, η CMDh ενέκρινε την υλοποίηση άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας για να τους ενημερώσει σχετικά με τα αποτελέσματα των μελετών χρήσης του φαρμάκου, τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES όταν αυτή παρεκκλίνει από τους εν λόγω όρους, καθώς και τα νέα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Η CMDh συμφώνησε επίσης σε σχέδιο επικοινωνίας για τη διάδοση της εν λόγω άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας.

Ως γενικό συμπέρασμα, η CMDh έκρινε ότι τα ως άνω αναφερόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα ήταν εφαρμόσιμα και αποτελεσματικά και θα έχουν συνεργιστική επίδραση, δεδομένου ότι καθιστούν εφικτή τη στόχευση συγκεκριμένων επαγγελματιών υγείας σε όλα τα στάδια της συνταγογράφησης και χορήγησης διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES.

4. Μελέτη χρήσης του φαρμάκου (DUS)

Επιπροσθέτως, η CMDh κρίνει ότι οι ΚΑΚ πρέπει να διενεργήσουν μελέτη χρήσης του φαρμάκου με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των συνιστώμενων νέων μέτρων. Η διενέργεια της εν

λόγω μελέτης θα αποτελεί προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES.

Το πρωτόκολλο της μελέτης χρήσης του φαρμάκου που θα υποβληθεί από τους ΚΑΚ πρέπει να περιέχει σαφείς στόχους και να επικεντρώνεται στα κριτήρια συνταγογράφησης, ιδίως σε ό,τι αφορά τη συμμόρφωση προς τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις. Το πρωτόκολλο που θα υποβληθεί πρέπει να καλύπτει αντιπροσωπευτικό δείγμα των κρατών μελών της ΕΕ. Επιπροσθέτως, πρέπει να περιγράφει επαρκώς το εθνικό πλαίσιο ώστε να διασφαλίζεται η απαιτούμενη ανάλυση και παρέκταση των πορισμάτων και να αιτιολογούνται πιθανές προσαρμογές (π.χ επιτυχής/ανεπιτυχής διανομή των ανακοινώσεων σχετικά με την ασφάλεια, συμμόρφωση προς το πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης, ποιοτική ανάδραση από τους συνταγογράφους, κ.λπ.) Για τον σχεδιασμό του εν λόγω πρωτοκόλλου, οι ΚΑΚ πρέπει να λάβουν υπόψη την εμπειρία από προηγούμενες μελέτες χρήσης του φαρμάκου. Το πρωτόκολλο πρέπει επίσης να περιλαμβάνει μέτρηση των πρωτευόντων αποτελεσμάτων από την έναρξη. Τα πρωτεύοντα αποτελέσματα πρέπει να είναι κοινά για όλα τα υπό μελέτη κράτη μέλη της ΕΕ.

Το πρωτόκολλο της μελέτης χρήσης του φαρμάκου πρέπει να υποβληθεί προς αξιολόγηση στην PRAC εντός 3 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

Η πρόοδος της υπό εξέλιξη μελέτης χρήσης του φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται στην επόμενη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR). Η τελική έκθεση της μελέτης χρήσης του φαρμάκου πρέπει να υποβληθεί εντός 24 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

Λόγοι για τις αποκλίσεις από τη σύσταση της PRAC

Εκτιμώντας ότι:

- Η CMDh έλαβε υπόψη την αναθεωρημένη σύσταση της PRAC, όλα τα νέα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ και τα κράτη μέλη σχετικά με την πιθανότητα ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, καθώς και την εφαρμοσιμότητα και την πιθανή αποτελεσματικότητα των επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εγκρίθηκαν τον Ιανουάριο του 2018 βάσει της πρότερης θέσης της CMDh.
- Ειδικότερα, η CMDh έλαβε υπόψη τα αποτελέσματα διαβούλευσης των κρατών μελών σύμφωνα με την οποία η αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES θα είχε επιπτώσεις στην κλινική πρακτική, καθώς και τις ανησυχίες που διατυπώθηκαν από τα συγκεκριμένα κράτη μέλη σχετικά με την πιθανότητα ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης.
- Η CMDh, μέσω των εκπροσώπων της στα κράτη μέλη, αναγνώρισε την εφαρμοσιμότητα ορισμένων επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου σε εθνικό επίπεδο για τα οποία η PRAC διατύπωσε ενδοιασμούς. Βάσει των στοιχείων που έχει στη διάθεσή της για τα εθνικά συστήματα υγείας, η CMDh έκρινε ότι τα ακόλουθα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου είναι εφαρμόσιμα και πιθανόν αποτελεσματικά για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου χρήσης διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES στους πληθυσμούς για τους οποίους αντενδείκνυνται: συμπερίληψη προειδοποίησης στην ΠΧΠ, στο φύλλο οδηγιών χρήσης, στην εξωτερική και στη στοιχειώδη συσκευασία με emphaticό τρόπο, διάδοση στοχευμένης άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας και υλοποίηση προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης.
- Η CMDh έκρινε επίσης ότι η αποτελεσματικότητα των εν λόγω επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου πρέπει να αξιολογηθεί μέσω της διενέργειας μελέτης χρήσης του φαρμάκου.

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν HES παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος και στους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Η CMDh απεφάνθη επίσης ότι ο ετήσιος κύκλος υποβολής PSUR παραμένει ως έχει και θα επιτρέπει την περιοδική επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των εν λόγω προϊόντων και των επιπτώσεων τυχόν νέων δεδομένων.

Συνεπώς, η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν HES.