

Aneks II

Wnioski naukowe i szczegółowe wyjaśnienia CMDh dotyczące naukowych podstaw różnic z zaleceniami PRAC

Wnioski naukowe

W 2013 r., po dokonaniu przeglądu ryzyka uszkodzenia nerek i śmiertelności związanych ze stosowaniem roztworów hydroksyetyloskrobi (HES) do infuzji u pacjentów z posocznicą i pacjentów w stanie krytycznym, Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) zalecił wdrożenie środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka, takich jak ograniczenie stosowania tych produktów leczniczych. PRAC zalecił również przeprowadzenie badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności wdrażanych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Wyniki dwóch badań nad stosowaniem leku złożone przez zainteresowanych posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu („MAH”) w 2017 r. wykazały, że zalecane ograniczenia stosowania nie są przestrzegane w wystarczającym stopniu.

W dniu 17 października 2017 r. Szwecja wszczęła unijną procedurę w trybie pilnym na mocy art. 107i dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii o dokonanie oceny wpływu wyżej wspomnianego nieprzestrzegania informacji o produkcie na temat stosunku korzyści do ryzyka stosowania roztworów hydroksyetyloskrobi do infuzji i wydanie zalecenia w sprawie tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane, czy cofnięte.

W dniu 11 stycznia 2018 r. PRAC przyjął zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Roztwory hydroksyetyloskrobi (HES) do infuzji zawierają skrobię o różnych masach cząsteczkowych (głównie 130kD; 200kD) i stopniu podstawienia (liczbie grup hydroksyetylowych *na* cząsteczkę glukozy). Roztwory HES do infuzji są dopuszczone do stosowania na całym świecie w leczeniu hipowolemii w przebiegu różnych stanów chorobowych.

W roku 2012 i 2013 PRAC dokonał przeglądu korzyści i ryzyka w związku ze stosowaniem roztworów HES do infuzji w leczeniu i profilaktyce hipowolemii w ramach procedur odwoławczych zgodnych z art. 31¹ i 107i². Przeglądy te przeprowadzono w związku z publikacją wyników dużych randomizowanych badań klinicznych^{3,4,5}, w których wykazano zwiększone ryzyko śmiertelności u pacjentów z posocznicą i zwiększone ryzyko uszkodzenia nerek wymagającego dializy u pacjentów w stanie krytycznym po leczeniu roztworami HES do infuzji.

W wyniku tych przeglądów PRAC zalecił ograniczenie stosowania roztworów HES do infuzji w celu leczenia hipowolemii spowodowanej ostrą utratą krwi w przypadku, gdy leczenie samymi krystaloidami zostało uznane za niewystarczające. PRAC stwierdził także, że stosowanie roztworów HES do infuzji jest przeciwwskazane u pacjentów z posocznicą lub w stanie krytycznym. Ponadto PRAC zalecił – jako warunek wydania pozwoleń na dopuszczenie tych produktów leczniczych do obrotu – przeprowadzenie dalszych badań dotyczących zastosowania tych leków podczas planowych zabiegów chirurgicznych i u pacjentów po urazach. PRAC podjął również decyzję, że należy zbadać wykorzystanie tych leków w celu

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

oceny skuteczności wdrożonych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka. Badania nad stosowaniem leku (DUS) skupiają się na ocenie przestrzegania uwzględnionych w informacjach o produkcie ograniczeń wykorzystania dotyczących wskazań, dawkowania i przeciwwskazań do stosowania roztworów HES do infuzji.

W dniach 5 lipca 2017 r. i 9 października 2017 r. udostępniono wyniki dwóch badań DUS dotyczących skuteczności wdrożonych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka. Obejmują one dane o wykorzystaniu ocenianych leków w 11 państwach członkowskich UE. Dane te budzą poważne obawy, ponieważ wykazano stosowanie roztworów HES do infuzji w populacjach pacjentów, w których są one przeciwwskazane, np. u osób w stanie krytycznym bądź z posocznicą^{3,4,5}. W świetle powszechnie uznawanego ryzyka wystąpienia poważnych powikłań w przypadku stosowania roztworów HES do wlewów u pacjentów w stanie krytycznym, w tym osób z posocznicą, oraz powyższych nowych danych w dniu 17 października 2017 r. Szwecja wszczęła procedurę unijną w trybie pilnym na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE. Ze względu na poważne skutki dla zdrowia publicznego Szwecja rozważyła zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wyżej wymienionych produktów leczniczych i w związku z tym zwróciła się o przeprowadzenie natychmiastowego przeglądu tej kwestii na szczeblu europejskim, a także zwróciła się do PRAC o ocenę wpływu powyższych niepokojących danych na stosunek korzyści do ryzyka stosowania roztworów HES do infuzji oraz wydanie zalecenia w sprawie tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane, czy cofnięte.

W swojej ocenie PRAC uwzględnił wszystkie dostępne dane, tzn. nowo dostępne dane, jakie zostały udostępnione w okresie od poprzednich procedur odwoławczych, w tym wyniki badań wykorzystania leków, badań klinicznych, metaanaliz badań klinicznych, dane uzyskane po wprowadzeniu leków do obrotu, dane Eudravigilance, przegląd literatury, odpowiedzi udzielone przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (MAH) na piśmie oraz jako wyjaśnienia ustne, jak również materiały przesłane przez zainteresowane strony i opinie ekspertów udzielone podczas doraźnego spotkania ekspertów, z uwzględnieniem również charakterystyki korzyści i zagrożeń ustalonych w wyniku wcześniejszych procedur odwoławczych.

PRAC wziął również pod uwagę opinie poszczególnych członków PRAC na temat stosunku korzyści do ryzyka stosowania roztworów HES do infuzji, jak również na temat wykorzystania tych produktów leczniczych w poszczególnych krajach. Opinie te opierają się na rutynowych procesach przeglądu i przygotowaniu członków PRAC. Opinie te, wraz ze wszystkimi istotnymi danymi i informacjami, które mają kluczowe znaczenie dla pełnego zrozumienia tych poglądów, zostały udostępnione wszystkim stronom, których dotyczą, lub w inny sposób udostępnione w trakcie postępowania.

W odniesieniu do skuteczności PRAC uznał, że nie ma nowych istotnych informacji dotyczących zatwierdzonego wskazania do stosowania roztworów HES. Ogólnie rzecz biorąc, dowody dotyczące tego wskazania opierają się na badaniach prowadzonych na próbach o ograniczonej liczebności i z ograniczonym okresem obserwacji. Należy również zauważyć, że chociaż wykazano korzyści w postaci większej wydajności objętościowej, a ponadto pewne dane wskazują na krótkotrwały wpływ na parametry hemodynamiczne, nie jest pewne, w jakim stopniu przekłada się to na wyniki o większym znaczeniu dla pacjentów. W związku z tym korzyści w odniesieniu do zatwierdzonego wskazania pozostają niewielkie.

W odniesieniu do danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych produktów Komitet Nadzoru ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dokonał przeglądu wszystkich danych udostępnionych w okresie od poprzedniej procedury odwoławczej i stwierdził, że poprzednie wnioski, zgodnie z którymi stosowanie roztworów HES do infuzji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i niewydolności nerek u pacjentów z posocznicą lub w stanie krytycznym,

zostały potwierdzone i że dostępne informacje, w tym przekazane w ostatnim okresie dane kliniczne, nie zmieniają przyjętych ustaleń na temat poziomu ryzyka w tych populacjach.

Leczenie hipowolemii polega na wyrównaniu utraconej objętości krwi krążącej w celu przywrócenia perfuzji i utlenowania tkanek, a ostatecznie zapobieżenia uszkodzeniu nerek i zgonu. Istnieje bezpośredni związek między nasileniem hipowolemii a ryzykiem uszkodzenia nerek i zgonu. Bardziej nasiloną hipowolemią wymaga podania większej objętości (dawki) roztworów HES do infuzji i wiąże się również z większym ryzykiem uszkodzenia nerek i zgonu. W związku z tym należy spodziewać się bezpośredniego związku między wskazaniem do stosowania roztworów HES do infuzji oraz wymaganymi dawkami roztworów HES a ryzykiem uszkodzenia nerek i zgonu. Należy również zauważyć, że docelowe oczekiwane korzyści ze stosowania roztworów HES do infuzji (oraz ogólnie leczenia hipowolemii) to zmniejszenie śmiertelności i mniejsza częstość występowania niewydolności nerek. Najważniejsze zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjentów związane z niniejszą procedurą odwoławczą to zwiększona śmiertelność i częstsze występowanie niewydolności nerek – przeciwnie do oczekiwanych korzyści.

Spośród innych danych dotyczących bezpieczeństwa PRAC dokonał przeglądu wyników dwóch oddzielnych badań DUS oceniających skuteczność środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka nałożonych w wyniku procedury odwoławczej z 2013 r., stwierdzając, że badania te pomimo możliwości błędnej klasyfikacji, co jest ich potencjalnym ograniczeniem, w sposób reprezentatywny pokazują wykorzystanie ocenianych produktów w praktyce klinicznej w Unii Europejskiej, a najważniejsze wnioski z tych badań są wiarygodne. Ich wyniki wskazują, że wdrożone ograniczenia stosowania nie są wystarczająco przestrzegane. Stwierdzono ogólnie wysoki stopień nieprzestrzegania zmienionych informacji o produkcie, a szczególne zaniepokojenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii wzbudził fakt, że około 9% pacjentów, którym podano roztwory HES do infuzji było w stanie krytycznym, około 5-8% pacjentów miało upośledzoną czynność nerek, a około 3-4% pacjentów miało posocznicę.

W świetle ogólnego poziomu ekspozycji na roztwory HES do infuzji w UE, szacowanego na około 1,5 do 2 milionów pacjentów rocznie od 2014 r., oraz danych o zakresie stosowania roztworów HES u pacjentów z posocznicą uzyskanych w dwóch badaniach nad stosowaniem leku, szacowane przyszłe rozpowszechnienie stosowania roztworów HES w populacjach, w których powoduje ono udowodniony poważny uszczerbek dla zdrowia, budzi poważne obawy związane ze zdrowiem publicznym, w tym możliwość wzrostu śmiertelności.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii rozważył wdrożenie innych dodatkowych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka w celu adekwatnego ograniczenia ekspozycji, w tym zmian treści informacji o produkcie, bezpośredniej komunikacji z pracownikami służby zdrowia, materiałów edukacyjnych, ostrzeżeń na pierwotnych opakowaniach produktów, wprowadzenia formularza potwierdzenia przepisania leku oraz kart recepty/list kontrolnych. Dostępne dowody wskazują jednak, że nieprzestrzeganie przepisów wynika nie tylko z braku znajomości ograniczeń przez osoby przepisujące leki, ale również w niektórych przypadkach jest wynikiem świadomego wyboru, co oznacza, że dalsza komunikacja i edukacja prawdopodobnie nie będą wystarczająco skuteczne, aby przeciwdziałać zidentyfikowanym zagrożeniom. Stosowanie formularzy potwierdzenia /list kontrolnych byłoby ponadto trudne do wprowadzenia w stanach nagłych. Propozycje zmiany wskazań i przeciwwskazań uznano za niewystarczające, aby wywrzeć znaczący wpływ na zachowanie osób wystawiających recepty. PRAC zwrócił również uwagę, że obecne doświadczenie kliniczne wskazuje na trudność wyraźnego oddzielenia populacji pacjentów, w przypadku których w randomizowanych badaniach klinicznych wykazano poważny negatywny wpływ na stan zdrowia, od populacji leczonych roztworami HES zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami. Stan pacjentów leczonych zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami, może ulec krytycznemu pogorszeniu lub może się u nich rozwinąć posocznica w krótkim czasie po

podaniu leku. Niemożliwe jest wskazanie takich pacjentów przed podaniem roztworu HES. Utrudnia to skuteczną minimalizację ryzyka u tych pacjentów.

PRAC stwierdził, że wszelkie dodatkowe środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka w celu umożliwienia bezpiecznego i skutecznego stosowania roztworów HES do infuzji byłyby nieskuteczne lub niemożliwe do realizacji w rozsądnych ramach czasowych, w związku z czym znaczna liczba pacjentów z grup wysokiego ryzyka w dalszym ciągu byłaby narażona.

Komitet przeprowadził również konsultacje z doraźnie powołaną grupą ekspertów i dokładnie rozważył opinie wyrażone podczas posiedzenia, które odbyło się w dniu 18 grudnia 2017 r. PRAC należycie uwzględnił opinie większości ekspertów wyrażonych podczas posiedzenia, zgodnie z którymi w praktyce klinicznej stosuje się roztwór HES. PRAC zwrócił również uwagę na opinię eksperta dotyczącą wspólnego doświadczenia klinicznego w postępowaniu w państwie członkowskim UE, w którym stosowanie roztworów HES do infuzji jest mało powszechne oraz nie postuluje się potrzeby medycznej.

Odzwierciedla to utrzymujące się kontrowersje wśród pracowników służby zdrowia oraz zróżnicowanie odpowiedzi udzielonych przez zainteresowane strony w ramach obecnego przeglądu.

Uwzględniając różnice między ekspertami w niektórych ważnych kwestiach, stanowisko członków PRAC dotyczące stosowania tych produktów w praktyce klinicznej w poszczególnych krajach oraz opinie zainteresowanych stron, PRAC uznał, że użyteczność kliniczna ocenianych produktów nie przeważa nad ryzykiem śmiertelności i niewydolności nerek wśród tych pacjentów w stanie krytycznym lub z posocznica, którzy nadal otrzymują roztwory HES do infuzji.

Ze względu na powagę istniejących zagrożeń bezpieczeństwa i świadomość, że odsetek pacjentów narażonych na te zagrożenia przy braku skutecznych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka mógłby mieć istotne znaczenie dla zdrowia publicznego, w tym potencjalny wzrost śmiertelności, PRAC stwierdził, że stosunek ryzyka do korzyści związanych ze stosowaniem roztworów hydroksyetyloskrobi do infuzji nie jest już korzystny, i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

PRAC zwrócił uwagę, że nie zostały zakończone badania kliniczne zlecone w wyniku poprzednich procedur odwoławczych (TETHYS i PHOENICS), których celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roztworów HES u pacjentów po urazach oraz podczas planowych zabiegów operacyjnych, tzn. w docelowej populacji, dla której produkt jest obecnie przeznaczony do stosowania.

Po zapoznaniu się z zaleceniem Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii⁶ CMDh postanowiła większością głosów w dniu 24 stycznia 2018 r. przyjąć ogólne wnioski PRAC i przedstawione uzasadnienie zalecenia. Następnie stanowisko CMDh wraz z załącznikami i dodatkami zostało przekazane Komisji Europejskiej, państwom członkowskim, Islandii i Norwegii oraz posiadaczom pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wyżej wymienionych produktów leczniczych.

Zmiana zalecenia Komitetu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

W przebiegu procesu decyzyjnego, podczas posiedzenia Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, niektóre państwa członkowskie podniosły nowe kwestie techniczne, które ich zdaniem nie zostały w wystarczającym stopniu uwzględnione w zaleceniu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i w stanowisku CMDh. W świetle powyższego zalecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii oraz stanowisko CMDh zostały ponownie skierowane do Agencji przez Komisję Europejską w celu dalszego rozważenia istnienia ewentualnych niezaspokojonych potrzeb medycznych, jakie mogłyby wynikać z

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

zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych objętych wnioskiem, a także możliwości realizacji i prawdopodobnej skuteczności dodatkowych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

PRAC omówił te dwie kwestie na posiedzeniu w maju, biorąc pod uwagę informacje przekazane przez państwa członkowskie.

PRAC rozważył wszystkie elementy związane z wpływem zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji na potencjalnie niezaspokojone potrzeby medyczne na poziomie krajowym, w tym komentarze przekazane w formie pisemnych i ustnych wyjaśnień posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, odpowiedzi państw członkowskich i opinie innych zainteresowanych stron.

Jeśli chodzi o wpływ zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji, piętnaście państw członkowskich UE oraz Norwegia wspomniały, że nie oczekuje się, by w przypadku zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do wlewów powstała niezaspokojona potrzeba medyczna.

PRAC dokładnie przeanalizował wszystkie informacje przedstawione w odniesieniu do możliwości powstania potencjalnie niezaspokojonej potrzeby medycznej na poziomie krajowym w przypadku zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji. Osiem państw członkowskich UE wspomniało, że zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji miałyby wpływ na krajową praktykę kliniczną, ponieważ roztwory HES do infuzji obecnie zaspakajają na ich terytorium potrzeby medyczne. PRAC uznał, że pomimo argumentów przedstawionych przez niektóre państwa członkowskie, nie potwierdzono w sposób wyraźny możliwości niezaspokojenia potrzeb medycznych. Większość argumentów odnosi się do stosowania roztworów HES do infuzji poza sytuacjami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub do deklarowanych korzyści, które nie są znaczące klinicznie ani poparte wiarygodnymi danymi.

PRAC stwierdził, że deklarowana użyteczność kliniczna tych produktów nie przeważa nad ryzykiem śmiertelności i niewydolności nerek wśród tych pacjentów w stanie krytycznym lub z posocznicą, którzy w dalszym ciągu otrzymują roztwory HES do infuzji.

PRAC nadal rozważał również możliwość wprowadzenia środków minimalizacji ryzyka i ich prawdopodobną skuteczność.

PRAC rozważał dalsze środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka, które potencjalnie mogłyby w wystarczającym stopniu ograniczyć do minimum ekspozycję na roztwory HES do infuzji, jak m. in. ograniczony dostęp/dystrybucja do szpitali i lekarzy, zmiany w informacjach o produkcie, bezpośrednia komunikacja z pracownikami służby zdrowia, rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych we współpracy z niektórymi towarzystwami naukowymi, ostrzeżenia na pierwotnych opakowaniach produktów, karty leków i ankiety kontrolne. Dostępne dowody wskazują jednak, że nieprzestrzeganie przepisów wynika nie tylko z braku znajomości ograniczeń przez osoby przepisujące leki, ale również jest wynikiem świadomego wyboru, co oznacza, że dalsza komunikacja i edukacja prawdopodobnie nie będą wystarczająco skuteczne, aby przeciwdziałać zidentyfikowanym zagrożeniom. Wprowadzenie systemu dystrybucji ograniczonego do akredytowanych szpitali lub lekarzy byłoby niezwykle trudne do zrealizowania. Jest mało prawdopodobne, by taki system był skuteczny ze względu na specyfikę dystrybucji i stosowania roztworów HES do infuzji. Wypełnianie formularzy przed podaniem leku, byłoby również trudne do realizacji w stanach nagłych. Ankiety kontrolne do wypełnienia po podaniu leku nie spowodowałyby skutecznej minimalizacji ryzyka. Propozycje zmiany przyjętych wskazań i przeciwwskazań nie zostały uznane za rozwiązania mające wystarczający wpływ na zachowanie osób wystawiających recepty i nie były poparte odpowiednimi dowodami naukowymi.

Podsumowując, nie określono, jakie środki mające na celu minimalizację ryzyka lub połączenia takich środków byłyby wystarczająco skuteczne lub możliwe do wdrożenia w rozsądnych ramach czasowych w sytuacji, gdy znaczna liczba pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem poważnego uszczerbku na zdrowiu będzie w dalszym ciągu otrzymywać oceniane leki.

W świetle powyższych informacji PRAC potwierdził na posiedzeniu plenarnym w maju 2018 r. przedstawione wcześniej wnioski naukowe, zgodnie z którymi bilans korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem roztworów HES do infuzji jest negatywny, i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie tych produktów leczniczych do obrotu.

Zmienione podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę na mocy art. 107i dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do roztworów hydroksyetyloskrobi (HES) do infuzji (zob. Załącznik I).
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich nowo dostępnych danych, w tym wyników badań nad stosowaniem leku (DUS), badań klinicznych, metaanaliz badań klinicznych, doświadczeń zdobytych po wprowadzeniu do obrotu, danych Eudravigilance, przeglądu literatury, odpowiedzi udzielonych przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (MAH) na piśmie oraz jako wyjaśnienia ustne, uwag zainteresowanych stron i opinii ekspertów wyrażonych przez ekspertów podczas doraźnego spotkania ekspertów. PRAC dokonał również przeglądu odpowiedzi udzielonych przez państwa członkowskie w odniesieniu do powstania potencjalnie niezaspokojonych potrzeb medycznych oraz wniosków w sprawie dodatkowych środków mające na celu zminimalizowanie ryzyka.
- W odniesieniu do skuteczności PRAC uznał, że nie ma nowych istotnych informacji dotyczących zatwierdzonego wskazania. Ogólnie rzecz biorąc, dowody dotyczące tego wskazania opierają się na badaniach prowadzonych na próbach o ograniczonej liczebności i z ograniczonym okresem obserwacji. Należy również zauważyć, że chociaż wykazano korzyści w postaci większej wydajności objętościowej, a ponadto pewne dane wskazują na krótkotrwały wpływ na parametry hemodynamiczne, nie jest pewne, w jakim stopniu przekłada się to na wyniki o większym znaczeniu dla pacjentów. W związku z tym korzyści w odniesieniu do zatwierdzonego wskazania pozostają niewielkie.
- W odniesieniu do dwóch odrębnych badań nad stosowaniem leku przeprowadzonych w celu oceny skuteczności środków dotyczących zminimalizowania ryzyka nałożonych w wyniku procedury odwoławczej z 2013 r. PRAC stwierdził, że badania te, pomimo ograniczeń wynikających z ewentualnej błędnej klasyfikacji, w sposób reprezentatywny pokazują wykorzystanie ocenianych produktów w praktyce klinicznej w Unii Europejskiej, a najważniejsze wnioski z tych badań są wiarygodne. Wyniki badań wskazują, że wdrożone ograniczenia nie są przestrzegane. Stwierdzono ogólnie wysoki stopień nieprzestrzegania zmienionych informacji o produkcie, a szczególne zaniepokojenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii wzbudził fakt, że około 9% pacjentów, którym podano roztwory HES do infuzji było w stanie krytycznym, około 5-8% pacjentów miało upośledzoną czynność nerek, a około 3-4% pacjentów miało posocznicę.
- Wnioski Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii z poprzednich przeglądów przeprowadzonych na podstawie art. 31 dyrektywy i art. 107i

dyrektywy 2001/83/WE, były takie, że stosowanie roztworów HES do infuzji jest związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i niewydolności nerek w przypadku pacjentów z posocznicą lub w stanie krytycznym. PRAC potwierdził, że dostępne informacje, w tym przekazane w ostatnim okresie dane kliniczne, nie zmieniają stwierdzonego ryzyka zwiększonej śmiertelności i niewydolności nerek w związku ze stosowaniem roztworów HES do infuzji u tych pacjentów. Nowe dane nie zmieniają wniosków z poprzedniej procedury odwoławczej z 2013 r., zgodnie z którymi korzyści ze stosowania roztworów HES do wlewów nie przeważają nad poważnymi zagrożeniami dla pacjentów z posocznicą lub pacjentów w stanie krytycznym.

- PRAC zwrócił również uwagę na wielkość ekspozycji na roztwory HES do infuzji w UE, szacowaną na około 1,5–2 mln pacjentów rocznie od 2014 r. W związku z taką ekspozycją i powyższymi wynikami dwóch badań nad stosowaniem leku PRAC stwierdził, że szacowany poziom dalszego stosowania w populacjach, w których, jak udowodniono, roztwory HES do infuzji powodują poważny uszczerbek na zdrowiu, budzi poważne obawy dotyczące zdrowia publicznego, w tym potencjalnie zwiększonej śmiertelności.
- PRAC odnotował ponadto, że obecne doświadczenie kliniczne wskazuje na trudność wyraźnego oddzielenia populacji pacjentów, w przypadku których w randomizowanych badaniach klinicznych wykazano poważny negatywny wpływ na stan zdrowia, od populacji leczonych zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami. Stan pacjentów leczonych zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami, może ulec krytycznemu pogorszeniu lub może się u nich rozwinąć posocznica w krótkim czasie po podaniu leku. Niemożliwe jest wskazanie takich pacjentów przed podaniem roztworu HES. Utrudnia to skuteczną minimalizację ryzyka u tych pacjentów.
- Ponadto PRAC rozważył różne środki mające na celu dalsze ograniczenie tego ryzyka, w tym zmiany treści informacji o produkcie, bezpośrednią komunikację z pracownikami służby zdrowia, materiały edukacyjne, ostrzeżenia na pierwotnych opakowaniach produktów, podpisywanych kart pobrania leku, kart recepty/list kontrolnych oraz systemu ograniczenia dostępu i dystrybucji do akredytowanych szpitali/lekarzy. Dostępne dowody wskazują jednak, że nieprzestrzeganie przepisów wynika nie tylko z braku znajomości ograniczeń przez osoby przepisujące leki, co oznacza, że dalsza komunikacja i edukacja prawdopodobnie nie będą wystarczająco skuteczne. Wprowadzenie kart pobrania leku/list kontrolnych byłoby również utrudnione w realizacji w stanach nagłych, a wdrożenie systemu dystrybucji ograniczonego do akredytowanych szpitali lub lekarzy byłoby trudne do zrealizowania i prawdopodobnie niewystarczająco skuteczne w różnych państwach członkowskich UE ze względu na specyfikę dystrybucji i stosowania roztworów HES do infuzji oraz pewne ograniczenia krajowe. PRAC stwierdził, że nie istnieją żadne dodatkowe środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka lub ich połączenia, które mogłyby wystarczająco zagwarantować bezpieczne i skuteczne stosowanie roztworów HES do infuzji.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE ryzyko związane ze stosowaniem roztworów HES jest większe niż korzyści, a zatem stosunek korzyści do ryzyka stosowania roztworów HES do infuzji nie jest już pozytywny.

W związku z tym Komitet ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych, o których mowa w Załączniku I.

Aby znieść to zawieszenie, posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu powinni przedstawić wiarygodne i przekonujące dowody pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w dobrze określonej populacji oraz zaproponować możliwe do realizacji i skuteczne środki służące odpowiedniemu

zminimalizowaniu ekspozycji na lek wśród pacjentów z grup zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnego uszczerbku na zdrowiu.

Zmienione stanowisko CMDh

Po przeprowadzeniu przeglądu zmienionego zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) CMDh nie zgodziła się z ogólnymi wnioskami i podstawami wydanego zalecenia przedstawionymi przez PRAC⁷.

Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CMDh wzięła pod uwagę zmienione zalecenie Komitetu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, który postuluje zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów do infuzji przyjęte na majowym posiedzeniu PRAC. CMDh uwzględniła również odpowiedzi na pytania Komisji Europejskiej oraz elementy zgromadzone przez PRAC, jak również informacje udzielone przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w trakcie ustnych wyjaśnień w dniach 28 maja 2018 r. i 25 czerwca 2018 r.

- ***Wpływ na praktykę kliniczną potencjalnego zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji***

Wykazano korzyści ze stosowania roztworów HES do infuzji w postaci większej wydajności objętościowej, a ponadto pewne dane wskazują na krótkotrwały wpływ roztworów HES na parametry hemodynamiczne, chociaż nie jest pewne, w jakim stopniu przekłada się to na wyniki o większym znaczeniu dla pacjentów.

Wykazano pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku planowych zabiegów operacyjnych i u pacjentów po urazach. W wyniku procedury odwoławczej z 2013 r. na posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie leków do obrotu nałożono obowiązek przeprowadzenia badań po wydaniu pozwolenia w tym sytuacjach klinicznych. Przeprowadzenie badań jest jednym z warunków uzyskania zgody na dopuszczenie roztworów HES do infuzji do obrotu. Badania te, jak również trwające dobrowolne badania kliniczne (np. badanie FLASH) pozwoliłyby na dokładniejsze określenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania leku w przypadku planowych zabiegów operacyjnych i u pacjentów po urazach. CMDh podkreśliła znaczenie jak najszybszego uzyskania miarodajnych wyników z tych badań. CMDh zwróciła uwagę na wnioski Komitetu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, z których wynika, że nie dostarczono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa, które zmieniłyby wnioski z poprzednich procedur odwoławczych dotyczące profilu bezpieczeństwa roztworów HES do infuzji.

Ponadto CMDh zauważyła, że w niektórych z wcześniej poddanych ocenie badań klinicznych parametry leczenia, takie jak moc i dawka leku lub długość leczenia, mogą różnić się od obecnej praktyki.

CMDh rozważyła również rozbieżności stanowisk towarzystw naukowych w krajach UE. Europejskie Towarzystwo Anestezjologii i niektóre krajowe towarzystwa naukowe stwierdziły, że roztwory HES do infuzji zajmują określone miejsce wśród metod leczenia wstrząsu hipowolemicznego u pacjentów, których nie udaje się ustabilizować przy użyciu wyłącznie krystaloidów. Z drugiej strony Skandynawskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii (SSAI) oraz pięć skandynawskich towarzystw naukowych poparło zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji.

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

Takie opinie często odzwierciedlały aktualną praktykę medyczną w danym kraju i debatę w środowisku medycznym.

CMDh potwierdziła, że jest świadoma złożoności postępowania z pacjentami z hipowolemią wywołaną ostrą utratą krwi oraz konieczności indywidualnej oceny takich pacjentów. Uwzględniono również to, że roztwory HES do infuzji są stosowane w stanach zagrażających życiu.

CMDh uwzględniła wszelkie nowe elementy dostępne od opublikowania poprzedniego stanowiska CMDh. W szczególności CMDh wzięła pod uwagę wyniki konsultacji z państwami członkowskimi, w których zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji miałyby wpływ na praktykę kliniczną w przypadkach, gdy stosowanie roztworów HES jest opisywane jako odpowiednia opcja leczenia.

CMDh odnotowała, że osiem państw członkowskich UE wyraziło obawę, że w przypadku zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji powstanie potrzeba medyczna. Mimo że pewne obawy były związane ze stosowaniem tych produktów w sytuacjach klinicznych nieuwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, CMDh odnotowała obawy dotyczące potrzeby medycznej związanej z zatwierdzonymi zastosowaniami, którą w związku z tym należy uwzględnić, nawet jeżeli takie przypadki są rzadkie.

- ***Propozycje dodatkowych środków dotyczących zminimalizowania ryzyka oraz działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii***

CMDh omówiła kwestię skuteczności i możliwości wdrożenia środków mających na celu zmniejszenie ryzyka związanego ze stosowaniem roztworów HES do infuzji, w tym w szczególności ryzyka zwiększonej śmiertelności i niewydolności nerek u pacjentów w stanie krytycznym i pacjentów z posocznicą, biorąc pod uwagę nowe elementy przedstawione przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie tych produktów do obrotu i państwa członkowskie. W szczególności CMDh uwzględniła dodatkowe informacje od posiadaczy pozwoleń dotyczące proponowanego programu kontrolowanego dostępu.

CMDh jest zdania, że proponowane dodatkowe środki opisane poniżej byłyby możliwe do realizacji i skuteczne, umożliwiając wystarczającą minimalizację ryzyka poprzez zwiększenie świadomości pracowników ochrony zdrowia, a także zapewnienie ograniczenia dostępności roztworów HES do infuzji do grupy pracowników ochrony zdrowia, którzy przeszli odpowiednie szkolenie.

1. Zmiany, które należy uwzględnić w informacjach o produkcie

Wyniki badań nad stosowaniem leku pokazały, że około 9% pacjentów, którym podano roztwory HES do infuzji było w stanie krytycznym, około 5-8% pacjentów miało upośledzoną czynność nerek, a około 3-4% pacjentów miało posocznicę. Proponuje się dodanie w nowych ostrzeżeniach sformułowania „upośledzenie czynności nerek” oprócz „posocznica” i „pacjenci w stanie krytycznym”, by jeszcze bardziej wyróżnić tę szczególną grupę pacjentów w stanie krytycznym.

(1) Dodanie następującego ostrzeżenia na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym i opakowaniu bezpośrednim: „Nie stosować u pacjentów z posocznicą, upośledzeniem czynności nerek lub w stanie krytycznym. Zob. wszystkie przeciwwskazania w ChPL.”

CMDh przyznała, że osoby przepisujące leki często nie podają roztworów HES i w związku z tym nie widziałyby tych ostrzeżeń. Ten środek należy jednak postrzegać jako element pełnego programu środków mających na celu minimalizację ryzyka. Stąd

- Środek ten będzie miał charakter przypomnienia podczas podawania leku, co ma znaczenie w stanach nagłych. Będzie on uzupełniał inne środki, takie jak szkolenia dla pracowników służby zdrowia.
- Umożliwi on dotarcie do osób odpowiedzialnych za podawanie tych produktów leczniczych. Osoby te odgrywają ważną rolę w zapewnianiu przestrzegania zasad odpowiedniego stosowania roztworów HES do infuzji.
- Ciągła obecność tego ostrzeżenia na opakowaniu przyczyni się również do zwiększenia świadomości pracowników służby zdrowia w dłuższym okresie.
- Odniesienie do pkt. 4.3 ChPL pozwoli uniknąć osłabienia znaczenia innych przeciwwskazań, zapewniając ich dalsze przestrzeganie.

Pod względem czytelności ostrzeżenie powinno być mocno wyróżnione (np. napisane dużymi literami, wytłuszczonym drukiem lub innym kolorem). Ostrzeżenie i szczegóły jego formy wizualnej powinny być przedmiotem badania z udziałem użytkowników zgodnie z „Wytycznymi w sprawie czytelności oznakowania i ulotki dołączonej do opakowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi”. Wyniki badania należy przedłożyć w ciągu 1 miesiąca od daty wydania decyzji Komisji.

(2) Dodanie wyraźnego ostrzeżenia na górze charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania.

W celu zwrócenia uwagi odbiorców informacji o produkcie na wyżej opisane sytuacje kliniczne w górnej części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania należy umieścić ostrzeżenie o niestosowaniu roztworów HES do infuzji u pacjentów z posocznicą, upośledzeniem czynności nerek i pacjentów w stanie krytycznym.

2. Program kontrolowanego dostępu

Celem takiego programu jest ograniczenie zakresu dostaw roztworów HES do infuzji jedynie do szpitali i ośrodków, w których pracownicy służby zdrowia, którzy prawdopodobnie będą przepisywać lub podawać te leki (dalej „zainteresowani pracownicy”), zostali przeszkoleni w zakresie właściwego stosowania roztworów HES do infuzji niezależnie od tego, na jakim oddziale (jakich oddziałach) pracują.

CMDh zwróciła uwagę na zastrzeżenia zgłoszone przez PRAC w sprawie niektórych modeli programów kontrolowanego dostępu do roztworów HES do infuzji, w szczególności dotyczące możliwości ich wdrożenia z uwagi na trudności w określeniu zainteresowanych lekarzy przepisujących/oddziałów/szpitali oraz ich skuteczności.

Za pośrednictwem przedstawicieli właściwych organów krajowych na forum CMDh kontynuowano dyskusję na temat krajowej specyfiki systemów opieki zdrowotnej. CMDh jest zdania, że wdrożenie proponowanego programu kontrolowanego dostępu prawdopodobnie okaże się możliwe z następujących powodów:

- O ile grupa pacjentów kwalifikujących się do leczenia przy użyciu roztworów HES do infuzji nie może być ograniczona do konkretnych szpitali czy oddziałów szpitalnych, możliwe jest określenie w danym szpitalu/ośrodku zainteresowanych pracowników, którzy prawdopodobnie będą odpowiedzialni za przepisywanie/podawanie roztworów HES do infuzji.
- Stany nagłe, w których wykorzystywane są te produkty, nie utrudniają realizacji programu kontrolowanego dostępu opartego na odpowiednich szkoleniach dla zainteresowanych

pracowników, ponieważ odpowiedni program edukacyjny może być zorganizowany i przeprowadzony z dużym wyprzedzeniem w stosunku do czasu wykorzystania tych produktów.

- Choć CMDh dostrzega trudności związane ze szkoleniem ciągłym, odpowiedzią na zgłaszane zastrzeżenia będzie centralizacja organizacji takich szkoleń i ich monitorowanie przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W związku z tym CMDh jest zdania, że każdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien być odpowiedzialny za wykonanie i nadzór nad programem kontrolowanego dostępu w następujący sposób:

- Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien opracować materiały szkoleniowe dla zainteresowanych pracowników, którzy prawdopodobnie będą odpowiedzialni za przepisywanie/podawanie roztworów HES do infuzji, oraz uzgodnić szczegóły treści i formatu tych materiałów z odpowiednimi właściwymi organami krajowymi.
- Na podstawie ustaleń z właściwymi organami krajowymi posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić szkolenia dotyczące właściwego stosowania roztworów HES do infuzji wśród zainteresowanych pracowników. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien ponadto zapewnić dostarczenie zainteresowanym pracownikom:
 - Charakterystyki Produktu Leczniczego,
 - Materiałów szkoleniowych.
- Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien zarządzać akredytacją szpitali/ośrodków, zapewniając odpowiednie przeszkolenie wszystkich zainteresowanych pracowników, którzy mają przepisywać/podawać roztwory HES do infuzji. Podejmowane działania obejmują rejestrację przebiegu szkoleń i akredytacji.
- Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien zapewnić ograniczenie zakresu dostaw roztworów HES do infuzji wyłącznie do akredytowanych szpitali/ośrodków.

Powyższe materiały szkoleniowe powinny uwzględniać następujące podstawowe elementy:

- ryzyko związane ze stosowaniem roztworów HES do infuzji poza wskazaniami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu,
- przypomnienie dotyczące wskazania, dawki, okresu leczenia i przeciwwskazań oraz konieczności przestrzegania informacji o produkcie,
- nowe dodatkowe środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka,
- wyniki badań nad stosowaniem leku.

Materiały szkoleniowe powinny być oparte na interaktywnych narzędziach edukacyjnych, co zapewni aktywne zaangażowanie pracowników służby zdrowia.

Materiały szkoleniowe powinny być przekazane wszystkim zainteresowanym pracownikom, którzy mają przepisywać/podawać roztwory HES do wlewów (np. anestezjologom, lekarzom intensywnej opieki medycznej, pielęgniarkom...).

W celu optymalizacji procesu uczenia się pracowników służby zdrowia i przestrzegania przez nich odpowiednich warunków stosowania roztworów HES do infuzji w opracowywanie i dystrybucję takich materiałów szkoleniowych należy zaangażować towarzystwa naukowe.

Ostateczny kształt materiałów szkoleniowych, w tym nośniki informacji i sposoby dystrybucji, powinien zostać uzgodniony z właściwymi organami krajowymi.

Ponadto CMDh zachęca do włączania takich działań szkoleniowych do programów ciągłego kształcenia medycznego na poziomie krajowym.

W związku z powyższym i biorąc także pod uwagę zastrzeżenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dotyczące oczekiwanej skuteczności tego środka, w szczególności z uwagi na nieprzestrzeganie ograniczeń przez lekarzy przepisujących lek nie tylko ze względu na brak świadomości, CMDh uznała, że:

- Założenie, że nieprzestrzeganie ograniczeń wynika nie tylko z braku znajomości, nie jest poparte wystarczającymi dowodami i może nie być reprezentatywne dla znacznej części osób przepisujących leki.
- Przedstawiony program kontrolowanego dostępu jest kluczowym środkiem służącym zapewnieniu przestrzegania przez pracowników służby zdrowia warunków pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu poprzez zwiększenie zarówno świadomości zainteresowanych pracowników w zakresie ryzyka związanego ze stosowaniem roztworów HES do infuzji, jak i zagwarantowanie, że zanim będą oni mogli stosować roztwory HES do infuzji, zostaną odpowiednio przeszkoleni. Oczekuje się, że zaangażowanie towarzystw naukowych będzie odgrywać ważną rolę w przekazywaniu informacji ze szkoleń. Skuteczność tego środka należy rozpatrywać w powiązaniu z innymi środkami.
- Środek ten zapewni długoterminową skuteczność poprzez przypomnienia wysyłane do przeszkolonych pracowników służby zdrowia i szkolenie kolejnych pracowników. Częstotliwość szkoleń/przypomnień powinna zostać omówiona na poziomie krajowym przy uwzględnieniu specyfiki każdego krajowego systemu opieki zdrowotnej.
- Ze względu na powagę zagrożeń związanych ze stosowaniem roztworów HES do infuzji niezgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu CMDh uznała ten środek za proporcjonalny.

Podsumowując, CMDh jest zdania, że program kontrolowanego dostępu jest możliwy do realizacji i prawdopodobnie skutecznie zminimalizuje istniejące ryzyko w połączeniu z innymi środkami mającymi na celu zminimalizowanie ryzyka.

Taki program kontrolowanego dostępu należy opisać w planie zarządzania ryzykiem, który należy przedłożyć właściwym organom krajowym do oceny w terminie 3 miesięcy od decyzji Komisji.

Szczegóły programu kontrolowanego dostępu, zasady jego realizacji oraz ostateczny kształt materiałów szkoleniowych, w tym nośniki informacji i sposoby dystrybucji, powinny zostać uzgodnione z właściwymi organami krajowymi.

Po rozważeniu specyfiki systemów krajowych i potrzeby osiągnięcia porozumienia z właściwymi organami krajowymi w sprawie szczegółów wdrażania programu kontrolowanego dostępu oraz czasu koniecznego na ukończenie odpowiedniego szkolenia przez wszystkich pracowników służby zdrowia mających stosować produkty zawierające HES i akredytacji szpitali/ośrodków, CMDh zwróciła się z wnioskiem o skuteczne wdrożenie programu kontrolowanego dostępu w okresie do 9 miesięcy po wydaniu decyzji przez Komisję.

3. Środki przekazywania informacji

Uznając potrzebę zwiększenia zgodności ze wskazaniem i przeciwwskazaniami, CMDh jest zdania, że skutecznym środkiem pozwalającym osiągnąć ten cel byłaby ukierunkowana komunikacja za pośrednictwem bezpośrednich komunikatów skierowanych do pracowników służby zdrowia.

Istotnie, CMDh zwróciła uwagę na wyniki badań nad stosowaniem leku świadczące o przestrzeganiu niektórych kluczowych ograniczeń stosowania zaleconych po wydaniu opinii z 2013 r. (tj. dotyczących maksymalnej dawki dobowej i czasu trwania leczenia). W większości państw członkowskich UE odnotowano również znaczny spadek wykorzystania roztworów HES do infuzji. Sugeruje to, że poprzednie środki przekazywania informacji, choć niewystarczające do zapewnienia przestrzegania zaleceń w pełni, wykazały pewną skuteczność. Uznaje się zatem, że bezpośrednie komunikaty dla pracowników służby zdrowia zawierające bardziej ukierunkowane sformułowania oraz zaangażowanie do ich przekazywania stowarzyszeń naukowych prawdopodobnie zwiększą skuteczność tego środka.

Ponadto CMDh odnotowała obawy Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, że nieprzestrzeganie przepisów wynika nie tylko z braku świadomości osób przepisujących leki na temat ograniczeń stosowania roztworów HES do infuzji. CMDh uznała jednak, że założenie to nie jest poparte wystarczającymi dowodami i może nie być reprezentatywne dla znacznej części osób przepisujących leki, i że towarzystwa naukowe tak czy inaczej odegrają ważną rolę w przekazywaniu bezpośrednich komunikatów dla pracowników służby zdrowia.

W związku z tym CMDh przyjęła treść bezpośredniego komunikatu mającego na celu poinformowanie pracowników ochrony zdrowia o wynikach badań nad stosowaniem leku, warunkach pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu oraz zagrożeniach związanych ze stosowaniem roztworów HES do wlewów niezgodnie z treścią pozwolenia, a także nowych dodatkowych środkach mających na celu zminimalizowanie ryzyka. CMDh uzgodniła również plan dotyczący rozpowszechniania tego komunikatu.

Podsumowując, CMDh uznała, że opisana powyżej minimalizacja ryzyka będzie możliwa do realizacji i skuteczna, i wywoła efekt synergiczny, ponieważ umożliwi dotarcie do konkretnych pracowników ochrony zdrowia na poszczególnych etapach przepisywania i podawania roztworów HES do infuzji.

4. Badania nad stosowaniem leku (DUS)

CMDh jest ponadto zdania, że posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (MAH) powinni przeprowadzić badania nad stosowaniem leku (DUS) w celu oceny skuteczności zalecanych nowych środków. Przeprowadzenie takich badań będzie warunkiem wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji.

Protokół badania nad stosowaniem leku, który przedstawią posiadacze pozwoleń, powinien zawierać jasno sformułowane cele, koncentrując się na decyzjach o przepisaniu leków, w tym zwłaszcza na przestrzeganiu wskazań i przeciwwskazań. Protokoły powinny obejmować reprezentatywną próbę państw członkowskich UE. Powinny one również umożliwiać odpowiedni opis krajowych kontekstów w celu zagwarantowania odpowiedniej analizy i ekstrapolacji wyników oraz uzasadnienia ewentualnych korekt (tj. skutecznego/nieskutecznego przekazywania informacji dotyczących bezpieczeństwa, przestrzegania programu kontroli dostępu, informacji zwrotnych od lekarzy przepisujących itp.). Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien uwzględnić w protokole doświadczenie zdobyte podczas wcześniej przeprowadzonych badań nad stosowaniem leku. Protokół powinien również obejmować miarę odzwierciedlającą główne oceniane parametry przed rozpoczęciem interwencji. Główne oceniane parametry powinny być wspólne dla wszystkich badanych państw członkowskich UE.

Protokół badania nad stosowaniem leku powinien zostać przedłożony do oceny PRAC w terminie 3 miesięcy od daty wydania decyzji przez Komisję.

Postęp realizacji badania nad stosowaniem leku należy opisać w oczekiwanym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR). Końcowe sprawozdanie z badania nad stosowaniem leku należy przedłożyć w ciągu 24 miesięcy od decyzji Komisji.

Podstawy rozbieżności z zaleceniami Komitetu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Zważywszy, że

- CMDh rozważyła zmienione zalecenie PRAC oraz wszystkie nowe elementy przedstawione przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i państwa członkowskie dotyczące powstania potencjalnej potrzeby medycznej oraz możliwości wdrożenia i prawdopodobnej skuteczności dodatkowych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka, dostępne od czasu poprzedniego stanowiska CMDh przyjętego w styczniu 2018 r.
- W szczególności CMDh zwróciła uwagę na wyniki konsultacji z państwami członkowskimi, w których zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji miałyby wpływ na praktykę kliniczną i zgłaszane przez państwa członkowskie UE obawy dotyczące powstania potencjalnej potrzeby medycznej.
- Za pośrednictwem przedstawicieli państw członkowskich CMDh rozważyła również możliwości realizacji na poziomie krajowym niektórych dodatkowych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka, w odniesieniu do których PRAC zgłosił zastrzeżenia dotyczące ich możliwości realizacji. Z uwagi na fakt, że CMDh posiada informacje o krajowych systemach opieki zdrowotnej, uzgodniono, że możliwe do realizacji i skuteczne są następujące dodatkowe środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka związanego ze stosowaniem roztworów HES do infuzji w populacjach, w których ich stosowanie nie jest wskazane: dodanie wyróżnionego ostrzeżenia w tekście ChPL, ulotce dołączanej do opakowania oraz na opakowaniu podstawowym i wtórnym, rozpowszechnienie ukierunkowanego bezpośredniego komunikatu dla pracowników służby zdrowia oraz wdrożenie programu kontrolowanego dostępu.
- CMDh uznała również, że skuteczność tych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka należy oceniać poprzez przeprowadzenie badania nad stosowaniem leku.

W związku z tym CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka roztworów HES do infuzji pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w informacjach o produkcie i warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponadto CMDh stwierdziła, że nie należy zmieniać obecnego rocznego cyklu publikacji okresowych raportów o bezpieczeństwie, który umożliwi okresowy przegląd stosunku korzyści do ryzyka dla tych produktów oraz znaczenia ewentualnych nowo pozyskanych danych.

W związku z tym CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów HES do infuzji.