

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och CMD(h):s utförliga förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna från PRAC:s rekommendation**

## Vetenskapliga slutsatser

Efter en granskning av risken för njurskada och mortalitet i samband med hydroxietylstärkelse (HES) infusionsvätskor, lösning vid administrering till patienter med sepsis eller svår sjukdom 2013, rekommenderade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) åtgärder för riskminimering såsom restriktioner av användningen av dessa läkemedel. PRAC rekommenderade även en studie av läkemedelsanvändning för att utvärdera effektiviteten av dessa åtgärder för riskminimering.

Resultaten från två studier av läkemedelsanvändning, som inlämnades 2017 av de berörda innehavarna av godkännande för försäljning, visade att de rekommenderade restriktionerna av användningen inte har följts i tillräcklig grad.

Den 17 oktober 2017 inledde Sverige ett brådskande unionsförfarande i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG och uppmanade PRAC att bedöma hur den ovanstående bristande efterlevnaden av produktinformationen påverkar nytta-riskförhållandet för hydroxietylstärkelse (HES), infusionsvätskor, lösning, samt att utfärda en rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning för dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 11 januari 2018, vilken sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

## Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Hydroxietylstärkelse (HES), infusionsvätskor, lösning innehåller stärkelse med olika molekylvikter (främst 130kD; 200kD) och substitutionskvot (antalet hydroxietylgrupper per glukosmolekyl). HES infusionsvätskor, lösning är godkända över hela världen för behandling av hypovolemi i förbindelse med olika tillstånd.

Under 2012 och 2013 granskade PRAC nyttan och riskerna med HES infusionsvätskor, lösning vid behandling och profylax av hypovolemi, inom hänskjutningsförfaranden enligt artikel 31<sup>1</sup> och 107i<sup>2</sup>. Granskningarna inleddes till följd av resultaten av stora randomiserade kliniska studier<sup>3,4,5</sup> som visade på en ökad mortalitetsrisk hos patienter med sepsis och en ökad risk för njurskada som kräver dialys hos svårt sjuka patienter efter behandling med HES infusionsvätskor, lösning.

Som en följd av granskningarna rekommenderade PRAC att användning av HES infusionsvätskor, lösning bör begränsas till behandling av hypovolemi på grund av akut blodförlust när kristalloider ensamt inte anses tillräckligt. PRAC kontraindicerade även användningen av HES infusionsvätskor, lösning till patienter som har sepsis eller är svårt sjuka. Vidare begärde PRAC, som villkor för godkännandena för försäljning av dessa läkemedel, att ytterligare studier utförs om användningen av dessa läkemedel under elektiv kirurgi och hos traumapatienter. PRAC begärde dessutom att läkemedelsanvändningen ska undersökas så att man kan utvärdera effektiviteten av åtgärderna för riskminimering. Fokus för studierna av läkemedelsanvändning (DUS-studier, "drug utilisation studies") har varit att utvärdera efterlevnaden av användningsrestriktionerna, i enlighet med

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_solutions/human\\_referral\\_prac\\_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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

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

produktinformationen, vad gäller indikationen, doseringen och kontraindikationen för HES infusionsvätskor, lösning.

Den 5 juli 2017 och den 9 oktober 2017 offentliggjordes resultaten från två DUS-studier om effektiviteten av de genomförda åtgärderna för riskminimering. I dessa ingick uppgifter om läkemedelsanvändning från elva av EU:s medlemsstater. Dessa uppgifter väcker allvarliga farhågor eftersom de visade att HES infusionsvätska, lösning används till patientpopulationer som är kontraindicerade, t.ex. patienter som är svårt sjuka eller har sepsis<sup>3,4,5</sup>. Mot bakgrund av den väl fastställda risken för allvarlig skada när HES infusionsvätska, lösning ges till patienter med svår sjukdom, inräknat sepsis, tillsammans med dessa nya tillgängliga uppgifter, inledde Sverige den 17 oktober 2017 ett brådskande unionsförfarande i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG. Den allvarliga inverkan på folkhälsan medförde att Sverige övervägde att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning av de ovanstående läkemedlen och därför begärde en brådskande granskning av ärendet på EU-nivå. Sverige bad PRAC bedöma de ovanstående farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för HES infusionsvätskor, lösning och utfärda en rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning för dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

I sin bedömning beaktade PRAC de samlade beläggen, inräknat alla nya tillgängliga uppgifter sedan de tidigare hänskjutningsförfarandena, bland annat resultaten från DUS-studier, kliniska studier, metaanalyser av kliniska studier, erfarenhet efter godkännande för försäljning, Eudravigilance-data, litteraturgranskning, svar som innehavarna av godkännande för försäljning har lämnat skriftligen och vid muntliga förklaringar, uppgifter som lämnats av berörda parter samt experters synpunkter under ett ad hoc-expertmöte. Därvid beaktades även karakteriseringen av nytta och risker i de tidigare hänskjutningsförfarandena.

PRAC tog också hänsyn till synpunkterna från enskilda PRAC-deltagare om nytta-riskförhållandet för HES infusionsvätskor, lösning, liksom om användningen av dessa läkemedel på nationell nivå. Dessa synpunkter bygger på PRAC-deltagarnas rutinmässiga granskningsförfaranden och förberedelser. Tillsammans med alla avgörande uppgifter och information av avgörande betydelse för att fullt förstå dessa synpunkter, har dessa synpunkter antingen delats med alla berörda parter eller på annat sätt gjorts tillgängliga under förfarandets gång.

Vad gäller effekten fann PRAC att det saknas ny signifikant information om den godkända indikationen. Totalt sett baseras beläggen för denna indikation på studier med begränsad urvalsstorlek och uppföljningstid. Det noteras även att nytta visserligen har påvisats i form av en mängdsparande effekt och att det finns ett visst stöd för kortvariga hemodynamiska effekter, men det förblir oklart i vilken utsträckning detta kan översättas till mer patientrelevanta resultat. Nyttan förblir därför måttlig vid de godkända indikationerna.

Vad gäller säkerhetsuppgifterna för dessa läkemedel granskade PRAC alla tillgängliga belägg sedan det senaste hänskjutningsförfarandet och fann att de tidigare slutsatserna att HES infusionsvätskor, lösning förknippas med en ökad risk för mortalitet och njursvikt hos patienter med sepsis eller allvarlig sjukdom är bekräftade, samt att den tillgängliga informationen, inräknat senare inlämnade kliniska uppgifter, inte ändrar den fastställda risken i dessa patientpopulationer.

Behandling av hypovolemi ska ersätta förlorad blodvolym för att återställa perfusion och syresättning av vävnader, vilket slutligen ska förhindra njurskada och dödsfall. Det finns ett direkt samband mellan graden av hypovolemi och risken för njurskada och dödsfall. En mer uttalad hypovolemi kräver en större mängd (dos) av HES infusionsvätskor, lösning och är även förknippad med en större risk för njurskada och dödsfall. Ett direkt samband förväntas därför mellan indikationen för behandling med HES infusionsvätskor, lösning, den nödvändiga dosen av HES infusionsvätskor, lösning, och med risken för njurskada och dödsfall. Det bör även noteras att den slutgiltigt förväntade nyttan av HES

infusionsvätskor, lösning (och behandling av hypovolemi i allmänhet) är en sänkning av mortaliteten och en lägre incidens av njursvikt. De främsta farhågorna för säkerheten i detta hänskjutningsförfarande gäller en ökad mortalitet och högre incidens av njursvikt, vilket är motsatsen till den förväntade nyttan.

Bland andra data om säkerheten granskade PRAC resultaten från två separata DUS-studier som utförts för att bedöma effektiviteten av de åtgärder för riskminimering som infördes efter 2013 års hänskjutningsförfarande. Trots en potentiell begränsning till följd av en möjlig felklassificering fann PRAC att dessa studier är representativa för den kliniska användningen inom EU och att de centrala resultaten är tillförlitliga. Resultaten visar att de införda restriktionerna av användningen inte har följts i tillräcklig grad. Totalt sett rapporterades att bristande efterlevnad av den reviderade produktinformationen var hög, och PRAC hyste särskilt farhågor om att cirka 9 procent av de patienter som exponerats för HES infusionsvätskor, lösning var svårt sjuka, cirka 5–8 procent av patienterna hade nedsatt njurfunktion och cirka 3–4 procent av patienterna hade sepsis.

Med tanke på den totala exponeringen för HES infusionsvätskor, lösning i EU, som uppskattas till omkring 1,5–2 miljoner patienter per år sedan 2014, och den rapporterade omfattningen av användningen hos patienter med sepsis från de två DUS-studierna, väcker den uppskattade nivån av fortsatt användning i populationer där allvarlig skada har påvisats väsentliga farhågor om folkhälsan, däribland en potentiellt ökad mortalitet.

PRAC övervägde andra ytterligare åtgärder för riskminimering för att minimera denna exponering i tillräcklig grad, bland annat ändringar av produktinformationen, direktadresserade informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal, utbildningsmaterial, varningar på läkemedlens primärförpackning, signering för läkemedelsformulär och receptblad/checklistor. De tillgängliga beläggen visar dock att bristande efterlevnad inte bara är en följd av att förskrivare inte känner till restriktionerna utan i vissa fall också beror på ett medvetet val, varför ytterligare kommunikation och utbildning troligen inte skulle vara tillräckligt effektivt för att hantera de identifierade riskerna.

Läkemedelsformuläret/checklistorna skulle även vara svåra att använda i en akutsituation. Förslagen att ändra indikationerna och kontraindikationerna ansågs inte tillräckliga för att ha en betydande effekt på förskrivarnas beteende. PRAC noterade även att den aktuella kliniska erfarenheten visar att det är svårt att klart separera patientpopulationer där randomiserade kliniska prövningar har visat på allvarlig skada från målpopulationerna för den godkända indikationen. Patienter vid den godkända indikationen kan bli svårt sjuka eller lida av sepsis kort tid efter att de har fått HES infusionsvätskor, lösning, och dessa patienter kan inte identifieras ur ett framtidsperspektiv. Detta komplicerar en effektiv riskminimering för dessa patienter.

PRAC fann att inga ytterligare åtgärder för riskminimering för att säkerställa en säker och effektiv användning av HES infusionsvätskor, lösning skulle vara effektiva eller genomförbara inom en rimlig tidsram, där ett stort antal högriskpatienter skulle fortsätta att exponeras.

PRAC rådgjorde även med en ad hoc-expertgrupp och beaktade noga de synpunkter som uttrycktes under mötet den 18 december 2017. PRAC beaktade i vederbörlig ordning synpunkten att HES används i klinisk praxis, vilken framfördes av de flesta experterna vid mötet. PRAC noterade även synpunkterna från en expert avseende delad klinisk erfarenhet av hanteringen av fall i en medlemsstat i EU där HES infusionsvätskor, lösning endast används i liten utsträckning och där inget vårdbehov tas upp.

Detta speglar en långvarig oenighet mellan hälso- och sjukvårdspersonal och de olika svar som mottagits från berörda parter i den aktuella granskningen.

Med hänsyn till experternas skilda uppfattningar om vissa viktiga frågor, PRAC-deltagarnas inställning till den nationella situationen av dessa läkemedels kliniska användning samt de berörda parternas

lämnade uppgifter, fann PRAC att den kliniska användbarheten av dessa läkemedel inte är större än risken för mortalitet och njursvikt för den andel av patienterna med svår sjukdom eller sepsis som fortsätter att exponeras för HES infusionsvätskor, lösning.

Med tanke på säkerhetsfrågornas svårighetsgrad och att andelen patienter som utsätts för dessa risker i brist på effektiva åtgärder för riskminimering kan få betydande följder för folkhälsan, däribland en potentiellt ökad mortalitet, fann PRAC att nytta-riskförhållandet för hydroxietylsterkelse, infusionsvätskor, lösning inte längre är gynnsamt och rekommenderade tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning.

PRAC noterade att de kliniska studier som infördes efter de tidigare hänskjutningsförfarandena (TETHYS och PHOENICS) för att känneteckna effekt och säkerhet vid trauma och elektiv kirurgi, som för närvarande är den målpopulation som läkemedlet är indicerat för, ännu pågår.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation<sup>6</sup> instämde CMD(h) med majoritet den 24 januari 2018 i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation. Yttrandet överlämnades därefter till Europeiska kommissionen, medlemsstaterna, Island och Norge och till innehavarna av godkännande för försäljning av de ovanstående läkemedlen, tillsammans med dess bilagor och tillägg.

### **Revidering av PRAC:s rekommendation**

Vid ett möte med ständiga kommittén för humanläkemedel under beslutsprocessen tog vissa av EU:s medlemsstater upp nya tekniska frågor som de ansåg inte hade behandlats tillräckligt i PRAC:s rekommendation och CMD(h):s yttrande. PRAC:s rekommendation och CMD(h):s yttrande återsändes därför till myndigheten av Europeiska kommissionen för närmare beaktande av ett möjligt uppfyllt vårdbehov till följd av det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning av läkemedlen som berörs av hänskjutningsförfarandet, liksom genomförbarheten och den sannolika effektiviteten av ytterligare åtgärder för riskminimering.

PRAC diskuterade dessa två punkter vid sitt möte i maj, och beaktade information som lämnats av medlemsstaterna.

PRAC har övervägt alla omständigheter som uttryckts i förhållande till påverkan av ett tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning på ett potentiellt uppfyllt vårdbehov på nationell nivå, inräknat kommentarer som innehavarna av godkännande för försäljning har lämnat skriftligen och vid muntliga förklaringar, svar från medlemsstaterna och andra berörda parter synpunkter.

Vad gäller påverkan av ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning angav femton medlemsstater i EU och Norge att inget uppfyllt vårdbehov förväntas vid ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning.

PRAC beaktade noga all inlämnad information vad gäller ett potentiellt uppfyllt vårdbehov på nationell nivå om godkännandena för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning tillfälligt upphävs. Åtta medlemsstater i EU angav att ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning skulle påverka den nationella kliniska praxisen eftersom HES infusionsvätskor, lösning för närvarande uppfyller ett vårdbehov inom deras territorium. PRAC fann att potentialen för ett uppfyllt vårdbehov inte har fastställts trots argumenten från vissa medlemsstater. De flesta av argumenten gäller användningen av HES infusionsvätskor, lösning utanför villkoren för

---

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

godkännandet för försäljning eller hävdad nytta som inte är kliniskt signifikant eller understöds av robusta data.

PRAC fann att den hävdade kliniska användbarheten av dessa läkemedel inte är större än risken för mortalitet och njursvikt för den andel av patienterna med svår sjukdom eller sepsis som fortsätter att exponeras för HES infusionsvätskor, lösning.

PRAC har även övervägt genomförbarheten och den sannolika effekten av åtgärderna för riskminimering.

PRAC övervägde ytterligare åtgärder för riskminimering som potentiellt skulle kunna minimera denna exponering, såsom begränsad tillgång/distribution till sjukhus och läkare, ändringar av produktinformationen, direktadresserade informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal, utbildningsmaterial för distribution i samarbete med vissa vetenskapliga sammanslutningar, varning på läkemedlens primärförpackning, läkemedelsformulär och uppföljande frågeformulär. De tillgängliga beleggen visar dock att bristande efterlevnad inte bara är en följd av att förskrivare inte känner till restriktionerna utan också beror på ett medvetet val, varför ytterligare kommunikation och utbildning troligen inte skulle räcka för att hantera de identifierade riskerna effektivt. Ett begränsat distributionssystem till ackrediterade sjukhus eller läkare skulle leda till allvarliga farhågor om dess genomförbarhet och troligen inte vara effektivt med tanke på den särskilda typen av distribution och användning vad gäller HES infusionsvätskor, lösning. Ett läkemedelsformulär som skulle fyllas i före administreringen skulle även vara svårt att använda i en akutsituation. Ett uppföljande frågeformulär som skulle fyllas i efter administreringen skulle inte effektivt minimera risken. Förslagen att ändra indikationerna och kontraindikationerna ansågs inte tillräckliga för att ha en betydande effekt på förskrivarnas beteende och fick inte stöd av lämpliga vetenskapliga belegg.

Sammanfattningsvis har inga åtgärder för riskminimering eller kombination av åtgärder identifierats som skulle vara tillräckligt effektiva eller genomförbara inom en rimlig tidsram, när ett stort antal patienter som löper stor risk för allvarlig skada skulle fortsätta att exponeras.

Mot bakgrund av ovanstående information bekräftade PRAC sina tidigare vetenskapliga slutsatser vid sitt plenarmöte i maj 2018 att nytta-riskförhållandet för HES infusionsvätskor, lösning är negativt, och rekommenderade att godkännandet för försäljning av dessa läkemedel tillfälligt upphävs.

## **Reviderade skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är som följer:

- PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, har beaktat förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för hydroxietylsterkelse (HES), infusionsvätska, lösning (se bilaga I).
- PRAC har granskat alla nya tillgängliga uppgifter, inräknat resultaten från studier av läkemedelsanvändning (DUS-studier), kliniska studier, metaanalyser av kliniska studier, erfarenhet efter godkännande för försäljning, Eudravigilance-data, litteraturgranskning, svar som innehavarna av godkännande för försäljning har lämnat skriftligen och vid muntliga förklaringar, uppgifter som lämnats av berörda parter samt experters synpunkter under ett ad hoc-expertmöte. PRAC granskade även svaren från medlemsstaterna vad gäller det potentiella ouppfyllda vårdbehovet och förslag till ytterligare åtgärder för riskminimering.
- Vad gäller effekten fann PRAC att det saknas ny signifikant information om den godkända indikationen. Totalt sett baseras beleggen för denna indikation på studier med begränsad

urvalsstorlek och uppföljningstid. Det noteras även att nyttan visserligen har påvisats i form av en mängdsparande effekt och att det finns ett visst stöd för kortvariga hemodynamiska effekter, men det förblir oklart i vilken utsträckning detta kan översättas till mer patientrelevanta resultat. Nyttan förblir därför måttlig vid de godkända indikationerna.

- Vad gäller de två separata DUS-studierna som utfördes för att bedöma effektiviteten av de åtgärder för riskminimering som infördes efter 2013 års hänskjutningsförfarande, fann PRAC att dessa studier är representativa för den kliniska användningen inom EU, trots begränsningar på grund av en möjlig felklassificering, och att de centrala resultaten är tillförlitliga. Resultaten visar att de införda restriktionerna av användningen inte har följts. Totalt sett rapporterades att bristande efterlevnad av den reviderade produktinformationen var hög, och PRAC hyste särskilt farhågor om att cirka 9 procent av de patienter som exponerats för HES infusionsvätskor, lösning var svårt sjuka, cirka 5–8 procent av patienterna hade nedsatt njurfunktion och cirka 3–4 procent av patienterna hade sepsis.
- PRAC:s slutsatser av tidigare granskningar enligt artikel 31 och artikel 107i i direktiv 2001/83/EG var att HES infusionsvätskor, lösning är förknippade med en ökad risk för mortalitet och njursvikt hos patienter med sepsis eller svår sjukdom. PRAC bekräftade att den tillgängliga informationen, inräknat senare inlämnade kliniska uppgifter, inte ändrar den fastställda risken för ökad mortalitet och njursvikt i samband med användningen av HES infusionsvätskor, lösning till dessa patienter. De nya uppgifterna ändrar inte slutsatserna av det tidigare hänskjutningsförfarandet från 2013 att nyttan med HES infusionsvätskor, lösning inte är större än den allvarliga risken för patienter med sepsis eller svår sjukdom.
- PRAC noterade även den totala exponeringen för HES infusionsvätskor, lösning i EU, som uppskattas ligga på omkring 1,5–2 miljoner patienter per år sedan 2014. Mot bakgrund av denna exponering och resultaten från de två DUS-studierna fann PRAC att den uppskattade nivån av fortsatt användning i populationer där allvarlig skada har påvisats väcker väsentliga farhågor om folkhälsan, inräknat en potentiellt ökad mortalitet.
- PRAC fann vidare att den aktuella kliniska erfarenheten visar att det är svårt att klart separera patientpopulationer där randomiserade kliniska prövningar har visat på allvarlig skada från målpopulationerna för den godkända indikationen. Patienter vid den godkända indikationen kan bli svårt sjuka eller lida av sepsis kort tid efter att de har fått HES infusionsvätskor, lösning, och dessa patienter kan inte identifieras ur ett framtidsperspektiv. Detta komplicerar en effektiv riskminimering för dessa patienter.
- Vidare övervägde PRAC alternativ till åtgärder för att ytterligare minska dessa risker, bland annat ändringar av produktinformationen, direktadresserade informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal, utbildningsmaterial, varningar på läkemedlens primärförpackning, signering för läkemedelsformulär, receptblad/checklistor, ett system av begränsad tillgång och distribution till ackrediterade sjukhus och läkare. De tillgängliga beläggen visar dock att bristande efterlevnad inte endast beror på att förskrivare inte känner till restriktionerna, varför ytterligare kommunikation och utbildning troligen inte skulle vara tillräckligt effektivt. Läkemedelsformuläret/checklistorna skulle även vara svåra att använda i en akutsituation, och ett program för begränsad tillgång/distribution är troligen inte möjligt att implementera eller tillräckligt effektivt i EU:s medlemsstater med tanke på den särskilda typen av distribution och användning vad gäller HES infusionsvätskor, lösning och vissa nationella begränsningar. PRAC fann att ingen ytterligare åtgärd för riskminimering eller kombination av åtgärder för riskminimering kan identifieras för att tillräckligt säkerställa en säker och effektiv användning av HES infusionsvätskor, lösning.

Av denna anledning fann PRAC i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG att riskerna i samband med användningen av HES är större än nyttan och att nytta-riskförhållandet för HES infusionsvätskor, lösning inte längre är gynnsamt.

PRAC rekommenderar därför tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning för alla läkemedel som avses i bilaga I.

För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna tillförlitliga och övertygande belegg för ett gynnsamt nytta-riskförhållande i en väldefinierad population, med genomförbara och effektiva åtgärder för att tillräckligt minimera exponeringen av patienter som löper ökad risk för allvarlig skada.

### **Reviderad CMD(h)-ståndpunkt**

Efter att ha granskat PRAC:s reviderade rekommendation<sup>7</sup> godtog inte CMD(h) PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

### ***Utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från PRAC:s rekommendation***

CMD(h) har beaktat PRAC:s reviderade rekommendation att tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning av infusionsvätskor, lösning som antogs vid PRAC:s plenarmöte i maj. CMD(h) har även beaktat svaren på Europeiska kommissionens frågor och de omständigheter som insamlats av PRAC, liksom den information som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning under de muntliga förklaringarna den 28 maj 2018 och 25 juni 2018.

- ***Påverkan på nationell klinisk praxis av potentiell tillfällig upphävning av godkännanden för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning***

Nyttan av HES infusionsvätskor, lösning har påvisats i form av mängdsparande effekt, och det finns ett visst stöd för kortvariga hemodynamiska effekter, även om viss osäkerhet råder om i vilken utsträckning detta kan överföras till mer patientrelevanta resultat.

Ett positivt nytta-riskförhållande har fastställts vid elektiv kirurgi och hos traumapatienter. Efter 2013 års hänskjutningsförfarande ålades innehavarna av godkännande för försäljning att utföra studier efter godkännandet för försäljning vid dessa kliniska förhållanden och är ett krav i villkoren för godkännande för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning. Dessa studier samt pågående frivilliga kliniska studier (t.ex. FLASH-studien) skulle närmare karakterisera effekt- och säkerhetsprofilen vid elektiv kirurgi och hos traumapatienter. CMD(h) betonade vikten av att snarast möjligt få meningsfulla resultat från dessa studier. CMD(h) noterade PRAC:s slutsats att inga nya säkerhetsuppgifter lämnades som skulle ändra slutsatserna om den säkerhetsprofil som har fastställts vid de tidigare hänskjutningsförfarandena för HES infusionsvätskor, lösning.

CMD(h) noterade även att behandlingskarakteristika i vissa av de tidigare bedömda kliniska studierna, såsom styrka, dos eller behandlingstid, kan skilja sig åt från nuvarande praxis.

CMD(h) beaktade även skillnaderna i ståndpunkt mellan de vetenskapliga sammanslutningarna i EU. ESA (European Society of Anaesthesiology) och vissa nationella vetenskapliga sammanslutningar menade att HES infusionsvätskor, lösning ingår i behandlingsarsenalen vid hypovolemisk chock för patienter som inte kan stabiliseras med enbart kristalloider. Å andra sidan gav SSAI (Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine) och fem skandinaviska vetenskapliga

---

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

sammanslutningar sitt stöd för tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning.

Dessa synpunkter återspeglade ofta den nuvarande nationella medicinska praxisen och debatten inom läkarsamfundet.

CMD(h) bekräftade det komplexa i att behandla patienter som lider av hypovolemi på grund av akut blodförlust och det faktum att dessa patienter kräver enskild utvärdering. Man fann även att HES infusionsvätskor, lösning används för att behandla livshotande medicinska tillstånd.

CMD(h) beaktade samtliga nya omständigheter som blivit tillgängliga sedan CMD(h):s tidigare ståndpunkt. I synnerhet noterade CMD(h) resultaten av ett samråd av medlemsstater där det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning skulle påverka den nationella kliniska praxisen när HES rapporteras som ett tillräckligt behandlingsalternativ.

CMD(h) noterade att åtta medlemsstater i EU delar farhågor om ett skapat vårdbehov vid ett tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning. Samtidigt som vissa farhågor om användningen av dessa läkemedel vid kliniska förhållande inte ingår i villkoren för godkännande för försäljning, bekräftade CMD(h) farhågorna om vårdbehovet vid den godkända användningen, vilket därför bör beaktas, även om det kan vara sällsynt.

- **Förslag till ytterligare åtgärder för riskminimering och farmakovigilansaktiviteter**

CMD(h) diskuterade om åtgärder för att minska riskerna i samband med HES infusionsvätskor, lösning, i synnerhet risken för ökad mortalitet och njursvikt hos svårt sjuka patienter och patienter med sepsis, skulle vara effektiva eller genomförbara med tanke på de nya omständigheter som anförts av innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna. I synnerhet beaktade CMD(h) den närmare beskrivningen av det föreslagna programmet för kontrollerad tillgång från innehavarna av godkännande för försäljning.

CMD(h) anser att de nedan beskrivna förslagna ytterligare åtgärderna skulle vara genomförbara och effektiva vad gäller att tillräckligt minimera riskerna genom att öka hälso- och sjukvårdspersonalens kännedom, samt säkerställa att tillgången till HES infusionsvätskor, lösning reserveras åt hälso- och sjukvårdspersonal som har fått tillräcklig utbildning.

1. **Ändringar som ska införas i produktinformationen**

Resultaten av DUS-studierna visade att cirka 9 procent av de patienter som exponerats för HES infusionsvätskor, lösning var svårt sjuka, cirka 5–8 procent av patienterna hade nedsatt njurfunktion och cirka 3–4 procent av patienterna hade sepsis. Det förslås att de nya varningarna uttryckligen ska nämna "nedsatt njurfunktion" förutom "sepsis" och "svårt sjuka patienter"; det skulle lägga ökat fokus på dessa specifika svårt sjuka patienter.

(1) Tillägg av följande varning på ytterförpackningen och innerförpackningen: "Använd inte vid sepsis, nedsatt njurfunktion eller svårt sjuka patienter. Se alla kontraindikationer i produktresumén."

CMD(h) bekräftade att förskrivarna inte skulle administrera lösningen ofta och därför inte skulle se denna varningsmärkning. Denna åtgärd skulle dock ses som en del av hela programmet av åtgärder för riskminimering. Därför:

- Denna åtgärd kommer att tjäna som en påminnelse vid administreringen, vilket är viktigt i en akutsituation. Den kommer att komplettera andra åtgärder såsom utbildning av hälso- och sjukvårdspersonal.
- Den möjliggör inriktning på den hälso- och sjukvårdspersonal som överser läkemedlets administrering och som har en viktig roll i att tillse överensstämmelse med korrekt användning av HES infusionsvätskor, lösning.
- Genom att denna varning försätter att stå på förpackningen behåller också hälso- och sjukvårdspersonalen sin kännedom över längre tid.
- En hänvisning till avsnitt 4.3 i produktresumén kommer att säkerställa att betydelsen av andra kontraindikationer inte undergrävs och säkerställa att dessa fortsätter att följas.

Vad gäller läsbarheten bör varningen vara starkt betonad (t.ex. i stor stil, fetstil eller genom färger). Varningen och dess visuella detaljer bör underkastas ett användartest i linje med "Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use", för inlämning inom 1 månad efter kommissionens beslut.

*(2) Tillägg av en framträdande varning högst upp i produktresumén och bipacksedeln.*

För att produktinformationens mottagare ska uppmärksamma de ovan beskrivna kliniska situationerna bör en varning om att inte använda HES infusionsvätskor, lösning till patienter som lider av sepsis, har nedsatt njurfunktion och är svårt sjuka nämnas högst upp i produktresumén och bipacksedeln.

## 2. Program för kontrollerad tillgång

Detta program syftar till att tillse att HES infusionsvätskor, lösning endast tillhandahålls till sjukhus/inrättningar där den hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva eller administrera dem (nedan "relevant hälso- och sjukvårdspersonal") har tillräckligt utbildats om lämplig användning av HES infusionsvätskor, lösning, oavsett den/de avdelningar de arbetar på.

CMD(h) noterade PRAC:s farhågor om vissa modeller av program för kontrollerad tillgång av HES infusionsvätskor, lösning, särskilt vad gäller genomförbarheten till följd av svårigheten att definiera relevanta förskrivare/avdelningar/sjukhus och deras effektivitet.

Genom sina representanter för nationella behöriga myndigheter har CMD(h) närmare diskuterat hälsovårdssystemens nationella särdrag och ansåg att det föreslagna programmet för kontrollerad tillgång kan vara genomförbart av följande skäl:

- Samtidigt som patienter som är lämpliga för behandling med HES infusionsvätskor, lösning inte kan begränsas till specifika sjukhus eller sjukhusavdelningar, är det möjligt att inom ett sjukhus/inrättningar identifiera den relevanta hälso- och sjukvårdspersonal som skulle förskriva/administrera HES infusionsvätskor, lösning.
- Den akutsituation där läkemedlen används förhindrar inte genomförandet av ett program för kontrollerad tillgång som bygger på att tillhandahålla lämplig utbildning för relevant hälso- och sjukvårdspersonal, eftersom utbildningsprogram kan organiseras och tillhandahållas lång tid innan läkemedlen används.
- Samtidigt som svårigheterna med fortbildning beaktas ska utmaningarna hanteras genom centralisering av denna organisation och övervakning av innehavaren av godkännande för försäljning.

Därför anser CMD(h) att varje innehavare av godkännande för försäljning ska ansvara för att genomföra och övervaka programmet för kontrollerad tillgång såsom följer:

- Innehavaren av godkännande för försäljning ska ta fram utbildningsmaterial för relevant hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva eller administrera HES infusionsvätskor, lösning, samt avtala dessa materials exakta innehåll och format med de relevanta nationella behöriga myndigheterna.
- Innehavaren av godkännande för försäljning ska på regelbunden basis förse relevant hälso- och sjukvårdspersonal med utbildning om den lämpliga användningen av HES infusionsvätskor, lösning, enligt avtal med de nationella behöriga myndigheterna. Innehavaren av godkännande för försäljning ska också se till att denna hälso- och sjukvårdspersonal förses med följande:
  - produktresumén,
  - utbildningsmaterial.
- Innehavaren av godkännande för försäljning ska hantera ackrediteringen av sjukhus/inrättningar och säkerställa att all relevant hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva eller administrera HES infusionsvätskor, lösning har fått lämplig utbildning. I detta ingår att registrera utbildningar och ackreditering.
- Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att HES infusionsvätskor, lösning endast tillhandahålls till ackrediterade sjukhus/inrättningar.

De ovanstående utbildningsmaterialen ska bygga på följande centrala delar:

- riskerna i samband med användning av HES infusionsvätskor, lösning utanför villkoren för godkännandet för försäljning,
- en påminnelse om indikationen, dosen, behandlingens längden och kontraindikationerna och att produktinformationen måste följas,
- de nya kompletterande åtgärderna för riskminimering,
- resultaten från DUS-studierna.

Utbildningsmaterialen ska bygga på interaktiva inlärningsverktyg för att säkerställa ett aktivt engagemang av hälso- och sjukvårdspersonalen.

Utbildningsmaterialen ska levereras till all relevant hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva/administrera HES infusionsvätskor, lösning (t.ex. anestesiloger, läkare och sjuksköterskor inom intensivvården...).

För att optimera hälso- och sjukvårdspersonalens förståelse och säkerställa att de iakttar de lämpliga användningsförhållandena för HES infusionsvätskor, lösning ska de vetenskapliga sammanslutningarna involveras i utvecklingen och distributionen av dessa utbildningsmaterial.

De slutliga utbildningsmaterialen, inräknat kommunikationsmedia och distributionsvillkor, ska avtalas med de nationella behöriga myndigheterna.

CMD(h) uppmuntrade slutligen integrering av de ovannämnda utbildningsaktiviteterna i fortlöpande medicinsk utbildning på nationell nivå.

Med tanke på detta och efter att ha noterat PRAC:s invändningar mot den förväntade effektiviteten av denna åtgärd, särskilt att förskrivarnas bristande efterlevnad inte bara är en följd av bristande kännedom, fann CMD(h) följande:

- Antagandet att bristande efterlevnad inte bara är en följd av bristande kännedom stöds inte av tillräckliga belägg och är kanske inte representativt för en betydande andel av förskrivarna.
- Detta program för kontrollerad tillgång är en central åtgärd för att säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonalen följer villkoren för godkännandet för försäljning, genom att öka den relevanta hälso- och sjukvårdspersonalens kännedom om riskerna i samband med användning av HES infusionsvätskor, lösning liksom att säkerställa att de har fått lämplig utbildning innan de kan använda HES infusionsvätskor, lösning. Det förväntas att de vetenskapliga sammanslutningarnas medverkan kommer att ha en viktig roll i förmedlingen av utbildningens budskap. Effektiviteten av denna åtgärd bör övervägas i kombination med andra åtgärder.
- Tack vare denna åtgärd kommer långvarig effektivitet att säkerställas genom påminnelser som skickas till utbildad hälso- och sjukvårdspersonal och genom utbildning av ny personal. Utbildningens / påminnelsernas frekvens bör diskuteras på nationell nivå, där hänsyn tas till särdragen i varje nationellt hälsovårdssystem.
- Med tanke på svårighetsgraden av riskerna i samband med användning av HES infusionsvätskor, lösning utanför villkoren för godkännandet för försäljning, fann CMD(h) att denna åtgärd var proportionerlig.

Sammanfattningsvis anser CMD(h) att ett program för kontrollerad tillgång är genomförbart och troligen effektivt minimerar risken, i kombination med andra åtgärder för riskminimering.

Detta program för kontrollerad tillgång ska beskrivas i en riskhanteringsplan som ska lämnas in till de nationella behöriga myndigheterna för bedömning inom 3 månader efter kommissionens beslut.

Detaljerna i programmet för kontrollerad tillgång, villkoren för dess implementering och de slutliga utbildningsmaterialen, inräknat kommunikationsmedia och distributionsvillkor, ska avtalas med de nationella behöriga myndigheterna.

Efter att ha granskat de nationella systemens särdrag och behovet av ett avtal med de nationella behöriga myndigheterna om detaljerna i implementeringen av en kontrollerad tillgång och den tid som krävs för att slutföra den lämpliga utbildningen av all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas använda HES-produkter samt ackrediteringen av sjukhus/inrättningar, begärde CMD(h) att programmet för kontrollerad tillgång ska vara effektivt implementerat senast 9 månader efter kommissionens beslut.

### 3. Kommunikationsåtgärder

Med tanke på att efterlevnaden av indikationen och kontraindikationerna måste öka anser CMD(h) att ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) skulle effektivt uppnå detta mål.

CMD(h) noterade också resultaten från DUS-studierna, som uppvisade överensstämmelse med vissa av de centrala restriktioner av användningen som hade rekommenderats efter 2013 års hänskjutningsförfaranden (dvs. maximal daglig dos och behandlingstid). I de flesta medlemsstater i EU noterades dessutom en signifikant minskad användning av HES infusionsvätskor, lösning. Detta tyder på att de tidigare kommunikationsåtgärderna haft en viss effekt men inte tillräcklig för att tillse full överensstämmelse. Det anses därför att ett DHPC-brev med mer målinriktade budskap och med de vetenskapliga sammanslutningarnas medverkan i distributionen av detta DHPC-brev troligen kommer effektivisera denna åtgärd.

CMD(h) bekräftade även PRAC:s farhågor att bristande efterlevnad inte bara skulle vara en följd av förskrivarnas bristande kännedom om de restriktioner som införts för HES infusionsvätskor, lösning. Emellertid fann CMD(h) att detta antagande inte stöds av tillräckliga belägg och kanske inte är representativt för en betydande andel av förskrivarna och att de vetenskapliga sammanslutningarna under alla förhållanden kommer att ha en viktig roll i förmedlingen av DHPC-brevets budskap.

CMD(h) antog därför ett DHPC-brev för information av hälso- och sjukvårdspersonal om resultaten från DUS-studierna, villkoren för godkännandet för försäljning och riskerna i samband med användning av HES infusionsvätskor, lösning utanför dessa villkor, liksom de nya ytterligare åtgärderna för riskminimering. Dessutom avtalade CMD(h) en kommunikationsplan för spridning av detta DHPC-brev.

Som övergripande slutsats fann CMD(h) att den ovan beskrivna riskminimeringen skulle vara genomförbar och effektiv och ha en synergieffekt genom att möjliggöra inriktning på specifik hälso- och sjukvårdspersonal i samtliga steg av förskrivningen och administreringen av HES infusionsvätskor, lösning.

#### 4. Studie av läkemedelsanvändning (DUS-studie)

Dessutom anser CMD(h) att innehavarna av godkännande för försäljning ska utföra en studie av läkemedelsanvändning för att bedöma effektiviteten av de nya rekommenderade åtgärderna. Utförandet av denna studie kommer att vara ett villkor för godkännandena för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning.

I det DUS-protokoll som ska lämnas in av innehavarna av godkännande för försäljning ska det finnas tydliga målsättningar, med fokus på förskrivningsbeslut, i synnerhet överensstämmelse med indikationer och kontraindikationer. Protokollen ska innefatta ett representativt urval av EU:s medlemsstater. De ska även medge en tillräcklig beskrivning av nationella sammanhang för att garantera en adekvat analys och extrapolering av resultatet och motivera potentiella justeringar (dvs. framgångsrik/misslyckad distribution av säkerhetsmeddelanden, överensstämmelse med programmet för kontrollerad tillgång, kvalitativ återkoppling från förskrivare, osv.). För detta protokoll ska innehavaren av godkännande för försäljning beakta den insamlade erfarenheten från den tidigare utförda DUS. Protokollet ska även innefatta ett visst mått av de primära resultaten vid utgångsvärdet. De primära resultaten ska vara gemensamma för samtliga studerade medlemsstater i EU.

DUS-protokollet ska lämnas in till PRAC för bedömning inom 3 månader efter kommissionens beslut.

Framsteg i pågående DUS ska rapporteras i nästa PSUR. Den slutliga DUS-studierapporten ska lämnas in inom 24 månader från kommissionens beslut.

#### **Skäl till avvikelser från PRAC:s rekommendation**

Skälen är följande:

- CMD(h) beaktade PRAC:s reviderade rekommendation samt alla nya omständigheter som anförts av innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna om ett potentiellt vårdbehov och genomförbarheten och den sannolika effektiviteten av ytterligare åtgärder för riskminimering som blivit tillgängliga sedan CMD(h):s tidigare ståndpunkt som antogs i januari 2018.
- I synnerhet noterade CMD(h) resultaten av ett samråd av medlemsstater där det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning skulle påverka

den nationella kliniska praxisen och farhågor från dessa medlemsstater i EU om ett potentiellt vårdbehov.

- Genom sina representanter för medlemsstaterna har CMD(h) även övervägt den nationella genomförbarheten av vissa ytterligare åtgärder för riskminimering, vars genomförbarhet PRAC har ifrågasatt. CMD(h) enades genom sin insikt i de nationella hälsovårdssystemen om att följande ytterligare åtgärder för riskminimering är genomförbara och troligen effektivt minimerar risken med att använda HES infusionsvätskor, lösning till kontraindicerade populationer: införandet av en förstärkt varning i produktresumén, bipacksedeln, samt på primär- och sekundärförpackningen, spridningen av ett riktat DHPC-brev och implementeringen av ett program för kontrollerad tillgång.
- CMD(h) fann även att effekt av dessa ytterligare åtgärder för riskminimering måste bedömas genom att en studie av läkemedelsanvändning utförs.

Till följd av detta anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för HES infusionsvätskor, lösning är fortsatt gynnsamt, med reservation för de avtalade ändringarna i produktinformationen och villkoren i godkännandet för försäljning. CMD(h) fann även att den årliga PSUR-cykeln bör förbli oförändrad och skulle möjliggöra en periodisk granskning av nytta-riskförhållandet för dessa produkter och påverkan av alla data som skulle genereras.

CMD(h) rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av HES infusionsvätskor, lösning.