

Anexo II

Conclusiones científicas y explicación detallada del CMDh sobre los motivos científicos para las diferencias con la recomendación del PRAC

Conclusiones científicas

En 2013, tras una revisión del riesgo de daño renal y mortalidad relacionado con las soluciones para perfusión de almidón hidroxietilado (AHE) cuando se administran a pacientes con septicemia o enfermedad crítica, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) recomendó medidas de minimización de riesgos, como las restricciones en el uso de estos medicamentos. El PRAC también recomendó un estudio sobre el consumo de fármacos para evaluar la eficacia de estas medidas de minimización de riesgos.

Los resultados de dos estudios sobre el consumo de fármacos, presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización («TAC») correspondientes en 2017, han demostrado que no se están respetando suficientemente las restricciones de uso recomendadas.

El 17 de octubre de 2017, Suecia inició un procedimiento comunitario urgente de conformidad con el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al PRAC que evaluara el efecto del incumplimiento anteriormente indicado de la información sobre el producto en la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de almidón hidroxietilado (AHE) y emitiera una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las autorizaciones de comercialización de estos productos.

El PRAC adoptó una recomendación el 11 de enero de 2018 que a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Las soluciones para perfusión de almidón hidroxietilado (AHE) contienen almidón con diferentes pesos moleculares (principalmente 130 kD y 200 kD) e índices de sustitución (número de grupos de hidroxietilo por molécula de glucosa). Las soluciones para perfusión de AHE están autorizadas en todo el mundo para el tratamiento de la hipovolemia asociada a diversos trastornos.

En 2012 y 2013, el PRAC revisó los beneficios y riesgos de las soluciones para perfusión de AHE en el tratamiento y la profilaxis de la hipovolemia, como parte de procedimientos de arbitraje realizados de conformidad con los artículos 31¹ y 107i². Estas revisiones estuvieron motivadas por los resultados de extensos estudios clínicos aleatorizados^{3,4,5} que indicaban un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con septicemia y un aumento del riesgo de daño renal que requiere diálisis en pacientes en estado crítico tras recibir tratamiento con soluciones para perfusión de AHE.

Como resultado de estas revisiones, el PRAC recomendó limitar el uso de soluciones para perfusión de AHE al tratamiento de la hipovolemia causada por la pérdida aguda de sangre cuando la administración solo de soluciones cristaloides no se considera suficiente. El PRAC también contraindicaba el uso de soluciones para perfusión de AHE en pacientes con septicemia o en estado crítico. Además, el PRAC solicitó que, como condición para las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos, debían realizarse más estudios sobre el uso de estos medicamentos en cirugía programada y en pacientes con traumatismos. El PRAC solicitó además que se estudiara el consumo de fármacos para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo. El objetivo de estos estudios sobre el

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

consumo de fármacos (ECF) ha sido evaluar el cumplimiento de las restricciones de uso, incluidas en la información sobre el producto, con respecto a las indicaciones, la posología y las contraindicaciones de las soluciones para perfusión de AHE.

El 5 de julio de 2017 y el 9 de octubre de 2017 se conocieron los resultados de dos ECF sobre la eficacia de las medidas de minimización del riesgo adoptadas. Estos resultados incluyeron datos del consumo de fármacos de once Estados miembros de la UE. Estos datos suscitan seria preocupación, ya que revelan el uso de soluciones para perfusión de AHE en poblaciones de pacientes en las que están contraindicadas, como pacientes en estado crítico o con septicemia^{3,4,5}. A la vista del riesgo claramente establecido de sufrir daños graves cuando se utilizan soluciones para perfusión de AHE en pacientes en estado crítico, incluidos los pacientes con septicemia, y de los nuevos datos disponibles ya mencionados, Suecia puso en marcha, el 17 de octubre de 2017, un procedimiento comunitario urgente de conformidad con el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE. Debido a las graves consecuencias para la salud pública, Suecia estaba considerando la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos antes mencionados, por lo que solicitó una revisión urgente del asunto a escala europea y pidió al PRAC que evaluara el efecto de las anteriores reservas sobre la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de AHE y emitiera una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las autorizaciones de comercialización de estos productos.

En su evaluación, el PRAC consideró la totalidad de los datos que abarcan todos los nuevos datos disponibles desde los anteriores procedimientos de arbitraje, incluidos los resultados de ECF, estudios clínicos, metaanálisis de estudios clínicos, experiencia posterior a la comercialización, datos de Eudragigilance, revisiones bibliográficas y respuestas dadas por los titulares de la autorización de comercialización (TAC) por escrito y en alegaciones verbales, así como la documentación presentada por los interesados y las opiniones expresadas en una reunión de expertos *ad hoc*, además de tener en cuenta la caracterización de los beneficios y riesgos determinada en los anteriores procedimientos de arbitraje.

El PRAC consideró además las opiniones de algunos miembros del PRAC sobre la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de AHE, así como sobre el uso de estos productos a escala nacional. Estas opiniones se basan en los procesos de revisión sistemática y la preparación de los miembros del PRAC y, junto con todos los datos importantes y la información esencial para la plena comprensión de dichas opiniones, han sido compartidas con todas las partes implicadas o se han dado a conocer por otros medios en el curso del procedimiento.

En lo que respecta a la eficacia, el PRAC consideró que no hay información nueva importante relacionada con la indicación aprobada. En conjunto, los datos referentes a esta indicación se han obtenido de estudios con un tamaño de muestra y una duración del seguimiento limitados. También se señala que, si bien se ha demostrado un efecto beneficioso en cuanto al efecto ahorrador de volumen y existen ciertos datos que respaldan los efectos hemodinámicos a corto plazo, sigue sin saberse en qué medida eso se traduce en resultados más relevantes para el paciente. Por consiguiente, los beneficios en la indicación aprobada siguen siendo modestos.

En lo que respecta a los datos de seguridad relacionados con estos productos, el PRAC revisó todos los datos disponibles desde el último procedimiento de arbitraje y consideró que las anteriores conclusiones sobre la relación entre las soluciones para perfusión de AHE y el aumento del riesgo de mortalidad e insuficiencia renal en pacientes con septicemia o en estado crítico se habían confirmado y que la información disponible, incluidos los datos clínicos más recientes, no modificaba el riesgo establecido en estas poblaciones de pacientes.

El tratamiento de la hipovolemia debe servir para reponer el volumen de sangre perdido y restablecer la perfusión tisular y la oxigenación con el fin de prevenir, a la larga, un daño renal y la muerte del

paciente. Existe una relación directa entre el grado de hipovolemia y el riesgo de daño renal y muerte. Una hipovolemia más pronunciada requiere un mayor volumen (dosis) de soluciones para perfusión de AHE y se asocia además a un aumento del riesgo de daño renal y muerte. En consecuencia, cabe esperar una correlación directa entre la indicación para el tratamiento con soluciones para perfusión de AHE, la dosis requerida de dichas soluciones y el riesgo de daño renal y muerte. También hay que señalar que el beneficio último que cabe esperar de las soluciones para perfusión de AHE (y del tratamiento de la hipovolemia en general) es una disminución de la mortalidad y una menor incidencia de insuficiencia renal. Los problemas de seguridad más importantes en este procedimiento de arbitraje son el aumento de la mortalidad y la mayor incidencia de insuficiencia renal, lo contrario del beneficio esperado.

Entre otros datos relacionados con la seguridad, el PRAC revisó los resultados de dos ECF independientes realizados para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo impuestas como resultado del procedimiento de arbitraje de 2013 y concluyó que estos estudios, a pesar de las limitaciones debidas a una posible clasificación errónea, son representativos del uso clínico en la Unión Europea y que los resultados fundamentales son fiables. Los resultados indican que no se cumplen suficientemente las restricciones de uso impuestas. Se comunicó un elevado grado de incumplimiento general de la información del producto, y el PRAC se mostró especialmente preocupado ante los datos que indicaban que aproximadamente el 9 % de los pacientes expuestos a soluciones para perfusión de AHE se encontraban en estado crítico, aproximadamente el 5-8 % presentaban insuficiencia renal y aproximadamente el 3-4 %, septicemia.

Considerando la exposición global a soluciones para perfusión de AHE en la UE, estimada en entre 1,5 y 2 millones de pacientes al año desde 2014, y el grado de uso en pacientes con septicemia referido en los dos ECF, el nivel estimado de uso continuado en poblaciones en las que se ha demostrado un daño grave plantea problemas importantes de salud pública, incluido un posible aumento de la mortalidad.

El PRAC consideró otras medidas de minimización del riesgo para reducir suficientemente esta exposición, como cambios en la información sobre el producto, comunicación directa a los profesionales sanitarios, materiales educativos, advertencia en el envase primario de los productos, registro en un formulario de medicamentos y hoja de prescripción/listas de verificación. Sin embargo, los datos disponibles indican que el incumplimiento no solo se debe al desconocimiento que tienen los médicos prescriptores de las restricciones, sino también, en algunos casos, a una elección deliberada que hace poco probable que la comunicación y la educación sean suficientemente eficaces para evitar los riesgos identificados. El formulario de medicamentos y las listas de verificación plantearían además problemas de viabilidad en una situación de urgencia médica. Las propuestas para modificar las indicaciones y las contraindicaciones no se consideraron suficientes para conseguir un efecto significativo en el comportamiento de los médicos prescriptores. El PRAC hizo notar asimismo que la experiencia clínica actual indica la dificultad de separar claramente las poblaciones de pacientes que pueden sufrir daños graves, según se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, de las poblaciones a las que se dirige la indicación aprobada. Los pacientes en la indicación aprobada pueden evolucionar a un estado crítico o septicemia poco después de recibir soluciones para perfusión de AHE y estos pacientes no pueden ser identificados prospectivamente, lo que complica la adopción de medidas eficaces de minimización del riesgo en ellos.

El PRAC llegó a la conclusión de que no existen otras medidas de minimización del riesgo para garantizar un uso seguro y eficaz de las soluciones para perfusión de AHE que sean eficaces o viables en un plazo de tiempo razonable, en el que un número importante de pacientes de alto riesgo seguirían estando expuestos.

El PRAC también consultó a un grupo de expertos *ad hoc* y tuvo en cuenta puntos de vista cuidadosamente expresados durante la reunión celebrada el 18 de diciembre de 2017. El PRAC

consideró debidamente la opinión de la mayoría de los expertos en la reunión sobre el uso de AHE en la práctica clínica. El PRAC consideró también la opinión de un experto sobre la experiencia clínica compartida en la gestión de casos en un Estado miembro de la UE en el que el uso de soluciones para perfusión de AHE es bajo y en el que no se ha identificado ninguna necesidad médica.

Esta opinión refleja una controversia que existe desde hace mucho entre los profesionales sanitarios y se hace eco de la diversidad de respuestas recibidas de las partes interesadas en el procedimiento de arbitraje actual.

En general, teniendo en cuenta las divergencias que existen entre los expertos sobre algunas cuestiones importantes, la posición de los miembros del PRAC sobre la situación nacional en relación con el uso clínico de estos productos y la documentación presentada por las partes interesadas, el PRAC no consideró que la eficacia clínica de estos productos compensara el riesgo de mortalidad e insuficiencia renal, dada la proporción de pacientes en estado crítico o con septicemia que siguen viéndose expuestos a soluciones para perfusión de AHE.

A la vista de la gravedad de los problemas de seguridad y la proporción de pacientes expuestos a estos riesgos en ausencia de medidas eficaces de minimización del riesgo, lo que podría tener importantes consecuencias para la salud pública, incluido un posible aumento de la mortalidad, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de almidón hidroxietilado ya no es favorable y recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización.

El PRAC recordó que los estudios clínicos exigidos tras los anteriores procedimientos de arbitraje (TETHYS y PHOENICS) para caracterizar la eficacia y la seguridad en los pacientes con traumatismos y en los sometidos a cirugía programada, que es actualmente la población objetivo para la que está indicado el producto, están actualmente en curso.

Tras revisar la recomendación del PRAC⁶, el CMDh se mostró de acuerdo por mayoría el 24 de enero de 2018 con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación. El dictamen se remitió posteriormente a la Comisión Europea, los Estados miembros, Islandia y Noruega, así como a los titulares de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos mencionados anteriormente, junto con sus anexos y apéndices.

Revisión de la recomendación del PRAC

Durante el proceso de toma de decisiones, en una reunión del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano, algunos Estados miembros plantearon nuevas cuestiones de naturaleza técnica, que consideraban que no se habían abordado suficientemente en la recomendación del PRAC y en el dictamen del CMDh. A la vista de ello, la Comisión Europea remitió a la Agencia la recomendación del PRAC y el dictamen del CMDh para que se considerara de nuevo cualquier posible necesidad médica no satisfecha que pudiera derivarse de la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos afectados por el procedimiento de arbitraje, así como la viabilidad y la probable eficacia de medidas adicionales de minimización del riesgo.

El PRAC discutió los dos puntos anteriores en su reunión de mayo, teniendo en cuenta la información facilitada por los Estados miembros.

El PRAC ha examinado todos los elementos expresados en relación con el impacto de una suspensión de la autorización de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE en una posible necesidad médica no satisfecha a escala nacional, incluidos los comentarios presentados por los TAC

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

por escrito y en alegaciones verbales, las respuestas de los Estados miembros y la opinión de otras partes interesadas.

En lo que respecta al efecto sobre una suspensión de las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE, quince Estados miembros de la UE y Noruega indicaron que no cabe esperar una necesidad médica no satisfecha en caso de suspensión de las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE.

El PRAC examinó detenidamente toda la información presentada en relación con una posible necesidad médica no satisfecha a escala nacional en caso de que se suspendieran las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE. Ocho Estados miembros de la UE han indicado que una suspensión de las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE tendría un impacto en la práctica clínica nacional, ya que las soluciones para perfusión de AHE satisfacen actualmente una necesidad médica en su territorio. El PRAC consideró que, a pesar de los argumentos planteados por algunos Estados miembros, no se ha establecido la posibilidad de una necesidad médica no satisfecha. La mayoría de los argumentos se refieren al uso de soluciones para perfusión de AHE fuera de los términos de la autorización de comercialización o a beneficios alegados que no son clínicamente significativos o no están respaldados por datos sólidos.

El PRAC concluyó que la utilidad clínica propuesta para estos productos no supera el riesgo de mortalidad e insuficiencia renal para la proporción de pacientes con enfermedad crítica o septicemia que continúan expuestos a soluciones para perfusión de AHE.

El PRAC también ha tenido en cuenta la viabilidad y la probable eficacia de las medidas de minimización del riesgo.

El PRAC consideró otras medidas de minimización del riesgo que podrían reducir suficientemente esta exposición, como la restricción del acceso y de la distribución a hospitales y médicos, los cambios en la información sobre el producto, la comunicación directa a los profesionales sanitarios, los materiales educativos que se deben distribuir en colaboración con algunas sociedades académicas, la advertencia sobre el envase primario de los productos, el formulario de medicamentos y el cuestionario de seguimiento. Sin embargo, los datos disponibles indican que el incumplimiento no solo se debe al desconocimiento que tienen los médicos prescriptores de las restricciones, sino también a una elección deliberada que hace poco probable que la comunicación y la educación sean suficientemente eficaces para evitar los riesgos identificados. Un sistema de distribución restringida a hospitales o médicos acreditados plantearía serias cuestiones de viabilidad y sería improbable que fuera eficaz teniendo en cuenta el tipo concreto de distribución y uso de las soluciones para perfusión de AHE. Un formulario de medicamentos que debe rellenarse antes de la administración también plantearía problemas de viabilidad en situaciones de urgencia. Un cuestionario de seguimiento que debe rellenarse después de la administración no sería eficaz para minimizar el riesgo. Se consideró que las propuestas para modificar las indicaciones y contraindicaciones no tenían una repercusión suficiente en el comportamiento de los médicos prescriptores y no estaban respaldadas por datos científicos apropiados.

En conclusión, no se han identificado medidas de minimización del riesgo ni una combinación de medidas que sean suficientemente eficaces o viables para aplicarlas en un plazo razonable, cuando un número importante de pacientes con un riesgo elevado de sufrir daños graves seguirían expuestos.

A la vista de la información anterior, el PRAC confirmó en su sesión plenaria de mayo de 2018 sus conclusiones científicas anteriores según las cuales la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de AHE es negativa y recomendó suspender las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos.

Motivos para la recomendación del PRAC revisados

Considerando que:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) consideró el procedimiento de conformidad con el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, para las soluciones para perfusión de almidón hidroxietilado (AHE) (ver Anexo I).
- El PRAC revisó todos los nuevos datos disponibles, incluidos los resultados de estudios sobre el consumo de fármacos (ECF), estudios clínicos, metaanálisis de estudios clínicos, experiencia posterior a la comercialización, datos de Eudravigilance, revisiones bibliográficas, respuestas dadas por los titulares de la autorización de comercialización (TAC) por escrito y en alegaciones verbales, documentación presentada por las partes interesadas y opiniones expresadas en una reunión de expertos *ad hoc*. El PRAC también revisó las respuestas de los Estados miembros en relación con las posibles necesidades médicas no satisfechas y las propuestas de medidas adicionales de minimización del riesgo.
- En lo que respecta a la eficacia, el PRAC consideró que no hay ninguna información nueva importante relacionada con la indicación aprobada. En conjunto, los datos referentes a esta indicación se han obtenido de estudios con un tamaño de muestra y una duración del seguimiento limitados. También se señala que, si bien se ha demostrado un efecto beneficioso en cuanto al efecto ahorrador de volumen y existen ciertos datos que respaldan los efectos hemodinámicos a corto plazo, sigue sin saberse en qué medida eso se traduce en resultados más relevantes para el paciente. Por consiguiente, los beneficios en la indicación aprobada siguen siendo modestos.
- En lo que respecta a los dos ECF independientes realizados para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo impuestas como resultado del procedimiento de arbitraje de 2013, el PRAC concluyó que estos estudios, a pesar de las limitaciones debidas a una posible clasificación errónea del uso clínico, son representativos del uso clínico en la Unión Europea y que los resultados fundamentales son fiables. Los resultados indican que no se cumplen las restricciones de uso impuestas. Se comunicó un elevado grado de incumplimiento general de la información del producto, y el PRAC se mostró especialmente preocupado ante los datos que indicaban que aproximadamente el 9 % de los pacientes expuestos a soluciones para perfusión de AHE se encontraban en estado crítico, aproximadamente el 5-8 % presentaban insuficiencia renal y aproximadamente el 3-4 %, septicemia.
- Las conclusiones del PRAC en los anteriores procedimientos de arbitraje realizados de conformidad con el artículo 31 y el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE fueron que las soluciones para perfusión de AHE se asocian a un aumento del riesgo de mortalidad e insuficiencia renal en pacientes con septicemia o en estado crítico. El PRAC confirmó que la información disponible, incluidos los datos clínicos más recientes, no modifica el riesgo establecido de aumento de la mortalidad e insuficiencia renal asociado al uso de soluciones para perfusión de AHE en estos pacientes. Los nuevos datos aportados no modifican las conclusiones del anterior procedimiento de arbitraje de 2013 de que los beneficios de las soluciones para perfusión de AHE no compensan sus graves riesgos en pacientes con septicemia o en estado crítico.
- El PRAC destacó también la exposición global a soluciones para perfusión de AHE en la UE, calculada en entre 1,5 y 2 millones de pacientes al año desde 2014. A la vista de esta exposición y los resultados de los dos ECF, el PRAC llegó a la conclusión de que el nivel

estimado de uso continuado en poblaciones en las que se ha demostrado un daño grave plantea problemas importantes de salud pública, incluido un posible aumento de la mortalidad.

- El PRAC reconoció además que la experiencia clínica actual indica la dificultad de separar claramente las poblaciones de pacientes que pueden sufrir daños graves, según se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, de las poblaciones a las que se dirige la indicación aprobada. Los pacientes en la indicación aprobada pueden evolucionar a un estado crítico o septicemia poco después de recibir soluciones para perfusión de AHE y estos pacientes no pueden ser identificados prospectivamente, lo que complica la adopción de medidas eficaces de minimización del riesgo en ellos.
- Además, el PRAC consideró otras posibles medidas para mitigar estos riesgos, como cambios en la información sobre el producto, comunicación directa a los profesionales sanitarios, materiales educativos, advertencia en el envase primario de los productos, registro en un formulario de medicamentos, hoja de prescripción/listas de verificación y sistema de acceso y distribución restringidos a hospitales y médicos acreditados. Sin embargo, los datos disponibles indican que el incumplimiento no se debe solo a la falta de conocimiento de las restricciones por parte de los médicos prescriptores, lo que hace poco probable que la comunicación y la educación sean suficientemente eficaces. El formulario de medicación/listas de comprobación también plantearía problemas de viabilidad en situaciones de urgencia, y es improbable que la implantación de un programa de acceso/distribución restringido sea viable y suficientemente eficaz en los Estados miembros de la UE teniendo en cuenta el tipo concreto de distribución y uso de las soluciones para perfusión de AHE y algunas limitaciones nacionales. El PRAC concluyó que no se podían identificar medidas adicionales de minimización del riesgo ni combinaciones de medidas de minimización del riesgo para garantizar suficientemente un uso seguro y eficaz de las soluciones para perfusión de AHE.

En vista de lo anterior, el PRAC concluyó que, de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, los riesgos relacionados con el uso del AHE son mayores que sus beneficios y, por tanto, que la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de AHE ya no es favorable.

Así pues, el CHMP recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos que figuran en el anexo I.

Para levantar la suspensión, los TAC deberán presentar datos fiables y convincentes de una relación riesgo/beneficio favorable en una población claramente definida, con medidas viables y eficaces para minimizar debidamente la exposición de los pacientes con un riesgo mayor de sufrir daños graves.

Dictamen revisado del CMDh

Tras revisar la recomendación revisada del PRAC⁷, el CMDh se mostró en desacuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Explicación detallada de los motivos científicos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

El CMDh tuvo en cuenta la recomendación revisada del PRAC de suspender las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión adoptada en la sesión plenaria de mayo del PRAC. El CMDh tuvo también en cuenta las respuestas a las preguntas planteadas por la Comisión Europea y los

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

elementos recogidos por el PRAC, así como la información facilitada por el TAC durante las alegaciones verbales mantenidas el 28 de mayo de 2018 y el 25 de junio de 2018.

- ***Repercusión en la práctica clínica de la posible suspensión de las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE***

El efecto beneficioso de las soluciones para perfusión de AHE se ha demostrado en términos de un efecto ahorrador de volumen, y hay cierto respaldo de los efectos sobre los efectos hemodinámicos a corto plazo, aunque hay cierta incertidumbre en cuanto a en qué medida esto se traduce en resultados más relevantes para el paciente.

Se ha establecido una relación riesgo/beneficio positiva en la cirugía programada y en los pacientes con traumatismos. Como resultado del procedimiento de arbitraje de 2013, se impusieron a los TAC estudios posteriores a la autorización en estos contextos clínicos que son una condición de los términos de las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE. Estos estudios, así como los estudios clínicos voluntarios en curso (p. ej., el estudio FLASH), definirían mejor el perfil de eficacia y seguridad en la cirugía programada y en pacientes con traumatismos. El CMDh insistió en la importancia de obtener resultados significativos de estos estudios lo antes posible. El CMDh tomó nota de las conclusiones del PRAC sobre la ausencia de nuevos datos de seguridad que puedan modificar las conclusiones sobre el perfil de seguridad establecidas en los procedimientos de arbitraje previos para las soluciones para perfusión de AHE.

El CMDh también señaló que las características del tratamiento en algunos de los estudios clínicos evaluados previamente, como la concentración, la dosis o la duración del tratamiento, pueden diferir de la práctica actual.

El CMDh consideró también la divergencia de los dictámenes de las sociedades académicas en la UE. La Sociedad Europea de Anestesiología y algunas sociedades académicas nacionales afirmaron que las soluciones para perfusión de AHE forman parte del arsenal terapéutico para el choque hipovolémico en los pacientes que no pueden estabilizarse solo con cristaloides. Por el contrario, la Sociedad Escandinava de Anestesiología y Medicina Intensiva (SSAI) y cinco sociedades académicas escandinavas respaldaron la suspensión de las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE.

Estas opiniones reflejan a menudo la práctica médica nacional actual y el debate en la comunidad médica.

El CMDh reconoció la complejidad del tratamiento de los pacientes con hipovolemia debida a una hemorragia aguda y el hecho de que estos pacientes requieren una evaluación individual. También se consideró que las soluciones para perfusión de AHE se utilizan para el tratamiento de enfermedades potencialmente mortales.

El CMDh tuvo en cuenta todos los nuevos elementos disponibles desde el dictamen anterior del CMDh. En particular, el CMDh tuvo en cuenta los resultados de una consulta de los Estados miembros en la que la suspensión de la autorización de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE tendría un impacto en la práctica clínica en la que el AHE se notifica como una opción terapéutica adecuada.

El CMDh señaló que ocho Estados miembros de la UE han expresado su preocupación por una necesidad médica creada en caso de suspensión de la autorización de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE. Aunque algunas preocupaciones estaban relacionadas con el uso de estos productos en contextos clínicos no cubiertos por los términos de la autorización de comercialización, el CMDh reconoció las preocupaciones por la necesidad médica relacionada con el uso autorizado y consideró que, por tanto, deben tenerse en cuenta, aunque puedan ser raras.

- **Propuestas de medidas adicionales de minimización del riesgo y actividades de farmacovigilancia**

El CMDh analizó si las medidas para mitigar los riesgos asociados a las soluciones para perfusión de AHE, incluido en particular el riesgo de aumento de la mortalidad e insuficiencia renal en pacientes en estado crítico y en pacientes con sepsis, serían eficaces y viables, teniendo en cuenta los nuevos elementos aportados por los TAC y los Estados miembros. En particular, el CMDh tuvo en cuenta los detalles adicionales de los TAC sobre el programa de acceso controlado propuesto.

El CMDh considera que las medidas adicionales propuestas que se describen a continuación serían viables y eficaces para minimizar suficientemente el riesgo al aumentar la concienciación de los profesionales sanitarios y garantizar que el acceso a las soluciones para perfusión de AHE se reserve a los profesionales sanitarios que hayan recibido una formación adecuada.

1. Enmiendas para incluir en la información sobre el producto

Los resultados de los ECF revelaron que aproximadamente el 9 % de los pacientes expuestos a soluciones para perfusión de AHE estaban en estado crítico, aproximadamente el 5 %-8 % de los pacientes tenían insuficiencia renal y aproximadamente el 3 %-4 % tenían septicemia. Se propone mencionar explícitamente en las nuevas advertencias «insuficiencia renal» además de «septicemia» y «pacientes en estado crítico»; esto haría más hincapié en los pacientes en estado crítico.

(1) Adición de la siguiente advertencia en el acondicionamiento exterior y en el acondicionamiento primario: «No usar en caso de septicemia o insuficiencia renal ni en pacientes en estado crítico. Ver todas las contraindicaciones en la ficha técnica.»

El CMDh reconoció que los médicos prescriptores a menudo no administrarían la solución y que, por tanto, podrían no ver esta etiqueta de advertencia. Sin embargo, esta medida debe considerarse parte del programa completo de medidas de minimización del riesgo. En consecuencia:

- Esta medida servirá de recordatorio en el momento de la administración, que es importante en situaciones de urgencia. Complementará otras medidas, como la formación de los profesionales sanitarios.
- Permitirá dirigirse a los profesionales sanitarios responsables de la administración del medicamento que tengan un papel importante en garantizar el cumplimiento del uso adecuado de las soluciones para perfusión de AHE.
- La presencia continuada de esta advertencia en el envase también contribuirá al conocimiento a largo plazo por parte de los profesionales sanitarios.
- Una referencia a la sección 4.3 de la ficha técnica evitará socavar la importancia de otras contraindicaciones y garantizará su cumplimiento.

En cuanto a la legibilidad, debe resaltarse claramente la advertencia (p. ej., mayúsculas, negrita o uso de colores). La advertencia y sus datos visuales deben someterse a una prueba de usuarios de acuerdo con las directrices relativas a la legibilidad del etiquetado y del prospecto de los medicamentos para uso humano, que se presentará en el plazo de un mes desde la Decisión de la Comisión.

(2) Adición de una advertencia destacada en la parte superior de la ficha técnica y del prospecto.

Con el fin de llamar la atención de los receptores de la información sobre el producto sobre las situaciones clínicas anteriormente descritas, en la parte superior de la ficha técnica y del prospecto deberá mencionarse una advertencia para no utilizar las soluciones para perfusión de AHE en pacientes con septicemia o insuficiencia renal o en estado crítico.

2. Programa de acceso controlado

El objetivo de este programa es garantizar que la distribución de soluciones para perfusión de AHE únicamente a hospitales o centros en los que los profesionales sanitarios que se prevea que prescriban o administren (en adelante, «profesionales sanitarios pertinentes») hayan recibido formación adecuada sobre el uso adecuado de soluciones para perfusión de AHE, con independencia de los servicios en los que trabajen.

El CMDh tuvo en cuenta las dudas planteadas por el PRAC sobre algunos modelos de programa de acceso controlado para las soluciones para perfusión de AHE, sobre todo en lo que respecta a la viabilidad debido a la dificultad para definir los médicos prescriptores/servicios/hospitales pertinentes y su eficacia.

El CMDh, a través de sus representantes de las autoridades nacionales competentes, ha discutido con mayor detalle las particularidades nacionales de los sistemas sanitarios y ha considerado que es probable que el programa de acceso controlado propuesto sea viable por las siguientes razones:

- Aunque los pacientes elegibles para el tratamiento con soluciones para perfusión de AHE no pueden restringirse a hospitales o servicios hospitalarios específicos, es posible identificar en un hospital o centro a los profesionales sanitarios pertinentes que prescribirían o administrarían soluciones para perfusión de AHE.
- La situación de urgencia en el que se utilizan los productos no impide la aplicación de un programa de acceso controlado basándose en la formación adecuada de los profesionales sanitarios pertinentes, ya que el programa formativo puede organizarse e impartirse con bastante antelación al uso de los productos.
- Aunque se conocen las dificultades de la formación continuada, la centralización de dicha organización y el seguimiento por el TAC abordarán los retos planteados.

Por consiguiente, el CMDh considera que cada TAC será responsable de la aplicación y la supervisión del programa de acceso controlado de la manera siguiente:

- El TAC deberá desarrollar los materiales de formación para los profesionales sanitarios pertinentes que se prevea que prescriban o administren soluciones para perfusión de AHE y acordar el contenido y el formato exactos de estos materiales con las autoridades nacionales competentes.
- El TAC deberá impartir la formación sobre el uso adecuado de las soluciones para perfusión de AHE a los profesionales sanitarios pertinentes con regularidad, de acuerdo con las autoridades nacionales competentes. El TAC también deberá garantizar que estos profesionales sanitarios reciban lo siguiente:
 - la ficha técnica o resumen de las características del producto,
 - materiales de formación.

- El TAC deberá gestionar la acreditación de los hospitales o centros, garantizando que todos los profesionales sanitarios pertinentes destinados a prescribir o administrar soluciones para perfusión de AHE hayan recibido la formación adecuada. Esto incluye grabaciones de las sesiones de formación y la acreditación.
- El TAC deberá asegurarse de que las soluciones para perfusión de AHE se distribuyan únicamente a hospitales o centros acreditados.

Los materiales de formación anteriores deberán estar basados en los siguientes elementos clave:

- los riesgos relacionados con el uso de soluciones para perfusión de AHE fuera de los términos de la autorización de comercialización,
- un recordatorio de la indicación, la dosis, la duración del tratamiento y las contraindicaciones, así como de la necesidad de cumplir con la información del producto,
- las nuevas medidas adicionales de minimización del riesgo,
- los resultados de los ECF.

Los materiales de formación deberán basarse en herramientas interactivas de aprendizaje para garantizar la participación activa de los profesionales sanitarios.

Los materiales de formación deberán distribuirse a todos los profesionales sanitarios pertinentes destinados a prescribir o administrar soluciones para perfusión de AHE (p. ej., anesthesiólogos, médicos de cuidados intensivos, profesionales de enfermería...).

Con el fin de optimizar la aceptación por los profesionales sanitarios y su cumplimiento de las condiciones adecuadas de uso de las soluciones para perfusión de AHE, las sociedades académicas deberán participar en el desarrollo y la distribución de dichos materiales de formación.

Los materiales de formación finales, incluidos los medios de comunicación y las modalidades de distribución, deberán acordarse con las autoridades nacionales competentes.

Por último, el CMDh promovió la integración de las actividades formativas anteriormente mencionadas en la formación médica continuada a nivel nacional.

A la vista de lo anterior y teniendo en cuenta las reservas del PRAC sobre la eficacia esperada de esta medida, sobre todo dada la falta de cumplimiento por parte de los médicos prescriptores no solo por falta de conocimiento, el CMDh consideró que:

- La suposición de que el incumplimiento no solo se debe a la falta de concienciación no está respaldada por pruebas suficientes y podría no ser representativa de una parte importante de la población de médicos prescriptores.
- Este programa de acceso controlado es una medida clave para garantizar el cumplimiento de los términos de la autorización de comercialización por parte de los profesionales sanitarios al aumentar el conocimiento de los riesgos asociados al uso de las soluciones para perfusión de AHE por parte de los profesionales sanitarios pertinentes y garantizar que hayan recibido la formación adecuada antes de poder utilizar soluciones para perfusión de AHE. Se espera que la participación de las sociedades académicas tenga un papel importante en la canalización de los mensajes de la formación. La eficacia de esta medida debe considerarse en combinación con otras medidas.
- Esta medida garantizará la eficacia a largo plazo mediante recordatorios enviados a los profesionales sanitarios que hayan recibido formación y la formación de nuevos profesionales

sanitarios. La frecuencia de la formación y de los recordatorios deberá discutirse a escala nacional teniendo en cuenta las particularidades de cada sistema sanitario nacional.

- En vista de la gravedad de los riesgos relacionados con el uso de las soluciones para perfusión de AHE fuera de los términos de la autorización de comercialización, el CMDh consideró esta medida como proporcionada.

En conclusión, el CMDh considera que un programa de acceso controlado es viable y probablemente sea eficaz para minimizar el riesgo, en combinación con otras medidas de minimización del riesgo.

Este programa de acceso controlado debe describirse en un plan de gestión de riesgos que se presentará a las autoridades nacionales competentes para su evaluación en los tres meses siguientes a la Decisión de la Comisión.

Los detalles del programa de acceso controlado, las modalidades de su aplicación y los materiales de formación finales, incluidos los medios de comunicación y las modalidades de distribución, deberán acordarse con las autoridades nacionales competentes.

Habiendo tenido en cuenta las particularidades de los sistemas nacionales y la necesidad de acordar con las autoridades nacionales competentes los detalles sobre la aplicación del acceso controlado y el tiempo necesario para completar la formación adecuada de todos los profesionales sanitarios destinados a utilizar productos de AHE y la acreditación de los hospitales o centros, el CMDh solicitó que el programa de acceso controlado se aplicara de forma efectiva en un plazo máximo de nueve meses tras la Decisión de la Comisión.

3. Medidas de comunicación

Reconociendo la necesidad de aumentar el cumplimiento de la indicación y de las contraindicaciones, el CMDh considera que una comunicación dirigida a través de una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) sería eficaz para este objetivo.

De hecho, el CMDh señaló los resultados de los ECF que mostraban el cumplimiento de algunas de las restricciones clave de uso recomendadas tras los procedimientos de arbitraje de 2013 (es decir, la dosis diaria máxima y la duración del tratamiento). Además, en la mayoría de los Estados miembros de la UE se observó una disminución significativa del uso de soluciones para perfusión de AHE. Esto indica que las medidas de comunicación anteriores, aunque no han sido suficientes para garantizar un cumplimiento pleno, han tenido cierta eficacia. Por consiguiente, se considera que una DHPC con mensajes más dirigidos y con la participación de las sociedades académicas en la distribución de esta DHPC probablemente reforzará la eficacia de esta medida.

Además, el CMDh reconoció la preocupación del PRAC de que el incumplimiento no solo se deba a la falta de conocimiento por los médicos prescriptores de las restricciones impuestas a las soluciones para perfusión de AHE. Sin embargo, el CMDh consideró que esta suposición no está respaldada por datos suficientes y podría no ser representativa de una parte importante de la población de médicos prescriptores y que, en cualquier caso, las sociedades académicas tendrán un papel importante en la canalización de los mensajes de la DHPC.

Por consiguiente, el CMDh adoptó una DHPC para informar a los profesionales sanitarios de los resultados de los ECF, los términos de la autorización de comercialización y los riesgos relacionados con el uso de las soluciones para perfusión de AHE fuera de estos términos, así como de las nuevas medidas adicionales de minimización del riesgo. El CMDh también acordó un plan de comunicación para la difusión de esta DHPC.

Como conclusión general, el CMDh consideró que la minimización del riesgo anteriormente descrita sería viable y eficaz y tendrá un efecto sinérgico, ya que permite dirigirse a profesionales sanitarios específicos en todos los pasos del proceso de prescripción y administración de las soluciones para perfusión de AHE.

4. Estudio sobre el consumo de fármacos (ECF)

Además, el CMDh considera que los TAC deberán realizar un estudio sobre el consumo de fármacos para evaluar la eficacia de las nuevas medidas recomendadas. La realización de este estudio será una condición para las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE.

El protocolo del ECF que deben presentar los TAC debe incluir objetivos claros, centrándose en las decisiones de prescripción, especialmente el cumplimiento de las indicaciones y contraindicaciones. Los protocolos deberán incluir una muestra representativa de los Estados miembros de la UE. También deberán permitir una descripción adecuada de los contextos nacionales para garantizar un análisis adecuado y la extrapolación del resultado y justificar posibles ajustes (es decir, distribución satisfactoria/no satisfactoria de las comunicaciones de seguridad, cumplimiento del programa de acceso controlado, opinión cualitativa de los médicos prescriptores, etc.). En este protocolo, el TAC deberá tener en cuenta la experiencia obtenida en el ECF previamente realizado. El protocolo también deberá incluir una medida de los criterios de valoración principales al inicio del estudio. Los criterios de valoración principales deberán ser comunes a todos los Estados miembros de la UE estudiados.

El protocolo del ECF deberá presentarse al PRAC para su evaluación en los tres meses siguientes a la Decisión de la Comisión.

Los avances en el ECF en curso se notificarán en el siguiente IPS. El informe final del ECF deberá presentarse en el plazo de 24 meses tras la Decisión de la Comisión.

Motivos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

Considerando lo siguiente:

- El CMDh tuvo en cuenta la recomendación revisada del PRAC, así como todos los nuevos elementos presentados por los TAC y por los Estados miembros en relación con la posible necesidad médica y la viabilidad y la probable eficacia de medidas adicionales de minimización del riesgo y disponibles desde el dictamen anterior del CMDh adoptado en enero de 2018.
- En particular, el CMDh tuvo en cuenta los resultados de una consulta a los Estados miembros en la que la suspensión de la autorización de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE repercutiría en la práctica clínica y las dudas planteadas por los Estados miembros de la UE sobre una posible necesidad médica.
- El CMDh, a través de sus representantes de los Estados miembros, también consideró la viabilidad a escala nacional de algunas medidas adicionales de minimización del riesgo para las que el PRAC planteó preguntas sobre la viabilidad. A la vista de la información que el CMDh tiene sobre los sistemas sanitarios nacionales, coincidió en que las siguientes medidas adicionales de minimización del riesgo son viables y probablemente sean eficaces para minimizar el riesgo de usar las soluciones para perfusión de AHE en las poblaciones en las que están contraindicadas: la inclusión de una advertencia destacada en la ficha técnica, el prospecto y los acondicionamientos primario y secundario, la distribución de una DHPC dirigida y la aplicación de un programa de acceso controlado.

- El CMDh también consideró que la eficacia de estas medidas adicionales de minimización del riesgo debe evaluarse mediante la realización de un estudio sobre el consumo de fármacos.

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de AHE sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y a las condiciones de la autorización de comercialización. El CMDh también llegó a la conclusión de que el ciclo anual de IPS debe mantenerse inalterado y que permitiría una revisión periódica de la relación riesgo/beneficio de estos productos y de la repercusión de los datos que se generarían.

Por consiguiente, el CMDh recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión de AHE.