

Annexe II

Conclusions scientifiques et explication détaillée, par le CMDh, des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques

En 2013, après avoir examiné le risque de lésion rénale et de mortalité associé aux solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (HEA) lorsqu'elles sont administrées à des patients souffrant de sepsis ou d'une maladie critique, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé des mesures de minimisation des risques, notamment des restrictions d'utilisation de ces médicaments. Le PRAC a également recommandé la conduite d'une étude d'utilisation du médicament afin d'évaluer l'efficacité de ces mesures de minimisation des risques.

Les résultats issus de deux études d'utilisation du médicament, transmis par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernés en 2017, ont montré que les restrictions d'utilisation recommandées ne sont pas suffisamment respectées.

Le 17 octobre 2017, la Suède a lancé une procédure d'urgence de l'Union en vertu de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'incidence du non-respect susmentionné des informations sur le produit sur le rapport bénéfice/risque des solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (HEA) et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des/de l'autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernés.

Le PRAC a adopté une recommandation le 11 janvier 2018, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Les solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (HEA) contiennent de l'amidon de différents poids moléculaires (principalement 130 kD et 200 kD) et taux de substitution (le nombre de groupes d'hydroxyéthyle par molécule de glucose). Les solutions pour perfusion d'HEA sont autorisées dans le monde entier pour le traitement de l'hypovolémie associée à plusieurs maladies.

En 2012 et 2013, le PRAC a réexaminé les bénéfices et les risques des solutions pour perfusion d'HEA dans le traitement et la prophylaxie de l'hypovolémie, dans le cadre des procédures de saisine au titre des articles ¹31 et 107 *decies*². Ces examens ont été rendus nécessaires par les résultats de vastes études cliniques randomisées^{3,4,5} qui ont montré un risque accru de mortalité chez les patients souffrant de sepsis et un risque accru de lésions rénales nécessitant une dialyse chez les patients souffrant d'une maladie critique, suite au traitement par solutions pour perfusion d'HEA.

Suite à ces examens, le PRAC a recommandé de limiter l'utilisation de solutions pour perfusion d'HEA au traitement de l'hypovolémie due à une perte aiguë de sang, lorsque les cristalloïdes seuls sont jugés insuffisants. Le PRAC a également contre-indiqué l'utilisation de solutions pour perfusion d'HEA chez les patients souffrant de sepsis ou d'une maladie critique. En outre, le PRAC a demandé, comme conditions des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments, que des études additionnelles soient réalisées sur l'utilisation de ces médicaments chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale élective ou un traumatisme. Le PRAC a également demandé une étude de l'utilisation du

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

médicament afin d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques. Les études d'utilisation du médicament (EUM) ont consisté à évaluer le respect des restrictions d'utilisation figurant dans les informations sur le produit concernant l'indication, la posologie et les contre-indications pour les solutions pour perfusion d'HEA.

Le 5 juillet 2017 et le 9 octobre 2017, les résultats de deux EUM sur l'efficacité des mesures de minimisation des risques mises en œuvre sont devenus disponibles. Ils comprennent les données d'utilisation du médicament de 11 États membres de l'UE. Ces données suscitent de sérieuses préoccupations puisqu'elles ont montré l'utilisation de solutions pour perfusion d'HEA chez certains patients pour lesquels cette utilisation est contre-indiquée, comme chez les patients souffrant d'une maladie critique ou de sepsis³⁴⁵. Compte tenu du risque bien établi de préjudice grave lorsque des solutions pour perfusion d'HEA sont utilisées chez des patients souffrant d'une maladie critique, y compris chez ceux atteints de sepsis, et des nouvelles données disponibles mentionnées ci-dessus, la Suède a lancé, le 17 octobre 2017, une procédure d'urgence de l'Union en vertu de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE. En raison de l'incidence grave sur la santé publique, la Suède a envisagé de suspendre les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments susmentionnés et a donc demandé un examen urgent de la question au niveau européen. Elle a ensuite demandé au PRAC d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des solutions pour perfusion d'HEA et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché des produits concernés.

Dans son évaluation, le PRAC a examiné la totalité des preuves, qui incluent toutes les nouvelles données disponibles depuis les procédures de saisine antérieures, y compris les résultats des EUM, des études cliniques, des méta-analyses d'études cliniques, l'expérience acquise après mise sur le marché, les données Eudravigilance, la littérature existante, les réponses présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) par écrit et lors d'explications orales, ainsi que les données soumises par les parties intéressées et les avis exprimés par des experts lors d'une réunion d'experts ad hoc, prenant également en considération la caractérisation des bénéfices et des risques conclue lors des procédures de saisine antérieures.

Le PRAC a également examiné les points de vue de certains de ses membres sur le rapport bénéfice/risque des solutions pour perfusion d'HEA et sur l'utilisation de ces produits au niveau national. Ces points de vue reposent sur la préparation et les processus d'examen de routine des membres du PRAC. Ces avis, ainsi que les données substantielles et les informations cruciales pour la parfaite compréhension de ces avis, ont été partagés avec toutes les parties concernées ou ont été rendus autrement disponibles durant la procédure.

S'agissant de l'efficacité, le PRAC a considéré qu'aucune nouvelle information importante relative à l'indication approuvée n'avait été fournie. Dans l'ensemble, les preuves relatives à cette indication reposent sur des études pour lesquelles la taille de l'échantillon et la durée du suivi sont limitées. Le PRAC a également remarqué que, bien que le bénéfice ait été prouvé en termes d'effet indiquant une économie de volume et que certains résultats soutiennent des effets hémodynamiques à court terme, on ignore encore dans quelle mesure cela se traduit par des résultats plus pertinents pour les patients. Les bénéfices dans l'indication approuvée restent donc modestes.

Concernant les données de sécurité relatives à ces produits, le PRAC a examiné toutes les preuves disponibles depuis la dernière saisine et a conclu que les conclusions antérieures indiquant que les solutions pour perfusion d'HEA étaient associées à un risque accru de mortalité et d'insuffisance rénale chez les patients souffrant de sepsis ou d'une maladie critique étaient confirmées et que les informations disponibles, y compris des données cliniques soumises plus récemment, ne changeaient pas le risque établi chez ces patients.

Le traitement de l'hypovolémie devrait remplacer la perte de volume sanguin afin de restaurer l'oxygénation et la perfusion tissulaires pour prévenir les atteintes rénales et le décès. Il existe une relation directe entre le degré d'hypovolémie et le risque d'atteinte rénale et de décès. Une hypovolémie plus prononcée nécessite un volume plus élevé (dose) de solutions pour perfusion d'HEA et est également associée à un risque accru d'atteinte rénale et de décès. Par conséquent, une corrélation directe est probable entre l'indication pour un traitement par solutions pour perfusion d'HEA, la dose de solutions pour perfusion d'HEA et le risque d'atteinte rénale et de décès. Il convient également de noter que le bénéfice ultime attendu des solutions pour perfusion d'HEA (et le traitement de l'hypovolémie en général) est une baisse du taux de mortalité et une incidence moindre d'insuffisance rénale. Les problèmes de sécurité revêtant une importance primordiale dans cette saisine sont une hausse du taux de mortalité et une incidence accrue d'insuffisance rénale (le contraire du bénéfice attendu).

Parmi d'autres données relatives à la sécurité, le PRAC a examiné les résultats de deux EUM distinctes menées pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques imposées à la suite de la saisine de 2013 et a conclu que ces études, malgré des limites éventuelles s'expliquant par une possible erreur de classification, sont représentatives de l'utilisation clinique dans l'Union européenne et que les résultats clés sont fiables. Les résultats indiquent que les restrictions d'utilisation mises en œuvre ne sont pas suffisamment respectées. Il a été signalé que le non-respect global des informations sur le produit révisées était élevé et le PRAC était particulièrement préoccupé par le fait qu'environ 9 % des patients exposés aux solutions pour perfusion d'HEA souffraient d'une maladie critique, environ 5 à 8 % des patients étaient insuffisants rénaux et approximativement 3 à 4 % des patients souffraient de sepsis.

Compte tenu de l'exposition globale aux solutions pour perfusion d'HEA dans l'UE, estimée entre 1,5 et 2 millions de patients environ par an depuis 2014, et de l'étendue d'utilisation signalée chez les patients souffrant de sepsis dans les deux EUM, le niveau estimé d'utilisation continue chez les populations où un préjudice grave a été démontré suscite d'importantes inquiétudes pour la santé publique, dont un taux potentiellement accru de mortalité.

Le PRAC a examiné d'autres mesures supplémentaires de minimisation des risques afin de réduire suffisamment au minimum cette exposition, dont des modifications des informations sur le produit, une communication directe aux professionnels de la santé, des supports éducatifs, une mise en garde sur le conditionnement primaire des produits, l'enregistrement d'une ordonnance, l'ordonnance/les listes de contrôle. Toutefois, les preuves disponibles montrent que le non-respect n'est pas dû uniquement à un manque de connaissance des restrictions par les prescripteurs, mais il résulte également, dans certains cas, d'un choix délibéré. Il est ainsi peu probable que toute éducation ou communication ultérieure soit suffisamment efficace pour faire face aux risques identifiés. L'ordonnance/les listes de contrôle susciteraient également des questions de faisabilité dans une situation d'urgence. Les propositions de modification des indications et contre-indications n'ont pas été jugées suffisantes pour avoir une incidence significative sur le comportement du prescripteur. Le PRAC a également noté que l'expérience clinique actuelle suggère qu'il est difficile de distinguer clairement les patients chez lesquels des essais cliniques randomisés ont montré un préjudice grave de ceux ciblés par l'indication approuvée. Les patients visés par l'indication approuvée peuvent souffrir de sepsis ou d'une maladie critique peu après avoir reçu des solutions pour perfusion d'HEA et ces patients ne peuvent pas être identifiés prospectivement. Cela complique la minimisation efficace des risques chez ces patients.

Le PRAC a conclu qu'aucune mesure additionnelle de minimisation des risques visant à assurer l'utilisation sûre et efficace des solutions pour perfusion d'HEA ne serait effective ou réalisable dans un délai raisonnable, pendant lequel un nombre important de patients présentant un risque élevé continueraient d'être exposés.

Le PRAC a également consulté un groupe d'experts ad hoc et a soigneusement examiné les avis exprimés au cours de cette rencontre qui a eu lieu le 18 décembre 2017. Le PRAC a dûment tenu compte de l'avis de la majorité des experts lors de la réunion, selon lequel l'HEA est utilisé dans la pratique clinique. Le PRAC a également noté l'avis d'un expert concernant l'expérience clinique partagée dans la gestion de cas dans un État membre de l'UE où des solutions pour perfusion d'HEA sont peu utilisées et où aucun besoin médical n'est soulevé.

Ce constat reflète une controverse existant de longue date chez les professionnels des soins de santé et fait écho à l'éventail de réponses des parties intéressées reçues dans le cadre du présent examen.

Dans l'ensemble, compte tenu des divergences parmi les experts sur certains points importants, de la position des membres du PRAC sur la situation nationale quant à l'utilisation clinique de ces produits et des données soumises par les parties intéressées, le PRAC n'a pas considéré que l'utilité clinique de ces produits était supérieure au risque de décès et d'insuffisance rénale pour les patients souffrant d'une maladie critique ou de sepsis qui restent exposés aux solutions pour perfusion d'HEA.

Au vu de la gravité des questions relatives à la sécurité et étant donné que le nombre de patients exposés à ces risques en l'absence de mesures efficaces de minimisation des risques pourrait avoir des conséquences significatives pour la santé publique, dont une augmentation potentielle du taux de mortalité, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon n'était plus favorable et a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché.

Le PRAC a noté que les études cliniques imposées à la suite des procédures de saisine antérieures (TETHYS et PHOENICS) pour caractériser l'efficacité et la sécurité après un traumatisme et une intervention chirurgicale électorale, c'est-à-dire la population cible pour laquelle le produit est indiqué actuellement, étaient en cours.

Après examen de la recommandation du PRAC⁶, le 24 janvier 2018, le CMDh a approuvé à la majorité les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation. Cette position a ensuite été partagée avec la Commission européenne, les États membres, l'Islande, la Norvège et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments susmentionnés, accompagnée de ses annexes.

Révision de la recommandation du PRAC

Au cours du processus décisionnel, lors d'une réunion du Comité permanent des médicaments à usage humain, certains États membres de l'Union ont soulevé de nouvelles questions d'ordre technique qui n'avaient, selon eux, pas fait l'objet d'un examen suffisamment approfondi dans la recommandation du PRAC et la position du CMDh. À la lumière de ces nouveaux faits, la Commission européenne a renvoyé la recommandation du PRAC et la position du CMDh à l'Agence afin qu'elle examine de manière plus approfondie les éventuels besoins médicaux qui pourraient devenir non satisfaits du fait de la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés par la saisine, ainsi que la faisabilité et la probable efficacité de mesures additionnelles de minimisation des risques.

Le PRAC a abordé les deux points susmentionnés à l'occasion de sa réunion du mois de mai, en tenant compte des informations transmises par les États membres.

Le PRAC a examiné tous les éléments exprimés au sujet de l'incidence d'une suspension de l'autorisation de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA sur un éventuel besoin médical non satisfait au niveau national, ce qui inclut les observations des titulaires de l'AMM soumises par

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

écrit et dans le cadre d'explications orales, les réponses des États membres et les avis d'autres parties prenantes.

S'agissant de l'incidence d'une suspension des autorisations de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA, quinze États membres de l'Union ainsi que la Norvège ont fait savoir qu'aucun besoin médical non satisfait n'était à prévoir dans le cas d'une telle suspension.

Le PRAC a soigneusement analysé toutes les informations fournies concernant un éventuel besoin médical non satisfait au niveau national si les autorisations de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA devaient être suspendues. Huit États membres de l'UE ont indiqué qu'une telle suspension aurait une incidence sur la pratique clinique nationale dans la mesure où les solutions pour perfusion d'HEA permettent actuellement de satisfaire un besoin médical sur leur territoire. En dépit des arguments avancés par certains États membres, le PRAC a estimé que la probabilité d'un besoin médical non satisfait n'était pas établie. La plupart des arguments formulés renvoient à l'utilisation de solutions pour perfusion d'HEA en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché ou à des bénéfices allégués qui ne sont pas cliniquement significatifs ou qui ne sont pas étayés au moyen de données fiables.

Le PRAC a conclu que l'utilité clinique alléguée de ces produits n'est pas supérieure au risque de mortalité et d'insuffisance rénale pour les patients atteints d'une maladie critique ou de sepsis qui continuent d'être exposés aux solutions pour perfusion d'HEA.

Le PRAC a en outre examiné la faisabilité et la probable efficacité des mesures de minimisation des risques.

Il a étudié d'autres mesures de minimisation des risques qui pourraient potentiellement minimiser suffisamment cette exposition, y compris la restriction de l'accès/la distribution aux hôpitaux et aux médecins, la modification des informations sur le produit, la communication directe aux professionnels de santé, la distribution de supports pédagogiques en coopération avec certaines sociétés savantes, des mises en garde sur le conditionnement primaire des produits, l'ordonnance et le questionnaire de suivi. Toutefois, les éléments de preuve disponibles montrent que le non-respect n'est pas dû uniquement à un manque de connaissance des restrictions par les prescripteurs, mais résulte également d'un choix délibéré. Il est ainsi peu probable que toute éducation ou communication ultérieure soit suffisamment efficace pour faire face aux risques identifiés. Un système restreint de distribution aux hôpitaux ou aux médecins accrédités engendrerait de sérieuses préoccupations en matière de faisabilité et se révélerait probablement peu efficace du fait du type particulier de distribution et d'utilisation des solutions pour perfusion d'HEA. Une ordonnance à remplir avant l'administration poserait également des questions de faisabilité en situation d'urgence. Un questionnaire de suivi à remplir après l'administration ne permettrait pas de réduire le risque au minimum. Il a été considéré que les propositions de modification des indications et contre-indications n'auraient pas une incidence suffisante sur le comportement des prescripteurs et qu'aucune preuve scientifique adéquate ne permettait de les corroborer.

En conclusion, aucune mesure ni combinaison de mesures de minimisation des risques n'a été identifiée comme étant suffisamment efficace ou concrétisable dans un délai raisonnable, alors qu'un nombre important de patients présentant un risque élevé de préjudice grave continuent d'être exposés.

Au regard des informations qui précèdent, lors de sa réunion plénière de mai 2018, le PRAC a confirmé ses conclusions scientifiques antérieures selon lesquelles le rapport bénéfice/risque des solutions pour perfusion d'HEA est défavorable et a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour ces médicaments.

Révision des motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE pour la solution pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (HEA) (voir annexe I);
- le PRAC a examiné toutes les nouvelles données disponibles, y compris les résultats des études d'utilisation des médicaments (EUM), des études cliniques, des méta-analyses d'études cliniques, l'expérience acquise après mise sur le marché, les données Eudravigilance, la littérature existante, les réponses présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) par écrit et lors d'explications orales, ainsi que les données soumises par les parties intéressées et les avis exprimés par les experts lors d'une réunion d'experts ad hoc; Le PRAC a également passé en revue les réponses des États membres concernant la possibilité qu'un besoin médical ne soit pas satisfait, ainsi que les propositions de mesures supplémentaires de minimisation des risques;
- s'agissant de l'efficacité, le PRAC a considéré qu'aucune nouvelle information importante relative à l'indication approuvée n'avait été fournie. Dans l'ensemble, les preuves relatives à cette indication reposent sur des études pour lesquelles la taille de l'échantillon et la durée du suivi sont limitées. Le PRAC a également remarqué que, bien que le bénéfice ait été prouvé en termes d'effet indiquant une économie de volume et que certains résultats soutiennent des effets hémodynamiques à court terme, on ignore encore dans quelle mesure cela se traduit par des résultats plus pertinents pour les patients. Les bénéfices dans l'indication approuvée restent donc modestes;
- concernant les deux EUM distinctes menées pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques imposées à la suite de la saisine de 2013, le PRAC a conclu que ces études, malgré des limites en raison d'une erreur de classification potentielle, étaient représentatives de l'utilisation clinique dans l'Union européenne et que les résultats clés étaient fiables. Les résultats indiquent que les restrictions d'utilisation mises en œuvre ne sont pas respectées. Il a été signalé que le non-respect global des informations sur le produit révisées était élevé et le PRAC était particulièrement préoccupé par le fait qu'environ 9 % des patients exposés aux solutions pour perfusion d'HEA souffraient d'une maladie critique, environ 5 à 8 % des patients étaient insuffisants rénaux et approximativement 3 à 4 % des patients souffraient de sepsis;
- les conclusions du PRAC relatives aux examens antérieurs au titre de l'article 31 de la directive et de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE étaient que les solutions pour perfusion d'HEA étaient associées à un risque accru de mortalité et d'insuffisance rénale chez les patients souffrant de sepsis ou d'une maladie critique. Le PRAC a confirmé que les informations disponibles, y compris les données cliniques plus récentes soumises, ne modifiaient pas le risque accru de mortalité et d'insuffisance rénale lié à l'utilisation de solutions pour perfusion d'HEA chez ces patients. Les nouvelles données fournies ne changent pas les conclusions de la saisine antérieure de 2013 indiquant que les bénéfices des solutions pour perfusion d'HEA ne sont pas supérieurs aux risques graves chez les patients souffrant de sepsis ou d'une maladie critique;
- le PRAC a également noté l'exposition globale aux solutions pour perfusion d'HEA dans l'UE, estimée approximativement entre 1,5 et 2 millions de patients par an depuis 2014. Compte tenu de l'exposition et des résultats des deux EUM, le PRAC a conclu que le niveau estimé

d'utilisation continue chez les patients où un préjudice grave a été démontré suscitait d'importantes inquiétudes pour la santé publique, dont une hausse potentielle du taux de mortalité;

- le PRAC a également reconnu que l'expérience clinique actuelle suggérait qu'il était difficile de distinguer clairement les patients chez lesquels des essais cliniques randomisés avaient montré un préjudice grave de ceux ciblés par l'indication approuvée. Les patients visés par l'indication approuvée peuvent souffrir de sepsis ou d'une maladie critique peu après avoir reçu des solutions pour perfusion d'HEA et ces patients ne peuvent pas être identifiés prospectivement. Cela complique la minimisation efficace des risques chez ces patients;
- par ailleurs, le PRAC a examiné d'éventuelles mesures pour atténuer davantage ces risques, dont des modifications des informations sur le produit, une communication directe aux professionnels de la santé, des supports éducatifs, une mise en garde sur le conditionnement primaire des produits, l'enregistrement d'une ordonnance, l'ordonnance/les listes de contrôle ou encore un système restreint d'accès et de distribution aux hôpitaux ou aux médecins accrédités. Toutefois, les preuves disponibles montrent que le non-respect n'est pas dû uniquement à un manque de connaissance des restrictions par les prescripteurs. Il est ainsi peu probable que toute éducation ou communication ultérieure soit suffisamment efficace. L'ordonnance/les listes de contrôle poseraient également des questions de faisabilité en situation d'urgence, et la mise en place d'un programme restreint d'accès/de distribution apparaît difficilement réalisable et suffisamment efficace dans les États membres compte tenu du profil particulier de la distribution et de l'utilisation des solutions pour perfusion d'HEA et de certaines limitations nationales. Le PRAC a conclu qu'aucune mesure ni aucune combinaison additionnelle de minimisation des risques pour assurer suffisamment l'utilisation sûre et efficace des solutions pour perfusion d'HEA ne pouvait être identifiée.

Au vu de ce qui précède, le PRAC a conclu que, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, les risques liés à l'utilisation d'HEA sont supérieurs aux bénéfices et, par conséquent, le rapport bénéfice/risque des solutions pour perfusion d'HEA n'est plus favorable.

Par conséquent, le PRAC recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments repris dans l'annexe I.

Pour la levée de la suspension, il convient que les titulaires des AMM fournissent des preuves fiables et convaincantes d'un rapport bénéfice/risque favorable au sein d'une population bien définie, grâce à des mesures réalisables et efficaces pour minimiser suffisamment l'exposition des patients à un risque accru de préjudice grave.

Révision de la position du CMDh

Après examen de la recommandation révisée du PRAC⁷, le CMDh a désapprouvé les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CMDh a tenu compte de la recommandation révisée du PRAC visant à suspendre les autorisations de mise sur le marché des solutions pour perfusion adoptées à l'occasion de la réunion plénière du PRAC

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

au mois de mai. Le CMDh a également pris en considération les réponses aux questions soulevées par la Commission européenne, les éléments recueillis par le PRAC ainsi que les informations transmises par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché lors des explications orales des 28 mai et 25 juin 2018.

- ***Incidence sur la pratique clinique d'une éventuelle suspension de l'autorisation de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA***

Le bénéfice des solutions pour perfusion d'HEA a été prouvé en termes d'effet indiquant une économie de volume et certains résultats étaient des effets hémodynamiques à court terme, bien que l'on ne puisse encore établir clairement dans quelle mesure cela se traduit par des résultats plus pertinents pour les patients.

Un rapport bénéfice/risque favorable a été établi pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale élective ou un traumatisme. À la suite de la saisine de 2013, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont été tenus de mener des études post-autorisation dans ces contextes cliniques, condition *sine qua non* à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA. Ces études, de même que les études cliniques actuellement menées sur la base du volontariat (par ex. l'étude FLASH), permettraient de mieux caractériser le profil de sécurité et d'efficacité des patients ayant subi une intervention chirurgicale élective ou un traumatisme. Le CMDh a souligné l'importance de disposer de résultats significatifs de ces études dans les meilleurs délais. Il a également pris note des conclusions du PRAC selon lesquelles aucune nouvelle donnée de sécurité n'a été fournie qui permettrait de modifier les conclusions relatives au profil de sécurité établies lors des précédentes saisines pour les solutions pour perfusion d'HEA.

Le CMDh a aussi remarqué que les caractéristiques du traitement dans certaines études cliniques précédemment évaluées, notamment la concentration, la posologie ou la durée du traitement, pouvaient différer de la pratique clinique actuelle.

Le CMDh a également tenu compte de la divergence des positions des sociétés savantes dans l'Union. La Société européenne d'anesthésiologie et certaines sociétés savantes nationales ont indiqué que les solutions pour perfusion d'HEA jouent un rôle dans l'arsenal thérapeutique du choc hypovolémique chez les patients que les cristalloïdes seuls ne permettent pas de stabiliser. Au contraire, la Société scandinave d'anesthésiologie et de médecine en soins intensifs (SSAI) ainsi que cinq sociétés savantes scandinaves ont soutenu la suspension des autorisations de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA.

Souvent, ces opinions traduisaient la pratique médicale nationale actuelle ainsi que le débat qui anime la communauté médicale.

Le CMDh a admis la complexité de la prise en charge des patients souffrant d'hypovolémie en raison d'une perte aiguë de sang et le fait que ces patients nécessitent une évaluation individuelle. Il a également été pris en considération que les solutions pour perfusion d'HEA sont utilisées dans le traitement des maladies graves potentiellement mortelles.

Le CMDh a pris en considération l'ensemble des nouveaux éléments disponibles depuis son dernier avis. Plus particulièrement, il a pris note des résultats d'une consultation des États membres à l'issue de laquelle il apparaît que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA aurait une incidence sur la pratique clinique, les HEA constituant une option thérapeutique adéquate.

Le CMDh a observé que huit États membres de l'Union ont fait part de leurs préoccupations concernant l'apparition d'un besoin médical en cas de suspension de l'autorisation de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA. Si certaines préoccupations ont trait à l'utilisation de ces produits dans

des contextes cliniques non couverts par les termes de l'autorisation de mise sur le marché, le CMDh a reconnu avoir certaines inquiétudes quand au besoin médical associé à l'utilisation autorisée et que, en dépit de son caractère rare, ce dernier devait être pris en considération.

- ***Propositions de mesures additionnelles de minimisation des risques et d'activités de pharmacovigilance***

Le CMDh a cherché à déterminer si les mesures destinées à atténuer les risques associés aux solutions pour perfusion d'HEA, et plus particulièrement le risque de mortalité accrue et d'insuffisance rénale chez les patients souffrant d'une maladie critique et de sepsis, seraient efficaces et réalisables, en tenant compte des nouveaux éléments transmis par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché et des États membres. Plus spécifiquement, le CMDh a pris en considération les détails supplémentaires fournis par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernant la proposition de programme d'accès contrôlé.

Le CMDh est d'avis que les mesures additionnelles proposées décrites ci-après seraient concrétisables et efficaces pour minimiser suffisamment les risques en sensibilisant davantage les professionnels de la santé, ainsi qu'en s'assurant à ce que l'accès aux solutions pour perfusion d'HEA est réservé aux professionnels de la santé qui ont été adéquatement formés.

1. Modifications à apporter aux informations sur le produit

Les résultats des EUM ont montré qu'environ 9 % des patients exposés aux solutions pour perfusion d'HEA souffraient d'une maladie critique, environ 5 à 8 % des patients étaient insuffisants rénaux et approximativement 3 à 4 % des patients souffraient de sepsis. Il est proposé de mentionner explicitement dans les nouvelles mises en garde «insuffisance rénale» en plus de «sepsis» et «patients souffrant d'une maladie critique»; cela permettrait de mettre davantage l'accent sur ces patients spécifiques atteints d'une maladie critique.

(1) Ajout à la mise en garde suivante sur le conditionnement extérieur et le conditionnement primaire: «Ne pas utiliser en présence de patients atteints de sepsis, d'insuffisance rénale ou d'une maladie critique. Consulter toutes les contre-indications dans le résumé des caractéristiques du produit.»

Le CMDh a admis qu'il serait peu fréquent que les prescripteurs administrent eux-mêmes la solution et que, par conséquent, ils ne verraient pas cette étiquette de mise en garde. Quoi qu'il en soit, cette mesure doit être considérée comme s'inscrivant dans le programme complet des mesures de minimisation des risques. En conséquence:

- Cette mesure servira de rappel au moment de l'administration, ce qui est important en situation d'urgence. Elle viendra compléter d'autres mesures telles que la formation des professionnels de la santé.
- Elle permettra de cibler les professionnels de la santé responsables de l'administration du médicament qui ont un rôle important à jouer pour garantir le respect de l'utilisation appropriée des solutions pour perfusion d'HEA.
- La présence continue de cette mise en garde sur le conditionnement contribuera également à sensibiliser les professionnels de la santé sur le long terme.
- Une référence à la rubrique 4.3 du RCP permettra d'éviter d'amoindrir l'importance des autres contre-indications et de garantir leur observance.

En termes de lisibilité, la mise en garde doit être véritablement mise en évidence (par ex. avec des lettres majuscules, des caractères gras ou l'emploi de couleurs). La mise en garde et ses détails visuels doivent être soumis à un essai auprès des utilisateurs conforme à la «Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use» (Ligne directrice concernant la lisibilité et la notice des médicaments à usage humain) sous 1 mois à compter de la décision de la Commission.

(2) Ajout d'une mise en garde bien visible en haut du RCP et de la notice.

Pour attirer l'attention des destinataires des informations sur le produit sur les situations cliniques décrites ci-avant, un avertissement indiquant de ne pas utiliser les solutions pour perfusion d'HEA sur des patients atteints de sepsis, d'insuffisance rénale et d'une maladie critique devra être mentionné en haut du résumé des caractéristiques du produit et de la notice.

2. Programme d'accès contrôlé

L'objectif d'un tel programme consiste à garantir la fourniture de solutions pour perfusion d'HEA aux seuls établissements hospitaliers/centres où des professionnels de la santé susceptibles de prescrire ou d'administrer le produit (ci-après, les «professionnels de la santé concernés») ont été adéquatement formés à l'utilisation appropriée des solutions pour perfusion d'HEA, indépendamment du ou des service(s) dans lesquels ils pratiquent.

Le CMDh a pris note des préoccupations formulées par le PRAC quant à certains modèles de programme d'accès contrôlé pour les solutions pour perfusion d'HEA, notamment au regard de la faisabilité en raison de la difficulté à définir les prescripteurs/services/établissements hospitaliers concernés et leur efficacité.

Le CMDh, par l'intermédiaire de ses représentants des autorités nationales compétentes (ANC), a discuté plus en détail des spécificités nationales des systèmes de soins de santé et était d'avis que le programme d'accès contrôlé proposé était probablement concrétisable pour les raisons suivantes:

- S'il est impossible de restreindre l'accès des patients éligibles au traitement par des solutions pour perfusion d'HEA à des établissements ou des services hospitaliers spécifiques, il est néanmoins possible d'identifier, au sein d'un hôpital/centre, les professionnels de la santé concernés amenés à prescrire/administrer des solutions pour perfusion d'HEA.
- La situation d'urgence dans laquelle les produits sont utilisés n'empêche pas la mise en œuvre d'un programme d'accès contrôlé fondé sur la dispense d'une formation adéquate aux professionnels de la santé concernés dans la mesure où le programme pédagogique peut être organisé et dispensé suffisamment avant l'utilisation des produits.
- S'il convient de reconnaître les difficultés afférentes à une formation continue, la centralisation d'une telle organisation et d'un tel suivi par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché permettra de résoudre les défis évoqués.

Partant, le CMDh est d'avis que chacun des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché soit en charge de la mise en œuvre et de la supervision du programme d'accès contrôlé comme suit:

- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché élabore les supports de formation à destination des professionnels de la santé concernés amenés à prescrire/administrer des solutions pour perfusion d'HEA et convient du contenu et du format exacts de ces supports avec les autorités nationales compétentes concernées.

- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dispense la formation sur l'utilisation appropriée des solutions pour perfusion d'HEA aux professionnels de la santé concernés à intervalles réguliers, comme convenu avec les autorités nationales compétentes. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assure également que ces professionnels de la santé reçoivent:
 - le résumé des caractéristiques du produit;
 - les supports de formation.
- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché gère l'accréditation des établissements hospitaliers/centres, en veillant à ce que tous les professionnels de la santé concernés amenés à prescrire/administrer des solutions pour perfusion d'HEA aient reçu une formation adéquate. Cela inclut la consignation des formations et de l'accréditation.
- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assure que les solutions pour perfusion d'HEA sont uniquement fournies aux établissements hospitaliers/centres accrédités.

Les supports de formation mentionnés ci-dessus reposent sur les éléments essentiels suivants:

- les risques associés à l'utilisation de solutions pour perfusion d'HEA en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché;
- un rappel de l'indication, de la posologie, de la durée de traitement et des contre-indications, ainsi que de la nécessité de respecter les informations sur le produit;
- les nouvelles mesures additionnelles de minimisation des risques;
- les résultats des EUM.

Les supports de formation doivent s'appuyer sur des outils d'apprentissage interactif pour garantir l'implication active des professionnels de la santé.

Les supports de formation doivent être distribués à l'ensemble des professionnels de la santé concernés susceptibles de prescrire/d'administrer des solutions pour perfusion d'HEA (par ex. des anesthésistes, des médecins des services de soins intensifs, des personnels infirmiers, etc.).

Pour optimiser la participation des professionnels de la santé et leur observance des conditions appropriées d'utilisation des solutions pour perfusion d'HEA, les sociétés savantes doivent être engagées dans l'élaboration et la distribution de ces supports de formation.

Les supports de formation définitifs, incluant les moyens de communication et les modalités de distribution, doivent être convenus avec les autorités nationales compétentes.

Pour finir, le CMDh a encouragé l'intégration des activités de formation susmentionnées dans la formation médicale continue à l'échelle nationale.

Au vu de ce qui précède et en tenant compte des réserves du PRAC quant à l'efficacité attendue de cette mesure, notamment s'agissant de la non-observance des prescripteurs ne s'expliquant pas seulement par un manque de sensibilisation, le CMDh a estimé ce qui suit:

- Le postulat selon lequel la non-observance ne s'explique pas uniquement par un manque de sensibilisation n'est pas étayé par des éléments de preuve suffisants et pourrait ne pas être représentatif d'une grande partie de la population des prescripteurs.
- Ce programme d'accès contrôlé est une mesure phare visant à garantir que les professionnels de la santé respectent les termes de l'autorisation de mise sur le marché en sensibilisant

d'avantage les professionnels de la santé concernés aux risques associés à l'utilisation des solutions pour perfusion d'HEA et en s'assurant qu'ils ont reçu une formation adéquate avant de pouvoir utiliser les solutions pour perfusion d'HEA. L'implication des sociétés savantes devrait jouer un rôle important dans la canalisation des messages de la formation. L'efficacité de cette mesure doit être examinée en association avec d'autres mesures.

- Cette mesure garantira une efficacité sur le long terme grâce à l'envoi de rappels aux professionnels de la santé formés et à la formation des nouveaux. La fréquence de la formation/des rappels doit être évoquée à l'échelle nationale, en tenant compte des spécificités propres à chaque système de santé national.
- Compte tenu de la gravité des risques associés à l'utilisation des solutions pour perfusion d'HEA en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché, le CMDh a estimé que cette mesure est proportionnée.

En conclusion, le CMDh est d'avis qu'un programme d'accès contrôlé est réalisable et probablement efficace pour minimiser les risques, en association avec d'autres mesures de minimisation des risques.

Ce programme d'accès contrôlé doit être décrit dans un plan de gestion des risques qui doit être soumis aux autorités nationales compétentes pour évaluation dans les trois mois suivant la décision de la Commission.

Les détails du programme d'accès contrôlé, les modalités de sa mise en œuvre et les supports de formation définitifs, incluant les moyens de communication et les modalités de distribution, doivent être convenus avec les autorités nationales compétentes.

Après examen des particularités des systèmes nationaux et de la nécessité d'un accord avec les autorités nationales compétentes quant aux détails de la mise en œuvre de l'accès contrôlé et au temps requis à la dispense d'une formation adéquate à l'ensemble des professionnels de la santé amenés à utiliser des produits d'HEA et à l'accréditation des établissements hospitaliers/centres, le CMDh a demandé à ce que le programme d'accès contrôlé soit efficacement en place dans les neuf mois, au plus tard, suivant la décision de la Commission.

3. Mesures de communication

Admettant la nécessité d'accroître l'observance de l'indication et des contre-indications, le CMDh est d'avis qu'une communication ciblée via une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) se montrerait efficace à cette fin.

En effet, le CMDh a pris note des résultats des EUM faisant état du respect de certaines restrictions d'utilisation clés recommandées après les saisines de 2013 (à savoir, la dose quotidienne maximale et la durée du traitement). Qui plus est, une diminution significative de l'utilisation des solutions pour perfusion d'HEA a été observée dans la plupart des États membres de l'UE. Cela laisse entendre que les mesures de communication antérieures, bien qu'insuffisantes pour garantir une conformité totale, montraient une certaine efficacité. On estime dès lors qu'une DHPC s'accompagnant de messages mieux ciblés, avec l'implication des sociétés savantes dans la distribution de cette communication directe, permettrait probablement de renforcer l'efficacité de cette mesure.

Par ailleurs, le CMDh a reconnu la préoccupation du PRAC, selon lequel la non-observance ne s'expliquerait pas uniquement par un manque de sensibilisation par les prescripteurs aux restrictions imposées aux solutions pour perfusion d'HEA. Quoi qu'il en soit, le CMDh a estimé que cette hypothèse n'est pas étayée d'éléments de preuve suffisants, qu'elle pourrait ne pas être représentative d'une

grande partie de la population des prescripteurs et, qu'en tout état de cause, les sociétés savantes auront un rôle important à jouer dans la canalisation des messages de la communication directe aux professionnels de la santé.

Partant, le CMDh a adopté une DHPC dans le but d'informer les professionnels de la santé des résultats des EUM, des termes de l'autorisation de mise sur le marché et des risques associés à l'utilisation des solutions pour perfusion d'HEA en dehors de ces termes, ainsi que des nouvelles mesures additionnelles de minimisation des risques. Le CMDh est également convenu d'un plan de communication pour la diffusion de cette communication directe.

À titre de conclusion générale, le CMDh a estimé que la minimisation des risques décrite auparavant serait réalisable et efficace et qu'elle aurait un effet synergique en ce qu'elle permettrait de cibler les professionnels de la santé spécifiques à toutes les étapes de la prescription et de l'administration des solutions pour perfusion d'HEA.

4. Étude d'utilisation du médicament (EUM)

En outre, le CMDh est d'avis que les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent conduire une étude d'utilisation du médicament dans le but d'évaluer l'efficacité des nouvelles mesures recommandées. La conduite de cette étude sera une des conditions à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour les solutions pour perfusion d'HEA.

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent fournir un protocole pour l'EUM qui inclut des objectifs clairs, qui met l'accent sur les décisions de prescription, notamment sur l'observance des indications et contre-indications. Les protocoles doivent inclure un échantillon représentatif des États membres de l'Union. Ils doivent également fournir une description adéquate des contextes nationaux de façon à garantir l'analyse et l'extrapolation adaptées des résultats et justifier les éventuels ajustements (par ex., distribution réussie/vaine des communications en matière de sécurité, observance du programme d'accès contrôlé, retours qualitatifs des prescripteurs, etc.). Pour ce protocole, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit tenir compte de l'expérience recueillie sur les EUM antérieures. Le protocole doit également inclure une mesure des principaux critères d'évaluation à la sélection. Les principaux critères d'évaluation doivent être communs à l'ensemble des États membres de l'Union étudiés.

Le protocole de l'EUM doit être soumis au PRAC pour évaluation dans les trois mois suivant la décision de la Commission.

Toute progression de l'EUM en cours doit être consignée dans le prochain rapport PSUR. Le rapport d'étude final de l'EUM doit être transmis dans les 24 mois suivant la décision de la Commission.

Motifs justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le CMDh a pris en considération la recommandation révisée du PRAC ainsi que l'ensemble des nouveaux éléments soumis par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché et les États membres concernant l'éventuel besoin médical ainsi que la faisabilité et la probable efficacité de mesures additionnelles de minimisation des risques, disponibles depuis le dernier avis du CMDh de janvier 2018.
- Plus particulièrement, il a pris note des résultats d'une consultation des États membres à l'issue de laquelle il apparaît que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des

solutions pour perfusion d'HEA aurait une incidence sur la pratique clinique, ainsi que des préoccupations formulées par ces États membres de l'Union quant à un éventuel besoin médical.

- Le CMDh, par l'intermédiaire de ses représentants des États membres, a également examiné la faisabilité à l'échelle nationale de certaines mesures additionnelles de minimisation des risques au sujet desquelles le PRAC a émis des questions de faisabilité. Compte tenu des renseignements à la disposition du CMDh concernant les systèmes de santé nationaux, ce dernier est convenu que les mesures additionnelles de minimisation des risques suivantes sont concrétisables et probablement efficaces pour minimiser les risques d'utilisation des solutions pour perfusion d'HEA chez des populations présentant des contre-indications: l'inclusion d'une mise en garde bien en évidence sur le RCP, la notice et les conditionnements primaire et secondaire, la diffusion d'une DHPC ciblée et la mise en œuvre d'un programme d'accès contrôlé.
- Le CMDh a également estimé que l'efficacité de ces mesures additionnelles de minimisation des risques doit être évaluée au travers d'une étude d'utilisation du médicament.

En conséquence, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des solutions pour perfusion d'HEA demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Le CMDh est également arrivé à la conclusion que le cycle annuel du PSUR devait rester inchangé et qu'il permettrait de revoir régulièrement le rapport bénéfice/risque de ces produits ainsi que l'impact de toute donnée qui serait générée.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA.