

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e explicação detalhada pelo CMDh dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC**

## Conclusões científicas

Em 2013, no seguimento de uma revisão do risco de lesões renais e de morte associado às soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HEA) quando administradas em doentes com sépsis ou em estado crítico, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) recomendou medidas de minimização dos riscos, tais como restrições de utilização destes medicamentos. O PRAC também recomendou a realização de um estudo de utilização do medicamento para avaliar a eficácia destas medidas de minimização dos riscos.

Os resultados de dois estudos de utilização do medicamento, submetidos em 2017 pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado («AIM»), demonstraram que as restrições de utilização recomendadas não estão a ser suficientemente respeitadas.

Em 17 de outubro de 2017, a Suécia desencadeou um procedimento urgente na União ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto da inobservância da informação do medicamento na relação risco-benefício das soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HEA) e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 11 de janeiro de 2018 que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

## Resumo global da avaliação científica pelo PRAC

As soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HEA) contêm amido com diferentes pesos moleculares (principalmente 130 kD; 200 kD) e taxa de substituição (o número de grupos de hidroxietilo por molécula de glucose). As soluções para perfusão contendo HEA estão autorizadas a nível mundial para o tratamento da hipovolemia associada a várias patologias.

Em 2012 e 2013, o PRAC analisou os benefícios e os riscos das soluções para perfusão contendo HEA no tratamento e na profilaxia da hipovolemia, no âmbito dos procedimentos de consulta ao abrigo dos artigos 31.º<sup>1</sup> e 107.º-I<sup>2</sup>. Estas revisões foram desencadeadas pelos resultados de estudos clínicos aleatorizados de grandes dimensões<sup>3,4,5</sup> que mostraram um risco aumentado de mortalidade em doentes com sépsis e um risco aumentado de lesões renais que requerem diálise em doentes em estado crítico após tratamento com soluções para perfusão contendo HEA.

Em resultado das revisões, o PRAC recomendou que o uso de soluções para perfusão contendo HEA seja restringido ao tratamento da hipovolemia provocada por uma perda aguda de sangue, quando a utilização de cristaloides não for considerada suficiente. O PRAC também contraindicou o uso de soluções para perfusão contendo HEA em doentes com sépsis ou em estado crítico. Além disso, como condição para as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos, o PRAC solicitou a realização de estudos adicionais acerca do uso destes medicamentos na cirurgia eletiva e em doentes com lesões traumáticas. O PRAC também exigiu que a utilização do medicamento seja estudada para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos. O foco dos estudos de utilização do medicamento (EUM) consistiu em avaliar a observância das restrições de utilização, implementadas na

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

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

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

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

<sup>5</sup> Myburgh J, Finder S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11 <sup>6</sup> PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Corr.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Corr.1

informação do medicamento, respeitantes à indicação, posologia e contra-indicação de soluções para perfusão contendo HEA.

Em 5 de julho de 2017 e em 9 de outubro de 2017, foram disponibilizados os resultados de dois EUM relativos à eficácia das medidas de minimização dos riscos implementadas. Os resultados em causa incluem dados de utilização do medicamento de 11 Estados-Membros da UE. Estes dados levantam preocupações sérias, pois revelaram o uso de soluções para perfusão contendo HEA em populações de doentes que são contra-indicadas, nomeadamente doentes em estado crítico ou com sépsis<sup>3,4,5</sup>. Face ao risco bem estabelecido de danos graves quando se utilizam soluções para perfusão contendo HEA em doentes em estado crítico, incluindo sépsis, juntamente com os novos dados disponíveis supracitados, a Suécia desencadeou, em 17 de outubro de 2017, um procedimento urgente na União ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE. Devido ao grave impacto na saúde pública, a Suécia estava a considerar suspender as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos supracitados, pelo que solicitou uma revisão urgente do assunto a nível europeu e pediu ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação risco-benefício das soluções para perfusão contendo HEA e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Na sua avaliação, o PRAC considerou a totalidade dos dados, o que inclui todos os novos dados disponíveis desde os procedimentos de consulta anteriores, incluindo os resultados de EUM, estudos clínicos, meta-análises de estudos clínicos, experiência pós-comercialização, dados da EudraVigilance, revisão da literatura, respostas submetidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM) por escrito e em apresentações orais, bem como as submissões das partes interessadas e as opiniões expressas por peritos durante uma reunião de peritos *ad hoc*, tendo em consideração também a caracterização dos benefícios e riscos concluída nos procedimentos de consulta anteriores.

O PRAC também considerou as opiniões de membros individuais do PRAC acerca da relação risco-benefício das soluções para perfusão contendo HEA, bem como acerca do uso destes medicamentos ao nível nacional. Essas opiniões baseiam-se na preparação e nos processos de revisão de rotina dos membros do PRAC. As opiniões em causa (juntamente com todos os dados e informações importantes cruciais para a compreensão integral dessas opiniões) foram partilhadas com todas as partes envolvidas ou de outro modo disponibilizadas no decurso do procedimento.

Relativamente à eficácia, o PRAC considerou que não existe nenhuma informação nova significativa relacionada com a indicação aprovada. Globalmente, os dados relativos a esta indicação baseiam-se em estudos para os quais o tamanho da amostra e a duração do seguimento são limitados. Observa-se também que, embora o benefício tenha sido demonstrado em termos de um efeito poupador do volume e exista algum fundamento relativo aos efeitos hemodinâmicos a curto prazo, permanece incerto em que medida isto se traduz em resultados mais relevantes para os doentes. Por conseguinte, os benefícios na indicação aprovada continuam a ser modestos.

No que concerne aos dados de segurança relacionados com estes medicamentos, o PRAC reviu todos os dados disponíveis desde a última consulta, tendo concluído que as conclusões anteriores de que as soluções para perfusão contendo HEA estão associadas a um risco aumentado de mortalidade e de insuficiência renal em doentes com sépsis ou em estado crítico foram confirmadas e que as informações disponíveis, incluindo os dados clínicos submetidos mais recentemente, não alteram o risco estabelecido nestas populações de doentes.

O tratamento da hipovolemia deverá substituir o volume de sangue perdido a fim de restaurar a perfusão e a oxigenação tecidulares para, em última instância, prevenir a ocorrência de lesões renais e morte. Existe uma relação direta entre o grau de hipovolemia e o risco de lesões renais e morte. Uma hipovolemia mais acentuada requer um maior volume (dose) de soluções para perfusão contendo HEA

e está também associada a um maior risco de lesões renais e morte. Consequentemente, prevê-se uma correlação direta entre a indicação para o tratamento com soluções para perfusão contendo HEA, a dose necessária destas soluções e o risco de lesões renais e morte. Também deve ser realçado que o derradeiro benefício esperado das soluções para perfusão contendo HEA (e do tratamento da hipovolemia em geral) é uma redução da mortalidade e uma menor incidência de insuficiência renal. As preocupações de segurança de primordial importância nesta consulta são a mortalidade aumentada e a maior incidência de insuficiência renal — o oposto do benefício esperado.

Entre outros dados relacionados com a segurança, o PRAC reviu os resultados de dois EUM separados realizados para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos impostas como resultado da consulta de 2013, tendo concluído que estes estudos, apesar de uma potencial limitação causada por possíveis erros de classificação, são representativos da utilização clínica na União Europeia e que os principais resultados são fiáveis. Os resultados indicam que as restrições de utilização implementadas não são suficientemente respeitadas. Globalmente, a inobservância da informação do medicamento revista foi descrita como sendo elevada e o PRAC estava particularmente preocupado com o facto de aproximadamente 9 % dos doentes expostos a soluções para perfusão contendo HEA estarem em estado crítico, aproximadamente 5-8 % dos doentes terem insuficiência renal e aproximadamente 3-4 % dos doentes terem sépsis.

Tendo em conta a exposição global a soluções para perfusão contendo HEA na UE, estimada em cerca de 1,5 a 2 milhões de doentes por ano desde 2014, e a extensão de utilização descrita em doentes com sépsis dos dois EUM, o nível estimado de utilização continuada em populações nas quais foram demonstrados danos graves suscita preocupações importantes de saúde pública, incluindo uma mortalidade potencialmente aumentada.

O PRAC considerou outras medidas de minimização dos riscos adicionais para minimizar suficientemente esta exposição, incluindo alterações à informação do medicamento, comunicação direta aos profissionais de saúde, materiais educacionais, advertência na embalagem primária dos medicamentos, inscrição para formulário de medicação, fichas/listas de verificação de prescrição. Contudo, os dados disponíveis mostram que a inobservância não se deve apenas a uma falta de conhecimento das restrições por parte dos prescritores, mas também, em alguns casos, a uma opção deliberada, tornando improvável que a comunicação e a educação adicionais sejam suficientemente eficazes para resolver os riscos identificados. O formulário de medicação e as listas de verificação também levantariam questões de viabilidade num cenário de emergência. As propostas de alteração das indicações e das contra-indicações não foram consideradas suficientes para terem um impacto significativo no comportamento dos prescritores. O PRAC também observou que a experiência clínica atual sugere que é difícil separar claramente as populações de doentes nas quais os ensaios clínicos aleatorizados demonstraram danos graves das populações visadas pela indicação aprovada. Os doentes na indicação aprovada podem ficar em estado crítico ou com sépsis pouco depois de receberem soluções para perfusão contendo HEA e não é possível identificar prospetivamente esses doentes. Isto complica a minimização eficaz dos riscos nesses doentes.

O PRAC concluiu que nenhuma medida adicional de minimização dos riscos para garantir o uso seguro e eficaz das soluções para perfusão contendo HEA seria eficaz ou viável num período de tempo razoável, mantendo-se a exposição, durante esse período, de um número importante de doentes em elevado risco.

O PRAC também consultou um grupo de peritos *ad hoc* e considerou cuidadosamente as opiniões expressas durante a reunião realizada a 18 de dezembro de 2017. O PRAC considerou devidamente a opinião da maioria dos peritos na reunião em como o HEA é utilizado na prática clínica. O PRAC também observou a opinião de um perito relativamente à experiência clínica partilhada no tratamento

de casos num Estado-Membro da UE, no qual as soluções para perfusão contendo HEA são pouco utilizadas e no qual não foi suscitada nenhuma necessidade médica.

Isto reflete uma controvérsia antiga entre os profissionais de saúde e a diversidade de respostas das partes interessadas recebidas na presente revisão.

Globalmente, tendo em consideração as divergências entre os peritos acerca de alguns aspetos importantes, a posição dos membros do PRAC relativamente à situação nacional respeitante ao uso clínico destes medicamentos e às submissões das partes interessadas, o PRAC não considerou que a utilidade clínica destes medicamentos seja superior ao risco de mortalidade e de insuficiência renal para a proporção de doentes em estado crítico ou com sépsis que continuam a ser expostos a soluções para perfusão contendo HEA.

Tendo em conta a gravidade das questões de segurança e que a proporção de doentes que são expostos a estes riscos na ausência de medidas de minimização dos riscos eficazes poderá ter consequências importantes ao nível da saúde pública, incluindo uma mortalidade potencialmente aumentada, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício das soluções para perfusão contendo hidroxietilamido deixou de ser favorável e recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado.

O PRAC observou que estão ainda a decorrer os estudos clínicos impostos na sequência dos procedimentos de consulta anteriores (TETHYS e PHOENICS) para caracterizar a eficácia e a segurança na cirurgia eletiva ou em lesões traumáticas, que representa atualmente a população-alvo para a qual o medicamento é indicado.

Tendo revisto a recomendação do PRAC<sup>6</sup>, o CMDh concordou por maioria, a 24 de janeiro de 2018, com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação. A posição do CMDh foi posteriormente encaminhada para a Comissão Europeia, Estados-Membros, Islândia e Noruega e para os titulares da autorização de introdução no mercado dos medicamentos supracitados, em conjunto com os respetivos anexos e apêndices.

### **Revisão da recomendação do PRAC**

Durante o processo de tomada de decisão, numa reunião do Comité Permanente dos Medicamentos de Uso Humano, alguns Estados-Membros da UE levantaram novas questões de natureza técnica que consideravam não terem sido suficientemente abordadas na recomendação do PRAC e na posição do CMDh. À luz das informações acima mencionadas, a recomendação do PRAC e a posição do CMDh foram reenviadas à Agência pela Comissão Europeia para reapreciação de qualquer eventual necessidade médica não satisfeita que possa resultar da suspensão das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos analisados pela consulta, bem como a viabilidade e eficácia das medidas de minimização dos riscos adicionais.

O PRAC discutiu os dois pontos supracitados na reunião de maio, tendo em consideração as informações fornecidas pelos Estados-Membros.

O PRAC considerou todos os elementos expressos relativamente ao impacto de uma suspensão da autorização de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA quanto a uma potencial necessidade médica não satisfeita a nível nacional, incluindo os comentários submetidos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado por escrito e em apresentações orais, as respostas dos Estados-Membros e outras opiniões expressas pelas partes interessadas.

---

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

Relativamente ao impacto da suspensão das autorizações de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA, quinze Estados-Membros da UE e a Noruega mencionaram que não é exetável qualquer necessidade médica não satisfeita em caso de suspensão das autorizações de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA.

O PRAC considerou cuidadosamente todas as informações fornecidas em relação a uma potencial necessidade médica não satisfeita a nível nacional, caso as autorizações de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA sejam suspensas. Oito Estados-Membros da UE mencionaram que uma suspensão das autorizações de introdução no mercado terá impacto na prática clínica a nível nacional, dado que as soluções para perfusão contendo HEA satisfazem atualmente uma necessidade médica nos respetivos territórios. O PRAC considerou que, apesar dos argumentos invocados por alguns Estados-Membros, não é estabelecido o potencial de necessidade médica não satisfeita. A maioria dos argumentos refere-se à utilização das soluções para perfusão contendo HEA fora do âmbito dos termos da autorização de introdução no mercado ou à reivindicação de benefícios que não são clinicamente relevantes ou suportados por dados sólidos.

O PRAC concluiu que a utilidade clínica reivindicada para estes produtos não é superior ao risco de mortalidade e de insuficiência renal para a proporção de doentes em estado crítico ou com sépsis que continuam a ser expostos a soluções para perfusão contendo HEA.

O PRAC também considerou a viabilidade e a eficácia provável das medidas de minimização dos riscos.

O PRAC considerou medidas de minimização dos riscos adicionais, as quais podem potencialmente minimizar de forma suficiente esta exposição, incluindo o acesso/distribuição restrito a hospitais e médicos, alterações à informação do medicamento, comunicação direta aos profissionais de saúde, materiais educacionais a serem distribuídos em associações científicas, advertência na embalagem primária dos medicamentos, formulário de medicação e um questionário de seguimento. Contudo, os dados disponíveis mostram que a inobservância não se deve apenas a uma falta de conhecimento das restrições por parte dos prescritores, mas também, a uma opção deliberada, tornando improvável que a comunicação e a educação adicionais sejam suficientemente eficazes para resolver os riscos identificados. Um sistema de distribuição restrito a hospitais ou médicos acreditados suscitaria grandes preocupações a nível de viabilidade e a sua eficácia seria pouco provável tendo em conta o tipo de distribuição e utilização específicas das soluções para perfusão contendo HEA. O preenchimento de um formulário de medicação antes da administração do medicamento também levantaria questões de viabilidade num cenário de emergência. O preenchimento de um questionário de seguimento após a administração não será eficaz na minimização dos riscos. As propostas de alteração das indicações e das contraindicações não foram consideradas como tendo um impacto significativo no comportamento dos prescritores e não foram suportadas por dados científicos apropriados.

Em conclusão, nenhuma medida de minimização dos riscos ou combinação de medidas foi identificada como sendo suficientemente eficaz ou viável de implementar num período de tempo razoável, tendo em conta que um número considerável de doentes em elevado risco de danos graves continuaria a estar exposto.

À luz das informações supracitadas, o PRAC confirmou na sua reunião plenária de maio de 2018, as conclusões científicas anteriores que a relação risco-benefício das soluções para perfusão contendo HEA é negativa e recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado destes medicamentos.

## Fundamentos revistos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) considerou o procedimento nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, para as soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HEA) (ver Anexo I).
- O PRAC reviu todos os dados novos disponíveis, incluindo os resultados de estudos de utilização do medicamento (EUM), estudos clínicos, meta-análises de estudos clínicos, experiência pós-comercialização, dados da EudraVigilance, revisão da literatura, respostas submetidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM) por escrito e em apresentações orais, submissões das partes interessadas e opiniões expressas por peritos durante uma reunião de peritos *ad hoc*. O PRAC também reviu as respostas dos Estados-Membros quanto à necessidade médica potencialmente não satisfeita e as propostas para medidas de minimização dos riscos adicionais.
- Relativamente à eficácia, o PRAC considerou que não existe nenhuma informação nova significativa relacionada com a indicação aprovada. Globalmente, os dados relativos a esta indicação baseiam-se em estudos para os quais o tamanho da amostra e a duração do seguimento são limitados. Observa-se também que, embora o benefício tenha sido demonstrado em termos de um efeito poupador do volume e exista algum fundamento relativo aos efeitos hemodinâmicos a curto prazo, permanece incerto em que medida isto se traduz em resultados mais relevantes para os doentes. Por conseguinte, os benefícios na indicação aprovada continuam a ser modestos.
- No que concerne aos dois EUM separados realizados para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos impostas como resultado da consulta de 2013, o PRAC concluiu que estes estudos, apesar das limitações causadas por possíveis erros de classificação, são representativos da utilização clínica na União Europeia e que os principais resultados são fiáveis. Os resultados indicam que as restrições de utilização implementadas não são respeitadas. Globalmente, a inobservância da informação do medicamento revista foi descrita como sendo elevada e o PRAC estava particularmente preocupado com o facto de aproximadamente 9 % dos doentes expostos a soluções para perfusão contendo HEA estarem em estado crítico, aproximadamente 5-8 % dos doentes terem insuficiência renal e aproximadamente 3-4 % dos doentes terem sépsis.
- As conclusões do PRAC de revisões anteriores ao abrigo do artigo 31.º e do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE foram de que as soluções para perfusão contendo HEA estão associadas a um risco aumentado de mortalidade e de insuficiência renal em doentes com sépsis ou em estado crítico. O PRAC confirmou que as informações disponíveis, incluindo os dados clínicos submetidos mais recentemente, não alteram o risco aumentado estabelecido de mortalidade e insuficiência renal relacionado com o uso de soluções para perfusão contendo HEA nesses doentes. Os novos dados fornecidos não alteram as conclusões da consulta anterior de 2013 de que os benefícios das soluções para perfusão contendo HEA não superam os riscos graves em doentes com sépsis ou em estado crítico.
- O PRAC também observou a exposição global a soluções para perfusão contendo HEA na UE, estimada em cerca de 1,5 a 2 milhões de doentes por ano desde 2014. Face a esta exposição e aos resultados dos dois EUM, o PRAC concluiu que o nível estimado de utilização continuada em populações nas quais foram demonstrados danos graves suscita preocupações importantes de saúde pública, incluindo uma mortalidade potencialmente aumentada.

- O PRAC reconheceu ainda que a experiência clínica atual sugere que é difícil separar claramente as populações de doentes nas quais os ensaios clínicos aleatorizados demonstraram danos graves das populações visadas pela indicação aprovada. Os doentes na indicação aprovada podem ficar em estado crítico ou com sépsis pouco depois de receberem soluções para perfusão contendo HEA e não é possível identificar prospectivamente esses doentes. Isto complica a minimização eficaz dos riscos nesses doentes.
- Além disso, o PRAC considerou alternativas de medidas para mitigar ainda mais estes riscos, incluindo alterações à informação do medicamento, comunicação direta aos profissionais de saúde, materiais educacionais, advertência na embalagem primária dos medicamentos, inscrição para formulário de medicação, fichas/listas de verificação de prescrição, sistema de distribuição e de acesso restrito a médicos/hospitais acreditados. Contudo, os dados disponíveis mostram que a inobservância não se deve apenas a uma falta de conhecimento das restrições por parte dos prescritores, tornando improvável que a comunicação e a educação adicionais sejam suficientemente eficazes. O formulário de medicação/listas de verificação também levantariam questões de viabilidade num cenário de emergência, e é pouco provável que a implementação de um programa de distribuição e de acesso restrito seja viável e suficientemente eficaz em todos os Estados-Membros da UE, tendo em consideração o tipo específico de distribuição e de utilização das soluções para perfusão contendo HEA, bem como algumas limitações a nível nacional. O PRAC concluiu que não foi possível identificar medidas de minimização dos riscos adicionais ou uma combinação de medidas de minimização dos riscos para assegurar suficientemente um uso seguro e eficaz das soluções para perfusão contendo HEA.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, os riscos relacionados com o uso de HEA são superiores aos seus benefícios, pelo que a relação risco-benefício das soluções para perfusão contendo HEA deixou de ser favorável.

Por conseguinte, o PRAC recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I.

Para o levantamento da suspensão, os titulares das AIM devem fornecer provas fiáveis e convincentes de uma relação risco-benefício favorável numa população bem definida, com medidas viáveis e eficazes para minimizar adequadamente a exposição dos doentes que apresentam um risco aumentado de danos graves.

### **Posição revista do CMDh**

Tendo revisto a recomendação do PRAC revista<sup>7</sup>, o CMDh discorda das conclusões gerais do PRAC e dos fundamentos da sua recomendação.

### ***Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC***

O CMDh teve em consideração a recomendação do PRAC revista para suspender as autorizações de introdução no mercado das soluções para perfusão adotadas na reunião plenária do PRAC realizada em maio. O CMDh também teve em consideração as respostas às questões levantadas pela Comissão Europeia e os elementos recolhidos pelo PRAC, bem como as informações fornecidas pelo titular da

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



Autorização de Introdução no Mercado durante as apresentações orais realizadas a 28 de maio de 2018 e a 25 de junho de 2018.

- ***Impacto na prática clínica da potencial suspensão da autorização de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA***

O benefício das soluções para perfusão contendo HEA foi demonstrado em termos de um efeito poupador do volume e existe algum fundamento relativo aos efeitos hemodinâmicos a curto prazo, embora permaneça incerto em que medida isto se traduz em resultados mais relevantes para os doentes.

Foi estabelecida uma relação risco-benefício positiva em doentes submetidos a cirurgia eletiva e com lesões traumáticas. Como resultado da consulta de 2013, foram impostos estudos pós-autorização aos titulares das AIM nestes cenários clínicos e são uma condição dos termos das autorizações de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA. Estes estudos, bem como os estudos clínicos voluntários em curso (por exemplo, o estudo FLASH) continuarão a caracterizar a eficácia e o perfil de segurança em cirurgias eletivas e em doentes com lesões traumáticas. O CMDh salientou a importância da obtenção de resultados significativos destes estudos com a maior brevidade possível. O CMDh observou que, nas conclusões do PRAC, não foram fornecidos novos dados de segurança que alterassem as conclusões quanto ao perfil de segurança estabelecido nas consultas anteriores para as soluções para perfusão contendo HEA.

O CMDh também observou que as características de tratamento em alguns dos estudos clínicos avaliados anteriormente, tais como a concentração, dose ou período de tratamento pode divergir da prática clínica atual.

O CMDh também considerou a divergência de posições das associações científicas na UE. A Sociedade Europeia de Anestesiologia e algumas associações científicas nacionais declararam que as soluções para perfusão contendo HEA desempenham um papel no arsenal terapêutico do choque hipovolémico em doentes que não conseguem ser estabilizados apenas com cristaloides. Em oposição, a Sociedade Escandinava de Anestesiologia e Cuidados Intensivos (Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, SSAI) e cinco associações científicas escandinavas apoiaram a suspensão das autorizações de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA.

Estas opiniões frequentemente refletem a prática clínica atual nacional, bem como o debate na comunidade médica.

O CMDh reconheceu a complexidade de tratar doentes a sofrer de hipovolemia devido à perda aguda de sangue, bem como o facto de estes doentes requererem uma avaliação individual. Também foi considerado que as soluções para perfusão contendo HEA são usadas para o tratamento de condições médicas potencialmente fatais.

O CMDh teve em consideração todos os novos elementos disponíveis desde a posição anterior do CMDh. Em particular, o CMDh observou os resultados de uma consulta dos Estados-Membros onde a suspensão da autorização de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA teria impacto na prática clínica nos locais onde o HEA é descrito como uma opção terapêutica adequada.

O CMDh observou que oito Estados-Membros partilhavam das mesmas preocupações quanto à necessidade médica criada em caso de suspensão da autorização de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA. Embora algumas preocupações relacionadas com o uso destes medicamentos em cenários clínicos não abrangidos pelos termos da autorização de introdução no mercado, o CMDh reconheceu as preocupações quanto à necessidade médica relacionada com o uso autorizado e, como tal, devem ser tidas em consideração, mesmo que sejam raras.

- ***Propostas para medidas de minimização dos riscos e atividades de farmacovigilância adicionais***

O CMDh discutiu se as medidas para mitigar os riscos associados às soluções para perfusão contendo HEA, incluindo em particular o risco aumentado de mortalidade e insuficiência renal em doentes em estado crítico e em doentes com sépsis, seriam eficazes e viáveis, tendo em consideração os novos elementos fornecidos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado e pelos Estados-Membros. Em particular, o CMDh teve em consideração as informações adicionais dos titulares das AIM quanto ao programa de acesso controlado proposto.

A posição do CMDh é que as medidas adicionais propostas descritas abaixo serão viáveis e eficazes para minimizar suficientemente os riscos ao aumentar a consciencialização dos profissionais de saúde, bem como em assegurar que o acesso às soluções para perfusão contendo HEA é reservado a profissionais de saúde com formação adequada.

#### 1. Alterações a serem incluídas na informação do medicamento

Os resultados dos EUM mostraram que aproximadamente 9 % dos doentes expostos a soluções para perfusão contendo HEA estavam em estado crítico, aproximadamente 5-8 % dos doentes tinham insuficiência renal e aproximadamente 3-4 % dos doentes tinham sépsis. É proposta a explicitação de «insuficiência renal» nas novas advertências para além de «sépsis» e «doentes em estado crítico». Tal dará ainda mais ênfase nestes doentes em estado crítico específicos.

*(1) Inclusão da seguinte advertência na embalagem exterior e no acondicionamento primário: «Não usar em doentes com sépsis, insuficiência renal ou em estado crítico. Consultar todas as contraindicações no Resumo das Características do Medicamento.»*

O CMDh reconheceu que os prescritores não administrariam frequentemente a solução e, por conseguinte, poderiam não ler o rótulo de advertência. Contudo, esta medida deve ser considerada como parte do programa completo das medidas de minimização dos riscos. Consequentemente:

- Esta medida atuará como um alerta aquando da altura de administração, sendo importante num cenário de emergência. Complementará outras medidas, tais como as formações para profissionais de saúde.
- Permitirá direcionar para os profissionais de saúde responsáveis pela administração do medicamento que têm um papel importante em assegurar a observância do uso adequado das soluções para perfusão contendo HEA.
- A presença continuada desta advertência no acondicionamento também contribuirá para a consciencialização a longo prazo dos profissionais de saúde.
- A referência à secção 4.3 do RCM evitará comprometer a importância de outras contraindicações e assegurar que as mesmas continuam a ser observadas.

Em termos de legibilidade, a advertência deve ser fortemente destacada (por exemplo, em letras maiúsculas, a negrito ou a cor). A advertência e os respetivos pormenores visuais devem ser submetidos a um ensaio pelos utilizadores em concordância com o documento «Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use», a ser submetido até um mês após a decisão da Comissão.

(2) Inclusão de uma advertência proeminente na parte superior do RCM e do Folheto Informativo.

Para chamar a atenção imediata dos destinatários da Informação do Medicamento nas situações clínicas supracitadas, deve ser incluída uma advertência para não utilizar as soluções para perfusão contendo HEA em doentes com sépsis, insuficiência renal e em estado crítico na parte superior do RCM e do Folheto Informativo.

2. Programa de acesso controlado

O objetivo de tal programa é assegurar a disponibilização de soluções para perfusão contendo HEA apenas a hospitais/centros em que os profissionais de saúde (PS) responsáveis por prescrever ou administrar (doravante “PS relevantes”) receberam formação adequada para a utilização correta de soluções para perfusão contendo HEA, independentemente do(s) departamento(s) em que trabalham.

O CMDh teve em consideração as questões levantadas pelo PRAC em alguns modelos de programas de acesso controlado para soluções para perfusão contendo HEA, particularmente em relação à viabilidade, dado a dificuldade em definir os prescritores, departamentos e hospitais relevantes e a respetiva eficácia.

O CMDh, através dos seus representantes das autoridades nacionais competentes, debateu em maior detalhe as especificidades nacionais dos sistemas de saúde e é da opinião que o programa de acesso controlado proposto pode ser viável pelos seguintes motivos:

- Embora os doentes elegíveis para tratamento com as soluções para perfusão contendo HEA não possam ser restringidos a hospitais ou departamentos hospitalares específicos, é possível identificar num hospital/centro o PS relevante que seria o responsável por prescrever/administrar soluções para perfusão contendo HEA.
- O cenário de emergência no qual os medicamentos são utilizados não impede a implementação de um programa de acesso controlado com base na prestação de formação adequada aos PS relevantes, dado que o programa educativo pode ser organizado e realizado com antecedência suficiente à utilização destes medicamentos.
- Ainda que se reconheça as dificuldades inerentes a uma formação contínua, a centralização dessa organização, bem como a monitorização do titular da AIM, irão dar respostas aos desafios identificados.

Por conseguinte, a posição do CMDh é que cada titular da AIM deverá ser responsável pela implementação e supervisão do programa de acesso controlado, da seguinte forma:

- O titular da AIM deve desenvolver os materiais de formação para os PS relevantes e exetáveis de prescrever/administrar as soluções para perfusão contendo HEA e acordar o conteúdo e formato exatos destes materiais com as autoridades nacionais competentes.
- O titular da AIM deve dar a formação quanto à utilização apropriada de soluções para perfusão contendo HEA aos PS relevantes numa base regular, conforme acordado com as autoridades nacionais competentes. O titular da AIM também deve assegurar que os PS em questão têm os seguintes materiais:
  - O Resumo das Características do Medicamento,
  - Materiais de formação.

- O titular da AIM deve gerir a acreditação dos hospitais/centros, assegurando que todos os PS relevantes responsáveis por prescrever/administrar as soluções para perfusão contendo HEA receberam a formação adequada. Tal inclui registos das formações e acreditações.
- O titular da AIM deve assegurar que as soluções para perfusão contendo HEA são fornecidas apenas a hospitais/centros acreditados.

Os materiais de formação supracitados devem conter os seguintes elementos cruciais:

- os riscos relacionados com a utilização de soluções para perfusão contendo HEA fora do âmbito dos termos da autorização de introdução no mercado,
- um alerta da indicação terapêutica, dose, duração do tratamento e contraindicações, bem como a necessidade de observância da informação do medicamento,
- as novas medidas de minimização dos riscos adicionais,
- os resultados dos EUM.

Os materiais de formação devem ser baseados em ferramentas de aprendizagem interativas, de modo a assegurar o envolvimento ativo dos PS.

Os materiais de formação devem ser distribuídos a todos os PS relevantes responsáveis por prescrever/administrar soluções para perfusão contendo HEA (por exemplo, anestesiólogistas, médicos de unidades de cuidados intensivos, enfermeiros...).

Para otimizar a adoção dos materiais pelos PS, bem como a observância das condições de utilização adequadas das soluções para perfusão contendo HEA, as associações científicas devem participar no desenvolvimento e distribuição desses materiais de formação.

Os materiais de formação finais, incluindo meios de comunicação e modalidades de distribuição, devem ser acordados com as autoridades nacionais competentes.

Por último, o CMDh encorajou a integração das atividades de formação supracitadas no plano de educação médica contínua a nível nacional.

Face ao acima exposto e tendo em conta as reservas do PRAC quanto à eficácia expetável desta medida, nomeadamente quanto à não observância dos prescritores não devido apenas a falta de conhecimento, o CMDh considerou que:

- O pressuposto de que a não observância não se deve apenas à falta de consciencialização não é corroborado por dados suficientes e pode não ser representativo de uma parte significativa da população de prescritores.
- Este programa de acesso controlado é uma medida crucial para assegurar a observância dos PS aos termos da autorização de introdução no mercado, ao aumentar a consciencialização dos PS relevantes quanto aos riscos associados à utilização das soluções para perfusão contendo HEA e assegurar que recebem formação adequada antes de utilizarem as soluções para perfusão contendo HEA. É expetável que a participação das associações científicas venha a ter um papel importante no direcionamento do conteúdo da formação. A eficácia desta medida deve ser considerada em combinação com outras medidas.
- Esta medida assegurará uma eficácia a longo prazo através de alertas enviados aos PS que já receberam formação, bem como a formação de novos PS. A frequência das formações/alertas deve ser discutida a nível nacional, tendo em consideração as particularidades de cada sistema nacional de saúde.

- Face à gravidade dos riscos relacionados com a utilização das soluções para perfusão contendo HEA fora do âmbito dos termos da autorização de introdução no mercado, o CMDh considerou esta medida razoável.

Em conclusão, a posição do CMDh é que um programa de acesso controlado é viável e provavelmente eficaz para minimizar o risco, em combinação com outras medidas de minimização dos riscos.

Este programa de acesso controlado deve ser descrito num Plano de Gestão dos Riscos, o qual será submetido às autoridades nacionais competentes para análise até três meses após a decisão da Comissão.

As informações detalhadas do programa de acesso controlado, as modalidades da sua implementação e os materiais de formação finais, incluindo meios de comunicação e modalidades de distribuição, devem ser acordados com as autoridades nacionais competentes.

Tendo em consideração as especificidades dos sistemas nacionais e a necessidade de acordo com as autoridades nacionais competentes quanto aos detalhes da implementação do acesso controlado, bem como do tempo necessário para que todos os PS responsáveis pela utilização de medicamentos contendo HEA recebam formação adequada e os hospitais/centros sejam acreditados, o CMDh solicitou que o programa de acesso controlado seja efetivamente implementado no máximo até nove meses após a decisão da Comissão.

### 3. Medidas de comunicação

Reconhecendo a necessidade de aumentar a conformidade das indicações e contraindicações, a posição do CMDh é que uma comunicação direcionada através do DHPC será eficaz para atingir este objetivo.

Com efeito, o CMDh teve em consideração os resultados dos EUM, nos quais se verificou a observância de algumas das restrições principais da utilização recomendada após as consultas de 2013 (isto é, a dose máxima diária recomendada e a duração do tratamento). Além disso, constatou-se uma redução significativa da utilização das soluções para perfusão contendo HEA na maioria dos Estados-Membros da UE. Tal sugere que as medidas de comunicação anteriores, embora não suficientes para assegurar total conformidade, tinham tido alguma eficácia. Por conseguinte, é considerado que um DHPC com mensagens mais direcionadas e com a participação das associações científicas na distribuição deste DHPC, seja provável de reforçar a eficácia desta medida.

Além disso, o CMDh reconheceu a preocupação do PRAC que a inobservância não se deve apenas a uma falta de consciencialização dos prescritores quanto às restrições impostas às soluções para perfusão contendo HEA. Contudo, o CMDh considerou que esta suposição não é suportada por dados suficientes e pode não ser representativa de uma parte significativa da população de prescritores e que, em qualquer caso, as associações científicas terão um papel importante em direcionar as mensagens do DHPC.

Por conseguinte, o CMDh adotou um DHPC para informar os PS dos resultados dos EUM, dos termos da autorização de introdução no mercado e dos riscos relacionados com a utilização das soluções para perfusão contendo HEA fora do âmbito destes termos, bem como das novas medidas de minimização dos riscos adicionais. O CMDh também concordou com um plano de comunicação para a divulgação deste DHPC.

Como conclusão geral, o CMDh considerou que a minimização dos riscos descrita acima seria viável e eficaz e que terá um efeito sinérgico, dado que permite direcionar as informações para PS específicos em todos os passos inerentes à prescrição e administração das soluções para perfusão contendo HEA.

#### 4. Estudo de utilização do medicamento (EUM)

Além disso, o CMDh é da opinião que os titulares da AIM devem realizar um Estudo de Utilização do Medicamento de modo a avaliar a eficácia das novas medidas recomendadas. A realização deste estudo será uma condição para as autorizações de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA.

O protocolo EUM a ser submetido pelos titulares das AIM deve incluir objetivos claros, centrando-se nas decisões de prescrição, especialmente quanto à observância das indicações e das contraindicações. Os protocolos devem incluir uma amostra representativa dos Estados-Membros da UE. Também devem permitir uma descrição adequada dos contextos nacionais para garantir a análise e extrapolação adequada do resultado e justificar potenciais ajustes (isto é, a distribuição bem-sucedida/malsucedida das comunicações de segurança, a observância do programa de acesso controlado, o feedback qualitativo dos prescritores, etc). Para este protocolo, o titular da AIM deve ter em consideração a experiência obtida do EUM realizado anteriormente. O protocolo também deve incluir uma avaliação dos resultados principais na linha de base. Os resultados principais devem ser comuns em todos os Estados-Membros da UE estudados.

O protocolo EUM deve ser submetido ao PRAC para avaliação até três meses da decisão da Comissão.

O progresso do EUM em curso será reportado no próximo RPS. O relatório de estudo final do EUM terá de ser submetido até 24 meses após a decisão da Comissão.

#### **Fundamentos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O CMDh teve em consideração a recomendação do PRAC revista, bem como todos os novos elementos submetidos pelos titulares das AIM e pelos Estados-Membros relativamente à potencial necessidade médica e viabilidade e provável eficácia das medidas de minimização dos riscos adicionais e disponíveis desde a posição adotada anterior pelo CMDh em janeiro de 2018.
- Em particular, o CMDh observou os resultados de uma consulta dos Estados-Membros onde a suspensão da autorização de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA teria impacto na prática clínica, bem como as preocupações manifestadas por esses Estados-Membros da UE quanto a uma potencial necessidade médica.
- O CMDh, através dos seus representantes dos Estados-Membros, também considerou a viabilidade a nível nacional de algumas medidas de minimização dos riscos adicionais para as quais o PRAC manifestou questões de viabilidade. À luz das informações que o CMDh detém quanto aos sistemas nacionais de saúde, concordou que as seguintes medidas de minimização dos riscos adicionais são viáveis e provavelmente eficazes para minimizar o risco de utilizar soluções para perfusão contendo HEA em populações contraindicadas: a inclusão de uma advertência destacada no RCM, no Folheto Informativo, no acondicionamento primário e secundário, a difusão de um DHPC direcionado e a implementação de um programa de acesso controlado.
- O CMDh também considerou que a eficácia destas medidas de minimização dos riscos adicionais tem de ser avaliada através da realização de um estudo de utilização do medicamento.

Consequentemente, a posição do CMDh é que a relação risco-benefício das soluções para perfusão contendo HEA permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e das condições para a autorização de introdução no mercado. O CMDh também concluiu que o ciclo anual dos RPS deve permanecer inalterado e permitir a revisão periódica da relação risco-benefício destes medicamentos e o impacto de quaisquer dados que possam surgir.

Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado das soluções para perfusão contendo HEA.