

Anexa II

Concluzii științifice și explicația detaliată a CHMP privind motivele științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

Concluzii științifice

În 2013, ca urmare a unei evaluări a riscului de afectare renală și de mortalitate asociat cu soluțiile perfuzabile cu hidroxietil amidon (HES) atunci când se administrează la pacienți cu sepsis sau cu boli critice, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a recomandat măsuri de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi restricții de utilizare a acestor medicamente. De asemenea, PRAC a recomandat realizarea unui studiu privind utilizarea medicamentelor pentru a se evalua eficacitatea acestor măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Rezultatele obținute din două studii privind utilizarea medicamentelor, prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață („DAPP”) interesați în 2017, au demonstrat că restricțiile de utilizare recomandate nu sunt respectate suficient.

La 17 octombrie 2017, Suedia a declanșat o procedură de urgență la nivelul Uniunii în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul nerespectării informațiilor referitoare la medicament asupra raportului beneficiu-risc pentru soluțiile perfuzabile cu hidroxietil amidon (HES) și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață a acestor medicamente trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

PRAC a adoptat o recomandare la 11 ianuarie 2018, aceasta fiind apoi analizată de CMDh în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Soluțiile perfuzabile cu hidroxietil amidon (HES) conțin amidon cu diferite mase moleculare (în principal 130 kD și 200 kD) și cu diferite rapoarte de substituție (numărul de grupări hidroxietil *per* moleculă de glucoză). Soluțiile perfuzabile cu HES sunt autorizate la nivel mondial pentru tratarea hipovolemiei asociate cu diferite afecțiuni.

În 2012 și 2013, PRAC a reevaluat beneficiile și riscurile soluțiilor perfuzabile cu HES în tratamentul și profilaxia hipovolemiei, în contextul procedurilor de sesizare inițiate în baza articolelor 31¹ și 107i². Aceste reevaluări au fost declanșate de rezultatele unor studii clinice randomizate de amploare^{3,4,5} care au demonstrat că, în urma tratamentului cu soluții perfuzabile cu HES, cresc riscul de mortalitate la pacienții cu sepsis și riscul de afectare renală care să necesite dializă la pacienții cu boli critice.

Ca rezultat al reevaluărilor, PRAC a recomandat ca utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES să fie restricționată la tratamentul hipovolemiei cauzate de pierderea acută de sânge atunci când administrarea cristaloizilor în monoterapie nu este considerată suficientă. De asemenea, PRAC a contraindicat utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES la pacienții cu sepsis sau cu boli critice. În plus, PRAC a solicitat, drept condiție pentru autorizațiile de punere pe piață a acestor medicamente, efectuarea de studii suplimentare privind utilizarea acestor medicamente la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale electivă și la cei care au suferit traumatisme. De asemenea, PRAC a solicitat să fie studiat modul de utilizare a medicamentelor pentru a se evalua eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor. Studiile privind utilizarea medicamentelor s-au concentrat pe

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

evaluarea respectării restricțiilor de utilizare introduse în informațiile referitoare la medicament cu privire la indicațiile, dozele și contraindicațiile soluțiilor perfuzabile cu HES.

La 5 iulie 2017 și la 9 octombrie 2017 au devenit disponibile rezultatele a două studii privind utilizarea medicamentelor, referitoare la eficacitatea măsurilor aplicate pentru reducerea la minimum a riscurilor. Acestea cuprind date privind utilizarea medicamentelor provenite din 11 state membre ale UE. Datele respective au dat naștere unor motive de îngrijorare serioase, întrucât au demonstrat că soluțiile perfuzabile cu HES au fost utilizate la populații de pacienți pentru care erau contraindicate, cum ar fi cei cu boli critice sau sepsis^{3,4,5}. Având în vedere riscul bine stabilit de efecte nocive grave atunci când se utilizează soluții perfuzabile cu HES la pacienți cu boli critice, inclusiv cu sepsis, coroborat cu noile date disponibile menționate anterior, la 17 octombrie 2017 Suedia a declanșat o procedură de urgență la nivelul Uniunii în baza articolului 107i din Directiva 2001/83/CE. Din cauza impactului grav asupra sănătății publice, Suedia avea în vedere posibilitatea de a suspenda autorizațiile de punere pe piață a medicamentelor menționate anterior și, prin urmare, a solicitat o reevaluare urgentă a problemei la nivel european și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru soluțiile perfuzabile cu HES și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață a acestor medicamente trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

În evaluarea sa, PRAC a analizat ansamblul dovezilor, care cuprind toate datele noi disponibile de la procedurile de sesizare anterioare, inclusiv rezultatele obținute din studiile privind utilizarea medicamentelor, din studii clinice, din metaanalize ale studiilor clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață, date provenite din Eudravigilance, analize ale literaturii de specialitate, răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) în scris și în cursul explicațiilor verbale, precum și informațiile transmise de părțile interesate și opiniile exprimate de experți în timpul unei reuniuni ad-hoc a experților, ținând cont și de caracterizarea beneficiilor și a riscurilor stabilită în cadrul procedurilor de sesizare anterioare.

De asemenea, PRAC a analizat opiniile membrilor individuali ai PRAC pe tema raportului beneficiu-risc pentru soluțiile perfuzabile cu HES, precum și pe tema utilizării acestor medicamente la nivel național. Aceste opinii se bazează pe practica membrilor PRAC în procesele de evaluare și de pregătire a evaluărilor. Opiniile respective, împreună cu toate datele substanțiale și informațiile cruciale pentru înțelegerea deplină a acestor opinii, au fost împărtășite cu toate celelalte părți implicate sau au fost făcute cunoscute în alte moduri în cursul procedurii.

În ceea ce privește eficacitatea, PRAC a considerat că nu există informații noi semnificative în legătură cu indicația aprobată. În general, dovezile pentru această indicație se bazează pe studii în cazul cărora mărimea eșantionului și perioada de urmărire au fost limitate. De asemenea, s-a remarcat că, deși beneficiul a fost demonstrat prin efectul reducerii de volum și există unele dovezi în sprijinul unor efecte hemodinamice pe termen scurt, rămâne incertă măsura în care acest lucru duce la rezultate mai relevante pentru pacienți. Prin urmare, beneficiile în indicația aprobată rămân modeste.

În ceea ce privește datele privind siguranța acestor medicamente, PRAC a analizat toate dovezile disponibile de la ultima sesizare și a concluzionat că se confirmă concluziile anterioare, conform cărora soluțiile perfuzabile cu HES sunt asociate cu un risc crescut de mortalitate și insuficiență renală la pacienții cu sepsis sau cu boli critice și că informațiile disponibile, inclusiv datele clinice prezentate mai recent, nu modifică riscul stabilit la aceste populații de pacienți.

Tratamentul hipovolemiei trebuie să înlocuiască volumul de sânge pierdut pentru a restabili oxigenarea și perfuzia tisulară, cu scopul final de a se preveni afectarea renală și decesul. Există o legătură directă între gradul de hipovolemie și riscul de afectare renală și deces. O hipovolemie mai pronunțată necesită un volum (o doză) mai mare de soluții perfuzabile cu HES și este asociată totodată cu un risc crescut de afectare renală și deces. În consecință, se preconizează o corelație directă între indicația

pentru tratamentul cu soluții perfuzabile care conțin HES, doza necesară de soluții perfuzabile cu HES și riscul de afectare renală și deces. De asemenea, trebuie remarcat că beneficiul efectiv așteptat de la soluțiile perfuzabile cu HES (și de la tratamentul hipovolemiei în general) constă în reducerea mortalității și într-o incidență mai mică a insuficienței renale. Cele mai importante motive de îngrijorare privind siguranța din această sesizare sunt mortalitatea crescută și incidența mai mare a insuficienței renale – opusul beneficiului așteptat.

Printre alte date legate de siguranță, PRAC a evaluat rezultatele obținute din două studii separate privind utilizarea medicamentelor, realizate pentru a evalua eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor impuse ca rezultat al sesizării din 2013, și a concluzionat că aceste studii, în pofida unei eventuale limitări legate de o posibilă eroare de clasificare, sunt reprezentative pentru utilizarea clinică în Uniunea Europeană, iar rezultatele principale sunt de încredere. Rezultatele indică faptul că restricțiile de utilizare instituite nu sunt respectate suficient. În general, s-a semnalat un grad mare de nerespectare a informațiilor revizuite referitoare la medicament, iar PRAC a fost îngrijorat în special de faptul că aproximativ 9 % din pacienții expuși unor soluții perfuzabile cu HES aveau o boală critică, aproximativ 5-8 % din pacienți aveau insuficiență renală și aproximativ 3-4 % din pacienți aveau sepsis.

Având în vedere expunerea globală la soluțiile perfuzabile cu HES în UE, estimată la aproximativ 1,5-2 milioane de pacienți pe an din 2014, și amploarea utilizării la pacienții cu sepsis semnalată de cele două studii privind utilizarea medicamentelor, nivelul estimat de utilizare continuă la populațiile la care s-au demonstrat efecte nocive grave dă naștere unor motive de îngrijorare importante privind sănătatea publică, inclusiv legate de o potențială creștere a mortalității.

PRAC a analizat și luarea altor măsuri de reducere la minimum a riscurilor în vederea minimizării suficiente a acestei expuneri, inclusiv modificări ale informațiilor referitoare la medicament, comunicare directă către profesioniștii în domeniul sănătății, materiale educaționale, atenționări pe ambalajul primar al medicamentelor, semnarea unui formular pentru administrarea medicației, existența unui formular de prescripție/a unor liste de verificare. Dovezile disponibile demonstrează însă că nerespectarea indicațiilor nu are drept cauză doar necunoașterea restricțiilor de către medicii prescriptori, ci și o alegere deliberată în unele cazuri, ceea ce face să fie puțin probabil ca educarea și comunicarea suplimentară să fie suficient de eficace în eliminarea riscurilor identificate. De asemenea, formularul pentru administrarea medicației/listele de verificare ar genera probleme de fezabilitate într-o situație de urgență. Propunerile de modificare a indicațiilor și a contraindicațiilor nu au fost considerate suficiente pentru a avea un impact semnificativ asupra comportamentului medicilor prescriptori. De asemenea, PRAC a remarcat că experiența clinică actuală sugerează că este dificil de realizat o separare clară între populațiile de pacienți la care studiile clinice randomizate au demonstrat efecte nocive grave și populațiile vizate de indicația aprobată. Pacienții vizați de indicația aprobată pot să intre într-o stare critică sau de sepsis la scurt timp după administrarea soluțiilor perfuzabile cu HES și nu pot fi identificați prospectiv. Acest lucru complică eficacitatea reducerii la minimum a riscurilor la acești pacienți.

PRAC a concluzionat că nicio măsură suplimentară de reducere la minimum a riscurilor merită să ducă la utilizarea sigură și eficace a soluțiilor perfuzabile cu HES nu ar fi eficace sau fezabilă într-un interval de timp rezonabil, în care un important număr de pacienți cu risc crescut ar continua să fie expuși.

De asemenea, PRAC a consultat un grup de experți ad-hoc și a analizat cu atenție opiniile exprimate în timpul reuniunii care a avut loc la 18 decembrie 2017. PRAC a analizat cu atenție opinia majorității experților din cadrul reuniunii, conform căreia HES este utilizat în practica clinică. De asemenea, PRAC a luat notă de opinia unui expert cu privire la experiența clinică comună de gestionare a cazurilor într-un stat membru al UE în care utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES este redusă și în care nu apare nicio necesitate medicală.

Acest lucru reflectă o controversă îndelungată între profesioniștii din domeniul sănătății și amintește de diversitatea răspunsurilor primite de la părțile interesate în cadrul evaluării curente.

În ansamblu, având în vedere divergențele dintre experți asupra anumitor aspecte importante, poziția membrilor PRAC referitoare la situația utilizării clinice a acestor medicamente la nivel național și contribuțiile părților interesate, PRAC nu a considerat că utilitatea clinică a acestor medicamente depășește riscul de mortalitate și de insuficiență renală la proporția de pacienți cu boli critice sau cu sepsis care continuă să fie expuși la soluții perfuzabile cu HES.

Având în vedere gravitatea problemelor legate de siguranță și faptul că proporția de pacienți care sunt expuși acestor riscuri în lipsa unor măsuri eficace de reducere la minimum a riscurilor ar putea avea consecințe importante pentru sănătatea publică, inclusiv o potențială creștere a mortalității, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru soluțiile perfuzabile cu hidroxietil amidon nu mai este favorabil și a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață.

PRAC a luat notă de faptul că sunt în desfășurare studiile clinice (TETHYS și PHOENICS) impuse în urma procedurilor de sesizare anterioare în scopul de a caracteriza eficacitatea și siguranța la pacienții care au suferit traumatisme și la cei supuși intervențiilor chirurgicale electivă, aceștia fiind în prezent populația țintă pentru care este indicat medicamentul.

După ce a analizat recomandarea PRAC⁶, la 24 ianuarie 2018, CMDh a fost de acord, cu majoritate de voturi, cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC. Poziția a fost transmisă apoi Comisiei Europene, statelor membre, Islandei și Norvegiei și deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele menționate anterior, împreună cu anexele și apendicele la aceasta.

Revizuirea recomandării PRAC

În cursul procesului de luare a deciziei, în cadrul unei ședințe a Comitetului pentru medicamente de uz uman, unele state membre ale UE au adresat noi întrebări de natură tehnică care, în opinia acestora, nu au fost suficient luate în considerare în recomandarea PRAC și în opinia CMDh. În acest context, recomandarea PRAC și poziția CMDh au fost retransmise agenției de către Comisia Europeană pentru analiza suplimentară a oricărei necesități medicale nesatisfăcute care ar putea rezulta din suspendarea autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor vizate de sesizare, precum și a fezabilității și eficacității probabile a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

PRAC a discutat cele două puncte de mai sus în cursul reuniunii sale din mai, ținând cont de informațiile furnizate de statele membre.

PRAC a analizat toate elementele prezentate în legătură cu impactul unei suspendări a autorizației de punere pe piață pentru soluțiile perfuzabile cu HES asupra unei eventuale necesități medicale nesatisfăcute la nivel național, inclusiv observațiile prezentate de DAPP în scris și în cursul explicațiilor verbale, răspunsurile statelor membre și opiniile altor părți interesate.

În ceea ce privește impactul unei suspendări a autorizațiilor de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES, cincisprezece state membre ale UE și Norvegia au precizat că nu se preconizează apariția niciunei necesități medicale nesatisfăcute în cazul suspendării autorizațiilor de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES.

PRAC a analizat cu atenție toate informațiile furnizate în legătură cu apariția unei eventuale necesități medicale nesatisfăcute la nivel național în cazul în care autorizațiile de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES ar fi suspendate. Opt state membre ale UE au precizat că o suspendare a autorizațiilor de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES ar avea impact asupra practicii clinice

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

naționale întrucât soluțiile perfuzabile cu HES satisfac în prezent o necesitate medicală pe teritoriile lor. PRAC a considerat că, în pofida argumentelor invocate de unele state membre, posibilitatea de apariție a unei necesități medicale nesatisfăcute nu este stabilită. Cele mai multe argumente se referă la utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES în afara condițiilor din autorizația de punere pe piață sau la beneficii revendicate care nu sunt semnificative din punct de vedere clinic sau susținute de date robuste.

PRAC a concluzionat că utilitatea clinică revendicată pentru aceste medicamente nu depășește riscul de mortalitate și de insuficiență renală la proporția de pacienți cu boli critice sau cu sepsis care continuă să fie expuși la soluții perfuzabile cu HES.

De asemenea, PRAC a aprofundat analiza fezabilității și a eficacității probabile a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor.

PRAC a analizat măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor care, teoretic, ar putea minimiza suficient această expunere, inclusiv accesul/distribuția restricționată la spitale și medici, modificări ale informațiilor referitoare la medicament, comunicare directă către profesioniștii în domeniul sănătății, materiale educaționale care să fie distribuite în cooperare cu unele societăți științifice, atenționări pe ambalajul primar al medicamentelor, formular pentru administrarea medicației și chestionar de urmărire. Dovezile disponibile demonstrează însă că nerespectarea indicațiilor nu are drept cauză doar necunoașterea restricțiilor de către medicii prescriptori, ci și o alegere deliberată, ceea ce face să fie puțin probabil ca educarea și comunicarea suplimentară să fie suficient de eficace în eliminarea riscurilor identificate. Un sistem de distribuție restricționată la spitale și medici acreditați ar ridica motive serioase de îngrijorare privind fezabilitatea și eficacitatea acestuia ar fi puțin probabilă având în vedere tipul special de distribuție și de utilizare a soluțiilor perfuzabile cu HES. Completarea unui formular pentru administrarea medicației ar ridica, de asemenea, probleme de fezabilitate într-o situație de urgență. Completarea unui chestionar de urmărire după administrare nu ar fi eficace în reducerea la minimum a riscului. S-a considerat că propunerile de modificare a indicațiilor și contraindicațiilor nu au un impact semnificativ asupra comportamentului medicilor prescriptori și nu au fost susținute de dovezi științifice adecvate.

În concluzie, nu au fost identificate măsuri sau combinații de măsuri de reducere la minimum a riscurilor care să fie suficient de eficace sau de fezabile pentru a fi aplicate într-un interval de timp rezonabil, în care un important număr de pacienți care prezintă un risc crescut de efecte nocive grave ar continua să fie expuși.

Ținând cont de informațiile de mai sus, PRAC a confirmat, în cadrul reuniunii sale plenare din mai 2018, concluziile sale științifice anterioare conform cărora raportul risc-beneficiu pentru soluțiile perfuzabile cu HES este negativ și a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață a acestor medicamente.

Motive revizuite pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru soluțiile perfuzabile cu hidroxietil amidon (HES) (vezi anexa I).
- PRAC a evaluat toate datele noi disponibile, inclusiv rezultatele obținute din studiile privind utilizarea medicamentelor, din studii clinice, din metaanalize ale studiilor clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață, date provenite din Eudravigilance, analize ale literaturii

de specialitate, răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) în scris și în cursul explicațiilor verbale, informațiile transmise de părțile interesate și opiniile exprimate de experți în timpul unei reuniuni ad-hoc a experților. De asemenea, PRAC a analizat răspunsurile primite de la statele membre în legătură cu eventuala necesitate medicală nesatisfăcută și propunerile pentru măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

- În ceea ce privește eficacitatea, PRAC a considerat că nu există informații noi semnificative în legătură cu indicația aprobată. În general, dovezile pentru această indicație se bazează pe studii în cazul cărora mărimea eșantionului și perioada de urmărire au fost limitate. De asemenea, s-a remarcat că, deși beneficiul a fost demonstrat prin efectul reducerii de volum și există unele dovezi în sprijinul unor efecte hemodinamice pe termen scurt, rămâne incertă măsura în care acest lucru duce la rezultate mai relevante pentru pacienți. Prin urmare, beneficiile în indicația aprobată rămân modeste.
- În ceea ce privește cele două studii separate privind utilizarea medicamentelor, care au fost realizate pentru a evalua eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor impuse ca rezultat al sesizării din 2013, PRAC a concluzionat că aceste studii, în pofida limitărilor determinate de o posibilă eroare de clasificare, sunt reprezentative pentru utilizarea clinică în Uniunea Europeană, iar rezultatele principale sunt de încredere. Rezultatele indică faptul că restricțiile de utilizare instituite nu sunt respectate. În general, s-a semnalat un grad mare de nerespectare a informațiilor revizuite referitoare la medicament, iar PRAC a fost îngrijorat în special de faptul că aproximativ 9 % din pacienții expuși unor soluții perfuzabile cu HES aveau o boală critică, aproximativ 5-8 % din pacienți aveau insuficiență renală și aproximativ 3-4 % din pacienți aveau sepsis.
- Concluziile PRAC aferente reevaluărilor anterioare efectuate în baza articolului 31 și a articolului 107i din Directiva 2001/83/CE au fost că soluțiile perfuzabile cu HES sunt asociate cu o creștere a riscului de mortalitate și de insuficiență renală la pacienții cu sepsis sau cu boli critice. PRAC a confirmat că informațiile disponibile, inclusiv datele clinice prezentate mai recent, nu modifică riscul stabilit de creștere a mortalității și a incidenței insuficienței renale asociat cu utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES la acești pacienți. Noile date furnizate nu modifică concluziile rezultate din sesizarea anterioară din 2013, conform cărora beneficiile soluțiilor perfuzabile cu HES nu depășesc riscurile grave la pacienții cu sepsis sau cu boli critice.
- De asemenea, PRAC a luat notă de faptul că expunerea la soluțiile perfuzabile cu HES în UE este estimată la aproximativ 1,5-2 milioane de pacienți pe an din 2014. Având în vedere această expunere și rezultatele obținute din cele două studii privind utilizarea medicamentelor, PRAC a concluzionat că nivelul estimat al utilizării continue la populațiile la care au fost demonstrate efecte nocive grave dă naștere unor motive de îngrijorare importante privind sănătatea publică, inclusiv legate de o potențială creștere a mortalității.
- În plus, PRAC a recunoscut că experiența clinică actuală sugerează că este dificil de realizat o separare clară între populațiile de pacienți la care studiile clinice randomizate au demonstrat efecte nocive grave și populațiile vizate de indicația aprobată. Pacienții vizați de indicația aprobată pot să intre într-o stare critică sau de sepsis la scurt timp după administrarea soluțiilor perfuzabile cu HES și nu pot fi identificați prospectiv. Acest lucru complică eficacitatea reducerii la minimum a riscurilor la acești pacienți.
- În plus, PRAC a analizat și opțiuni de măsuri destinate reducerii suplimentare a acestor riscuri, printre care modificări ale informațiilor referitoare la medicament, comunicare directă către profesioniștii în domeniul sănătății, materiale educaționale, atenționări pe ambalajul primar al medicamentelor, semnarea unui formular pentru administrarea medicației, existența unui formular de prescripție/a unor liste de verificare, un sistem de acces și distribuție restricționate

la spitale/medici acreditați. Dovezile disponibile demonstrează însă că nerespectarea indicațiilor nu are drept cauză doar necunoașterea restricțiilor de către medicii prescriptori, ceea ce face să fie puțin probabil ca educarea și comunicarea suplimentare să fie suficient de eficace. De asemenea, formularul pentru administrarea medicației/listele de verificare ar genera probleme de fezabilitate într-o situație de urgență, iar aplicarea unui program de acces/distribuție restricționată este puțin probabil să fie fezabil și suficient de eficace în statele membre ale UE având în vedere tipul special de distribuție și de utilizare a soluțiilor perfuzabile cu HES și anumite limitări naționale. PRAC a concluzionat că nu au putut fi identificate măsuri sau combinații de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor care să asigure o utilizare suficient de sigură și eficace a soluțiilor perfuzabile cu HES.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, riscurile legate de utilizarea HES depășesc beneficiile aferente și, prin urmare, raportul beneficiu-risc pentru soluțiile perfuzabile cu HES nu mai este favorabil.

Prin urmare, PRAC recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele menționate în Anexa I.

Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi de încredere și convingătoare privind un raport beneficiu-risc favorabil la o populație bine definită, cu măsuri fezabile și eficace pentru minimizarea adecvată a expunerii pacienților care prezintă un risc crescut de efecte nocive grave.

Poziția CMDh revizuită

După ce a analizat recomandarea PRAC revizuită⁷, CMDh nu a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Explicația detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC

CMDh a ținut cont de recomandarea PRAC revizuită de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile adoptată la reuniunea plenară a PRAC din luna mai. De asemenea, CMDh a ținut cont de răspunsurile la întrebările puse de Comisia Europeană și de elementele colectate de PRAC, precum și de informațiile furnizate de DAPP în cursul explicațiilor verbale susținute la 28 mai 2018 și 25 iunie 2018.

- ***Impactul eventualei suspendări a autorizației de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES asupra practicii clinice***

Beneficiul soluțiilor perfuzabile cu HES a fost demonstrat prin efectul reducerii de volum și există unele dovezi în sprijinul unor efecte hemodinamice pe termen scurt, deși există unele incertitudini cu privire la măsura în care acest lucru duce la rezultate mai relevante pentru pacienți.

A fost stabilit un raport beneficiu-risc pozitiv la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale electivă și la cei cu traumatisme. Unul dintre rezultatele sesizării din 2013 a constat în impunerea realizării de către DAPP a unor studii post-autorizare în aceste situații clinice și reprezintă o condiție pentru termenii autorizațiilor de punere pe piață pentru soluțiile perfuzabile cu HES. Aceste studii, precum și studiile clinice voluntare în curs (de exemplu, studiul FLASH) vor caracteriza suplimentar eficacitatea și profilul

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

de siguranță la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale electivă și la cei cu traumatisme. CMDh a evidențiat importanța obținerii unor rezultate semnificative din aceste studii cât mai curând posibil. CMDh a luat notă de concluziile PRAC conform cărora nu au fost prezentate date noi privind siguranța care să poată schimba concluziile privind profilul de siguranță stabilit în cadrul sesizărilor anterioare pentru soluțiile perfuzabile cu HES.

De asemenea, CMDh a luat notă de faptul că, în unele dintre studiile clinice evaluate anterior, caracteristicile tratamentului, cum ar fi concentrația, doza sau durata tratamentului, pot fi diferite de practica actuală.

CMDh a ținut cont și de pozițiile divergente ale societăților științifice din UE. Societatea Europeană de Anestezologie și o serie de societăți științifice naționale au afirmat că soluțiile perfuzabile cu HES au un rol în arsenalul terapeutic al șocului hipovolemic la pacienții care nu pot fi stabiliți cu monoterapia cu cristalizi. Dimpotrivă, Societatea Scandinavă de Anestezologie și Terapie Intensivă (SSAI) și cinci societăți științifice scandinave au susținut suspendarea autorizațiilor de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES.

Aceste opinii au reflectat deseori practica medicală națională actuală și dezbaterile din cadrul comunității medicale.

CMDh a recunoscut complexitatea gestionării pacienților care suferă de hipovolemie din cauza unei pierderi acute de sânge, precum și faptul că acești pacienți necesită o evaluare individuală. De asemenea, s-a ținut cont de faptul că soluțiile perfuzabile cu HES se utilizează pentru tratarea afecțiunilor care pun în pericol viața.

CMDh a ținut cont de toate elementele noi disponibile de la poziția sa anterioară. CMDh a luat notă, în special, de rezultatele unei consultări între statele membre în care suspendarea autorizației de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES ar avea un impact asupra practicii clinice în care HES a fost raportat ca fiind o opțiune terapeutică adecvată.

CMDh a luat notă de faptul că opt state membre ale UE au exprimat motive de îngrijorare cu privire la apariția unei necesități medicale în cazul suspendării autorizațiilor de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES. Deși unele motive de îngrijorare legate de utilizarea acestor medicamente în situații clinice nu sunt acoperite de condițiile autorizației de punere pe piață, CMDh a admis motivele de îngrijorare privind necesitatea medicală legată de utilizarea autorizată și, prin urmare, faptul că trebuie să se țină cont de acestea, chiar dacă ar putea fi rară.

- ***Propuneri de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor și de activități de farmacovigilență***

CMDh a discutat dacă măsurile de reducere a riscurilor asociate cu soluțiile perfuzabile cu HES, inclusiv, în special, riscul de creștere a mortalității și de insuficiență renală la pacienții cu boli critice și la pacienții cu sepsis, ar fi eficace și fezabile, având în vedere elementele noi furnizate de DAPP și de statele membre. CMDh a ținut cont în special de detaliile suplimentare prezentate de DAPP privind programul propus de acces controlat.

CMDh consideră că măsurile suplimentare propuse, descrise mai jos, ar fi fezabile și eficace pentru o suficientă reducere la minimum a riscurilor prin creșterea gradului de conștientizare a profesioniștilor din domeniul sănătății, precum și prin garantarea faptului că accesul la soluțiile perfuzabile cu HES este rezervat profesioniștilor din domeniul sănătății care au fost instruiți în mod corespunzător.

1. Modificări care urmează a fi incluse în informațiile referitoare la medicament

Rezultatele studiilor privind utilizarea medicamentelor au demonstrat că aproximativ 9 % din pacienții expuși unor soluții perfuzabile cu HES aveau o boală critică, aproximativ 5-8 % dintre pacienți aveau insuficiență renală și aproximativ 3-4 % dintre pacienți aveau sepsis. Se propune menționarea explicită în noile atenționări a „insuficienței renale” pe lângă „sepsis” și „pacienți cu boli critice”; acest lucru ar pune un accent mai puternic asupra acestui grup specific de pacienți cu boli critice.

(1) Adăugarea următoarei atenționări pe ambalajul exterior și pe ambalajul primar: „A nu se utiliza la pacienții cu sepsis, insuficiență renală sau boli critice. Consultați toate contraindicațiile din RCP.”

CMDh a recunoscut faptul că, deseori, medicii prescriptori nu vor administra soluția și, prin urmare, nu vor putea vedea această etichetă de atenționare. Totuși, această măsură trebuie considerată ca parte a programului complet de măsuri de reducere la minimum a riscurilor. În consecință:

- această măsură va acționa ca o atenționare la momentul administrării, ceea ce este important într-o situație de urgență; va veni în completarea celorlalte măsuri, cum ar fi instruirea profesioniștilor din domeniul sănătății;
- va permite vizarea profesioniștilor din domeniul sănătății responsabili cu administrarea medicamentului care au un rol important în a asigura respectarea utilizării adecvate a soluțiilor perfuzabile cu HES;
- prezența permanentă a acestei atenționări pe ambalaj va contribui și la sensibilizarea pe termen lung a profesioniștilor din domeniul sănătății;
- o trimitere la punctul 4.3 din RCP va preveni reducerea importanței contraindicațiilor și va asigura că acestea vor fi respectate în continuare.

Din punct de vedere al clarității, atenționarea trebuie să fie bine evidențiată (de exemplu, scrisă cu litere mari, cu litere îngroșate sau utilizând culori). Atenționarea și detaliile vizuale ale acesteia trebuie supuse unui test al utilizatorului în conformitate cu „Ghidul privind claritatea etichetării și a prospectului medicamentelor de uz uman”, care urmează a fi prezentat în decurs de 1 lună de la decizia Comisiei.

(2) Adăugarea unei atenționări vizibile la începutul RCP-ului și al prospectului.

Pentru a-i atenționa pe destinatarii informațiilor referitoare la medicament asupra situațiilor clinice descrise mai sus, la începutul RCP-ului și al prospectului trebuie introdusă o atenționare privind faptul că soluțiile perfuzabile cu HES nu se utilizează la pacienții cu sepsis, insuficiență renală sau boli critice.

2. Program de acces controlat

Obiectivul unui astfel de program este să asigure livrarea soluțiilor perfuzabile cu HES doar spitalelor/centrelor în care profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să le prescrie sau să le administreze (numiți în continuare „profesioniști în domeniul sănătății relevanți”) au fost instruiți în mod corespunzător privind utilizarea corectă a soluțiilor perfuzabile cu HES, indiferent de secția (secțiile) în care lucrează.

CMDh a luat notă de motivele de îngrijorare exprimate de PRAC cu privire la anumite modele ale programului de acces controlat la soluțiile perfuzabile cu HES, în special în ceea ce privește fezabilitatea din cauza dificultății de a defini medicii prescriptori/secțiile/spitalele relevante și eficacitatea acestora.

CMDh, prin intermediul reprezentanților autorităților naționale competente care îl alcătuiesc, a discutat pe larg particularitățile naționale ale sistemelor de sănătate și a considerat că programul de acces controlat propus poate fi fezabil din următoarele motive:

- chiar dacă pacienții eligibili pentru tratamentul cu soluții perfuzabile cu HES nu pot fi limitați la anumite spitale sau secții ale spitalelor, se pot identifica profesioniștii din domeniul sănătății relevanți din cadrul unui spital/centru care ar urma să prescrie/administreze soluțiile perfuzabile cu HES;
- situația de urgență în care se utilizează medicamentele nu împiedică punerea în aplicare a unui program de acces controlat bazat pe furnizarea instruirii corespunzătoare pentru profesioniștii din domeniul sănătății relevanți, întrucât programul educațional poate fi organizat și furnizat cu mult timp înainte de utilizarea medicamentelor;
- deși a recunoscut dificultățile formării continue, centralizarea organizării și monitorizării de către DAPP va răspunde problemelor ridicate.

Prin urmare, CMDh consideră că fiecare DAPP va fi responsabil pentru aplicarea și supravegherea programului de acces controlat după cum urmează:

- DAPP trebuie să elaboreze materiale de instruire pentru profesioniștii din domeniul sănătății relevanți care se așteaptă să prescrie/administreze soluții perfuzabile cu HES și să convină asupra conținutului și formatului exact al acestor materiale împreună cu autoritățile naționale competente relevante;
- DAPP trebuie să furnizeze instruirea privind utilizarea adecvată a soluțiilor perfuzabile cu HES către profesioniștii din domeniul sănătății relevanți în mod regulat, conform înțelegerii cu autoritățile naționale competente. De asemenea, DAPP trebuie să se asigure că acestor profesioniști din domeniul sănătății li se furnizează următoarele:
 - rezumatul caracteristicilor produsului;
 - materiale de instruire;
- DAPP trebuie să gestioneze acreditarea spitalelor/centrelor, asigurându-se că toți profesioniștii din domeniul sănătății relevanți care urmează să prescrie/administreze soluții perfuzabile cu HES au fost instruiți în mod corespunzător. Acest lucru include înregistrări ale ședințelor de instruire și ale acreditării;
- DAPP trebuie să se asigure că soluțiile perfuzabile cu HES sunt furnizate doar spitalelor/centrelor acreditate.

Materialele de instruire de mai sus trebuie să se bazeze pe următoarele elemente principale:

- riscurile asociate cu utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES în afara condițiilor autorizației de punere pe piață;
- o atenționare privind indicația, doza, durata tratamentului și contraindicațiile și necesitatea respectării informațiilor referitoare la medicament;
- noile măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului;
- rezultatele obținute din studiile privind utilizarea medicamentului.

Materialele de instruire trebuie să se bazeze pe instrumente de învățare activă pentru a asigura implicarea activă a profesioniștilor din domeniul sănătății.

Materialele de instruire trebuie să fie distribuite tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății relevanți care urmează să prescrie/administreze soluții perfuzabile cu HES (de exemplu, medici anesteziști, medici de terapie intensivă, asistente medicale...).

Pentru a optimiza asimilarea de către profesioniștii din domeniul sănătății și respectarea de către aceștia a condițiilor adecvate de utilizare a soluțiilor perfuzabile cu HES, în elaborarea și distribuirea acestor materiale de instruire trebuie implicate societățile științifice.

Forma finală a materialelor de instruire, inclusiv mediile de comunicare și modalitățile de distribuție, trebuie să fie convenită împreună cu autoritățile naționale competente.

În final, CMDh a încurajat integrarea activităților de instruire menționate anterior în educația medicală continuă la nivel național.

Având în vedere cele de mai sus și luând act de rezervele PRAC privind eficacitatea preconizată a acestei măsuri, în special având în vedere faptul că medicii prescriptori nu respectă indicațiile nu doar din cauza necunoașterii restricțiilor, CMDh a considerat că:

- presupunerea că nerespectarea indicațiilor nu este determinată doar de necunoașterea restricțiilor nu este susținută de dovezi suficiente și ar putea să nu fie reprezentativă pentru o parte semnificativă din numărul total de medici prescriptori;
- acest program de acces controlat este o măsură importantă pentru a se asigura respectarea condițiilor autorizației de punere pe piață de către profesioniștii din domeniul sănătății atât prin creșterea conștientizării profesioniștilor din domeniul sănătății relevanți cu privire la riscurile asociate cu utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES, cât și prin garantarea faptului că aceștia au beneficiat de instruirea adecvată înainte de a putea utiliza soluțiile perfuzabile cu HES. Se preconizează că implicarea societăților științifice va avea un rol important în direcționarea mesajelor instruirii. Eficacitatea acestei măsuri trebuie să fie avută în vedere în combinație cu alte măsuri;
- această măsură va asigura eficacitatea pe termen lung prin intermediul atenționărilor transmise profesioniștilor din domeniul sănătății instruiți și instruirea unora noi. Frecvența instruirii/atenționărilor trebuie discutată la nivel național ținând cont de particularitățile fiecărui sistem național de sănătate în parte;
- având în vedere gravitatea riscurilor asociate cu utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES în afara condițiilor autorizației de punere pe piață, CMDh a considerat această măsură ca fiind proporțională.

În concluzie, CMDh consideră că un program de acces controlat este fezabil și că este posibil să fie eficace în reducerea la minimum a riscului în combinație cu alte măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Acest program de acces controlat trebuie descris în planul de gestionare a riscurilor care va fi prezentat autorităților naționale competente pentru evaluare în termen de 3 luni de la decizia Comisiei.

Detaliile programului de acces controlat, modalitățile de aplicare a acestuia și forma finală a materialelor de instruire, inclusiv mediile de comunicare și modalitățile de distribuție, trebuie să fie convenite împreună cu autoritățile naționale competente.

În urma analizării particularităților sistemelor naționale și a necesității de a ajunge la un acord cu autoritățile naționale competente asupra detaliilor privind punerea în aplicare a accesului controlat și a perioadei necesare pentru finalizarea instruirii tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care

urmează să utilizeze medicamente cu HES, precum și acreditarea spitalelor/centrelor, CMDh a solicitat ca programul de acces controlat să fie efectiv pus în aplicare în termen de maximum 9 luni după decizia Comisiei.

3. Măsuri de comunicare

Recunoscând că este necesară creșterea respectării indicației și a contraindicațiilor, CMDh consideră că în acest scop ar fi eficace o comunicare orientată prin intermediul DHPC.

Într-adevăr, CMDh a luat notă de rezultatele studiilor privind utilizarea medicamentelor din care a reieșit că au fost respectate o serie de restricții esențiale privind utilizarea recomandate în urma sesizărilor din 2013 (și anume, doza zilnică maximă și durata tratamentului). În plus, s-a remarcat o scădere semnificativă a utilizării soluțiilor perfuzabile cu HES în majoritatea statelor membre ale UE. Acest lucru sugerează că măsurile de comunicare anterioare, deși nu au fost suficiente pentru a asigura respectarea completă, au avut o oarecare eficacitate. Prin urmare, se consideră că o DHPC cu mesaje mai specifice și cu implicarea societăților științifice în distribuirea acestei DHPC este posibil să sporească eficacitatea acestei măsuri.

În plus, CMDh a confirmat motivul de îngrijorare exprimat de PRAC conform căruia nerespectarea indicațiilor nu s-ar datora doar necunoașterii de către medicii prescriptori a restricțiilor impuse pentru soluțiile perfuzabile cu HES. Cu toate acestea, CMDh a considerat că această presupunere nu este susținută de dovezi suficiente și ar putea să nu fie reprezentativă pentru o parte semnificativă din numărul total de medici prescriptori și că, în orice caz, societățile științifice vor avea un rol important în direcționarea mesajelor DHPC.

Prin urmare, CMDh a adoptat o DHPC pentru informarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra rezultatelor obținute din studiile privind utilizarea medicamentului, a condițiilor autorizațiilor de punere pe piață și a riscurilor asociate cu utilizarea soluțiilor perfuzabile cu HES în afara acestor condiții, precum și asupra noilor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor. De asemenea, CMDh a aprobat un plan de comunicare pentru diseminarea acestei DHPC.

Ca o concluzie generală, CMDh a considerat că reducerea la minimum a riscului descrisă mai sus va fi fezabilă și eficace și că va avea un efect sinergic întrucât aceste măsuri permit vizarea profesioniștilor distincți din domeniul sănătății din toate etapele de prescriere și de administrare a soluțiilor perfuzabile cu HES.

4. Studiu privind utilizarea medicamentelor

În plus, CMDh consideră că DAPP trebuie să realizeze un studiu privind utilizarea medicamentelor pentru a evalua eficacitatea noilor măsuri recomandate. Realizarea acestui studiu va fi o condiție pentru autorizațiile de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES.

Protocolul studiului privind utilizarea medicamentelor care urmează să fie prezentat de DAPP trebuie să includă obiective clare, concentrându-se asupra deciziilor medicilor prescriptori și, în special, pe respectarea indicațiilor și a contraindicațiilor. Protocoalele trebuie să includă un eșantion reprezentativ din statele membre ale UE. De asemenea, acestea trebuie să permită o descriere adecvată a contextelor naționale pentru a garanta analiza adecvată și extrapolarea rezultatului și pentru a justifica eventualele ajustări (și anume, eficiența/ineficiența distribuirii comunicărilor privind siguranța, respectarea programului de acces controlat, feedback privind calitatea de la medicii prescriptori etc.). Pentru acest protocol, DAPP trebuie să țină cont de experiența dobândită din studiile privind utilizarea medicamentelor realizate anterior. Protocolul trebuie să includă și o măsurare a criteriilor principale de

evaluare la momentul inițial. Criteriile principale de evaluare trebuie să fie comune pentru toate statele membre ale UE incluse în studiu.

Protocolul studiului privind utilizarea medicamentelor trebuie să fie transmis PRAC în vederea evaluării în termen de 3 luni de la decizia Comisiei.

Progresele studiului privind utilizarea medicamentelor aflat în curs trebuie raportate în cadrul următorului RPAS. Raportul final al studiului privind utilizarea medicamentelor trebuie depus în termen de 24 de luni de la decizia Comisiei.

Motivele care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC

Întrucât

- CMDh a ținut cont de recomandarea PRAC revizuită, precum și de noile elemente prezentate de DAPP și de statele membre cu privire la eventuala necesitate medicală și fezabilitatea și eficacitate probabilă a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, disponibile de la poziția anterioară a CMDh adoptată în ianuarie 2018.
- CMDh a luat notă, în special, de rezultatele unei consultări între statele membre în care suspendarea autorizației de punere pe piață a soluțiilor perfuzabile cu HES ar avea un impact asupra practicii clinice și de motivele de îngrijorare exprimate de aceste state membre ale UE privind o eventuală necesitate medicală.
- De asemenea, CMDh, prin intermediul reprezentanților autorităților naționale competente care îl alcătuiesc, a analizat fezabilitatea la nivel național a unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor a căror fezabilitate a fost pusă la îndoială de PRAC. Având în vedere perspectiva pe care CMDh o are asupra sistemelor naționale de sănătate, s-a convenit că următoarele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor sunt fezabile și este posibil să fie eficiente în reducerea la minimum a riscului de utilizare a soluțiilor perfuzabile cu HES la populația pentru care acestea sunt contraindicate: includerea unei atenționări evidențiate în RCP, în prospect, pe ambalajul primar și pe ambalajul secundar, difuzarea unei DHPC specifice și punerea în aplicare a unui program de acces controlat.
- De asemenea, CMDh a considerat că eficacitatea acestor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor trebuie să fie evaluată prin realizarea unui studiu privind utilizarea medicamentelor.

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru soluțiile perfuzabile cu HES rămâne favorabil sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament și a condițiilor autorizației de punere pe piață. De asemenea, CMDh a concluzionat că ciclul RPAS anual trebuie să rămână neschimbat și că acest lucru ar permite evaluarea periodică a raportului beneficiu-risc pentru aceste medicamente și a oricăror date care ar putea apărea.

Prin urmare, CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru soluțiile perfuzabile cu HES.