

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y explicación detallada de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC**

## **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización sujetas a condiciones y explicación detallada de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC**

El CMDh consideró las siguientes recomendaciones del PRAC dimanantes del procedimiento conforme al artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE de fecha 10 de octubre de 2013 con respecto a los medicamentos en solución para perfusión que contienen hidroxietil almidón:

### **1. Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos en solución para perfusión que contienen hidroxietil almidón por el PRAC**

Entre las soluciones para perfusión que contienen hidroxietil almidón (HES) se incluyen productos con almidón derivado de la patata o el maíz con distintos pesos moleculares e índices de sustitución. Las soluciones para perfusión que contienen HES estaban indicadas principalmente para el tratamiento y la profilaxis de la hipovolemia y del choque hipovolémico.

Las soluciones que contienen HES han sido objeto de dos revisiones. La primera revisión comenzó inicialmente al amparo del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE. El PRAC formuló una recomendación basándose en los datos disponibles para esta revisión en junio de 2013 en la que concluyó que las soluciones que contienen HES se debían suspender en todas las poblaciones de pacientes. Tras las solicitudes de revisión que presentaron los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC), el PRAC confirmó su posición anterior de conformidad con el artículo 31 en octubre de 2013. Durante el proceso de revisión, algunos Estados miembros decidieron suspender o limitar la comercialización o el uso de estos medicamentos en su territorio. De acuerdo con la legislación de la UE, este tipo de acción requiere un procedimiento de revisión comunitario. Por ello, se inició una segunda revisión de las soluciones que contienen HES conforme al artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE que procedió de forma separada pero en paralelo a la revisión según el artículo 31 y también finalizó en octubre de 2013. No obstante, se debe subrayar que en este procedimiento conforme al artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE se consideraron nuevos datos. Estos datos no estaban disponibles cuando el PRAC formuló la recomendación sobre el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE en junio de 2013 y, por tanto, no se pudieron tener en cuenta en la revisión de esta de octubre de 2013. Basándose en la totalidad de los datos disponibles, incluidas las nuevas pruebas, el PRAC formuló la conclusión sobre el procedimiento previsto en el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE en octubre de 2013. Por tanto, las conclusiones del procedimiento previsto en el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE reflejan la evaluación más completa y actualizada de los datos disponibles sobre los medicamentos que contienen HES.

A continuación se presentan los detalles de esta recomendación.

Al amparo del artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC consideró las recomendaciones sobre los HES dictadas en el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y también analizó los datos disponibles entre ellos los de los estudios clínicos, los metanálisis de estudios clínicos, la experiencia posterior a la comercialización, las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) por escrito y en las explicaciones orales, los informes espontáneos sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos en solución para perfusión que contienen hidroxietil almidón, así como las aportaciones de las partes interesadas en particular en lo relativo al riesgo de mortalidad e insuficiencia renal.

Basándose en los datos disponibles, en particular los resultados de los estudios VISEP, 6S y CHEST, el PRAC concluyó que el HES está asociado a un mayor riesgo de mortalidad e insuficiencia renal en los

pacientes con septicemia, en estado crítico y quemados y que los beneficios del HES no superan los riesgos en estas poblaciones de pacientes.

No obstante, se advirtió que se han observado mejorías hemodinámicas a corto plazo en otras poblaciones de pacientes, como los pacientes quirúrgicos y con traumatismos. Aunque el PRAC reconoció las limitaciones de estos estudios, como el reducido tamaño y el breve tiempo de seguimiento, también tuvo en cuenta que Madi-Jebara *et al.* (2008) observaron cierta prevención de la pérdida de volumen, que permite suponer que el HES 130/0,4 al 6 % tiene un beneficio mayor que un volumen doble de lactato de Ringer en la prevención de la hipotensión inducida por la anestesia raquídea. También se ha demostrado algún beneficio para los pacientes de cirugía electiva en términos de resultados hemodinámicos indirectos a corto plazo, junto con un pequeño efecto de prevención de la pérdida de volumen (Hartog *et al.* 2011). En los pacientes hipovolémicos con función pulmonar normal, el uso de coloides para mantener la presión osmótica coloidal puede limitar la aparición de edema periférico y pulmonar (Vincent J. L. 2000). Los resultados de algunas publicaciones también indican que los coloides ayudan a prevenir el equilibrio hídrico positivo y la perfusión excesiva de líquidos (Wills 2005, Naing C. M. y Win D. K. 2010). Algunos autores defienden que un equilibrio hídrico positivo está asociado a una menor perfusión a los órganos y a una mayor mortalidad (por ejemplo, Sadaka F. *et al.* 2013, Payen D. *et al.* 2008). Meybohm P. *et al.* 2013 proponen restringir el uso del HES a la fase inicial de la reposición de la volemia, con un intervalo de tiempo máximo de 24 horas. Martin *et al.* (2002) demostraron que el tratamiento con HES consiguió una pérdida de sangre significativamente menor y que no se observaron diferencias en el uso de glóbulos rojos ni de hemoderivados entre los grupos. Hamaji *et al.* (2013) también demostraron que el número de transfusiones de glóbulos rojos fue significativamente menor en el grupo de HES.

Por tanto, el PRAC examinó los datos disponibles provenientes de estudios en pacientes quirúrgicos y con traumatismos y consideró que, aunque estos estudios presentaban limitaciones de tamaño y de duración de seguimiento, sí que reafirmaban que el riesgo de mortalidad y daño renal en los pacientes quirúrgicos y con traumatismos puede ser menor que en los pacientes en estado crítico. Aunque no se ha establecido con claridad el mecanismo que provoca el aumento del daño renal y de la mortalidad, es posible que el grado de los procesos inflamatorios que se observan en los pacientes con septicemia y en estado crítico sea mayor y esté asociado a una importante hiperpermeabilidad capilar que en otras poblaciones de pacientes, como por ejemplo en situaciones perioperatorias después de una intervención electiva o de traumatismo sin complicaciones, en los que el proceso inflamatorio sistémico y la magnitud de las fugas capilares pueden ser menores.

También se han obtenido nuevos resultados del estudio CRYSTAL. A pesar de las limitaciones señaladas de los estudios, los resultados del CRYSTAL en que se compararon los coloides con los cristaloides demostraron que, en los pacientes con hipovolemia, el uso de coloides no se traducía en una diferencia significativa en términos de mortalidad a los 28 días. Aunque la mortalidad a los 90 días fue inferior entre los pacientes que recibían coloides, este hecho se debe investigar en mayor profundidad. Además, en el estudio BaSES, el tiempo de hospitalización fue significativamente menor entre los pacientes tratados con HES 130/0,4 al 6 % que entre los tratados con NaCl al 0,9 %. En los resultados del registro RaFTinG en unidades de cuidados intensivos, un estudio observacional, no aleatorizado para obtener más información en la práctica clínica real, no se comprobaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados solo con cristaloides (n = 2.482) y los tratados con coloides (todas las preparaciones con HES y gelatina, n = 2.063) para la variable de mortalidad a los 90 días. El PRAC, por tanto, tuvo en cuenta los resultados de estos estudios que demuestran que no existe riesgo de mortalidad asociado al uso de HES pero consideró que, debido a las limitaciones de este estudio, sus hallazgos no pueden rebatir los de los estudios 6S y VISEP que han demostrado un mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes en estado crítico.

Se pidió asesoramiento adicional a un grupo de expertos *ad-hoc*, que coincidió en que se observan beneficios en la hipovolemia grave solamente durante un periodo inicial breve, esto es, en una situación perioperatoria, que desaparecen rápidamente con la estabilización del paciente. Los expertos indicaron que el beneficio del HES se observa especialmente en las hemorragias perioperatorias.

Por tanto, el PRAC acordó que la indicación terapéutica para los medicamentos que contienen hidroxietil almidón se debe restringir al tratamiento de la hipovolemia debida a la pérdida aguda de sangre cuando la monoterapia con cristaloides no se considere suficiente. No obstante, se deben aplicar otras medidas para minimizar los riesgos en estos pacientes. Las soluciones con HES se deben restringir a la fase inicial de la reposición de la volemia, dentro de un intervalo de tiempo máximo de 24 horas. El apartado sobre posología debe identificar la dosis diaria máxima y debe recomendar emplear la menor dosis que sea eficaz. Los productos con HES están contraindicados en los pacientes con insuficiencia renal o con tratamiento de reemplazo renal, pero se deben ampliar las contraindicaciones para que incluyan también otras poblaciones de pacientes, como los pacientes con septicemia, los pacientes en estado crítico y los quemados. El PRAC consideró que el uso de HES se debe suspender cuando se observe el primer signo de daño renal. Se recomienda controlar la función renal de los pacientes durante al menos 90 días. Se deben tomar precauciones especiales cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática o que padecen trastornos de la coagulación. Se actualizará la información sobre el producto para que refleje estas restricciones y advertencias.

Además, se deberán realizar dos ensayos clínicos aleatorizados de fase IV con un control apropiado y variables clínicamente significativas para obtener más datos sobre la eficacia y la seguridad, que incluyan el riesgo de mortalidad y de insuficiencia renal a los 90 días en poblaciones perioperatorias y con traumatismos. También se realizará un estudio de consumo de los fármacos en Europa para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo recomendadas. Los protocolos y los resultados de estos estudios se presentarán a las autoridades nacionales competentes dentro de los plazos acordados. También se insta a los TAC a presentar planes de minimización del riesgo a las autoridades nacionales competentes.

### **Relación riesgo/beneficio**

A la vista de todos los datos disponibles en el procedimiento conforme al artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC consideró que el hidroxietil almidón se debe restringir al tratamiento de la hipovolemia debida a la pérdida de sangre aguda cuando la monoterapia con cristaloides no se considere suficiente, supeditado a las restricciones, las contraindicaciones, las advertencias, otros cambios en la información sobre el producto y las medidas adicionales de minimización del riesgo acordadas.

Para la conclusión del PRAC, en el contexto del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, se tuvieron en cuenta datos adicionales que no estaban disponibles cuando el PRAC formuló su recomendación en el procedimiento de arbitraje de acuerdo con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE en junio de 2013 y que, por tanto, no se pudieron considerar en la revisión de esta en octubre de 2013. Por tanto, las conclusiones del procedimiento previsto en el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE reflejan la evaluación más completa y actualizada de los datos disponibles sobre los medicamentos que contienen HES.

### **Motivos para la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) examinó el procedimiento conforme al Artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, para los medicamentos en solución para perfusión que contienen hidroxietil almidón.

- El PRAC tomó en consideración las conclusiones de una revisión conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE. No obstante, para el actual procedimiento conforme al artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC revisó los nuevos datos disponibles, centrándose en el riesgo de mortalidad y de insuficiencia renal, entre ellos los obtenidos en los estudios clínicos, el metanálisis de estudios clínicos, la experiencia posterior a la comercialización, las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) por escrito y en las explicaciones orales y las aportaciones de las partes interesadas.
- El PRAC consideró que el uso de hidroxietil almidón está asociado a un mayor riesgo de mortalidad y de tratamiento de reemplazo renal o de insuficiencia renal en pacientes con septicemia, en estado crítico y quemados.
- A la vista de los nuevos datos entre los que se incluyen los de los ensayos clínicos, el asesoramiento adicional de expertos, las nuevas propuestas de medidas de minimización del riesgo adicionales, como restricciones sobre el uso y el compromiso de los TAC de realizar estudios complementarios en pacientes con traumatismos y sometidos a intervenciones electivas, el PRAC consideró que el beneficio de los medicamentos que contienen hidroxietil almidón supera el riesgo en el tratamiento de la hipovolemia debida a la pérdida de sangre aguda cuando la monoterapia con cristaloides no se estime suficiente. Esta consideración está sujeta a restricciones, advertencias y a otros cambios en la información sobre el producto.
- El PRAC concluyó que los medicamentos que contienen hidroxietil almidón deben estar contraindicados en los pacientes con septicemia, en estado crítico y quemados. Además, se han incluido advertencias especiales para los pacientes quirúrgicos y con traumatismos.
- El PRAC también concluyó que era necesario tomar otras medidas de minimización de riesgos como el envío de información a los pacientes y los profesionales sanitarios. Se acordaron los elementos principales de una comunicación directa a los profesionales sanitarios, junto con los plazos para su distribución, así como la realización de estudios. El PRAC también consideró que se debían realizar estudios para aportar más datos sobre la eficacia y seguridad del hidroxietil almidón en situación perioperatoria y con traumatismos.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio para los medicamentos que contienen hidroxietil almidón sigue siendo favorable en el tratamiento de la hipovolemia debida a la pérdida de sangre aguda cuando la monoterapia con cristaloides no se considere suficiente, siempre que esté supeditado a las restricciones, las contraindicaciones, las advertencias, otros cambios en la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo adicionales acordadas.

En la conclusión del PRAC, en el contexto del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, se tuvieron en cuenta datos adicionales que no estaban disponibles cuando el PRAC formuló su recomendación en el procedimiento de arbitraje de acuerdo con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE en junio de 2013 y que, por tanto, no se pudieron considerar en la revisión de esta en octubre de 2013. Por tanto, las conclusiones del procedimiento conforme al artículo 107i reflejan la evaluación más completa y actualizada de los datos disponibles sobre los medicamentos que contienen HES.

## **2. Explicación detallada de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC**

Habiendo revisado la recomendación del PRAC, el CMDh aceptó las conclusiones científicas y los motivos de la recomendación en su conjunto. No obstante, con respecto a los dos ensayos clínicos aleatorizados de fase IV solicitados para aportar más datos sobre la eficacia y la seguridad en las poblaciones perioperatorias y con traumatismos, que deben incluir el riesgo de mortalidad y de

insuficiencia renal a los 90 días, el CMDh instó a los TAC a que presenten protocolos de estudio comunes conjuntamente. Con este objetivo, se recomienda encarecidamente a los TAC que soliciten asesoramiento a la Agencia Europea de Medicamentos, con tiempo suficiente para presentar los protocolos de los estudios a las autoridades nacionales competentes (ANC) en el plazo de 6 meses a partir de la decisión de la Comisión Europea. Por consiguiente, el CMDh decidió que no era necesario presentar un resumen antes del recibir el asesoramiento recomendado.

El CMDh modificó el plazo para la presentación del protocolo del estudio sobre el consumo de los fármacos, que ahora también se debe presentar en el plazo de 6 meses desde la decisión de la Comisión Europea para armonizar las fechas de presentación de todas las condiciones.

En vista de lo anterior y considerando que los protocolos del estudio sobre el consumo de los fármacos y de los dos ensayos clínicos aleatorizados son condiciones para la autorización de comercialización, el CMDh indicó que estos elementos se deben reflejar en un plan de gestión de riesgos. Se había solicitado a las empresas que presentaran los elementos principales del plan de gestión de riesgos, pero el CMDh consideró que esta presentación debería ser una condición. Los TAC deben presentar en el plazo de 6 meses desde la decisión de la Comisión Europea, los elementos principales (sin excluir el protocolo del estudio sobre el consumo de los fármacos, los protocolos de los ensayos clínicos aleatorizados) de un plan de gestión de riesgos en formato comunitario y este requisito se incluyó en el Anexo IV.

El CMDh también consideró que la comunicación directa al profesional sanitario (DHPC) se debe presentar a las ANC de los países en los que se comercialicen los medicamentos con HES, en el plazo de una semana después de la posición adoptada por el CMDh, de acuerdo con el plan de comunicación acordado.

### **Posición del CMDh**

El CMDh, habiendo considerado la recomendación del PRAC de fecha 10 de octubre de 2013 de conformidad con el artículo 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE y las explicaciones orales de los titulares de las autorizaciones de comercialización el 21 de octubre de 2013, alcanzó un acuerdo sobre la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en solución para perfusión que contienen hidroxietil almidón cuyas secciones pertinentes del Resumen de las Características del Producto y el prospecto se recogen en el Anexo III, supeditada a las condiciones que se describen en el Anexo IV.