

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CMD(h) a examiné les recommandations du PRAC ci-dessous, formulées à la suite de la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE datée du 10 octobre 2013, concernant les médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon en solutions pour perfusion.

1. Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC des solutions pour perfusion des médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon

Les solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (HEA) comprennent des produits contenant de l'amidon de pomme de terre ou de maïs de différents poids moléculaires et taux de substitution. Les solutions pour perfusion contenant de l'HEA étaient indiquées principalement pour le traitement et la prophylaxie de l'hypovolémie et du choc hypovolémique.

Les solutions d'HEA ont fait l'objet de deux examens. Le premier examen a débuté initialement dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Le PRAC a publié une recommandation relative aux données disponibles pour cet examen en juin 2013, concluant que les solutions contenant de l'HEA doivent être suspendues dans toutes les populations de patients. Suite à des demandes de réexamen présentées par des titulaires d'autorisations de mise sur le marché (titulaires d'AMM), le PRAC a confirmé sa position antérieure au titre de l'article 31, en octobre 2013. Pendant que le réexamen se poursuivait, certains États membres ont décidé de suspendre ou de limiter la commercialisation ou l'utilisation de ces médicaments sur leurs territoires. Conformément à la législation européenne, ce type de mesure nécessitait qu'une procédure d'examen communautaire soit mise en œuvre. Par conséquent, un second examen des solutions contenant de l'HEA au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE a été entrepris et mené séparément, mais en parallèle du réexamen au titre de l'article 31, qui s'est achevé également en octobre 2013. Il convient cependant de noter que de nouveaux éléments de preuve ont été pris en compte au cours de la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE. Ces nouvelles preuves n'étaient pas disponibles au moment où la recommandation du PRAC relative à la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE a été publiée en juin 2013 et n'ont donc pas pu être prises en compte lors du réexamen de cette dernière en octobre 2013. C'est sur la base de la totalité des données disponibles, y compris les nouvelles preuves, que le PRAC a publié sa conclusion concernant la procédure prévue à l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE en octobre 2013. Par conséquent, les conclusions concernant la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE reflètent l'évaluation la plus complète et actualisée des données disponibles concernant les médicaments contenant de l'HEA.

Les détails de cette recommandation sont présentés ci-dessous.

Dans le cadre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, le PRAC a pris en compte les recommandations relatives à l'HEA formulées lors de la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et il a également examiné les données disponibles, comprenant des études cliniques, des méta-analyses d'études cliniques, l'expérience acquise après commercialisation, les réponses présentées par les titulaires des AMM par écrit et lors d'explications orales, les déclarations spontanées concernant la sécurité et l'efficacité des produits contenant de l'hydroxyéthylamidon en solutions pour perfusion, ainsi que les données soumises par les parties intéressées, en particulier celles concernant le risque de mortalité et d'insuffisance rénale.

Sur la base des données disponibles, notamment des résultats des études VISEP, 6S et CHEST, le PRAC a conclu que l'HEA est associé à un risque accru de mortalité et d'insuffisance rénale chez les

patients souffrant de sepsis, d'une maladie critique et de brûlures et que les bénéfices de l'HEA ne sont pas supérieurs aux risques dans ces populations de patients.

Il a cependant été noté que des améliorations hémodynamiques à court terme ont été observées dans d'autres populations de patients, y compris chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme. Tout en reconnaissant les limites de ces études, dont la taille était limitée et le suivi de courte durée, le PRAC a noté qu'un certain effet indiquant une économie de volume a été rapporté dans l'article de Madi-Jebara *et al.* 2008, suggérant que l'HEA 130/0,4 à 6 % semble être plus bénéfique qu'un volume double de solution de lactate de Ringer pour prévenir l'hypotension induite par l'anesthésie spinale. Un certain bénéfice a également été démontré chez des patients après une intervention chirurgicale électorale, dans les résultats hémodynamiques après substitution à court terme, ainsi qu'un effet modeste d'économie de volume (Hartog *et al.* 2011). Chez les patients hypovolémiques présentant une fonction pulmonaire normale, l'utilisation de colloïdes pour maintenir la pression osmotique colloïdale peut limiter le développement d'un œdème tant périphérique que pulmonaire (Vincent JL 2000). Certaines publications suggèrent également que les colloïdes pourraient contribuer à prévenir un équilibre hydrique positif et/ou une surperfusion de liquides (Wills 2005, Naing CM and Win DK 2010). Plusieurs auteurs argumentent qu'un équilibre hydrique net positif est associé à une diminution de la perfusion des organes et une augmentation de la mortalité (p. ex. Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 suggèrent que l'utilisation de l'HEA doit être limitée à la phase initiale du rétablissement du volume avec un intervalle de temps maximal de 24 h. Martin *et al.* 2002 ont montré que le traitement par l'HEA conduisait à une perte de sang estimée significativement plus faible et qu'il n'y avait pas de différence d'utilisation de globules rouges ou de produits sanguins entre les groupes. Hamaji *et al.* 2013 ont également montré qu'un nombre significativement inférieur de transfusions de globules rouges étaient nécessaires dans le groupe HEA.

Par conséquent, le PRAC a pris note des données disponibles issues des études menées chez des patients après une intervention chirurgicale et un traumatisme et a considéré que, malgré la taille et la durée de suivi limitées de ces études, elles apportaient une certaine assurance que les risques de mortalité et d'atteinte rénale chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale et un traumatisme peuvent être inférieurs à ceux que présentent les patients souffrant d'une maladie critique et de sepsis. Bien que les mécanismes à l'origine de l'augmentation des atteintes rénales et de la mortalité ne soient pas bien établis, il est possible que le degré de processus inflammatoires observés chez les patients souffrant de sepsis et de maladie critique soit plus important et associé à une fuite capillaire significative, par comparaison avec celui observé dans d'autres populations de patients, par exemple en période périopératoire après une intervention chirurgicale électorale ou un traumatisme sans complications, conditions dans lesquelles le processus inflammatoire systématique et l'ampleur de la fuite capillaire peuvent être moindres.

De nouveaux résultats de l'étude CRYSTAL sont devenus disponibles. En dépit des limites des études qui ont été notées, les résultats de l'étude CRYSTAL visant à comparer les colloïdes aux cristalloïdes ont montré que chez les patients hypovolémiques, l'utilisation de colloïdes vs cristalloïdes n'a pas fait apparaître une différence significative dans la mortalité à 28 jours. Bien que la mortalité à 90 jours ait été inférieure chez les patients ayant reçu des colloïdes, ce point nécessite des investigations complémentaires. De plus, dans l'étude BaSES, la durée d'hospitalisation était significativement réduite chez les patients traités par HEA 130/0,4 à 6 %, par comparaison au NaCl 0,9 %. Les résultats issus du registre RaFTinG des unités de soins intensifs, une étude observationnelle, non randomisée, visant à collecter davantage d'informations sur les pratiques cliniques en «situation réelle», n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre les patients traités par des cristalloïdes seuls (n = 2482) et ceux traités par des colloïdes (toutes les préparations contenant de l'HEA et la gélatine, n = 2063) pour le critère d'évaluation mortalité à 90 jours. Le PRAC a donc reconnu les résultats de cette étude, qui ne montrent aucun risque de mortalité associé à l'utilisation de l'HEA, mais il a estimé qu'au

vu des limites de cette étude, ses résultats ne pouvaient annuler ceux des études 6S et VISEP, qui ont montré un risque accru de mortalité chez les patients souffrant d'une maladie critique.

Des conseils additionnels de spécialistes ont été demandés à un groupe d'experts *ad hoc*. Ces derniers ont convenu que les bénéfices peuvent être observés dans l'hypovolémie sévère pendant une courte période seulement au début, c'est-à-dire en phase périopératoire, et disparaissent plus rapidement lors de la stabilisation du patient. Les experts ont suggéré que le bénéfice de l'HEA peut être observé en particulier en cas de saignements périopératoires.

Par conséquent, le PRAC a convenu que l'indication thérapeutique des produits contenant de l'hydroxyéthylamidon doit être limitée au traitement de l'hypovolémie due à une perte aiguë de sang, lorsque les cristalloïdes seuls sont jugés insuffisants. Cependant, des mesures complémentaires doivent être mises en œuvre pour minimiser les risques potentiels chez ces patients. Les solutions contenant de l'HEA doivent être limitées à la phase initiale de la restauration du volume, sur un intervalle de temps maximal de 24 h. La rubrique posologie doit identifier la dose quotidienne maximale et recommander l'emploi de la dose efficace la plus faible possible. Les produits contenant de l'HEA sont contre-indiqués chez les patients insuffisants rénaux ou recevant un traitement d'épuration rénale, mais les contre-indications doivent également être étendues pour y inclure d'autres populations de patients, notamment les patients souffrant de sepsis, d'une maladie critique et de brûlures. Le PRAC a estimé que l'utilisation de l'HEA doit être interrompue au premier signe d'atteinte rénale. Une surveillance de la fonction rénale des patients est recommandée pendant au moins 90 jours. Il convient d'être particulièrement prudent lors du traitement de patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique ou des troubles de la coagulation sanguine. Les informations sur le produit seront actualisées, pour mentionner ces restrictions et mises en garde.

De plus, deux essais cliniques randomisés de phase IV, avec un contrôle approprié et des critères d'évaluation cliniquement importants, devront être menés pour fournir davantage de preuves de l'efficacité et de la sécurité, incluant le risque de mortalité à 90 jours et d'insuffisance rénale, dans des populations en période périopératoire et post-traumatique. Une étude européenne d'utilisation des médicaments sera également réalisée, pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques qui ont été recommandées. Les protocoles et les résultats de ces études seront soumis aux autorités nationales compétentes selon les calendriers convenus. Les titulaires des AMM sont également encouragés à présenter des plans de gestion des risques aux autorités nationales compétentes.

Rapport bénéfice / risque

Au vu de la totalité des preuves disponibles lors de la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, le PRAC a jugé que l'hydroxyéthylamidon doit être limité au traitement de l'hypovolémie due à une perte aiguë de sang, lorsque les cristalloïdes seuls sont jugés insuffisants, sous réserve des restrictions, contre-indications, mises en garde, autres modifications des informations sur le produit et mesures complémentaires de minimisation des risques convenues.

La conclusion du PRAC adoptée dans le cadre de la procédure de saisine au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE incluait des données supplémentaires, qui n'étaient pas disponibles au moment de la publication de la recommandation du PRAC concernant la saisine formée conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, en juin 2013, et n'ont donc pas pu être prises en compte lors du réexamen de cette dernière en octobre 2013. Par conséquent, les conclusions concernant l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE reflètent l'évaluation la plus complète et actualisée des données disponibles concernant les médicaments contenant de l'HEA.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, pour les produits contenant de l'hydroxyéthylamidon à diluer en solutions pour perfusion;
- le PRAC a pris note des conclusions d'un examen réalisé au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Cependant, pour la présente procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, le PRAC a passé en revue de nouvelles données disponibles, portant essentiellement sur le risque de mortalité et l'insuffisance rénale, y compris des études cliniques, des méta-analyses d'études cliniques, l'expérience acquise après commercialisation, les réponses présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) par écrit et lors d'explications orales, ainsi que les données soumises par les parties intéressées;
- le PRAC a considéré que l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon est associée à un risque accru de mortalité et de traitement d'épuration rénale ou d'insuffisance rénale chez les patients souffrant de sepsis, d'une maladie critique et de brûlures;
- le PRAC a estimé, au vu des nouvelles preuves incluant des données issues d'essais cliniques, des conseils complémentaires de spécialistes, de nouvelles propositions pour des mesures supplémentaires de minimisation des risques, notamment des restrictions d'utilisation et un engagement des titulaires des AMM à réaliser des études additionnelles chez des patients après un traumatisme et une intervention chirurgicale élective, que le bénéfice des produits contenant de l'hydroxyéthylamidon est supérieur au risque dans le traitement de l'hypovolémie due à une perte aiguë de sang, lorsque les cristalloïdes seuls sont jugés insuffisants, et ce sous réserve de restrictions, mises en garde et autres modifications des informations sur le produit;
- le PRAC a conclu que les produits contenant de l'hydroxyéthylamidon doivent être contre-indiqués chez les patients souffrant de sepsis, d'une maladie critique et de brûlures. De plus, des mises en garde spéciales ont été incluses pour les patients après une intervention chirurgicale et un traumatisme;
- le PRAC a également conclu que des mesures supplémentaires de minimisation des risques étaient nécessaires, telles qu'une information des patients et des professionnels de la santé. Les éléments essentiels d'une communication directe aux professionnels de la santé ont été convenus, ainsi que le calendrier de sa diffusion et le fait que des études doivent être réalisées. Le PRAC a également estimé que des études doivent être menées pour fournir davantage de preuves relatives à l'efficacité et à la sécurité de l'hydroxyéthylamidon en période périopératoire et post-traumatique,

le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque pour les médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon reste favorable dans le traitement de l'hypovolémie due à une perte aiguë de sang, lorsque les cristalloïdes seuls sont jugés insuffisants, sous réserve des restrictions, mises en garde et autres modifications des informations sur le produit qui ont été convenues et de mesures complémentaires de minimisation des risques.

La conclusion du PRAC adoptée dans le cadre de la procédure de saisine au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE incluait des données supplémentaires, qui n'étaient pas disponibles au moment de la publication de la recommandation du PRAC relative à la saisine formée conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, en juin 2013, et n'ont donc pas pu être prises en compte lors

du réexamen de cette dernière en octobre 2013. Par conséquent, les conclusions concernant la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE reflètent l'évaluation la plus complète et actualisée des données disponibles concernant les médicaments contenant de l'HEA.

2. Explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Cependant, en ce qui concerne les deux essais cliniques randomisés (ECR) de phase IV demandés pour fournir davantage de preuves de l'efficacité et de la sécurité dans des populations en période périopératoire et post-traumatique, incluant le risque de mortalité à 90 jours et d'insuffisance rénale, le CMD(h) a encouragé les titulaires des AMM à soumettre conjointement des protocoles d'étude communs. À cette fin, il a été fortement recommandé aux titulaires des AMM de demander des conseils scientifiques auprès de l'Agence européenne des médicaments, suffisamment tôt pour pouvoir soumettre les protocoles d'étude aux autorités nationales compétentes (ANC) dans les 6 mois suivant la décision de la Commission européenne. En conséquence, le CMD(h) a décidé qu'il n'était pas nécessaire de présenter un résumé préalablement aux conseils scientifiques recommandés.

Le CMD(h) a modifié la date d'échéance de la soumission du protocole de l'étude d'utilisation des médicaments (EUM), qui doit désormais intervenir également dans les 6 mois suivant la date de la décision de la Commission européenne, afin d'harmoniser les dates de soumission de toutes les conditions à remplir.

Au vu des éléments ci-dessus et compte tenu du fait que les protocoles de l'étude d'utilisation des médicaments et des deux essais cliniques randomisés constituent des conditions à remplir pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le CMD(h) a fait remarquer que ces éléments doivent être mentionnés dans un plan de gestion des risques. Les sociétés avaient été encouragées à soumettre les éléments principaux du plan de gestion des risques, mais le CMD(h) a considéré que cela devait constituer une condition. Les titulaires des AMM doivent soumettre, dans les 6 mois suivant la décision de la Commission européenne, les éléments principaux (comprenant le protocole de l'EUM, les protocoles des ECR) d'un plan de gestion des risques au format de l'UE, et cette condition a été incluse dans l'Annexe IV.

Le CMD(h) a également considéré que la communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, *direct healthcare professional communication*) doit être présentée aux ANC des pays dans lesquels les médicaments contenant de l'HEA sont commercialisés, dans un délai d'une semaine suivant l'adoption de la position du CMD(h) conformément au plan de communication convenu.

Position du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 10 octobre 2013 conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, et des explications orales des titulaires des AMM du 21 octobre 2013, a rendu un avis concernant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon en solutions pour perfusion, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'Annexe IV.