

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione condizionata dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il CMDh ha valutato le seguenti raccomandazioni del PRAC sulla base della procedura di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE, del 10 ottobre 2013, per quanto concerne i medicinali a base di amido idrossietilico, nella formulazione soluzioni per infusione:

1. Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti amido idrossietilico, nella formulazione soluzioni per infusione, da parte del PRAC

L'amido idrossietilico (HES) per soluzione per infusione contiene prodotti ottenuti con amido derivato da patate o grano, con diversi pesi molecolari e rapporti di sostituzione. Le soluzioni per infusione contenenti HES erano indicate prevalentemente per il trattamento e la profilassi dell'ipovolemia e dello shock ipovolemico.

Le soluzioni HES sono state oggetto di due revisioni. La prima revisione è stata inizialmente avviata ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Nel giugno 2003, il PRAC ha formulato una raccomandazione sulla base dei dati disponibili per questa revisione, concludendo che le autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni a base di HES dovevano essere sospese in tutte le popolazioni di pazienti. A fronte delle richieste di riesame da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC), nell'ottobre 2013 il PRAC ha confermato la sua precedente posizione adottata ai sensi dell'articolo 31. Nel corso del riesame, alcuni Stati membri hanno deciso di sospendere la commercializzazione o limitare l'uso di tali medicinali nei rispettivi territori. In conformità con la legislazione dell'UE, questo tipo d'azione rendeva necessario lo svolgimento di una procedura di revisione a livello di UE. Di conseguenza, è stata avviata una seconda revisione delle soluzioni a base di HES ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE, che è stata condotta in parallelo ma separatamente rispetto al riesame previsto dall'articolo 31. Entrambe le procedure si sono concluse nell'ottobre 2013. Tuttavia, occorre sottolineare che nell'ambito della procedura di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE sono state esaminate nuove prove. Tali nuove prove non erano disponibili nel giugno 2013, quando il PRAC ha formulato la propria raccomandazione ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e, di conseguenza, non hanno potuto essere esaminate nel corso del riesame della stessa nell'ottobre 2013. È sulla base della totalità dei dati disponibili, comprese le nuove prove, che nell'ottobre 2013 il PRAC ha tratto una conclusione relativa alla procedura di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE. Pertanto, le conclusioni sull'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE riflettono la valutazione più completa e aggiornata dei dati disponibili relativi ai medicinali contenenti HES.

Tale raccomandazione è riportata in dettaglio a seguire.

Ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE, il PRAC ha tenuto conto delle raccomandazioni sull'HES proposte nell'ambito del deferimento di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e ha altresì rivisto le informazioni disponibili tra cui studi clinici, meta-analisi degli studi clinici, l'esperienza raccolta nel periodo post-immissione in commercio, le risposte fornite dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) per iscritto e nell'ambito di esplicazioni orali, le relazioni spontanee sulla sicurezza e l'efficacia dei medicinali a base di amido idrossietilico per soluzione per infusione, oltre che le dichiarazioni delle parti interessate, in particolare per quanto concerne il rischio di mortalità e compromissione renale.

In base ai dati disponibili, in particolare i risultati degli studi VISEP, 6S e CHEST, il PRAC ha concluso che l'uso dell'HES è associato a un accresciuto rischio di mortalità e compromissione renale nei pazienti

con sepsi, nei pazienti in condizioni di salute critiche e nei pazienti ustionati, e che i benefici dell'HES non sono superiori ai rischi in queste popolazioni di pazienti.

È stato fatto notare, tuttavia, che miglioramenti emodinamici di breve termine sono stati osservati in altre popolazioni di pazienti, compresi tra questi i pazienti chirurgici e traumatizzati. Pur riconoscendo i limiti di tali studi, tra cui le dimensioni limitate e un follow-up di breve durata, il PRAC ha ricordato l'effetto osservato da Madi-Jebara *et al.* (2008) a livello di risparmio di volume. Questo studio suggerisce che una soluzione contenente HES al 6% (130/0,4) sembra mostrare benefici pari a più del doppio del volume di Ringer lattato nel prevenire l'ipotensione indotta dall'anestesia spinale. Alcuni benefici per i pazienti chirurgici d'elezione sono stati inoltre dimostrati a livello di esiti emodinamici surrogati di breve termine, in aggiunta a un modesto effetto di risparmio del volume (Hartog *et al.* 2011). Nei pazienti ipovolemici con funzionalità polmonare nella norma, l'uso di colloidi per il mantenimento della pressione colloidale-osmotica può contenere lo sviluppo di edema periferico oltre che polmonare (Vincent JL 2000). Alcune pubblicazioni suggeriscono infine che l'impiego di colloidi potrebbe contribuire a prevenire un equilibrio di liquidi positivo e/o una sovrainfusione di liquidi (Wills 2005, Naing CM e Win DK 2010). Alcuni autori sostengono che un equilibrio netto positivo dei liquidi sia associato a una diminuzione della perfusione degli organi e a un accresciuto tasso di mortalità (ad esempio Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 suggeriscono di limitare l'impiego dell'HES alla fase iniziale della rianimazione volemica con un intervallo di tempo massimo di 24 ore. Martin *et al.* 2002 hanno dimostrato che il trattamento con HES determina una perdita ematica stimata significativamente inferiore, senza differenze in termini di utilizzo di globuli rossi o di prodotti ematici tra i gruppi. Hamaji *et al.* 2013 hanno altresì dimostrato che nel gruppo trattato con HES sono state necessarie molte meno trasfusioni di emazie.

Pertanto, il PRAC ha valutato i dati provenienti dagli studi condotti su pazienti chirurgici e traumatizzati, considerando che tali studi, pur essendo limitati in termini di dimensioni e durata del follow-up, forniscono qualche rassicurazione in merito al fatto che i rischi di mortalità e lesioni renali nei pazienti chirurgici e traumatizzati possano essere inferiori a quelli osservati nei pazienti settici e in condizioni di salute critiche. Benché i meccanismi che determinano un aumento delle lesioni renali e della mortalità non siano stati ancora determinati, si può supporre che l'entità dei processi infiammatori nella sepsi e nei pazienti in condizioni di salute critiche sia maggiore, e sia associata a perdite capillari significative rispetto ad altre popolazioni di pazienti, per esempio in ambito perioperatorio dopo un intervento d'elezione o in caso di trauma non complicato, quando il processo infiammatorio sistematico e le dimensioni della perdita capillare possono essere inferiori.

Sono disponibili anche nuovi risultati tratti dallo studio CRYSTAL. Nonostante i limiti degli studi già evidenziati, dai risultati dello studio CRYSTAL, nell'ambito del quale è stato fatto un confronto tra colloidi e cristalloidi, è emerso che nei pazienti con ipovolemia l'uso di colloidi o cristalloidi non ha determinato differenze significative nella mortalità a 28 giorni. Al contrario, la mortalità a 90 giorni è risultata inferiore tra i pazienti trattati con colloidi e questo dato necessita di ulteriori approfondimenti. Inoltre, nello studio BaSES, la durata del ricovero è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con HES al 6% (130/0,4) rispetto ai soggetti trattati con soluzione NaCl allo 0,9%. I risultati provenienti dai registri RaFTinG introdotti nelle unità di cura intensiva, uno studio osservazionale non randomizzato mirato a raccogliere ulteriori informazioni nell'ambito della pratica clinica "reale", non evidenziano differenze statisticamente significative tra pazienti trattati con soli cristalloidi (n=2482) e soggetti trattati con colloidi (tutti i preparati a base di HES e gelatina, n=2063) per gli endpoint concernenti la mortalità a 90 giorni. Il PRAC ha pertanto riconosciuto i risultati di tale studio, che non evidenzia alcun rischio di mortalità associato all'uso dell'HES, ritenendo tuttavia che, alla luce dei limiti dello stesso, tali risultati da soli non sono sufficienti a oscurare le evidenze degli studi 6S e VISEP, che al contrario avevano rilevato un accresciuto rischio di mortalità nei pazienti in condizioni di salute critiche.

È stato consultato un gruppo di esperti appositamente creato per fornire un ulteriore parere specialistico. Gli esperti hanno concordato che nell'ipovolemia grave si possono osservare benefici di breve durata soltanto all'inizio della terapia, ossia in un contesto perioperatorio; successivamente, con la stabilizzazione del paziente, tali benefici vanno rapidamente scemando. A detta degli esperti il beneficio dell'HES si può osservare soprattutto nell'emorragia perioperatoria.

Di conseguenza, il PRAC concorda con l'opportunità di limitare l'indicazione terapeutica dei medicinali contenenti acido idrossietilico al trattamento dell'ipovolemia dovuta a emorragia acuta quando il solo trattamento con cristalloidi non sia considerato sufficiente. Occorre tuttavia provvedere a introdurre misure aggiuntive per ridurre al minimo i potenziali rischi in questi pazienti. Le soluzioni a base di HES devono essere limitate alla fase iniziale della rianimazione volêmica, con un intervallo di tempo massimo di 24 ore. La sezione relativa alla posologia deve indicare la dose giornaliera massima e raccomandare l'impiego della dose minima efficace. I medicinali contenenti HES sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale o in terapia di sostituzione renale, ma le controindicazioni devono essere estese a includere anche altre popolazioni di pazienti, tra cui i soggetti con sepsi, i pazienti in condizioni di salute critiche e i pazienti ustionati. Il PRAC è del parere che l'impiego di HES debba essere interrotto al primo segno di sofferenza renale. Il monitoraggio della funzione renale nei pazienti è raccomandato per almeno 90 giorni. Particolare cautela deve essere prestata nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o nei soggetti con disturbi della coagulazione del sangue. Le informazioni sui prodotti saranno aggiornate al fine di riflettere tali restrizioni e avvertenze.

Inoltre, sarà necessario condurre due studi clinici randomizzati di fase IV, con un controllo adeguato ed endpoint clinicamente significativi, in modo da fornire prove aggiuntive dell'efficacia e della sicurezza, tra cui il rischio di mortalità a 90 giorni e di compromissione renale, in ambiente perioperatorio e nei soggetti traumatizzati. Sarà inoltre condotto uno studio europeo sull'utilizzazione dei medicinali per valutare l'efficacia delle misure di attenuazione dei rischi. I protocolli e i risultati di tali studi saranno trasmessi alle autorità nazionali competenti, nei tempi concordati. I titolari delle AIC sono inoltre invitati a presentare piani di gestione dei rischi alle autorità nazionali competenti.

Rapporto rischi/benefici

Alla luce di tutte le prove disponibili nella procedura di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE, il PRAC ha ritenuto che l'uso dell'amido idrossietilico debba essere limitato al trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta quando il solo trattamento con cristalloidi non è considerato sufficiente, purché si applichino le restrizioni, le controindicazioni e le avvertenze concordate nonché siano introdotte altre modifiche alle informazioni sul prodotto e siano attivate ulteriori misure di riduzione dei rischi.

La conclusione formulata dal PRAC nel contesto della procedura di deferimento di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE ha tenuto conto delle informazioni aggiuntive che non erano disponibili nel giugno 2013, quando il PRAC ha formulato una raccomandazione sul deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e che, di conseguenza, non è stato possibile esaminare nel corso del riesame della stessa nell'ottobre 2013. Pertanto, le conclusioni concernenti l'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE riflettono la valutazione più completa e aggiornata dei dati disponibili relativi ai medicinali contenenti HES.

Motivi della raccomandazione PRAC

Premesso che

- il comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti acido idrossietilico per soluzione per infusione.

- Il PRAC ha tenuto conto delle conclusioni di una revisione di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Tuttavia, per la procedura corrente condotta ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE, il PRAC ha valutato nuove informazioni, riguardanti in particolare il rischio di mortalità e compromissione renale, tra cui studi clinici, meta-analisi di studi clinici, esperienza raccolta nel periodo post-immissione in commercio, le risposte fornite dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) per iscritto e nel corso di esplicazioni orali, oltre che le dichiarazioni delle parti interessate.
- Il PRAC ha ritenuto che l'uso dell'amido idrossietilico sia associato a un accresciuto rischio di mortalità e di compromissione renale, anche suscettibile di interventi quali una terapia di sostituzione renale, in pazienti con sepsi, in condizioni di salute critiche o ustionati.
- Alla luce delle nuove prove disponibili, che comprendono informazioni provenienti da studi clinici, ulteriori pareri di esperti, nuove proposte di interventi aggiuntivi di riduzione dei rischi, compresi tra questi restrizioni all'uso e un impegno da parte dei titolari delle AIC a condurre nuovi studi su pazienti traumatizzati e in chirurgia d'elezione, il PRAC ha ritenuto che il beneficio dei medicinali contenenti amido idrossietilico sia superiore ai rischi nel trattamento dell'ipovolemia dovuta a emorragia acuta quando il trattamento con soli cristalloidi non sia considerato sufficiente. L'impiego in tali circostanze è condizionato dall'applicazione di restrizioni, avvertenze e dall'introduzione di altre modifiche alle informazioni sui prodotti.
- Il PRAC ha concluso che l'uso dei medicinali a base di amido idrossietilico debba essere controindicato nei pazienti con sepsi, in condizioni di salute critiche e ustionati. Inoltre, sono state introdotte avvertenze specifiche per i pazienti chirurgici e traumatizzati.
- Il PRAC ha anche concluso che è necessario attivare ulteriori misure di riduzione dei rischi, tra cui informazioni ai pazienti e agli operatori sanitari. Gli elementi chiave di una comunicazione diretta agli operatori sanitari sono stati concordati, unitamente a un calendario per la distribuzione, ed è stata sottolineata la necessità di svolgere ulteriori studi. Il PRAC ha osservato altresì che dovranno essere condotti studi allo scopo di fornire ulteriori prove dell'efficacia e della sicurezza dell'amido idrossietilico in ambiente perioperatorio e nei pazienti traumatizzati.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti amido idrossietilico resta favorevole nel trattamento dell'ipovolemia dovuta a emorragia acuta quando il trattamento con soli cristalloidi non è considerato sufficiente, purché siano osservate le restrizioni, controindicazioni e avvertenze concordate, siano introdotte altre modifiche alle informazioni sul prodotto e siano attivate misure aggiuntive di riduzione dei rischi.

La conclusione formulata dal PRAC nel contesto della procedura di deferimento di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE ha tenuto conto delle informazioni aggiuntive che non erano disponibili nel giugno 2013, quando il PRAC ha formulato la sua raccomandazione relativa al deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e che, di conseguenza, non è stato possibile esaminare nel corso del riesame della stessa nell'ottobre 2013. Pertanto, le conclusioni concernenti l'articolo 107 *decies* riflettono la valutazione più completa e aggiornata dei dati disponibili relativi ai medicinali contenenti HES.

2. Spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Dopo aver esaminato la raccomandazione PRAC, il CMDh ha accolto le conclusioni scientifiche generali e i motivi della raccomandazione. Tuttavia, per quanto concerne i due studi clinici randomizzati di fase IV (RCT) richiesti allo scopo di fornire ulteriori prove dell'efficacia e della sicurezza dei medicinali nei

pazienti traumatizzati e in ambito perioperatorio, compreso il rischio di mortalità a 90 giorni e di insufficienza renale, il CMDh ha invitato i titolari delle AIC a presentare congiuntamente protocolli di studio comuni. A tal fine ha vivamente raccomandato ai titolari delle AIC di richiedere un parere scientifico all'Agenzia europea per i medicinali in tempo utile per poter trasmettere i protocolli di studio alle autorità nazionali competenti (NCA), vale a dire entro 6 mesi dalla decisione della Commissione europea. Di conseguenza, il CMDh ha deciso di non richiedere le sinossi prima dei pareri scientifici raccomandati.

Il CMDh ha modificato il termine ultimo per la presentazione del protocollo di studio sull'utilizzazione dei medicinali, anch'essa prevista entro 6 mesi dalla decisione della Commissione europea, al fine di armonizzare le date di presentazione di tutte le condizioni.

Alla luce di quanto precede e in considerazione del fatto che i protocolli relativi allo studio sull'utilizzazione dei medicinali e ai due studi clinici randomizzati sono condizioni che devono essere soddisfatte per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, il CMDh ha osservato che tali elementi devono essere presenti in un piano di gestione dei rischi. Le ditte erano già state invitate a presentare gli elementi fondamentali del piano di gestione dei rischi, ma il CMDh ha ritenuto che questo suggerimento debba essere trasformato in un requisito obbligatorio. I titolari delle AIC sono tenuti a comunicare, entro 6 mesi dalla decisione della Commissione europea, gli elementi fondamentali (compreso il protocollo del DUS, i protocolli degli RCT) di un piano di gestione dei rischi in formato UE. Tale requisito è stato inserito nell'allegato IV.

Il CMDh ha inoltre considerato che le comunicazioni dirette agli operatori sanitari (DHPC) debbano essere trasmesse alle NCA dei paesi in cui i medicinali contenenti HES sono prodotti entro una settimana dall'adozione della posizione del CMDh, conformemente al piano di comunicazione concordato.

Posizione del CMDh

Il CMDh, in considerazione della raccomandazione formulata dal PRAC in data 10 ottobre 2013 a norma dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, e delle esplicazioni orali rilasciate il 21 ottobre 2013 dai titolari delle autorizzazioni in commercio, ha raggiunto una posizione in merito alla variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti amido idrossietilico per soluzioni per infusione, alle condizioni stabilite nell'allegato IV. Le sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo interessate da tali variazioni sono riportate nell'allegato III.