

Allegato II

Conclusioni scientifiche e spiegazione dettagliata del CMDh in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche

Nel 2013, a seguito di una revisione del rischio di lesioni renali e di mortalità correlati alle soluzioni per infusione a base di amido idrossietilico (HES) se somministrate a pazienti con sepsi o malattie critiche, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha raccomandato delle attività di minimizzazione del rischio, quali limitazioni d'uso di questi medicinali. Il PRAC ha altresì raccomandato uno studio sull'utilizzazione del medicinale al fine di valutare l'efficacia di tali attività di minimizzazione del rischio.

I risultati tratti da due studi sull'utilizzazione del medicinale, presentati nel 2017 dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati, hanno dimostrato che le limitazioni d'uso raccomandate non vengono sufficientemente rispettate.

Il 17 ottobre 2017 la Svezia ha avviato una procedura urgente dell'Unione ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE richiedendo al PRAC di valutare l'impatto della suddetta mancata osservanza alle informazioni sul prodotto in merito al rapporto rischi/benefici delle soluzioni per infusione a base di amido idrossietilico (HES) e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

L'11 gennaio 2018 il PRAC ha adottato una raccomandazione che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Le soluzioni per infusione a base di amido idrossietilico (HES) contengono amido con differenti pesi molecolari (principalmente 130 kD; 200 kD) e rapporti di sostituzione (il numero di gruppi idrossietilici per molecola di glucosio). Le soluzioni per infusione a base di HES sono autorizzate in tutto il mondo per il trattamento dell'ipovolemia associata a varie affezioni.

Nel 2012 e nel 2013 il PRAC ha riesaminato i benefici e i rischi delle soluzioni per infusione a base di HES nel trattamento e nella profilassi dell'ipovolemia, nel quadro delle procedure di deferimento di cui all'articolo 31¹ e 107 *decies*². Queste revisioni sono state avviate sulla base dei risultati provenienti da vasti studi clinici randomizzati^{3,4,5} che hanno mostrato un aumento del rischio di mortalità nei pazienti con sepsi e un aumento del rischio di lesione renale con necessità di dialisi nei pazienti in condizioni critiche dopo il trattamento con soluzioni per infusione a base di HES.

A seguito delle revisioni il PRAC ha raccomandato che l'uso di soluzioni per infusione a base di HES debba essere limitato al trattamento dell'ipovolemia causata da perdita ematica acuta qualora i cristalloidi in monoterapia non siano considerati sufficienti. Ha anche controindicato l'uso di soluzioni per infusione a base di HES nei pazienti affetti da sepsi o in condizioni critiche e, quali condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali, ha richiesto inoltre che venissero condotti ulteriori studi sul loro impiego nella chirurgia elettiva e nei pazienti traumatizzati. Il PRAC ha altresì richiesto che fosse studiata l'utilizzazione del medicinale al fine di valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio. L'obiettivo degli studi sull'utilizzazione del medicinale (DUS)

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

è stato quello di valutare l'osservanza delle limitazioni d'uso, adottate nelle informazioni sul prodotto, riguardanti l'indicazione, la posologia e le controindicazioni relative alle soluzioni per infusione a base di HES.

Il 5 luglio 2017 e il 9 ottobre 2017 si sono resi disponibili i risultati di due DUS sull'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio messe in atto, compresi i dati sull'utilizzazione del medicinale provenienti da 11 Stati membri dell'UE. Tali dati sollevano serie preoccupazioni, poiché hanno mostrato che le soluzioni per infusione a base di HES venivano impiegate in popolazioni di pazienti in cui l'uso è controindicato, quali i pazienti in condizioni critiche o affetti da sepsi^{3,4,5}. Alla luce del rischio accertato di danno grave quando le soluzioni per infusione a base di HES vengono usate in pazienti affetti da malattia critica, inclusa la sepsi, e dei dati recentemente divenuti disponibili di cui sopra, il 17 ottobre 2017 la Svezia ha avviato una procedura urgente dell'Unione ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE. A causa del grave impatto sulla salute pubblica, la Svezia stava valutando la possibilità di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali summenzionati. Ha pertanto richiesto un riesame urgente della questione a livello europeo, invitando il PRAC a valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici delle soluzioni per infusione a base di HES e a formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

Nella sua valutazione il PRAC ha esaminato la totalità delle prove tra cui tutti i nuovi dati divenuti disponibili dopo le precedenti procedure di deferimento, compresi i risultati dei DUS, gli studi clinici, le meta-analisi di studi clinici, le esperienze post-immissione in commercio, i dati di Eudravigilance, la revisione della letteratura, le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e mediante dichiarazioni orali, nonché le osservazioni delle parti interessate e i pareri espressi da esperti durante una riunione ad hoc, tenendo conto anche della caratterizzazione dei benefici e dei rischi delle precedenti procedure di deferimento.

Il PRAC ha inoltre preso in considerazione le opinioni dei suoi membri in merito al rapporto rischi/benefici delle soluzioni per infusione a base di HES e all'uso di questi medicinali a livello nazionale. Queste opinioni, che si basano sui processi di revisione di routine e sulla preparazione dei membri del PRAC, unitamente a tutti i dati sostanziali e alle informazioni cruciali per la loro piena comprensione, sono state condivise con tutte le parti interessate o rese altrimenti disponibili nel corso della procedura.

Per quanto riguarda l'efficacia, il PRAC ha ritenuto che non vi siano nuove informazioni significative relative all'indicazione approvata. Complessivamente, le prove per tale indicazione si basano su studi con dimensioni del campione e durata del follow-up limitati. Va altresì rilevato che, sebbene il beneficio sia stato dimostrato in termini di un effetto di risparmio di volume e taluni elementi indichino effetti emodinamici a breve termine, non è noto in che misura ciò si traduca in risultati più rilevanti per il paziente. Pertanto, i benefici nell'indicazione approvata rimangono modesti.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza relativi a questi medicinali, il PRAC ha esaminato tutte le prove divenute disponibili dopo l'ultimo deferimento e ha dedotto che le precedenti conclusioni, secondo le quali le soluzioni per infusione a base di HES sono associate a un aumento del rischio di mortalità e insufficienza renale in pazienti affetti da sepsi o malattia critica, erano confermate e che le informazioni disponibili, compresi i dati clinici presentati più di recente, non modificano il rischio accertato in queste popolazioni di pazienti.

Il trattamento dell'ipovolemia deve ripristinare il volume di sangue perduto al fine di ristabilire la perfusione e l'ossigenazione tissutale per prevenire fondamentalmente lesione renale e morte. Esiste una relazione diretta tra il grado di ipovolemia e il rischio di lesione renale e morte. Un'ipovolemia più marcata richiede un maggior volume (dose) di soluzioni per infusione a base di HES ed è anche associata a un maggior rischio di lesione renale e morte. Di conseguenza, è prevedibile una

correlazione diretta tra l'indicazione per il trattamento con soluzioni per infusione a base di HES, la dose richiesta di soluzioni per infusione a base di HES e il rischio di lesione renale e morte. Va anche notato che il beneficio ultimo atteso dalle soluzioni per infusione a base di HES (e dal trattamento dell'ipovolemia in generale) consiste in una riduzione della mortalità e una minore incidenza di insufficienza renale. Le preoccupazioni relative alla sicurezza, di primaria importanza in questo deferimento, riguardano l'aumento della mortalità e una maggiore incidenza di insufficienza renale, ossia il contrario del beneficio atteso.

Tra gli altri dati relativi alla sicurezza, il PRAC ha esaminato i risultati di due DUS distinti, condotti per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio imposte come esito del deferimento del 2013, e ha concluso che questi studi, malgrado una potenziale limitazione dovuta a possibili errori di classificazione, sono rappresentativi dell'utilizzo clinico nell'Unione europea e che i risultati chiave sono affidabili. I risultati indicano che le limitazioni d'uso adottate non vengono sufficientemente rispettate. Complessivamente la mancata osservanza delle informazioni sul prodotto rivedute è risultata elevata. Il PRAC era particolarmente preoccupato per il fatto che circa il 9 % dei pazienti esposti a soluzioni per infusione a base di HES era in condizioni critiche, circa il 5-8 % mostrava danno renale e circa il 3-4 % presentava sepsi.

Considerata l'esposizione complessiva a soluzioni per infusione a base di HES nell'UE, stimata in circa 1,5-2 milioni di pazienti per anno dal 2014, e il grado di utilizzo nei pazienti affetti da sepsi rilevato dai due DUS, il livello stimato di impiego continuato nelle popolazioni in cui è stato dimostrato danno grave dà adito a notevoli timori per la salute pubblica, tra cui un potenziale aumento della mortalità.

Il PRAC ha preso in considerazione altre attività di minimizzazione del rischio per ridurre al minimo tale esposizione in maniera adeguata, tra cui modifiche alle informazioni sul prodotto, una comunicazione diretta agli operatori sanitari, materiale educativo, un'avvertenza sul contenitore primario dei medicinali, un foglio di firma per il modulo di somministrazione, un foglio di prescrizione e/o una lista di controllo. Tuttavia, le prove disponibili indicano che la mancata osservanza non è dovuta solo a una scarsa conoscenza delle limitazioni da parte dei medici prescrittori ma, in alcuni casi, anche a una scelta deliberata, il che rende improbabile che ulteriori comunicazioni e istruzioni siano sufficientemente efficaci nell'affrontare i rischi individuati. Il modulo di somministrazione e le liste di controllo sollevano anche problemi di fattibilità in un contesto di urgenza. Le proposte di modifica delle indicazioni e controindicazioni non sono state ritenute sufficienti ad avere un impatto significativo sul comportamento del medico prescrittore. Il PRAC ha anche osservato che l'attuale esperienza clinica suggerisce che è difficile separare distintamente le popolazioni di pazienti in cui le sperimentazioni cliniche randomizzate hanno evidenziato un danno grave dalle popolazioni destinatarie dell'indicazione approvata. I pazienti cui fa riferimento l'indicazione approvata possono diventare critici o settici subito dopo avere ricevuto soluzioni per infusione a base di HES e non possono essere identificati in modo prospettico. Questa eventualità complica l'effettiva minimizzazione del rischio in tali pazienti.

Il PRAC ha concluso che nessuna attività aggiuntiva di minimizzazione del rischio volta ad assicurare un uso sicuro ed efficace di soluzioni per infusione a base di HES sarebbe efficace o fattibile in tempi ragionevoli, mentre un numero notevole di pazienti ad alto rischio continuerebbe a essere esposto.

Il PRAC ha inoltre consultato un gruppo di esperti ad hoc e ha esaminato attentamente i pareri espressi nel corso della riunione svoltasi il 18 dicembre 2017. Il PRAC ha debitamente preso in considerazione il parere della maggioranza degli esperti nel corso della riunione, secondo cui l'HES è utilizzato nella pratica clinica. Ha inoltre preso atto del parere di un esperto in merito all'esperienza clinica condivisa nella gestione di casi in uno Stato membro dell'UE in cui le soluzioni per infusione a base di HES sono poco utilizzate e non è sollevata alcuna esigenza medica.

Ciò rispecchia una controversia di lunga data tra operatori sanitari e fa eco alle risposte delle parti interessate ricevute nel presente riesame.

Nel complesso, tenuto conto delle divergenze tra gli esperti su alcune questioni importanti, della posizione dei membri del PRAC in merito alla situazione nazionale relativa all'uso clinico di questi medicinali e delle osservazioni delle parti interessate, il PRAC non ha ritenuto che l'utilità clinica di questi medicinali sia superiore al rischio di mortalità e di insufficienza renale per la percentuale di pazienti con malattia critica o sepsi che continua a essere esposta a soluzioni per infusione a base di HES.

In considerazione della gravità dei problemi di sicurezza e del fatto che la percentuale di pazienti esposti a tali rischi in assenza di efficaci attività di minimizzazione del rischio potrebbe avere importanti conseguenze per la salute pubblica, tra cui un potenziale aumento della mortalità, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici delle soluzioni per infusione a base di amido idrossietilico non è più favorevole e ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Il PRAC ha osservato che sono in corso gli studi clinici imposti a seguito delle precedenti procedure di deferimento (TETHYS e PHOENICS) per caratterizzare l'efficacia e la sicurezza nei soggetti sottoposti a chirurgia traumatologica ed elettiva, che costituiscono attualmente la popolazione bersaglio per cui è indicato il medicinale.

Dopo aver riesaminato la raccomandazione del PRAC⁶, il 24 gennaio 2018 il CMDh ha approvato a maggioranza le relative conclusioni generali e i motivi della raccomandazione. La posizione è stata successivamente trasmessa alla Commissione europea, agli Stati membri, all'Islanda e alla Norvegia e ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali summenzionati, unitamente agli allegati e alle appendici.

Revisione della raccomandazione del PRAC

Nel corso del processo decisionale, in occasione di una riunione del comitato permanente per i medicinali per uso umano, alcuni Stati membri dell'UE hanno sollevato nuove questioni di natura tecnica che, a loro parere, non erano state sufficientemente affrontate nella raccomandazione del PRAC e nella posizione del CMDh. Alla luce di ciò, la Commissione europea ha rinviato all'Agenzia la raccomandazione del PRAC e la posizione del CMDh per un ulteriore esame di un'eventuale esigenza medica non soddisfatta che potrebbe derivare dalla sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali interessati dal deferimento, nonché della fattibilità e della probabile efficacia di attività aggiuntive di minimizzazione del rischio.

Il PRAC ha discusso i due punti summenzionati nella riunione di maggio, tenendo conto delle informazioni fornite dagli Stati membri.

Il PRAC ha preso in considerazione tutti gli elementi espressi in relazione all'impatto di una sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le soluzioni per infusione a base di HES su una potenziale esigenza medica non soddisfatta a livello nazionale, comprese le osservazioni presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e mediante dichiarazioni orali, le risposte degli Stati membri e le opinioni di altre parti interessate.

Per quanto riguarda l'impatto di una sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni per infusione a base di HES, quindici Stati membri dell'UE e la Norvegia hanno dichiarato che non è prevista alcuna esigenza medica non soddisfatta in caso di sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tali soluzioni per infusione a base di HES.

Il PRAC ha esaminato attentamente tutte le informazioni fornite in relazione a un'eventuale esigenza medica non soddisfatta a livello nazionale in caso di sospensione delle autorizzazioni all'immissione in

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

commercio delle soluzioni per infusione a base di HES. Otto Stati membri dell'UE hanno affermato che una sospensione di tali autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni per infusione a base di HES avrebbe un impatto sulla pratica clinica nazionale, in quanto queste soluzioni soddisfano attualmente un'esigenza medica nel loro territorio. Il PRAC ha ritenuto che, nonostante le argomentazioni avanzate da alcuni Stati membri, non sia possibile stabilire se vi sia un'esigenza medica non soddisfatta. La maggior parte delle argomentazioni si riferisce all'uso di soluzioni per infusione a base di HES al di fuori dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio o a presunti benefici che non sono clinicamente significativi o avvalorati da dati solidi.

Il PRAC ha concluso che la presunta utilità clinica di questi medicinali non supera il rischio di mortalità e insufficienza renale per la percentuale di pazienti con malattia critica o sepsi che continua a essere esposta a soluzioni per infusione a base di HES.

Il PRAC ha inoltre esaminato la fattibilità e la probabile efficacia delle attività di minimizzazione del rischio.

Il PRAC ha preso in considerazione ulteriori attività di minimizzazione del rischio che potrebbero potenzialmente ridurre al minimo tale esposizione in maniera adeguata, tra cui accesso/distribuzione limitati a ospedali e medici, modifiche alle informazioni sul prodotto, comunicazione diretta agli operatori sanitari, materiale educativo da distribuire in collaborazione con alcune società scientifiche, un'avvertenza sul contenitore primario dei medicinali, un modulo per la somministrazione dei medicinali e un questionario di follow-up. Tuttavia, le prove disponibili indicano che la mancata osservanza non è dovuta solo a una scarsa conoscenza delle limitazioni da parte dei medici prescrittori ma anche a una scelta deliberata, il che rende improbabile che ulteriori comunicazioni e istruzioni siano sufficientemente efficaci nell'affrontare i rischi individuati. Un sistema di distribuzione limitato a ospedali o medici accreditati solleverebbe seri problemi di fattibilità e difficilmente sarebbe efficace, considerato il particolare tipo di distribuzione e utilizzo delle soluzioni per infusione a base di HES. Anche un modulo di somministrazione da compilare prima solleverebbe problemi di fattibilità in un contesto di urgenza. Un questionario di follow-up da compilare dopo la somministrazione non sarebbe efficace per ridurre al minimo il rischio. Le proposte di modifica delle indicazioni e controindicazioni non sono state ritenute avere un impatto sufficiente sul comportamento del medico prescrittore e non sono state avvalorate da prove scientifiche adeguate.

In conclusione, non sono state individuate attività o combinazioni di attività di minimizzazione del rischio che sarebbero sufficientemente efficaci o attuabili in un lasso di tempo ragionevole, quando un numero notevole di pazienti ad alto rischio di danno grave continuerebbe ad essere esposto.

Alla luce delle informazioni di cui sopra, il PRAC ha confermato, nella sua riunione plenaria del maggio 2018, le sue precedenti conclusioni scientifiche secondo cui il rapporto rischi/benefici delle soluzioni per infusione a base di HES è negativo e ha raccomandato di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio di tali medicinali.

Motivi riveduti della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE per la soluzione per infusione a base di amido idrossietilico (HES) (vedere allegato I).
- Il PRAC ha riesaminato tutti i nuovi dati disponibili, compresi i risultati di studi sull'utilizzazione del medicinale (DUS), gli studi clinici, le meta-analisi di studi clinici, le esperienze post-

immissione in commercio, i dati di Eudravigilance, la rassegna della letteratura, le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e mediante dichiarazioni orali, le osservazioni delle parti interessate e i pareri espressi da esperti durante una riunione ad hoc. Il PRAC ha inoltre esaminato le risposte degli Stati membri in relazione alla potenziale esigenza medica non soddisfatta e ha proposto attività aggiuntive di minimizzazione del rischio.

- Per quanto riguarda l'efficacia, il PRAC ha ritenuto che non vi siano nuove informazioni significative relative all'indicazione approvata. Complessivamente, le prove per tale indicazione si basano su studi con dimensioni del campione e durata del follow-up limitati. Va altresì rilevato che, sebbene il beneficio sia stato dimostrato in termini di un effetto di risparmio di volume e taluni elementi indichino effetti emodinamici a breve termine, non è noto in che misura ciò si traduca in risultati più rilevanti per il paziente. Pertanto, i benefici nell'indicazione approvata rimangono modesti.
- Per quanto riguarda i due DUS distinti condotti al fine di valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio imposte come esito del deferimento del 2013, il PRAC ha concluso che questi studi, malgrado le limitazioni dovute a possibili errori di classificazione, sono rappresentativi dell'utilizzo clinico nell'Unione europea e che i risultati chiave sono affidabili. I risultati indicano che le limitazioni d'uso adottate non sono rispettate. Complessivamente la mancata osservanza delle informazioni sul prodotto rivedute è risultata elevata. Il PRAC era particolarmente preoccupato per il fatto che circa il 9 % dei pazienti esposti a soluzioni per infusione a base di HES era in condizioni critiche, circa il 5-8 % mostrava danno renale e circa il 3-4 % presentava sepsi.
- Le conclusioni del PRAC in merito a precedenti revisioni ai sensi dell'articolo 31 della direttiva e dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE sostenevano che le soluzioni per infusione a base di HES sono associate a un aumento del rischio di mortalità e di insufficienza renale in pazienti con sepsi o malattia critica. Il PRAC ha confermato che le informazioni disponibili, inclusi i dati clinici presentati più di recente, non modificano il rischio accertato di aumento della mortalità e di insufficienza renale correlato all'uso di soluzioni per infusione a base di HES in questi pazienti. I nuovi dati forniti non modificano le conclusioni del precedente deferimento del 2013, secondo cui i benefici delle soluzioni per infusione a base di HES non sono superiori ai gravi rischi nei pazienti con sepsi o malattia critica.
- Il PRAC ha inoltre preso atto dell'esposizione complessiva alle soluzioni per infusione a base di HES nell'UE, stimata in circa 1,5-2 milioni di pazienti *per* anno dal 2014. Alla luce di detta esposizione e dei risultati dei due DUS, il PRAC ha concluso che il livello stimato di utilizzo continuato nelle popolazioni in cui è stato dimostrato danno grave dà adito a importanti preoccupazioni per la salute pubblica, tra cui un potenziale aumento della mortalità.
- Il PRAC ha inoltre riconosciuto che l'attuale esperienza clinica suggerisce che è difficile separare distintamente le popolazioni di pazienti in cui le sperimentazioni cliniche randomizzate hanno evidenziato un danno grave dalle popolazioni destinarie dell'indicazione approvata. I pazienti cui fa riferimento l'indicazione approvata possono diventare critici o settici subito dopo avere ricevuto soluzioni per infusione a base di HES e non possono essere identificati in modo prospettico. Questa eventualità complica l'effettiva minimizzazione del rischio in tali pazienti.
- Inoltre, il PRAC ha preso in considerazione altre opzioni relative alle misure per mitigare ulteriormente questi rischi, tra cui modifiche alle informazioni sul prodotto, una comunicazione diretta agli operatori sanitari, materiale educativo, un'avvertenza sul contenitore primario dei medicinali, un foglio di firma per il modulo di somministrazione, foglio di prescrizione/liste di controllo, accesso e sistema di distribuzione limitati a ospedali/medici accreditati. Tuttavia,

le prove disponibili mostrano che la mancata osservanza non è dovuta solo a una scarsa conoscenza delle limitazioni da parte dei medici prescrittori, il che rende improbabile che ulteriori comunicazioni e istruzioni siano sufficientemente efficaci. Il modulo di somministrazione/le liste di controllo dei medicinali solleverebbero inoltre problemi di fattibilità in un contesto di urgenza ed è improbabile che l'attuazione di un programma di accesso/distribuzione limitato sia fattibile e sufficientemente efficace in tutti gli Stati membri dell'UE, tenuto conto del particolare tipo di distribuzione e utilizzo delle soluzioni per infusione a base di HES e di alcune limitazioni nazionali. Il PRAC ha concluso che non è stato possibile individuare ulteriori attività di minimizzazione del rischio o combinazioni di tali attività per garantire in misura sufficiente l'uso sicuro ed efficace delle soluzioni per infusione a base di HES.

In considerazione di quanto precede, il PRAC è giunto alla conclusione che ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE i rischi connessi all'uso di HES sono superiori ai loro benefici e pertanto il rapporto rischi/benefici delle soluzioni per infusione a base di HES non è più favorevole.

Il PRAC ha quindi raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali riportati nell'allegato I.

Ai fini della revoca della sospensione, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono fornire prove affidabili e convincenti di un rapporto rischi/benefici favorevole in una popolazione ben definita, con misure fattibili ed efficaci per ridurre adeguatamente al minimo l'esposizione dei pazienti a un aumento del rischio di danno grave.

Posizione riveduta del CMDh

Dopo aver riesaminato la raccomandazione riveduta del PRAC⁷, il CMDh non era d'accordo con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il CMDh ha preso in considerazione la raccomandazione riveduta del PRAC di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni per infusione, adottata nella riunione plenaria del PRAC di maggio. Il CMDh ha inoltre preso in considerazione le risposte alle domande poste dalla Commissione europea e gli elementi raccolti dal PRAC, nonché le informazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio durante le dichiarazioni orali del 28 maggio 2018 e del 25 giugno 2018.

- ***Impatto sulla pratica clinica della potenziale sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle soluzioni per infusione a base di HES***

Il beneficio delle soluzioni per infusione a base di HES è stato dimostrato in termini di effetto di risparmio di volume ed esistono conferme a favore di effetti emodinamici a breve termine, sebbene resti incerto in che misura ciò si traduca in risultati più rilevanti per il paziente.

Un rapporto rischi/benefici positivo è stato stabilito nei pazienti sottoposti a chirurgia traumatologica ed elettiva. In seguito al deferimento del 2013, sono stati imposti studi post-autorizzazione ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questi contesti clinici e costituiscono una condizione

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

per i termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le soluzioni per infusione a base di HES. Questi studi, così come gli studi clinici volontari in corso (per es., lo studio FLASH), caratterizzerebbero ulteriormente il profilo di efficacia e sicurezza nei pazienti sottoposti a chirurgia traumatologica ed elettiva. Il CMDh ha sottolineato l'importanza di ottenere al più presto risultati significativi da questi studi. Il CMDh ha preso atto delle conclusioni del PRAC secondo cui non sono stati forniti nuovi dati sulla sicurezza che possano modificare le conclusioni sul profilo di sicurezza stabilito nei precedenti deferimenti per le soluzioni per infusione a base di HES.

Il CMDh ha inoltre osservato che le caratteristiche del trattamento in alcuni degli studi clinici precedentemente valutati, quali il dosaggio, la dose o la durata del trattamento, possono differire dalla pratica corrente.

Il CMDh ha considerato anche la divergenza di posizioni delle società scientifiche dell'UE. La Società europea di anesthesiologia e alcune società scientifiche nazionali hanno affermato che le soluzioni per infusione a base di HES svolgono un ruolo nell'armamentario terapeutico dello shock ipovolemico in pazienti che non possono essere stabilizzati con i cristalloidi in monoterapia. Al contrario, la Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) e cinque società scientifiche scandinave si sono dichiarate favorevoli alla sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le soluzioni per infusione a base di HES.

Queste opinioni riflettevano spesso l'attuale pratica medica nazionale e il dibattito in seno alla comunità medica.

Il CMDh ha riconosciuto la complessità della gestione di pazienti affetti da ipovolemia a causa di una perdita di sangue acuta, e il fatto che questi pazienti richiedono una valutazione individuale. Si è inoltre ritenuto che le soluzioni per infusione a base di HES siano utilizzate per il trattamento di condizioni patologiche rischiose per la vita.

Il CMDh ha preso in considerazione tutti i nuovi elementi disponibili dalla sua precedente posizione. In particolare, il CMDh ha preso atto dei risultati di una consultazione degli Stati membri in cui la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le soluzioni per infusione a base di HES avrebbe un impatto sulla pratica clinica in cui l'HES è indicato come opzione terapeutica adeguata.

Il CMDh ha rilevato che otto Stati membri dell'UE hanno condiviso le preoccupazioni circa un'esigenza medica generata in caso di sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le soluzioni per infusione a base di HES. Mentre alcune preoccupazioni riguardavano l'uso di questi medicinali in contesti clinici non coperti dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CMDh ha riconosciuto quelle sull'esigenza medica connessa all'uso autorizzato e che pertanto devono essere prese in considerazione, anche se tale eventualità potrebbe essere rara.

- ***Proposte di attività di minimizzazione del rischio e di farmacovigilanza aggiuntive***

Il CMDh ha discusso se le misure per mitigare i rischi associati alle soluzioni per infusione a base di HES, compreso in particolare il rischio di aumento della mortalità e di insufficienza renale in pazienti in condizioni critiche e in pazienti con sepsi, sarebbero efficaci e fattibili, tenendo conto dei nuovi elementi forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri. In particolare, il CMDh ha preso in considerazione gli ulteriori dettagli forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sul programma di accesso controllato proposto.

Il CMDh ritiene che le attività aggiuntive proposte descritte di seguito siano fattibili ed efficaci per ridurre sufficientemente i rischi aumentando la sensibilizzazione degli operatori sanitari e garantendo

che l'accesso alle soluzioni per infusione a base di HES sia riservato agli operatori sanitari che hanno ricevuto una formazione adeguata.

1. Modifiche da inserire nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo)

I risultati dei DUS hanno mostrato che circa il 9 % dei pazienti esposti a soluzioni per infusione a base di HES era in condizioni critiche, circa il 5-8 % mostrava danno renale e circa il 3-4 % presentava sepsi. È stato proposto di menzionare esplicitamente nelle nuove avvertenze "danno renale" oltre a "sepsi" e "pazienti in condizioni critiche"; ciò aggiungerebbe ulteriore enfasi a questo aspetto specifico dei pazienti in condizioni critiche.

(1) Aggiunta della seguente avvertenza sull'imballaggio esterno e sul confezionamento primario: "Non utilizzare in pazienti affetti da sepsi, danno renale o in condizioni critiche. Vedere tutte le controindicazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto."

Il CMDh ha riconosciuto che i medici prescrittori non somministrano spesso la soluzione e pertanto non possono vedere questa etichetta di avvertenza. Tuttavia, questa misura va vista come parte del programma completo di attività di minimizzazione del rischio. Da cui:

- Questa attività fungerà da promemoria al momento della somministrazione, il che è importante in un contesto di urgenza. Integrerà altre attività, quali la formazione degli operatori sanitari.
- Consentirà di rivolgersi agli operatori sanitari responsabili della somministrazione del medicinale che svolgono un ruolo importante nel garantire l'osservanza dell'uso adeguato delle soluzioni per infusione a base di HES.
- La presenza costante di questa avvertenza sul confezionamento contribuirà anche alla sensibilizzazione a lungo termine degli operatori sanitari.
- Un riferimento al paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto eviterà di compromettere l'importanza di altre controindicazioni e garantirà che queste continuino a essere osservate.

In termini di leggibilità, l'avvertenza deve essere messa molto in risalto (per es., scritta in lettere maiuscole, in grassetto o facendo uso di colori). L'avvertenza e le relative informazioni visive devono essere sottoposte a una prova effettuata con l'utilizzatore in linea con gli "Orientamenti sulla leggibilità dell'etichetta e del foglio illustrativo dei medicinali per uso umano", da presentare entro 1 mese dalla decisione della Commissione.

(2) Aggiunta di un'avvertenza ben visibile nella parte superiore del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

Al fine di richiamare l'attenzione dei destinatari delle informazioni sul prodotto sulle situazioni cliniche sopra descritte, nella parte superiore del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo deve essere menzionata un'avvertenza a non utilizzare le soluzioni per infusione a base di HES in pazienti settici, con danni renali o in condizioni critiche.

2. Programma di accesso controllato

L'obiettivo di tale programma è quello di garantire la fornitura di soluzioni per infusione a base di HES solo agli ospedali/centri in cui gli operatori sanitari che dovrebbero prescriberle o somministrarle (di seguito denominati "operatori sanitari pertinenti") hanno ricevuto una formazione adeguata sull'uso appropriato delle suddette soluzioni, indipendentemente dal reparto o dai reparti in cui operano.

Il CMDh ha preso atto delle preoccupazioni sollevate dal PRAC su alcuni modelli di programmi di accesso controllato per le soluzioni per infusione a base di HES, in particolare per quanto riguarda la fattibilità a causa della difficoltà di definire medici prescrittori/reparti/ospedali rilevanti e la loro efficacia.

Il CMDh, attraverso i suoi rappresentanti delle autorità nazionali competenti, ha ulteriormente discusso gli aspetti specifici nazionali dei sistemi sanitari ed è stato del parere che il programma di accesso controllato proposto fosse probabilmente fattibile per le seguenti ragioni:

- sebbene i pazienti idonei al trattamento con le soluzioni per infusione a base di HES non possano essere limitati a specifici ospedali o reparti ospedalieri, è possibile identificare all'interno di un ospedale/un centro gli operatori sanitari pertinenti che prescriverebbero/somministrerebbero le soluzioni per infusione a base di HES;
- il contesto di urgenza in cui questi medicinali vengono utilizzati non impedisce l'attuazione di un programma di accesso controllato basato sull'erogazione di una formazione adeguata agli operatori sanitari pertinenti, in quanto il programma di formazione può essere organizzato ed erogato con largo anticipo rispetto all'utilizzo dei medicinali;
- pur riconoscendo le difficoltà della formazione continua, la centralizzazione di tale organizzazione e monitoraggio da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio farà fronte alle sfide sollevate.

Pertanto, il CMDh è del parere che ciascun titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia responsabile dell'attuazione e della supervisione del programma di accesso controllato come segue:

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve elaborare il materiale didattico rivolto agli operatori sanitari pertinenti che dovrebbero prescrivere/somministrare le soluzioni per infusione a base di HES e concordare il contenuto e il formato esatti di tale materiale con le relative autorità nazionali competenti.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve erogare regolarmente la formazione sull'uso appropriato delle soluzioni per infusione a base di HES agli operatori sanitari pertinenti, come convenuto con le autorità nazionali competenti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre garantire che i suddetti operatori sanitari siano provvisti di quanto segue:
 - il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
 - il materiale didattico.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve gestire l'accreditamento degli ospedali/dei centri, assicurando che tutti gli operatori sanitari pertinenti destinati a prescrivere/somministrare le soluzioni per infusione a base di HES siano stati adeguatamente formati, includendo la registrazione dei corsi di formazione e dell'accreditamento.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che le soluzioni per infusione a base di HES vengano consegnate solo a ospedali/centri accreditati.

Il materiale didattico di cui sopra deve basarsi sui seguenti elementi chiave:

- i rischi connessi all'utilizzo di soluzioni per infusione a base di HES al di fuori dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

- un promemoria dell'indicazione, della dose, della durata del trattamento e delle controindicazioni e la necessità di attenersi alle informazioni sul prodotto;
- le nuove attività aggiuntive di minimizzazione del rischio;
- i risultati dei DUS.

Il materiale didattico deve basarsi su strumenti di apprendimento interattivi al fine di garantire il coinvolgimento attivo degli operatori sanitari.

Il materiale didattico deve essere distribuito a tutti gli operatori sanitari pertinenti destinati a prescrivere/somministrare le soluzioni per infusione a base di HES (per es., anestesisti, medici di terapia intensiva, infermieri...).

Al fine di ottimizzare l'apprendimento da parte degli operatori sanitari e la loro osservanza delle condizioni appropriate di utilizzo delle soluzioni per infusione a base di HES, le società scientifiche devono essere coinvolte nello sviluppo e nella distribuzione di tale materiale didattico.

Il materiale didattico definitivo, compresi i mezzi di comunicazione e le modalità di distribuzione, deve essere concordato con le autorità nazionali competenti.

Il CMDh ha infine favorito l'integrazione delle attività di formazione sopra menzionate nella formazione medica continua a livello nazionale.

In considerazione di quanto precede e pur prendendo atto delle riserve del PRAC circa la prevista efficacia di questa misura, in particolare in considerazione della mancata osservanza da parte dei medici prescrittori non solo per scarsa sensibilizzazione, il CMDh ha ritenuto che:

- l'ipotesi che la mancata osservanza non sia dovuta solo alla scarsa sensibilizzazione non è suffragata da prove sufficienti e potrebbe non essere rappresentativa di una percentuale considerevole della popolazione di medici prescrittori;
- questo programma di accesso controllato è una misura fondamentale per garantire l'osservanza dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte degli operatori sanitari, aumentando sia la sensibilizzazione degli operatori sanitari pertinenti ai rischi associati all'uso delle soluzioni per infusione a base di HES sia la garanzia che essi abbiano ricevuto un'adeguata formazione prima di poter utilizzare le soluzioni per infusione a base di HES. Si prevede che il coinvolgimento delle società scientifiche avrà un ruolo importante nella diffusione dei messaggi della formazione. L'efficacia di questa attività deve essere valutata congiuntamente ad altre misure;
- tale attività garantirà l'efficacia a lungo termine mediante l'invio di promemoria agli operatori sanitari formati e mediante la formazione di nuovi. La frequenza della formazione/dei promemoria deve essere discussa a livello nazionale tenendo conto delle particolarità di ciascun sistema sanitario nazionale;
- in considerazione della gravità dei rischi connessi all'utilizzo di soluzioni per infusione a base di HES al di fuori dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CMDh ha ritenuto proporzionata tale misura.

In conclusione, il CMDh ritiene che un programma di accesso controllato sia fattibile e probabilmente efficace per ridurre al minimo il rischio, in combinazione con altre attività di minimizzazione del rischio.

Tale programma di accesso controllato deve essere descritto in un piano di gestione del rischio che deve essere presentato alle autorità nazionali competenti ai fini di una valutazione entro 3 mesi dalla decisione della Commissione.

I dettagli del programma di accesso controllato, le modalità della sua attuazione e il materiale didattico definitivo, compresi i mezzi di comunicazione e le modalità di distribuzione, devono essere concordati con le autorità nazionali competenti.

Dopo aver esaminato gli aspetti specifici dei sistemi nazionali e la necessità di un accordo con le autorità nazionali competenti sui dettagli relativi all'attuazione dell'accesso controllato e sul tempo necessario per completare la formazione adeguata di tutti gli operatori sanitari destinati a utilizzare i medicinali a base di HES e l'accreditamento degli ospedali/centri, il CMDh ha chiesto che il programma di accesso controllato sia effettivamente attuato al più tardi 9 mesi dopo la decisione della Commissione.

3. Misure di comunicazione

Riconoscendo la necessità di incrementare il rispetto dell'indicazione e delle controindicazioni, il CMDh è del parere che una comunicazione mirata attraverso una DHCP sarebbe efficace a questo scopo.

Infatti, il CMDh ha preso atto dei risultati dei DUS, in base ai quali sono state osservate alcune delle principali limitazioni d'uso raccomandate a seguito dei deferimenti del 2013 (ossia la dose giornaliera massima e la durata del trattamento). Inoltre, nella maggior parte degli Stati membri dell'UE si è registrata una diminuzione significativa dell'uso delle soluzioni per infusione a base di HES. Ciò indica che le precedenti misure di comunicazione, sebbene non sufficienti a garantire il pieno rispetto delle limitazioni, hanno avuto una certa efficacia. Si ritiene pertanto che una DHPC contenente messaggi più mirati insieme al coinvolgimento delle società scientifiche nella distribuzione di tale DHPC possa rafforzare l'efficacia di questa misura.

Inoltre, il CMDh ha riconosciuto la preoccupazione del PRAC che la mancata osservanza non sarebbe dovuta solo alla scarsa conoscenza da parte dei medici prescrittori delle limitazioni imposte alle soluzioni per infusione a base di HES. Tuttavia, il CMDh ritiene che tale ipotesi non sia suffragata da prove sufficienti e possa non essere rappresentativa di una percentuale considerevole della popolazione di medici prescrittori e che, in ogni caso, le società scientifiche avranno un ruolo importante nel veicolare i messaggi della DHPC.

Pertanto, il CMDh ha adottato una DHPC per informare gli operatori sanitari dei risultati dei DUS, dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dei rischi connessi all'uso di soluzioni per infusione a base di HES al di fuori di tali termini, nonché delle nuove attività aggiuntive di minimizzazione del rischio. Il CMDh ha inoltre concordato un piano di comunicazione per la diffusione di questa DHPC.

In conclusione, il CMDh ha ritenuto che la minimizzazione del rischio sopra descritta sia fattibile ed efficace e che avrebbe un effetto sinergico, in quanto consentirebbe di individuare specifici operatori sanitari in tutte le fasi della prescrizione e della somministrazione di soluzioni per infusione a base di HES.

4. Studio sull'utilizzazione del medicinale (DUS)

Il CMDh ritiene inoltre che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio debbano effettuare uno studio sull'utilizzazione del medicinale al fine di valutare l'efficacia delle nuove misure

raccomandate. La conduzione di tale studio costituirà una condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio delle soluzioni per infusione a base di HES.

Il protocollo del DUS che deve essere presentato dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve includere obiettivi chiari, incentrati sulle scelte di prescrizione, in particolare l'osservanza delle indicazioni e delle controindicazioni. I protocolli devono includere un campione rappresentativo degli Stati membri dell'UE. Devono inoltre consentire un'adeguata descrizione dei contesti nazionali per garantire un'analisi e un'estrapolazione adeguate dei risultati e giustificare eventuali aggiustamenti (per es., distribuzione riuscita/non riuscita delle comunicazioni di sicurezza, osservanza del programma di accesso controllato, riscontri qualitativi da parte dei medici prescrittori, ecc.). Per questo protocollo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve tener conto dell'esperienza acquisita con il DUS precedentemente condotto. Il protocollo deve inoltre includere un criterio di valutazione dei risultati primari al basale. I risultati primari devono essere comuni a tutti gli Stati membri dell'UE presi in esame.

Il protocollo del DUS deve essere presentato al PRAC ai fini di una valutazione entro 3 mesi dalla decisione della Commissione.

I progressi del DUS in corso verranno comunicati nell'ambito del prossimo PSUR. Il rapporto di studio finale del DUS verrà presentato entro 24 mesi dalla decisione della Commissione.

Motivi delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- Il CMDh ha preso in considerazione la raccomandazione del PRAC riveduta e tutti i nuovi elementi presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri in merito alla potenziale esigenza medica, alla fattibilità e alla probabile efficacia di attività aggiuntive di minimizzazione del rischio, disponibili dopo la precedente posizione del CMDh adottata nel gennaio 2018.
- In particolare, il CMDh ha preso atto dei risultati di una consultazione degli Stati membri in cui la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le soluzioni per infusione a base di HES avrebbe un impatto sulla pratica clinica e delle preoccupazioni sollevate da tali Stati membri dell'UE in merito a un'eventuale esigenza medica.
- Il CMDh, attraverso i suoi rappresentanti degli Stati membri, ha anche esaminato la fattibilità a livello nazionale di alcune attività aggiuntive di minimizzazione del rischio per le quali il PRAC ha posto dei quesiti sulla fattibilità. Alla luce dell'opinione che il CMDh ha dei sistemi sanitari nazionali, ha convenuto che le seguenti attività aggiuntive di minimizzazione del rischio sono fattibili e probabilmente efficaci per minimizzare il rischio dell'utilizzo di soluzioni per infusione a base di HES nelle popolazioni controindicate: l'inserimento di un'avvertenza messa in risalto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nel foglio illustrativo, nel confezionamento primario e secondario, la diffusione di una DHPC mirata e l'attuazione di un programma di accesso controllato.
- Il CMDh ha inoltre ritenuto che l'efficacia di queste attività aggiuntive di minimizzazione del rischio debba essere valutata mediante la conduzione di uno studio sull'utilizzazione del medicinale.

Di conseguenza, il CMDh è del parere che il rapporto rischi/benefici delle soluzioni per infusione a base di HES rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e alle condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il CMDh ha inoltre concluso

che il ciclo annuale dei PSUR deve rimanere invariato e consentire un riesame periodico del rapporto rischi/benefici di questi medicinali e dell'impatto di eventuali dati che ne derivino.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni per infusione a base di HES.