

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado sujeitas a condições e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Na sequência do processo realizado ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE datada de 10 de outubro de 2013 relativamente às soluções para perfusão contendo hidroxietilamido, o CMDh teve em linha de conta as recomendações do PRAC apresentadas de seguida:

1. Resumo da avaliação científica das soluções para perfusão contendo hidroxietilamido pelo PRAC

As soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HES) incluem medicamentos com amido derivado de batata ou milho com diferentes pesos moleculares e relações de substituição. As soluções para perfusão contendo HES eram indicadas essencialmente para o tratamento e a profilaxia da hipovolemia e do choque hipovolémico.

As soluções com HES foram objeto de duas revisões. A primeira revisão começou por ser iniciada no quadro do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. O PRAC emitiu uma recomendação relativa aos dados disponíveis para esta revisão em junho de 2013, tendo concluído que as soluções com HES deveriam ser suspensas em todas as populações de doentes. Na sequência de pedidos de re-examinação por parte dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM), o PRAC confirmou a sua posição anterior nos termos do artigo 31.º em outubro de 2013. Enquanto a re-examinação se encontrava em curso, alguns Estados-Membros decidiram suspender ou limitar a comercialização ou a utilização destes medicamentos nos respetivos territórios. Em conformidade com a legislação da UE, este tipo de ação exige a realização de um procedimento de revisão da UE. Por conseguinte, foi iniciada uma segunda revisão das soluções com HES ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, a qual foi realizada em separado mas paralelamente à re-examinação ao abrigo do artigo 31.º, finalizando também em outubro de 2013. Contudo, é necessário ter em conta que foram tidas em conta novas evidências no processo realizado ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE. Estas novas evidências não se encontravam disponíveis quando a recomendação do PRAC relativamente ao processo ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE foi emitida, em junho de 2013, não tendo sido possível tê-las em conta na re-examinação deste último, em outubro de 2013. Foi com base na totalidade dos dados disponíveis, incluindo as novas evidências, que o PRAC emitiu uma conclusão quanto ao processo realizado ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE em outubro de 2013. Por conseguinte, as conclusões baseadas no artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE refletem a avaliação mais completa e atualizada dos dados disponíveis relativos aos medicamentos contendo HES.

São apresentados de seguida os detalhes desta recomendação.

No quadro do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC teve em linha de conta as recomendações quanto ao HES apresentadas no processo de arbitragem realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e reviu também os dados disponíveis, incluindo estudos clínicos, meta-análises de estudos clínicos, experiência de pós-comercialização no mercado, respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM), tanto por escrito como no decorrer das explicações orais, notificações espontâneas relativas à segurança e eficácia dos medicamentos contendo hidroxietilamido para soluções para perfusão, bem como as apresentações das partes interessadas, sobretudo no que se refere ao risco de mortalidade e insuficiência renal.

Com base nos dados disponíveis, mais especificamente nos estudos VISEP, 6S e CHEST, o PRAC concluiu que o HES está associado a um risco elevado de mortalidade e insuficiência renal em

doentes com sépsis, em estado crítico e com queimaduras, e que os benefícios do HES não são superiores aos riscos nestas populações de doentes.

Contudo, constatou-se terem sido observadas melhorias hemodinâmicas a curto prazo noutras populações de doentes, incluindo doentes sujeitos a cirurgia e com lesões traumáticas. Embora reconhecendo as limitações destes estudos, que incluíram o tamanho limitado e a duração curta do seguimento, o PRAC concluiu ter sido notificada a ocorrência de um certo efeito de poupança de volume em Madi-Jebara *et al.* 2008, o que sugeria que o HES 130/0,4 6% tem, aparentemente, benefícios relativamente ao dobro do volume do lactato de Ringer na prevenção da hipotensão induzida por raquianestesia. Foi igualmente demonstrado algum benefício para doentes sujeitos a cirurgias eletivas nos resultados hemodinâmicos substitutos a curto prazo, juntamente com um modesto efeito de poupança do volume (Hartog *et al.* 2011). Em doentes hipovolémicos com função pulmonar normal, o uso de coloides para a manutenção de uma pressão coloidosmótica pode limitar o desenvolvimento de edema tanto periférico como pulmonar (Vincent JL 2000). Algumas publicações sugerem também que os coloides podem ajudar a prevenir um equilíbrio positivo dos fluidos e/ou uma sobreperfusão de fluidos (Wills 2005, Naing CM e Win DK 2010). Alguns dos autores defendem que um equilíbrio positivo e claro dos fluidos está associado a uma diminuição da perfusão dos órgãos e a um aumento da taxa de mortalidade (por exemplo, Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 sugerem que a utilização do HES deve ser restringida à fase inicial da reanimação com volume, com um intervalo de tempo máximo de 24 horas. Martin *et al.* 2002 demonstraram que o tratamento com o HES resultou numa perda de sangue estimada significativamente inferior, demonstrando ainda não existir qualquer diferença a nível dos glóbulos vermelhos, ou utilização de produtos derivados do sangue entre os grupos. Hamaji *et al.* 2013 demonstraram também ser necessário um menor número de transfusões de glóbulos vermelhos no grupo do HES.

Por conseguinte, o PRAC teve em conta os dados disponíveis obtidos em estudos em doentes sujeitos a cirurgia e com lesões traumáticas e considerou que, apesar de limitados em termos de tamanho e duração do seguimento, estes estudos garantiam de certa forma que os riscos de mortalidade e lesões renais nos doentes sujeitos a cirurgia e com lesões traumáticas podiam ser mais baixos do que naqueles em estado crítico e doentes com sépsis. Apesar de não serem devidamente conhecidos os mecanismos por meio dos quais se verifica um aumento das lesões renais e dos casos de mortalidade, é possível que o grau de processos inflamatórios observado em doentes com sépsis e em estado crítico seja superior e esteja associado a fuga capilar significativa, em comparação com outras populações de doentes, como o cenário perioperatório após uma cirurgia eletiva ou traumatismo sem complicações, em que o processo inflamatório sistemático e a extensão da fuga capilar podem ser menores.

Foram também disponibilizados novos resultados do estudo CRYSTAL. Apesar das limitações dos estudos que foram observadas, os resultados do estudo CRYSTAL, que comparou os coloides com os cristaloides, demonstraram que, nos doentes com hipovolemia, a utilização de coloides *versus* cristaloides não resultou numa diferença significativa na taxa de mortalidade aos 28 dias. Embora a taxa de mortalidade aos 90 dias tenha sido mais baixa nos doentes a receberem coloides, isto requer investigações adicionais. Além disso, no estudo BaSES, a duração do internamento sofreu uma redução significativa nos doentes tratados com HES 130/0,4 a 6%, em comparação com NaCl a 0,9%. Os resultados do registo RaFTinG em unidades de cuidados intensivos, um estudo observacional e não aleatorizado destinado a recolher mais informações na prática clínica em “vida real”, não demonstraram quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os doentes tratados apenas com cristaloides (n=2482) e os doentes tratados com coloides (todas as preparações com HES e gelatina, n=2063) em termos dos parâmetros finais de avaliação da taxa de mortalidade aos 90 dias. Por conseguinte, o PRAC reconheceu os resultados destes estudos que demonstram a ausência de risco de mortalidade associado à utilização de HES, mas considerou que, dadas as limitações destes estudos, os seus achados não podem negar os achados dos estudos 6S

e VISEP, que tinham demonstrado um aumento do risco de mortalidade nos doentes em estado crítico.

Procurou obter-se recomendação de perito adicional junto de um grupo de peritos *ad-hoc*. Os peritos concordaram que podem ser observados benefícios na hipovolemia grave numa duração curta e apenas no início, ou seja, no cenário perioperatório, desaparecendo rapidamente com a estabilização do doente. Os peritos sugeriram que o benefício do HES pode ser observado sobretudo a nível das hemorragias perioperatórias.

Por conseguinte, o PRAC concordou que a indicação terapêutica dos medicamentos contendo hidroxietilamido deve ser restringida ao tratamento da hipovolemia devida à perda aguda de sangue e quando a utilização de cristaloides isoladamente não é considerada suficiente. Contudo, é necessário implementar medidas adicionais para minimizar os potenciais riscos nestes doentes. As soluções com HES devem ser restringidas à fase inicial da reanimação com volume, num intervalo de tempo máximo de 24 horas. A secção da posologia deve identificar a dose diária máxima e deve recomendar o uso da menor dose eficaz. Os medicamentos com HES estão contraindicados nos doentes com insuficiência renal ou sujeitos a terapêutica de substituição renal, mas as contraindicações devem também ser alargadas para incluir outras populações de doentes, incluindo doentes com sépsis, em estado crítico ou com queimaduras. O PRAC considerou que a utilização do HES deve ser interrompida ao primeiro sinal de lesão renal. A monitorização da função renal nos doentes é recomendada durante pelo menos 90 dias. São necessárias precauções especiais no tratamento de doentes com insuficiência hepática ou nos doentes com coagulopatias. A informação do medicamento será atualizada para refletir estas restrições e advertências.

Além disso, deverão ser realizados dois ensaios clínicos aleatorizados de fase IV com um controlo adequado e parâmetros finais de avaliação clinicamente significativos para a obtenção de mais evidências de eficácia e segurança, incluindo o risco de mortalidade e insuficiência renal aos 90 dias, em populações perioperatórias e com traumatismos. Será também realizado um estudo de utilização do medicamento a nível europeu com o propósito de avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos recomendadas. Os protocolos e os resultados destes estudos serão submetidos às autoridades nacionais competentes, de acordo com os prazos temporais acordados. Os titulares das AIM são também encorajados a apresentar planos de gestão dos riscos às autoridades nacionais competentes.

Relação risco-benefício

Tomando em linha de conta a totalidade das evidências disponíveis no processo ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC considerou que o hidroxietilamido deve ser restringido ao tratamento da hipovolemia devida à perda aguda de sangue e quando a utilização de cristaloides isoladamente não é considerada suficiente, sujeito às restrições, contraindicações, advertências, outras alterações da informação do medicamento e medidas adicionais de minimização dos riscos acordadas.

A conclusão do PRAC no contexto do processo de arbitragem ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE incluiu dados adicionais que não estavam disponíveis quando o PRAC emitiu a sua recomendação quanto à arbitragem em conformidade com o artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, em junho de 2013 e, por conseguinte, não puderam ser considerados na re-examinação da última, em outubro de 2013. Por conseguinte, as conclusões baseadas no artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE refletem a avaliação mais completa e atualizada dos dados disponíveis relativos aos medicamentos contendo HES.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) teve em linha de conta o processo ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, para medicamentos contendo hidroxietilamido para soluções para perfusão.
- O PRAC teve em conta as conclusões de uma revisão ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. Contudo, no caso do processo atual ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC reviu novos dados disponíveis, com um foco no risco de mortalidade e insuficiência renal, incluindo estudos clínicos, meta-análises de estudos clínicos, experiência de pós-comercialização no mercado, respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM), tanto por escrito como no decorrer das explicações orais, bem como as apresentações das partes interessadas.
- O PRAC considerou que a utilização do hidroxietilamido está associada a um risco aumentado de mortalidade e terapêutica de substituição renal ou insuficiência renal em doentes com sépsis, em estado crítico e com queimaduras.
- Tendo em conta as novas evidências que incluem dados de ensaios clínicos, recomendação de perito adicional, novas propostas para medidas adicionais de minimização dos riscos, incluindo restrições relativas ao uso e um compromisso da parte dos titulares das AIM de realizarem estudos adicionais em doentes com lesões traumáticas e sujeitos a cirurgias eletivas, o PRAC considerou que o benefício dos medicamentos contendo hidroxietilamido é superior ao risco no tratamento da hipovolemia devida à perda aguda de sangue e quando a utilização de cristaloides isoladamente não é considerada suficiente. Esta decisão está sujeita a restrições, advertências e outras alterações da informação do medicamento.
- O PRAC concluiu que os medicamentos contendo hidroxietilamido devem ser contraindicados em doentes com sépsis, em estado crítico e com queimaduras. Adicionalmente, foram incluídas advertências especiais nos doentes sujeitos a cirurgia e com lesões traumáticas.
- O PRAC também concluiu serem necessárias medidas adicionais de minimização dos riscos, como informações destinadas aos doentes e profissionais de saúde. Foram acordados os elementos centrais de uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde, juntamente com os prazos para a distribuição, além da necessidade de realização de estudos. O PRAC considerou igualmente que devem ser realizados estudos para a obtenção de mais evidências relativas à eficácia e segurança do hidroxietilamido no cenário perioperatório e na presença de lesões traumáticas.

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo hidroxietilamido continua a ser favorável no tratamento da hipovolemia devida à perda aguda de sangue e quando a utilização de cristaloides isoladamente não é considerada suficiente, sujeito às restrições, contraindicações, advertências, outras alterações da informação do medicamento e medidas adicionais de minimização dos riscos acordadas.

A conclusão do PRAC no contexto do processo de arbitragem ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE incluiu dados adicionais que não estavam disponíveis quando o PRAC emitiu a sua recomendação quanto à arbitragem em conformidade com o artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, em junho de 2013 e, por conseguinte, não puderam ser considerados na re-examinação da última, em outubro de 2013. Por conseguinte, as conclusões baseadas no artigo 107.º-I refletem a avaliação mais completa e atualizada dos dados disponíveis relativos aos medicamentos contendo HES.

2. Explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. Contudo, relativamente aos dois ensaios clínicos aleatorizados (ECA) de fase IV solicitados para a obtenção de evidências adicionais relativas à segurança e eficácia nas populações perioperatórias e com traumatismos, incluindo o risco de mortalidade aos 90 dias e insuficiência renal, o CMDh encorajou os titulares das AIM a apresentarem em conjunto protocolos de estudo comuns. Para esta finalidade, os titulares das AIM foram vivamente aconselhados a procurar aconselhamento científico junto da Agência Europeia de Medicamentos, a tempo da submissão dos protocolos do estudo às autoridades nacionais competentes (ANC) no prazo de 6 meses a contar da Decisão da Comissão Europeia. Por conseguinte, o CMDh decidiu que não eram necessárias sinopses antes do aconselhamento científico recomendado.

O CMDh alterou a data final de submissão do protocolo do estudo de utilização do medicamento, que agora corresponde também a 6 meses a contar da Decisão da Comissão Europeia com o propósito de harmonizar as datas de submissão de todas as condições.

Tendo em conta o referido previamente e considerando que os protocolos de estudo do estudo de utilização do medicamento e dos dois ensaios clínicos aleatorizados são condições para a Autorização de Introdução no Mercado, o CMDh concluiu que estes elementos se devem refletir num plano de gestão dos riscos. As empresas tinham sido encorajadas a submeter os elementos centrais do plano de gestão dos riscos, mas o CMDh considerou que esta deve ser uma condição. Os titulares das AIM devem submeter, no prazo de 6 meses da Decisão da Comissão Europeia, os elementos centrais (incluindo o protocolo do estudo de utilização do medicamento (EUM) e os protocolos dos ensaios clínicos aleatorizados (ECA)) de um plano de gestão dos riscos no formato da UE e estas informações foram incluídas no Anexo IV.

O CMDh considerou também a necessidade de submeter a comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC) às ANC onde os medicamentos com HES são comercializados, no prazo de uma semana após a posição adotada pelo CMDh, de acordo com o plano de comunicação acordado.

Posição do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC datada de 10 de outubro de 2013 e nos termos do n.º 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE e as explicações orais fornecidas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado em 21 de outubro de 2013, adotou uma posição quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado das soluções para perfusão contendo hidroxietilamido relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III, sujeitas às condições referidas no Anexo IV.