

Anexa II

**Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizațiilor de
introducere pe piață și explicațiile detaliate ale diferențelor față de
recomandările PRAC**

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizațiilor de introducere pe piață sub rezerva condițiilor și explicațiile detaliate ale diferențelor față de recomandările PRAC

Ca urmare a procedurii inițiate în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, CMD(h) a analizat recomandările PRAC din data de 10 octombrie 2013, redate mai jos, referitoare la medicamentele sub formă de soluții perfuzabile care conțin hidroxietil amidon:

1. Rezumat general al evaluării științifice a PRAC pentru medicamentele sub formă de soluții perfuzabile care conțin hidroxietil amidon

Soluțiile perfuzabile de hidroxietil amidon (HES) cuprind produse care conțin amidon derivat din cartofi sau porumb, cu greutate moleculară și rapoarte de substituție diferite. Soluțiile perfuzabile care conțin HES au fost indicate în principal pentru tratamentul și profilaxia hipovolemiei și șocului hipovolemic.

Soluțiile de HES au făcut obiectul a două evaluări. Prima evaluare a fost demarată inițial în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE. Pentru această evaluare, PRAC a formulat o recomandare pe baza datelor disponibile în iunie 2013, concluzionând că autorizațiile de introducere pe piață ale soluțiilor de HES trebuie suspendate la toate grupele de pacienți. În urma cererilor de reexaminare depuse de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, în octombrie 2013, PRAC a confirmat poziția anterioară în temeiul articolului 31. În timp ce reexaminarea era în desfășurare, unele state membre au hotărât să suspende sau să limiteze comercializarea sau utilizarea acestor medicamente pe teritoriile lor. În conformitate cu legislația UE, acest tip de acțiune impunea efectuarea unei proceduri de evaluare la nivelul UE. În consecință, a fost inițiată o a doua evaluare a soluțiilor de HES în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, aceasta fiind desfășurată separat, însă în paralel cu reexaminarea efectuată în conformitate cu articolul 31, finalizându-se tot în octombrie 2013. Cu toate acestea, trebuie precizat faptul că procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE a avut în vedere dovezi noi. Aceste dovezi noi nu erau disponibile în iunie 2013, în momentul în care PRAC a formulat recomandarea cu privire la procedura declanșată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și, prin urmare, nu au putut fi analizate în cadrul reexaminării acestora din urmă, în octombrie 2013. În octombrie 2013, pe baza tuturor datelor disponibile, inclusiv a datelor noi, PRAC a formulat concluzia privind procedura prevăzută la articolul 107i din Directiva 2001/83/CE. Prin urmare, concluziile referitoare la articolul 107i din Directiva 2001/83/CE reflectă evaluarea cea mai completă și actualizată a datelor disponibile în legătură cu medicamentele care conțin HES.

Detaliile privind această recomandare sunt prezentate în continuare.

În contextul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, PRAC a analizat recomandările referitoare la HES pronunțate în sesizarea efectuată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și, de asemenea, a evaluat datele disponibile, inclusiv din studiile clinice, din meta-analizele studiilor clinice, din experiența ulterioară introducerii pe piață, din răspunsurile prezentate în scris și prin explicații verbale de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață, din raportările spontane privind siguranța și eficacitatea medicamentelor care conțin hidroxietil amidon pentru soluții perfuzabile, precum și din observațiile prezentate de părțile interesate, în special, cu privire la riscul de mortalitate și insuficiență renală.

Pe baza datelor disponibile, în special a rezultatelor studiilor VISEP, 6S și CHEST, PRAC a concluzionat că HES este asociat unui risc crescut de mortalitate și insuficiență renală la pacienții cu sepsis, la pacienții cu afecțiuni critice și cu arsuri, și că beneficiile HES nu sunt mai mari decât riscurile asociate la aceste grupe de pacienți.

Cu toate acestea, a fost precizat faptul că au fost observate ameliorări hemodinamice pe termen scurt la alte grupe de pacienți, inclusiv la pacienții care au fost supuși intervențiilor chirurgicale sau care au suferit traumatisme. Deși a recunoscut limitările acestor studii care s-au caracterizat prin mărimea limitată și perioada scurtă de urmărire, PRAC a remarcat că studiul întreprins de Madi-Jebara *et al.* 2008 a raportat un anumit efect de menținere a volumului, care a sugerat că HES 130/0,4 6 % pare să prezinte beneficii față de utilizarea unui volum dublu de Ringer lactat în vederea prevenirii hipotensiunii induse de anestezia rahidiană. De asemenea, la pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale electivă s-a demonstrat un anumit beneficiu cu privire la rezultatele înlocuitoare ale parametrilor hemodinamici pe termen scurt, precum și un efect modest de menținere a volumului (Hartog *et al.* 2011). La pacienții hipovolemici, a căror funcție pulmonară este normală, utilizarea coloizilor pentru menținerea presiunii coloid-osmotice poate limita dezvoltarea edemului periferic, precum și a celui pulmonar (Vincent JL 2000). De asemenea, unele publicații sugerează că administrarea coloizilor ar putea ajuta la prevenirea bilanțului hidric pozitiv și/sau a perfuziei de lichide în exces (Wills 2005, Naing CM și Win DK 2010). Unii autori afirmă că bilanțul hidric pozitiv net este asociat cu o reducere a volumului perfuzat la nivelul organelor și cu o mortalitate crescută (de exemplu, Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 sugerează că utilizarea HES trebuie să se limiteze la faza inițială de corectare a volumului, într-un interval maxim de timp de 24 de ore. Martin *et al.* 2002 au arătat că tratamentul cu HES a determinat o pierdere estimată de sânge semnificativ mai redusă și că nu a existat nicio diferență privind globulele roșii din sânge sau utilizarea produselor derivate din sânge între grupuri. De asemenea, Hamaji *et al.* 2013 au arătat că în grupul de pacienți cărora li s-a administrat HES, a fost necesar un număr de transfuzii cu globule roșii semnificativ mai mic.

Prin urmare, PRAC a luat notă de datele disponibile obținute din studiile referitoare la pacienții care au fost supuși intervențiilor chirurgicale sau care au suferit traumatisme și a considerat că, în pofida mărimii limitate și a perioadei scurte de urmărire care au caracterizat aceste studii, acestea au confirmat faptul că riscurile de mortalitate și de afectare renală la pacienții care au fost supuși intervențiilor chirurgicale sau care au suferit traumatisme pot fi mai mici decât riscurile observate la pacienții cu afecțiuni critice sau sepsis. Deși mecanismele care determină apariția afecțiunilor renale crescute și a mortalității nu sunt bine stabilite, este posibil ca gradul proceselor inflamatorii observate la pacienții cu sepsis și la cei cu afecțiuni critice să fie mai mare și să fie asociat cu extravazare capilară semnificativă, comparativ cu alte grupe de pacienți, cum ar fi în perioada perioperatorie după intervenția chirurgicală electivă sau după un traumatism necomplicat, în care procesul inflamator sistematic și mărimea extravazării capilare pot fi mai reduse.

De asemenea, au devenit disponibile noile rezultate din studiul CRYSTAL. În pofida limitărilor observate ale studiilor, rezultatele obținute din studiul CRYSTAL, care a comparat coloizii cu cristalozii, au dovedit că la pacienții cu hipovolemie, utilizarea coloizilor în locul cristalozilor nu a avut ca rezultat o diferență semnificativă a mortalității la 28 de zile. Deși mortalitatea la 90 de zile a fost mai redusă printre pacienții care au primit coloizi, acest aspect necesită investigații mai amănunțite. În plus, în studiul BaSES, perioada de spitalizare s-a redus în mod semnificativ la pacienții tratați cu HES 130/0,4 6 % comparativ cu cei cărora li s-a administrat NaCl 0,9 %. Rezultatele din registrul RaFTinG din unitățile de terapie intensivă, un studiu observațional nerandomizat al cărui scop a fost să colecteze mai multe informații din practica clinică în condiții reale, nu au arătat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între pacienții tratați doar cu cristalozii (n=2 482) și cei tratați cu coloizi (toate preparatele cu HES și gelatină, n=2 063) în ceea ce privește criteriul final de mortalitate la 90 de zile. Prin urmare, PRAC a admis rezultatele acestui studiu, care nu indică niciun risc de mortalitate asociat cu utilizarea HES, însă a considerat că, având în vedere limitările acestui studiu, rezultatele obținute din acesta nu puteau să infirme rezultatele obținute din studiile 6S și VISEP, care demonstraseră un risc crescut de mortalitate la pacienții cu afecțiuni critice.

A fost solicitată asistență de specialitate suplimentară din partea unui grup ad-hoc de experți. Experții au căzut de acord că beneficiile pot fi observate în hipovolemia severă de scurtă durată doar la începutul terapiei, adică în context perioperatoriu, aceste beneficii dispărând mai rapid o dată cu stabilizarea pacientului. Experții au sugerat că beneficiul HES poate fi observat în special în condiții de hemoragie perioperatorie.

Prin urmare, PRAC a convenit ca indicația terapeutică a produselor care conțin hidroxietil amidon să fie limitată la tratamentul hipovolemiei datorate pierderii acute de sânge, atunci când se consideră că administrarea cristalozilor în monoterapie nu este suficientă. Cu toate acestea, trebuie puse în aplicare măsuri suplimentare pentru reducerea la minimum a riscurilor potențiale la acești pacienți. Soluțiile de HES trebuie limitate la utilizarea în faza inițială de corectare a volumului pe o perioadă maximă de 24 de ore. Secțiunea privind dozarea trebuie să identifice doza zilnică maximă și trebuie să recomande utilizarea celei mai mici doze eficiente posibile. Produsele care conțin HES sunt contraindicate la pacienți cu insuficiență renală sau în terapia de substituție renală, însă contraindicațiile trebuie extinse, de asemenea, pentru a cuprinde și alte grupe de pacienți, inclusiv pacienții cu sepsis, pacienții cu afecțiuni critice și pacienții cu arsuri. PRAC a considerat că utilizarea HES trebuie întreruptă la primul semn de afectare renală. Se recomandă ca monitorizarea funcției renale a pacienților să se efectueze timp de cel puțin 90 de zile. Trebuie luate măsuri speciale de precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență hepatică sau pacienți cu tulburări de coagulare a sângelui. Informațiile referitoare la produs vor fi actualizate pentru a reflecta aceste restricții și atenționări.

În plus, va fi necesar să se efectueze două studii clinice randomizate de fază IV cu un control adecvat și criterii finale semnificative din punct de vedere clinic, care să furnizeze mai multe dovezi privind eficacitatea și siguranța, inclusiv riscul de mortalitate și de insuficiență renală la 90 de zile, la grupele de pacienți aflați în perioada perioperatorie și la cei care au suferit traumatisme. De asemenea, se va efectua un studiu privind utilizarea medicamentelor la nivel european, pentru a evalua eficacitatea măsurilor recomandate de reducere la minimum a riscurilor. Protocoalele și rezultatele acestor studii vor fi prezentate autorităților naționale competente în conformitate cu termenele convenite. De asemenea, titularii autorizațiilor de introducere pe piață sunt încurajați să prezinte autorităților naționale competente planuri de management al riscurilor.

Raportul beneficiu-risc

Având în vedere toate dovezile disponibile din procedura inițiată în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, PRAC a considerat că hidroxietil amidon trebuie restrâns la tratamentul hipovolemiei datorate pierderilor acute de sânge, atunci când se consideră că administrarea cristalozilor în monoterapie nu este suficientă, sub rezerva restricțiilor, contraindicațiilor, atenționărilor aprobate și sub rezerva altor modificări aduse în informațiile referitoare la produs și a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

Concluzia PRAC în contextul procedurii de sesizare în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE a cuprins datele suplimentare care nu erau disponibile în momentul în care PRAC a formulat recomandarea sa privind sesizarea în conformitate cu articolul 31 din Directiva 2001/83/CE din iunie 2013 și, prin urmare, acestea nu au putut fi luate în calcul în cadrul reexaminării acesteia din urmă, în octombrie 2013. Prin urmare, concluziile privind articolul 107i din Directiva 2001/83/CE reflectă evaluarea cea mai completă și actualizată a datelor disponibile referitoare la medicamentele care conțin HES.

Motivele recomandărilor PRAC

Întrucât,

- Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru produsele sub formă de soluții perfuzabile care conțin hidroxietil amidon.
- PRAC a luat notă de concluziile unei evaluări în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE. Cu toate acestea, în cazul procedurii actuale în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, PRAC a evaluat noile date disponibile, cu accent pe riscurile de mortalitate și insuficiență renală, inclusiv datele din studiile clinice, din meta-analizele studiilor clinice, din experiența ulterioară introducerii pe piață, din răspunsurile prezentate în scris și prin explicații verbale de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață și din observațiile prezentate de părțile interesate.
- PRAC a considerat că utilizarea hidroxietil amidonului este asociată cu un risc crescut de mortalitate în terapia de substituție renală sau cu un risc crescut de insuficiență renală la pacienții cu sepsis, la pacienții cu afecțiuni critice și cu arsuri.
- Având în vedere noile dovezi care cuprind date din studii clinice, asistența de specialitate suplimentară, propuneri noi privind măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, inclusiv restricții de utilizare și un angajament din partea titularilor autorizațiilor de introducere pe piață de a efectua studii suplimentare la pacienții cu traumatisme și la cei care au fost supuși intervențiilor chirurgicale electivă, PRAC a considerat că beneficiul utilizării produselor care conțin hidroxietil amidon este mai mare decât riscul asociat în tratarea hipovolemiei datorate pierderilor acute de sânge atunci când se consideră că administrarea cristalozilor în monoterapie nu este suficientă. Această indicație face obiectul restricțiilor, atenționărilor și al altor modificări ale informațiilor referitoare la produs.
- PRAC a concluzionat că medicamentele care conțin hidroxietil amidon trebuie să fie contraindicate la pacienții cu sepsis, la pacienții cu afecțiuni critice și la cei cu arsuri. În plus, au fost introduse atenționări speciale la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale și la cei cu traumatisme.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi informarea pacienților și a personalului medical. Au fost aprobate elementele principale ale unei comunicări directe către personalul medical, împreună cu termenele pentru difuzarea lor, precum și faptul că trebuie efectuate studii. De asemenea, PRAC a considerat că trebuie realizate studii pentru a furniza mai multe dovezi privind eficacitatea și siguranța hidroxietil amidonului în contextul perioperatoriu și al traumatismelor.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin hidroxietil amidon rămâne favorabil în tratamentul hipovolemiei datorate pierderilor acute de sânge atunci când se consideră că administrarea cristalozilor în monoterapie nu este suficientă, sub rezerva restricțiilor, contraindicațiilor, atenționărilor aprobate și a altor modificări ale informațiilor referitoare la produs și sub rezerva luării unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

Concluzia PRAC în contextul procedurii de sesizare în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE a inclus datele suplimentare care nu erau disponibile în momentul în care PRAC a formulat recomandarea sa privind sesizarea în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE în iunie 2013 și care, prin urmare, nu puteau fi avute în vedere în cadrul reexaminării acesteia din urmă, în

octombrie 2013. Prin urmare, concluziile prezentate în conformitate cu articolul 107i reflectă evaluarea cea mai completă și actualizată a datelor disponibile referitoare la medicamentele care conțin HES.

2. Explicațiile detaliate ale diferențelor față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMD(h) a fost de acord cu concluziile științifice generale și motivele recomandării. Cu toate acestea, referitor la cele două studii clinice randomizate de fază IV (SCR) solicitate în vederea furnizării mai multor dovezi privind eficacitatea și siguranța la grupele de pacienți aflați în perioada perioperatorie și la cei cu traumatisme, inclusiv dovezi privind riscul de mortalitate și de insuficiență renală la 90 de zile, CMD(h) a încurajat titularii autorizațiilor de introducere pe piață să prezinte în cooperare protocoale comune ale studiilor. În acest scop, titularilor autorizațiilor de introducere pe piață li s-a recomandat cu insistență să solicite din timp consiliere științifică de la Agenția Europeană pentru Medicamente, pentru depunerea protocoalelor studiilor la autoritățile naționale competente (ANC) în termen de șase luni de la decizia Comisiei Europene. În consecință, CMD(h) a hotărât ca rezumatele să nu fie solicitate înaintea de consilierea științifică recomandată.

CMD(h) a modificat data limită pentru prezentarea protocolului studiului privind utilizarea medicamentelor, care în prezent este stabilită tot în termen de 6 luni de la decizia Comisiei Europene, în vederea armonizării datelor pentru prezentarea tuturor condițiilor.

Având în vedere cele de mai sus și considerând că protocolul studiului privind utilizarea medicamentelor și protocoalele celor două studii clinice randomizate sunt condiții care trebuie îndeplinite pentru acordarea autorizației de introducere pe piață, CMD(h) a remarcat că aceste elemente trebuie să fie reflectate într-un plan de management al riscurilor. Companiile fuseseră încurajate să prezinte elementele principale ale planului de management al riscurilor, însă CMD(h) a considerat că acest lucru trebuie să reprezinte o condiție. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să prezinte în termen de 6 luni de la decizia Comisiei Europene elementele principale [inclusiv protocolul studiului privind utilizarea medicamentelor (SUM), protocoalele studiilor clinice randomizate (SCR)] ale unui plan de management al riscurilor în format UE, iar această condiție a fost inclusă în Anexa IV.

De asemenea, CMD(h) a considerat că o comunicare directă către personalul medical (*direct healthcare professional communication* - DHCP) trebuie prezentată autorităților naționale competente (ANC) ale statelor în care se comercializează produsele care conțin HES în termen de o săptămână de la adoptarea poziției CMD(h), în conformitate cu planul de comunicare convenit.

Poziția CMD(h)

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 10 octombrie 2013 în conformitate cu articolul 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE și explicațiile verbale ale titularilor autorizațiilor de introducere pe piață din data de 21 octombrie 2013, CMD(h) a adoptat o poziție privind modificarea termenilor autorizațiilor de introducere pe piață ale medicamentelor sub formă de soluții perfuzabile care conțin hidroxietil amidon, pentru care secțiunile relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului sunt stabilite în Anexa III și sub rezerva condițiilor prevăzute în Anexa IV.