

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Tudományos következtetések

Bevezetés

A Flolan hatóanyaga a nátrium-epoprosztenol, az epoprosztenol mononátrium sója, egy természetben is előforduló proszttaglandin, amelyet a vérerek termelnek. Hatékonyan gátolja a trombocita aggregációt (vérlemezke-összecsapódást), és egyben hatékony értágító.

Az epoprosztenol-nátrium alkalmazása vesedialízis során javallott olyan esetben, amikor a heparin alkalmazása vérzés előidézésének vagy súlyosbításának magas kockázatával jár. A nátrium-epoprosztenol ezenkívül még a pulmonális artériás hipertónia (kisvérköri magasvérnyomás, PAH) kezelésére is javallott.

A Flolan a következő tagállamokban rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel: Ausztria, Belgium, Cseh Köztársaság, Dánia, Észtország, Franciaország, Írország, Olaszország, Luxemburg, Málta, Hollandia, Spanyolország, és Egyesült Királyság, továbbá Norvégiában is.

A Flolan-t a 2001/83/EK irányelv 30(2) cikke értelmében felvették az alkalmazási előírás harmonizációját igénylő készítmények listájára. A tagállamok által a fenti termék (és kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyével kapcsolatosan hozott nemzeti határozatok közötti különbségek miatt az Európai Bizottság 2011. június 15-én értesítette a CHMP/EMA titkárságát a 2001/83/EK irányelv 30. cikke értelmében indított hivatalos betérjesztésről, melynek célja a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások közötti különbségek megszüntetése, és így módon az eltérő alkalmazási előírások, címkeszövegek és betegtájékoztatók harmonizálása az Európai Unió egész területén.

A CHMP kiértékelte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt harmonizált termékismertetőt, figyelembe véve a jelenleg érvényben lévő nemzeti termékismertetőket és a rendelkezésre álló tudományos adatokat, és megvitatta az egyes betegségek javallatait. A Flolan pulmonális artériás hipertónia (PAH) és vesedialízis esetén javallott. A forgalomba hozatali engedély jogosultja bemutatta a fenti javallatokkal kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatok adatait, valamint a forgalomba hozatal utáni adatokat és a szakirodalmat, melyeket a CHMP hatásossági és biztonságossági szempontokból egyaránt megvitattott. A főbb különbségek az alkalmazási előírás alábbi pontjaiban voltak:

4.1 pont – Terápiás javallatok

Ez a pont a harmonizálást igénylők közé tartozik. A különböző tagállamokban engedélyezett javallatok a pulmonális artériás hipertónia és a vesedialízis. A CHMP-t felkérték arra, hogy értékelje a javallatokra vonatkozó adatokat és erősítse meg a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt megfogalmazást.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott alábbi klinikai vizsgálati adatokat vitatta meg az eljárás során.

Az epoprosztenol hosszú távú folyamatos infúziós kezelés hatását vizsgálták ismeretlen eredetű (idiopátiás) vagy örökölhető pulmonális artériás hipertóniában (PAH) szenvedő betegeknél két prospektív, nyitott, randomizált, 8, illetve 12 hetes (25, illetve 81 beteggel végzett) vizsgálatban, melyek az epoprosztenol és hagyományos kezelés kombinációját az egymagában alkalmazott hagyományos kezeléssel hasonlították össze. A hagyományos kezelés eltérő volt az egyes betegeknél, és az alábbiak közül egyet vagy valamennyit foglalta magában: gyakorlatilag minden betegnél alkalmazott véralvadásgátlókat; szájon át adott értágítókat, vízhajtókat és digoxint a betegek felénél vagy kétharmadánál; és oxigénpótlást körülbelül a betegek felénél. A New York Heart Association (NYHA) besorolása szerinti II. osztályba tartozó funkcionális kapacitással

rendelkező 2 beteg kivételével az összes beteg a III. és IV. funkcionális osztályba tartozott. Mivel a 2 vizsgálat hasonló eredményeket adott, az összevont eredmények leírása következik. A kombinált kiindulási 6 perces járási teszt mediánértéke a hagyományos kezelést kapó csoportban 266 méter, az epoprosztenolt és hagyományos kezelést kapó csoportban 301 méter volt.

A kiindulási értékhez képest mért javulás a szívindexben (0,33 ill. -0,12 l/min/m²), a verőterfogóban (6,01 ill. -1,32 ml/szívverés), az artériás oxigénszaturációban (1,62 ill. -0,85%), az átlagos pulmonalis artériás nyomásban (-5,39 ill. 1,45 Hgmm), az átlagos jobb pitvari nyomásban (-2,26 ill. 0,59 Hgmm), a teljes pulmonalis rezisztenciában (-4,52 ill. 1,41 Wood egység), a pulmonális vaszkuláris rezisztenciában (-3,60 ill. 1,27 Wood egység) és a szisztémás vaszkuláris rezisztenciában (-4,31 ill. 0,18 Wood egység) statisztikailag eltérő volt a tartós epoprosztenol kezelést kapó és nem kapó betegek között. Az átlagos szisztémás artériás nyomásban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (-4,33 ill. -3,05 Hgmm). A hemodinamikai paraméterek javulása tartósnak tűnt, amikor az epoprosztenolt legalább 36 hónapig alkalmazták egy nyitott, nem randomizált vizsgálatban.

Statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a 6 perces járási teszt (6MWT) formájában mért terhelhetőségben ($p = 0,001$) a folyamatos intravénás epoprosztenolt és hagyományos kezelést 8 vagy 12 hétig kapó betegeknél (52 beteg) a kizárólag hagyományos terápiát kapóhoz (54 beteg) képest (kombinált 8. és 12. heti változás a kiindulási értékhez képest – medián: 49 ill. -4 méter; átlag: 55 ill. -4 méter). A javulás már akár a terápia első hetében is nyilvánvaló volt. A 12 hetes vizsgálatban a kezelési időszak végén a túlélés javult a NYHA besorolása szerinti III. és IV. funkcionális osztályba tartozó betegeknél. A hagyományos kezelést kapó 40 beteg közül nyolc beteg (20%) halt meg, míg az epoprosztenolt kapó 41 beteg közül egy sem ($p = 0,003$).

Az epoprosztenol hosszú távú folyamatos infúzióját pulmonális artériás hipertóniában/szklrodermában (PAH/SSD) szenvedő betegeknél vizsgálták egy prospektív, nyitott, randomizált, 12 hetes vizsgálatban, mely az epoprosztenol és hagyományos kezelés kombinációját (56 beteg) az egymagában alkalmazott hagyományos kezeléssel (55 beteg) hasonlította össze. A NYHA besorolás szerinti II. osztályba tartozó funkcionális kapacitással rendelkező öt beteg kivételével az összes beteg a III. és IV. funkcionális osztályba tartozott. A hagyományos kezelést eltérő volt az egyes betegeknél, és az alábbiak közül egyet vagy valamennyit foglalta magában: gyakorlatilag minden betegnél alkalmazott véralvadásgátlókat, oxigénpótlást és vízhajtókat a betegek kétharmadánál, szájon át adott értágítókat a betegek 40%-ánál és digoxint a betegek egyharmadánál. A vizsgálat elsődleges hatékonysági végpontja a 6MWT vizsgálatban mért javulás volt. A kiindulási mediánérték a hagyományos kezelést kapó csoportban 240 méter, az epoprosztenolt és hagyományos kezelést kapó csoportban 270 méter volt. Statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltek meg a szívindexben (CI), és statisztikailag szignifikáns csökkenést az átlagos pulmonális artériás nyomásban (PAP_m), az átlagos jobb pitvari nyomásban (RAP_m), a pulmonális vaszkuláris rezisztenciában (PVR) és az átlagos szisztémás artériás nyomásban (SAP_m) 12 hetes kezelést követően a tartós epoprosztenol kezelést kapó betegeknél, az epoprosztenolt nem kapó betegekhez viszonyítva.

A 12 hét alatt statisztikai különbséget ($p < 0,001$) figyeltek meg a 6MWT kiindulási értékéhez viszonyított változásban az epoprosztenolt és hagyományos kezelést kapó csoportban a kizárólag hagyományos kezelést kapó csoporthoz képest (mediánérték: 63,5 ill. -36,0 méter; átlag: 42,9 ill. -40,7 méter).

A javulás egyes betegeknél már a terápia első hetének végén nyilvánvaló volt. A terhelhetőség növekedését a Borg Dyspnoea Index szerint mért légszomj (dyspnoe) statisztikailag szignifikáns javulása kísérte. A 12. héten a NYHA besorolás szerinti funkcionális osztály az epoprosztenollal kezelt 51 beteg közül 21 (41%) betegnél javult, míg a kizárólag hagyományos kezelést kapó 48 beteg közül egyik esetben sem javult. Több beteg esetében azonban nem változott a

funkcionális osztály egyik kezelési csoportban sem (az epoprosztenollal kezelt 51 beteg közül 28 betegnél [55%], és a csak hagyományos terápiával kezelt 48 beteg közül 35 betegnél 35/48 [73%]), illetve az epoprosztenollal kezelt 51 beteg közül 2 beteg (4%) esetében, a csak hagyományos terápiával kezelt 48 beteg közül 13 beteg (27%) esetében pedig rosszabbodott.

A vesedialízis esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja a vesedialízisnél alkalmazott epoprosztenol használatát vizsgáló 14 klinikai vizsgálat áttekintését nyújtotta be: három kereszttezett elrendezésű vizsgálatot, hat kontrollós fő vizsgálatot és öt sürgősségi, más néven kiterjesztett hozzáférhetőségi vizsgálatot.

Két vizsgálat (a 30. és 31. számú) azt a lehetőséget vizsgálta, hogy a betegek vérlemezkéi nem reagálókivá válhatnak az epoprosztenol ismételt használatával, és következésképpen hosszú távú használat mellett ronthatják a dialízis hatásosságát. A 30. számú vizsgálatban egy hónapig, a 31. számú vizsgálatban pedig két hónapig használtak epoprosztenolt vagy heparint minden egyes dialízis közben. A karbamid, a kreatinin és a kálium dialízis közbeni eltávolítása és a testtömeg változása alapján nem volt jele annak, hogy a hatásosság romlott volna az epoprosztenol vagy a heparin ismételt használatával.

A kontrollós fő vizsgálatokban és a sürgősségi vizsgálatokban jelentős mértékű alvadás következett be az epoprosztenolos dialízisek 9%-ánál (56 dialízis) és a heparinos dialízisek <1%-ánál (1 dialízis). A művese cseréjét szükségessé tevő epoprosztenolos dialízisek többségét (67%) a továbbiakban epoprosztenol alkalmazása mellett alvadás nélkül fejezték be. A 27 epoprosztenolos dialízis közül azonban 9 dialízis többszöri próbálkozás után sikertelen volt.

Két fő, prospektív, kontrollós (19. és 27. számú) és 5 sürgősségi vizsgálatot végeztek a dialízis közbeni vérzés vizsgálatára. A betegeket az első vizsgálati dialízis végrehajtása előtt 4 vérzési kockázatscsoport egyikébe sorolták be. A betegeket random módon osztották be heparinos vagy epoprosztenolos dialízis sorozatra, és a 19. számú vizsgálatban belépésenként legfeljebb 6 dialízist, a 27. számú vizsgálatban belépésenként legfeljebb 3 dialízist kaptak.

A nagyon magas vérzési kockázatú betegeket kontrollós fő vizsgálatokban vizsgálták; 12, nagyon magas vérzési kockázatú beteg 35 epoprosztenolos dialízist, 11 beteg pedig 28 heparinos dialízist kapott. A sürgősségi vizsgálatokban 16 betegen végeztek 24 epoprosztenolos dialízist. Amikor az egyes kezelésekkal (heparin vagy epoprosztenol) végzett valamennyi dialízist kombinálták, több heparinnal kezelt betegnél jelentkezett vérzés a dialízist megelőző nap folyamán (-24-0 óra), a dialízis napján (0-24 óra) és a dialízist követő napon (24-48 óra), mint azonos időszakokban az epoprosztenollal kezelt betegeknél.

Az első vizsgálati dialízis előtt magas vérzési kockázatú betegek, akiknél az előző 3 nap folyamán vérzés jelentkezett, magas vérzési kockázatúként lettek besorolva. Tizenkilenc beteg kapott 51 heparinos dialízist és 19 beteg kapott 44 epoprosztenolos dialízist a kontrollós fő vizsgálatokban. Nyolc beteg kapott 21 epoprosztenolos dialízist a sürgősségi vizsgálatokban.

A kontrollós fő vizsgálatokban a dialízisek kombinálását követően úgy tűnt, hogy valamennyivel több epoprosztenolos beteg vérzett a dialízis előtti napon, a dialízis napján és a dialízist követő napon a heparinnal kezelt betegekhez viszonyítva egyazon időszakokban. Nem volt egyértelmű és következetes bizonyíték arra, hogy a heparinos vagy epoprosztenolos kezelést kapó betegek gyakrabban javultak vagy kevésbe gyakran rosszabbodtak volna.

A sürgősségi vizsgálatokban a dialízis előtti értékelésekhez hasonlítva a vérzés gyakorisága általánosságban minden egyes epoprosztenolos dialízissel csökkent. Azok közül a betegek közül, akik továbbra is véreztek, a vérzés súlyossága általánosságban gyakrabban javult és ritkábban rosszabbodott azoknál a betegnél, akik a kontrollós fő vizsgálatokban heparint kaptak.

Összességében ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy az epoprosztenollal végzett vesedialízis következetesen előnyös a nagyon magas vérzési kockázatú betegek számára. Az epoprosztenol alkalmazásával több beteg nem vérzett többé, és azok között, akik továbbra is véreztek, a vérzés kevésbé volt súlyos, mint a heparinnal dializált betegeknél.

A hatásossági és biztonsági adatok megvitatását követően a CHMP az alábbi megfogalmazással fogadta el a Flolan végleges javallatait a pulmonális artériás hipertónia és a vesedialízis kezelésére:

A Flolan javallatai:

Pulmonális artériás hipertónia

A Flolan a pulmonális artériás hipertónia (PAH) (idiopátiás vagy öröklődő PAH, és a kötőszöveti betegségekhez társuló PAH) kezelésére javallott a WHO szerinti III-IV. funkcionális osztályba tartozó betegeknél a terhelhetőség javítására (lásd 5.1 pont).

Vesedialízis

A Flolan alkalmazása hemodialízis során javallott sürgősségi esetekben, amennyiben a heparin alkalmazása vérzés előidézésének vagy súlyosbításának magas kockázatával jár, vagy a heparin egyéb ellenjavallata áll fenn (lásd 5. pont).

4.2 pont – Adagolás és alkalmazás

Különbségek voltak az alkalmazási előírások 4.2 pontjában a tagállamok között. Egyes esetekben a különbségek a javallatok közötti eltérésekből adódnak. A Flolan alkalmazása gyermeknél és időskorúaknál nincs harmonizálva.

A CHMP kiértékelte a benyújtott adatokat és a pont átrendezését javasolta, mégpedig a PAH kezelésére alkalmazott epoprosztenol rövid idejű (akut) adagolásakor alkalmazandó dózistartomány, és a hosszú távú, folyamatos infúzióként történő alkalmazás adagolási javallat szétválasztását.

A vesedialízis esetében a CHMP javasolta, hogy adják hozzá a terméktájékoztatóhoz, hogy a Flolan kizárólag folyamatos infúzióra alkalmas, intravaszkulárisan vagy a dializátorban áramló vérbe adagolva. A CHMP elfogadta az infúzió javasolt ütemezését is felnőtteknél.

4.3 pont - Ellenjavallatok

Különbségek vannak az ellenjavallatok megfogalmazásában a tagállamok között, csakúgy, mint az ellenjavallatok mibenlétében.

A CHMP kiértékelte a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok adatait, a forgalomba hozatal utáni adatokat és a szakirodalmat, és az alábbi ellenjavallatokkal értett egyet:

A Flolan ellenjavallt a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén, valamint súlyos bal kamrai diszfunkcióból eredő pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. A Flolan nem alkalmazható tartósan olyan betegeknél, akiknél a dózis meghatározása alatt pulmonalis oedema alakul ki.

4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Különbségek vannak a 4.4 pontban feltüntetett különleges figyelmeztetésekben és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekben, és a figyelmeztetésekre és óvintézkedésekre vonatkozó részletekben. A különbségek közé tartoznak az infúzió alatti események és a súlyos anginában szenvedő betegeknél jelentkező ischaemia.

A CHMP elfogadta a pont átrendezését és a koszorúér-betegségben szenvedő betegekkel kapcsolatos figyelmeztetés hozzáadását. Ebben a pontban kihangsúlyozták még az epoprosztenol fokozott vérnyomáscsökkentő hatását, amelyet a vesedialízis során használt acetát puffer okoz.

Az alkalmazási előírás egyéb pontjai

4.6 pont – Termékenység, terhesség és szoptatás

A CHMP egyetértett abban, hogy az epoprosztenol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Ezt az alkalmazási előírás 4.6 pontjában is megemlítették. Ezen kívül a CHMP egyetértett abban, hogy alternatív gyógyszerek hiányában az epoprosztenol alkalmazható olyan nőknél, akik a terhesség folytatása mellett döntenek annak ellenére, hogy ismert a pulmonális artériás hipertónia kockázata a terhesség idején. Végül, mivel emberben nem vizsgálták az epoprosztenol hatását a termékenységre, ezt az információt bevezették az alkalmazási előírásba, csakúgy, mint az állatokon végzett termékenységi vizsgálatokról szóló információkat, melyek szerint az epoprosztenol nem befolyásolta a termékenységet.

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A 4.8 ponton végrehajtandó módosításokra vonatkozó javaslatok alapjául elsősorban a PSUR munkamegosztó eljárás (IE/H/PSUR/0018/001) során 2009-ben elfogadott biztonságossági alaprofil (CSP) szolgált.

Ez az információ a tagállamok többségében már jelen, és általánosságban véve elfogadható volt. A CHMP szerkesztési változtatásokat és pontosításokat kért a mellékhatások táblázatában.

Ehhez a ponthoz hozzáadták azt az információt, hogy milyen hatást gyakorol a túladagolás a vérnyomásra.

5.1 pont – Farmakodinámiás tulajdonságok

A CHMP hozzájárult ahhoz, hogy az alkalmazási előírásra vonatkozó legfrissebb irányelveket figyelembe véve, ehhez a szakaszhoz hozzá kell adni a javallatot indokoló és hosszú ideje ismert klinikai vizsgálati adatokat is.

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy értékelje a tagállamokban engedélyezett alkalmazási előírásokat, és eltérések esetén javasoljon megfelelő változtatásokat. Továbbá kijavították a kisebb gépelési hibákat. A CHMP az összes módosítást elfogadta.

Címkeszöveg

A címkeszöveget a legfrissebb, 8-as verziójú QRD (sablon dokumentumok minőségügyi áttekintéséhez) alapján aktualizálták.

Betegtájékoztató

Az alkalmazási útmutató módosításai miatt a betegtájékoztatóban is végre kellett hajtani a megfelelő módosításokat. A javítások végrehajtása után olvashatósági tesztet végeztek, melynek benyújtott eredményét a CHMP a betérjesztési eljárás során értékelte. A CHMP elfogadta a betegtájékoztató végleges megfogalmazását.

Minőség – 3. modul

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot nyújtott be a Minőség modul harmonizációjára. A por és az oldatos infúzióhoz való oldószer kifejlesztésére, gyártására és ellenőrzésére vonatkozó információkat kielégítő módon mutatta be. Az elvégzett tesztek eredménye szerint a termék fontos minőségi jellemzői kielégítően következetesek és egységesek, és ezért ahhoz a következtetéshez vezetnek, hogy a készítmények feltehetően a klinikai gyakorlatban is kielégítő és egységes teljesítményt mutatnak. Az adatok felülvizsgálatának alapján a CHMP elfogadta a harmonizált 3. modult.

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott javaslat és válaszok felülvizsgálatának alapján, és a bizottság által folytatott tudományos vitát figyelembe véve, a CHMP elfogadta a Flolan-ra és a kapcsolódó nevekre vonatkozó harmonizált terméktájékoztatót. Ezen belül a javallatokat és a hozzájuk tartozó adagolási ajánlásokat, valamint a termékenységre, a figyelmeztetéseket, valamint a termékenységre, a terhességre és a szoptatásra vonatkozó információkat harmonizálta. A CHMP elfogadta a harmonizált 3. modult is. A fentiek alapján a CHMP úgy ítéli meg, hogy a Flolan és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja pozitív és a harmonizált termékinformációs dokumentumok engedélyezhetők.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Mivel

- a bizottság megfontolta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti beterjesztést
- a bizottság tekintetbe vette a Flolan és kapcsolódó nevek esetében a terápiás javallatokban, az adagolásban, az ellenjavallatokban és a figyelmeztetésekből mutatkozó azonosított különbségeket.
- a bizottság felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott és a meglévő klinikai vizsgálatokból származó adatokat, a farmakovigilancia adatokat és a termékinformációk javasolt harmonizációját indokoló szakirodalmat.
- a bizottság egyetértett az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálásával, melyet a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolt.

a CHMP javasolta a Flolan és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeiben (melyek alkalmazási előírása és betegtájékoztatója a III. mellékletben van leírva) található feltételek módosítását.