

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

### Introduzione

Flolan contiene epoprostenolo sodico, cioè il sale monosodico dell'epoprostenolo, una prostaglandina prodotta fisiologicamente dai vasi sanguigni. Si tratta di un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica e di un potente vasodilatatore.

L'epoprostenolo sodico è indicato per la dialisi renale quando l'uso dell'eparina comporta un alto rischio di causare o esacerbare un'emorragia. L'epoprostenolo sodico è indicato anche per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH).

Flolan è autorizzato nei seguenti Stati membri: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Francia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Spagna e Regno Unito oltre che in Norvegia.

Flolan è stato incluso nell'elenco dei prodotti per i quali è richiesta l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) in conformità all'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE. A causa delle divergenti decisioni nazionali prese dagli Stati membri riguardo l'autorizzazione dei succitati prodotti (e denominazioni associate), la Commissione europea ha notificato in data 15 giugno 2011 al segretariato CHMP/EMA un deferimento ufficiale secondo l'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, nel tentativo di appianare le divergenze tra gli RCP autorizzati a livello nazionale e, di conseguenza, armonizzare le divergenze dell'etichettatura e del foglio illustrativo nell'RCP all'interno dell'Unione europea.

Il CHMP ha valutato le informazioni sul prodotto armonizzate proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tenendo conto di quelle nazionali attuali e dei dati scientifici esistenti e ha discusso le indicazioni per ogni singola affezione medica. Flolan è indicato per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) e la dialisi renale. Gli studi clinici disponibili su entrambe le indicazioni sono stati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio insieme ai dati successivi all'immissione in commercio e alla letteratura pubblicata, e sono stati discussi dal CHMP per ciò che riguarda sia l'efficacia sia la sicurezza. Le divergenze principali riguardavano le sezioni dell'RCP di seguito indicate.

### Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Questa sezione è una delle sezioni individuate per l'armonizzazione. Le indicazioni autorizzate nei vari Stati membri sono: ipertensione arteriosa polmonare e dialisi renale. Al CHMP è stato richiesto di valutare i dati disponibili in relazione alle indicazioni e di confermare il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

I seguenti dati provenienti da studi clinici sono stati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e discussi durante la valutazione di questa procedura.

Le infusioni croniche continue di epoprostenolo in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (PAH) idiopatica o familiare sono state studiate in due studi prospettici, in aperto, randomizzati, della durata di 8 e 12 settimane (rispettivamente N=25 e N=81) confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale con la sola terapia convenzionale. La terapia convenzionale variava tra i diversi pazienti e comprendeva alcuni o tutti i seguenti trattamenti: anticoagulanti in quasi tutti i pazienti; vasodilatatori orali; diuretici e digossina in metà-due terzi dei pazienti; ossigeno supplementare in circa metà dei pazienti. Tranne che per 2 pazienti in classe funzionale II della New York Heart Association (NYHA), tutti i pazienti erano in classe funzionale III o IV. Considerato che i risultati erano simili nei 2 studi, questi vengono descritti raggruppati. I valori medi combinati misurati al basale del test di deambulazione di 6 minuti erano di 266 metri e 301 metri rispettivamente per il gruppo trattato con terapia convenzionale e per il gruppo trattato con epoprostenolo più terapia convenzionale.

I miglioramenti rispetto ai valori al basale dell'indice cardiaco (0,33 vs. -0,12 L/min/m<sup>2</sup>), della gittata sistolica (6,01 vs. -1,32 mL/battiti), della saturazione dell'ossigeno arterioso (1,62 vs. -0,85%), della pressione arteriosa polmonare media (-5,39 vs. 1,45 mmHg), della pressione atriale destra media (-2,26 vs. 0,59 mmHg), della resistenza polmonare totale (-4,52 vs. 1,41 Wood U), della resistenza vascolare polmonare (-3,60 vs. 1,27 Wood U) e della resistenza vascolare sistemica (-4,31 vs. 0,18 Wood U) sono risultati statisticamente differenti tra i pazienti che hanno ricevuto l'epoprostenolo in maniera cronica e i pazienti che non lo hanno ricevuto. La pressione arteriosa sistemica media non è risultata significativamente differente tra i due gruppi (-4,33 vs. -3,05 mmHg). Questi miglioramenti emodinamici sono apparsi e persistono quando l'epoprostenolo veniva somministrato per almeno 36 mesi in uno studio in aperto non randomizzato.

Miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati nella capacità di esercizio ( $p=0,001$ ), valutata attraverso il test di deambulazione di 6 minuti (6MWT), in pazienti trattati con epoprostenolo per via endovenosa continua più la terapia convenzionale (N=52) per 8 o 12 settimane in confronto a quelli trattati con la sola terapia convenzionale (N=54) (variazione combinata rispetto al basale per i valori a 8 e 12 settimane - valore mediano: 49 vs. -4 metri; valore medio: 55 vs. -4 metri). I miglioramenti erano evidenti fin dalla prima settimana di terapia. Alla fine del periodo di trattamento delle 12 settimane di studio, è stato registrato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti in classe funzionale III e IV della NYHA. Dei 40 pazienti (20%) che hanno ricevuto la sola terapia convenzionale, 8 sono deceduti, mentre dei 41 pazienti che hanno ricevuto l'epoprostenolo, 9 sono deceduti ( $p=0,003$ ).

Le infusioni croniche continue di epoprostenolo in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare/spettro di malattie della dermatoesclerosi (PAH/SSD) sono state indagate in uno studio prospettico, in aperto, randomizzato, della durata di 12 settimane confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale (N = 56) con la sola terapia convenzionale (N = 55). Tranne che per 5 pazienti in classe funzionale II della New York Heart Association (NYHA), tutti i pazienti erano in classe funzionale III o IV. La terapia convenzionale variava tra i diversi pazienti e comprendeva alcuni o tutti i seguenti trattamenti: anticoagulanti in quasi tutti i pazienti, ossigeno supplementare e diuretici nei due terzi dei pazienti, vasodilatatori orali nel 40% dei pazienti e digossina in un terzo dei pazienti. L'endpoint di efficacia primario dello studio era il miglioramento del risultato del 6MWT. I valori mediani al basale per il gruppo di terapia convenzionale e per il gruppo epoprostenolo più terapia convenzionale erano rispettivamente di 240 metri e 270 metri. Dopo 12 settimane di trattamento sono stati osservati un aumento statisticamente significativo dell'indice cardiaco (IC) e una diminuzione statisticamente significativa della pressione arteriosa polmonare media (PAP<sub>m</sub>), della pressione atriale destra media (PAP<sub>m</sub>), della resistenza vascolare polmonare (PVR) e della pressione arteriosa sistemica media (SAP<sub>m</sub>) nei pazienti trattati con epoprostenolo in maniera cronica in confronto a quelli che non lo avevano ricevuto.

Dopo 12 settimane, è stata osservata una differenza statistica ( $p<0,001$ ) nella variazione del 6MWT rispetto al valore basale nel gruppo trattato con epoprostenolo più terapia convenzionale in confronto al gruppo trattato con la sola terapia convenzionale (valore mediano: 63,5 vs. -36,0 metri; valore medio: 42,9 vs. -40,7 metri).

In alcuni pazienti i miglioramenti erano evidenti alla fine della prima settimana di terapia. L'aumento della capacità di esercizio è stato accompagnato da miglioramenti statisticamente significativi della dispnea, misurata attraverso la scala di Borg per la valutazione della dispnea. Alla settimana 12, la classe funzionale della NYHA risultava migliorata in 21 dei 51 pazienti (41%) trattati con epoprostenolo in confronto a 0 su 48 pazienti trattati con la sola terapia convenzionale. Tuttavia, molti pazienti in entrambi i gruppi di trattamento [28/51 (55%) dei soggetti trattati con epoprostenolo e 35/48 (73%) dei soggetti trattati con la sola terapia convenzionale] non hanno mostrato alcuna variazione nella classe funzionale e 2/51 (4%) dei pazienti trattati epoprostenolo e 13/48 (27%) dei pazienti trattati con la sola terapia convenzionale hanno manifestato un peggioramento.

Per la dialisi renale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una panoramica di 14 studi clinici sull'uso dell'epoprostenolo nella dialisi renale: tre studi in cross-over, sei studi controllati maggiori e cinque studi d'emergenza conosciuti anche come studi ad accesso ampliato.

Due studi (30 e 31) hanno valutato la possibilità che le piastrine del paziente possano diventare refrattarie all'uso ripetuto dell'epoprostenolo compromettendo quindi l'efficacia della dialisi con l'uso prolungato. Nel corso di ciascuna dialisi sono stati utilizzati eparina o eparina per un mese nello studio 30 e per due mesi nello studio 31. Non sono stati ottenuti risultati che indichino una riduzione dell'efficacia con l'uso ripetuto dell'epoprostenolo o dell'eparina come mostrato dalla rimozione intradialitica del BUN, della creatinina, del potassio e dalle variazioni del peso corporeo.

Negli studi controllati maggiori e negli studi di emergenza, una coagulazione importante si è verificata in circa il 9% (n=56) di tutte le dialisi con eparina e in <1% (n=1) delle dialisi con eparina. La maggior parte delle dialisi con eparina (67%) che richiedevano la sostituzione del rene artificiale sono state completate successivamente con eparina senza il verificarsi di coagulazione. Tuttavia, in 9 dialisi con eparina su 27 sono stati eseguiti tentativi multipli senza risultati.

Sono stati eseguiti due studi maggiori controllati prospettivamente (19 e 27) e 5 studi di emergenza per valutare l'occorrenza di emorragie durante la dialisi. I pazienti sono stati assegnati a 1 dei 4 gruppi di rischio per l'emorragia prima di ricevere la prima dialisi dello studio. Ogni paziente è stato assegnato casualmente a una sequenza di dialisi con eparina o eparina e ha ricevuto fino a 6 dialisi per voce nello studio 19 e fino a 3 dialisi per voce nello studio 27.

I pazienti a rischio molto alto di emorragia sono stati valutati negli studi controllati maggiori; 12 pazienti a rischio molto alto di emorragia hanno ricevuto 35 dialisi con eparina e 11 pazienti hanno ricevuto 28 dialisi con eparina. Negli studi di emergenza, 16 pazienti hanno ricevuto 24 dialisi con eparina. Quando tutte le dialisi sono state combinate per ogni trattamento (eparina o eparina), molti pazienti eparinizzati hanno manifestato emorragia nei giorni precedenti la dialisi (-24-0 ore), nel giorno della dialisi (0-24 ore) e il giorno dopo la dialisi (24-48 ore) rispetto ai pazienti eparinizzati durante gli stessi periodi.

I pazienti sono stati classificati ad alto rischio di emorragia appena prima della loro prima dialisi dello studio ma hanno manifestato emorragia 3 giorni prima della classificazione del rischio. Diciannove pazienti hanno ricevuto 51 dialisi con eparina e 19 hanno ricevuto 44 dialisi con eparina negli studi maggiori controllati. Negli studi di emergenza, 8 pazienti hanno ricevuto 21 dialisi con eparina.

Negli studi controllati maggiori, quando tutte le dialisi erano state combinate, i pazienti eparinizzati sembravano avere un'incidenza leggermente maggiore di emorragia nei giorni pre-dialisi, dialisi e post-dialisi in confronto ai pazienti eparinizzati nello stesso periodo. Non vi era un'evidenza costante che i pazienti che avevano ricevuto entrambi i trattamenti mostrassero miglioramenti più frequenti oppure peggioramenti meno frequenti.

Negli studi di emergenza, in confronto a ogni valutazione predialisi, l'incidenza di emorragia era generalmente ridotta con ogni dialisi con eparina. Nei pazienti in cui l'emorragia proseguiva, la gravità generalmente migliorava più frequentemente e peggiorava meno frequentemente nei pazienti che avevano ricevuto eparina negli studi controllati maggiori.

In generale, questi risultati indicano che la dialisi renale con eparina presenta un beneficio costante nei pazienti a rischio molto alto di emorragia. In molti pazienti l'emorragia si arrestava con l'eparina e nei pazienti in cui proseguiva la gravità mostrava un miglioramento rispetto ai pazienti dializzati con eparina.

In seguito alla discussione sui dati di efficacia e sicurezza, il CHMP concorda con le indicazioni finali per Flolan per l'ipertensione arteriosa polmonare e per la dialisi renale secondo il testo seguente:

*Flolan è indicato per*

### Ipertensione arteriosa polmonare

*Flolan è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) (PAH idiopatica o familiare e PAH associata a malattie del tessuto connettivo) in pazienti con sintomi della classe funzionale III e IV dell'OMS per migliorare la capacità di esercizio (vedere sezione 5.1).*

### Dialisi renale

*Flolan è indicato per l'emodialisi in situazioni di emergenza quando l'uso dell'eparina comporta un alto rischio di causare o esacerbare emorragia oppure quando l'eparina è controindicata (vedere sezione 5.1).*

## **Sezione 4.2 – Posologia e metodo di somministrazione**

Sono state riscontrate differenze nella sezione 4.2 degli RCP negli Stati membri. In alcuni casi queste differenze sono dovute a differenze relative alle indicazioni. L'uso di Flolan nei bambini e negli anziani non è armonizzato.

Il CHMP ha valutato i dati presentati e ha raccomandato di riorganizzare questa sezione distinguendo la posologia nella somministrazione dell'epoprostenolo per la PAH nel range di dosaggio a breve termine (acuta) rispetto all'infusione continua a lungo termine.

Per la dialisi renale, il CHMP ha raccomandato che venga aggiunto alle informazioni sul prodotto la dicitura che Flolan è adatto per la sola infusione continua, sia EV sia in dialisi. Inoltre, il CHMP concorda sul regime di infusione raccomandato nell'adulto.

## **Sezione 4.3 – Controindicazioni**

Sono state riscontrate differenze nel testo delle controindicazioni contenute negli RCP degli Stati membri e nei dettagli forniti in relazione a queste controindicazioni.

Il CHMP ha valutato i dati provenienti dagli studi clinici disponibili, i dati successivi all'immissione in commercio e la letteratura pubblicata e concorda con le seguenti controindicazioni:

Flolan è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o a uno degli eccipienti, nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia derivante da grave disfunzione ventricolare sinistra. Flolan non deve essere utilizzato cronicamente in pazienti che sviluppano edema polmonare durante la fase di determinazione del dosaggio.

## **Sezione 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

Sono state riscontrate differenze nel testo delle avvertenze e delle precauzioni per l'uso nella sezione 4.4 e nei dettagli forniti in relazione a queste avvertenze/precauzioni. Le differenze individuate comprendono gli eventi che si verificano durante l'infusione e l'ischemia in pazienti con angina grave.

Il CHMP concorda sulla riorganizzazione di questa sezione e sull'aggiunta dell'avvertenza relativa ai pazienti con malattia arteriosa coronarica. Anche gli effetti ipotensivi potenziati dell'epoprostenolo dovuti al tampone acetato utilizzato durante la dialisi sono stati evidenziati in questa sezione.

## **Altre sezioni dell'RCP**

### **Sezione 4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento**

Il CHMP concorda che vi siano dati limitati sull'uso dell'epoprostenolo in donne in gravidanza (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Ciò è stato ribadito nella sezione dell'RCP. Anche il CHMP concorda che, considerata l'assenza di farmaci alternativi, l'epoprostenolo può essere utilizzato nelle donne che scelgono di proseguire la gravidanza, nonostante l'alto rischio noto di ipertensione arteriosa polmonare durante la gravidanza. Infine, poiché non vi sono dati sugli effetti dell'epoprostenolo sulla fertilità umana, questa informazione è stata introdotta nell'RCP insieme alle informazioni sugli studi riproduttivi condotti sugli animali i cui risultati non hanno mostrato effetti sulla fertilità.

## **Sezione 4.8 – Eventi avversi**

La proposta di modificare la sezione 4.8 era principalmente basata sul Profilo di sicurezza fondamentale (Core Safety Profile, CSP) concordato nel 2009 durante la procedura PSUR Worksharing (IE/H/PSUR/0018/001).

Questa informazione era già presente nella maggioranza degli Stati membri ed era, in generale, accettabile. Il CHMP ha richiesto modifiche editoriali e chiarimenti nella tabella delle reazioni avverse al farmaco.

In questa sezione è stato aggiunto l'effetto del sovradosaggio sulla pressione sanguigna.

## **Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche**

IL CHMP ha concordato che, tenendo presenti le ultime linee guida per l'RCP, in questa sezione devono essere aggiunte le informazioni note derivanti dagli studi clinici che giustificano le indicazioni riportate.

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di valutare tutte le altre sezioni dell'RCP nazionale approvato e di suggerire le appropriate modifiche al testo dove esistano divergenze. Inoltre, sono stati corretti errori tipografici minori. Tutte queste modifiche sono state accettate dal CHMP.

## **Etichettatura**

L'etichettatura è stata aggiornata in base al modello più recente QRD v8.

## **Foglio illustrativo**

In seguito a tutte le modifiche apportate all'RCP, sono state effettuate anche numerose corrispondenti modifiche nel foglio illustrativo. Dopo aver attuato le correzioni, è stato eseguito un test di leggibilità, presentato e valutato durante la procedura di deferimento. Il testo definitivo del foglio illustrativo è stato adottato dal CHMP.

## **Qualità - Modulo 3**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una proposta per l'armonizzazione del modulo di Qualità. Le informazioni sullo sviluppo, la produzione e il controllo della polvere e del solvente per la soluzione per infusione sono state presentate in maniera soddisfacente. I risultati dei test condotti indicano soddisfacente costanza e uniformità delle caratteristiche importanti di qualità del prodotto, portando alla conclusione che i prodotti dovrebbero avere una performance soddisfacente e uniforme nella pratica clinica. In base alla revisione dei dati, il CHMP ha adottato il Modulo armonizzato 3.

In conclusione, in base alla valutazione della proposta e della risposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in seguito alla discussione del comitato, il CHMP ha adottato le informazioni del prodotto armonizzate per Flolan e denominazioni associate. In particolare sono state armonizzate le indicazioni e le relative raccomandazioni di posologia, le avvertenze e le informazioni sulla fertilità, la gravidanza e l'allattamento. È stato adottato anche il Modulo armonizzato 3. In base a quanto sopra esposto, il CHMP ha considerato che il rapporto rischi/benefici per Flolan e denominazioni associate è favorevole e che la documentazione sulle Informazioni sul prodotto armonizzate può essere approvata.

## **Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Considerando che:

- Il comitato ha considerato la procedura di deferimento in base all'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE.
- Il comitato ha considerato le divergenze identificate per Flolan e denominazioni associate relative alle indicazioni terapeutiche, alla posologia, alle controindicazioni e alle avvertenze.

- Il comitato ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provenienti dagli studi clinici esistenti, i dati di farmacovigilanza e della letteratura pubblicata che giustificano l'armonizzazione proposta delle informazioni sul prodotto.
- Il comitato ha concordato l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il comitato ha raccomandato la variazione ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali vengono indicati nell'Allegato III il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo per Flolan e denominazioni associate (vedere Allegato I).