

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen

Wetenschappelijke conclusies

Inleiding

Flolan bevat epoprostenolnatrium, dat het mononatriumzout van epoprostenol is, een natuurlijk voorkomende prostaglandine die door de bloedvaten wordt geproduceerd. Het is een krachtige remmer van de trombocytenuitstrooming en tevens een krachtige vaatverwijder.

Epoprostenolnatrium is geïndiceerd voor gebruik bij nierdialyse, ingeval het risico groot is dat heparine een bloeding veroorzaakt of verergert. Epoprostenolnatrium is tevens voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geïndiceerd.

Flolan is in de volgende lidstaten goedgekeurd: België, Denemarken, Estland, Frankrijk, Ierland, Italië, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Spanje, Tsjechië en het Verenigd Koninkrijk; en in Noorwegen.

Flolan is opgenomen op de lijst van geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG. Omdat de lidstaten uiteenlopende nationale beslissingen hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van het bovengenoemde geneesmiddel (en de verwante namen), stelde de Europese Commissie het secretariaat van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik/Europees geneesmiddelenbureau op 15 juni 2011 in kennis van een officiële verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG teneinde de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde SPC's op te lossen en aldus de uiteenlopende SPC's, etikettering en bijsluiters binnen de Europese Unie te harmoniseren.

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) beoordeelde de geharmoniseerde productinformatie die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel werd ingediend, waarbij de huidige nationale productinformatie en de bestaande wetenschappelijke gegevens in aanmerking werden genomen, en besprak de indicaties voor elke afzonderlijke medische aandoening. Flolan is geïndiceerd voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en nierdialyse. De houder van de handelsvergunning overlegde de beschikbare klinische studies over deze beide indicaties, alsmede de postmarketinggegevens en de gepubliceerde literatuur, en het CHMP besprak al deze informatie met betrekking tot zowel de werkzaamheids- als veiligheidsaspecten. De belangrijkste verschillen betroffen de volgende rubrieken van de SPC:

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Dit is een van de rubrieken die voor harmonisatie in aanmerking komt. De indicaties die in de verschillende lidstaten zijn goedgekeurd, zijn: pulmonale arteriële hypertensie en nierdialyse. Het CHMP was verzocht om de beschikbare gegevens over de indicaties te beoordelen en de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde bewoording goed te keuren.

De volgende gegevens uit klinische studies werden door de houder van de handelsvergunning ingediend en tijdens de beoordeling in deze procedure besproken.

Chronische continue infusie van epoprostenol bij patiënten met idiopathische of erfelijke pulmonale arteriële hypertensie (PAH) werd onderzocht in twee prospectieve, open, gerandomiseerde studies die acht en twaalf weken duurden (n = 25, respectievelijk n = 81). In deze studies werd epoprostenol plus conventionele therapie vergeleken met enkel conventionele therapie. De conventionele therapie die de patiënten kregen, verschilde en bestond uit enkele of alle volgende therapieën: anticoagulantia bij vrijwel alle patiënten; orale vaatverwijders, diuretica en digoxine bij de helft tot twee derde van de patiënten; en zuurstofsuppletie bij ongeveer de helft van de patiënten. Met uitzondering van twee patiënten met functionele klasse II volgens de New York Heart Association (NYHA) hadden alle patiënten functionele klasse III of klasse IV. Omdat de

resultaten in de twee studies vergelijkbaar waren, worden de samengevoegde resultaten beschreven. De gecombineerde mediane uitgangswaarden van de zesminutenlooptest waren voor de groep die conventionele therapie kreeg en voor de groep die epoprostenol plus conventionele therapie kreeg respectievelijk 266 meter en 301 meter.

De verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarde van de cardiale index (0,33 versus -0,12 l/min/m²), het slagvolume (6,01 versus -1,32 ml/slag), de arteriële zuurstofverzadiging (1,62 versus -0,85%), de gemiddelde pulmonale arteriële druk (-5,39 versus 1,45 mmHg), de gemiddelde druk in het rechter atrium (-2,26 versus 0,59 mmHg), de totale longweerstand (-4,52 versus 1,41 Wood-eenheden), de pulmonale vaatweerstand (-3,60 versus 1,27 Wood-eenheden) en de systemische vaatweerstand (-4,31 versus 0,18 Wood-eenheden) waren statistisch verschillend tussen de patiënten die chronisch epoprostenol kregen en de patiënten die dit niet kregen. De gemiddelde systemische arteriële druk was niet significant verschillend tussen de twee groepen (-4,33 versus -3,05 mmHg). Deze hemodynamische verbeteringen bleken aan te houden bij toediening van epoprostenol gedurende minstens 36 maanden in een open, niet-gerandomiseerde studie.

Er werd een statistisch significante verbetering gezien voor het inspanningsvermogen ($p = 0,001$), gemeten met de zesminutenlooptest (6MWT), bij de patiënten die continu intraveneuze epoprostenol plus conventionele therapie kregen ($n = 52$) gedurende acht of twaalf weken ten opzichte van de patiënten die enkel conventionele therapie kregen ($n = 54$) (gecombineerde verandering na acht en twaalf weken ten opzichte van de uitgangswaarde — mediaan: 49 versus -4 meter; gemiddeld: 55 versus -4 meter). De verbeteringen werden al vanaf de eerste week van de behandeling gezien. Na afloop van de behandelingsperiode in de studie die twaalf weken duurde, was de overleving bij de patiënten met NYHA functionele klasse III en IV verbeterd. Er overleden 8 van de 40 (20%) patiënten die enkel conventionele therapie kregen, terwijl geen van de 41 patiënten die epoprostenol kregen overleed ($p=0,003$).

Chronische continue infusie van epoprostenol bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie/een aandoening uit het sclerodermiespectrum werd onderzocht in een prospectieve, open, gerandomiseerde studie die twaalf weken duurde; in deze studie werd epoprostenol plus conventionele therapie ($n = 56$) vergeleken met enkel conventionele therapie ($n = 55$). Met uitzondering van vijf patiënten met NYHA functionele klasse II hadden alle patiënten functionele klasse III of klasse IV. De conventionele therapie die de patiënten kregen, verschilde en bestond uit enkele of alle volgende therapieën: anticoagulantia bij vrijwel alle patiënten, zuurstofsuppletie en diuretica bij twee derde van de patiënten, orale vaatverwijders bij 40% van de patiënten en digoxine bij een derde van de patiënten. Het primaire werkzaamheidseindpunt van de studie was verbetering van de zesminutenlooptest. De mediane uitgangswaarde was voor de groep die conventionele therapie kreeg en voor de groep die epoprostenol plus conventionele therapie kreeg respectievelijk 240 meter en 270 meter. Na twaalf weken behandeling werden een statistisch significante stijging van de cardiale index (CI) gezien en een statistisch significante afname van de gemiddelde pulmonale arteriële druk (PAP_m), de gemiddelde druk in het rechter atrium (RAP_m), de pulmonale vaatweerstand (PVR) en de gemiddelde systemische arteriële druk (SAP_m) bij de patiënten die chronisch epoprostenol kregen in vergelijking met de patiënten die dit niet kregen.

Na twaalf weken liet de groep die epoprostenol en conventionele therapie kreeg een statistisch verschil ($p<0,001$) zien in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de zesminutenlooptest in vergelijking met de groep die enkel conventionele therapie kreeg (mediaan: 63,5 versus -36,0 meter; gemiddeld: 42,9 versus -40,7 meter).

Bij een aantal patiënten waren al na afloop van de eerste behandelingsweek verbeteringen duidelijk. De toename van het inspanningsvermogen ging gepaard met statistisch significante verbeteringen van dyspnoe, gemeten met de Borg Dyspnoe Index. In week 12 was de NYHA functionele klasse verbeterd bij 21 van de 51 (41%) patiënten die met epoprostenol werden

behandeld en bij geen van de 48 patiënten die enkel conventionele therapie kregen. In beide behandelingsgroepen lieten echter meer patiënten (28/51 [55%] met epoprostenol en 35/48 [73%] met enkel conventionele therapie) geen verandering van de functionele klasse zien, terwijl 2 van de 51 (4%) patiënten die epoprostenol kregen en 13 van de 48 (27%) patiënten die enkel conventionele therapie kregen verslechterden.

Wat nierdialyse betreft overlegde de houder van de handelsvergunning een overzicht van 14 klinische studies waarin het gebruik van epoprostenol bij nierdialyse is onderzocht: drie gekruiste onderzoeken, zes grote gecontroleerde studies en vijf 'noodgeval'-studies (ook wel 'expanded access'- studies genoemd).

In twee studies (30 en 31) werd de mogelijkheid onderzocht dat de trombocyten van patiënten refractair worden voor herhaalde toediening van epoprostenol en dat de doeltreffendheid van de dialyse daardoor nadelig wordt beïnvloed bij langdurig gebruik. Bij elke dialyse werd epoprostenol of heparine toegediend, in studie 30 gedurende één maand en in studie 31 gedurende twee maanden. Er waren geen aanwijzingen dat de doeltreffendheid bij herhaalde toediening van epoprostenol of heparine was verminderd, zoals blijkt uit de intradialytische verwijdering van bloedureumstikstof (BUN), creatinine en kalium en uit de veranderingen van het lichaamsgewicht.

In de grote gecontroleerde en noodgevalstudies trad ernstige stolselvorming op bij ongeveer 9% (n=56) van alle epoprostenol-dialyses en bij <1% (n=1) van de heparine-dialyses. De meeste epoprostenol-dialyses (67%) waarbij de kunstnier moest worden vervangen, werden daarna met epoprostenol voltooid zonder dat stolselvorming optrad. Negen van de 27 epoprostenol-dialyses slaagden echter ook na meerdere pogingen niet.

Er werden twee grote, prospectieve, gecontroleerde studies (19 en 27) en vijf noodgevalstudies verricht om bloedingen tijdens de dialyse te onderzoeken. De patiënten werden aan één van vier bloedingsrisicogroepen toegewezen, voordat ze hun eerste studiedialyse kregen. Elke patiënt werd gerandomiseerd toegewezen aan een reeks heparine of epoprostenol-dialyses en kreeg maximaal zes dialyses per deelnemer in studie 19 en maximaal drie dialyses per deelnemer in studie 27.

In de grote gecontroleerde studies werden patiënten met een zeer hoog bloedingsrisico beoordeeld; 12 patiënten met een zeer hoog bloedingsrisico kregen 35 epoprostenol-dialyses en 11 patiënten kregen 28 heparine-dialyses. In de noodgevalstudies kregen 16 patiënten 24 epoprostenol-dialyses. Bij combinatie van alle dialyses voor elk van beide behandelingen (heparine of epoprostenol) bloedden meer heparine-patiënten op de dag vóór de dialyse (-24-0 uur), op de dag van de dialyse (0-24 uur) en op de dag na de dialyse (24-48 uur) dan epoprostenol-patiënten in deze zelfde perioden.

Patiënten die vlak voor hun eerste studiedialyse een hoog bloedingsrisico hadden, maar binnen drie dagen ervoor bloedden, werden geclassificeerd als patiënten met een hoog bloedingsrisico. In de grote gecontroleerde studies kregen 19 patiënten 51 heparine-dialyses en 19 patiënten 44 epoprostenol-dialyses. In de noodgevalstudies kregen acht patiënten 21 epoprostenol-dialyses.

Bij combinatie van alle dialyses in de grote gecontroleerde studies bleken iets meer epoprostenol-patiënten op de dag vóór de dialyse, de dag van de dialyse en de dag na de dialyse te bloeden dan heparine-patiënten in deze zelfde perioden. Er was geen duidelijk, consistent bewijs dat patiënten die een van beide behandelingen kregen vaker verbeterden of minder vaak verslechterden.

In de noodgevalstudies was de bloedingsincidentie bij elke epoprostenol-dialyse in het algemeen lager dan bij elke beoordeling voorafgaand aan de dialyse. Wat de patiënten die bleven bloeden betreft, nam de ernst vaker af en minder vaak toe bij de patiënten die in de grote gecontroleerde studies heparine kregen.

In het algemeen wijzen deze resultaten erop dat nierdialyse met epoprostenol consistent een positief effect had bij patiënten met een zeer hoog bloedingsrisico. Met epoprostenol stopten er

meer patiënten met bloeden, en bij de patiënten die bleven bloeden verbeterde de ernst van de bloeding vaker dan bij de patiënten die met heparine werden gedialyseerd.

Na bespreking van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens bereikte het CHMP overeenstemming over de volgende bewoording van pulmonale arteriële hypertensie en nierdialyse als definitieve indicaties voor Flolan:

Flolan is geïndiceerd voor

Pulmonale arteriële hypertensie

Flolan is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) (idiopathische of erfelijke PAH en PAH die met bindweefselziekten verband houdt) bij patiënten met functionele symptomen van WHO-klasse III-IV om het inspanningsvermogen te verbeteren (zie rubriek 5.1).

Nierdialyse

Flolan is geïndiceerd voor gebruik bij hemodialyse in noodsituaties, ingeval het risico groot is dat heparine een bloeding veroorzaakt of verergert of ingeval heparine om een andere reden is gecontra-indiceerd (zie rubriek 5.1).

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Er bestonden verschillen tussen de rubrieken 4.2 van de samenvattingen van de productkenmerken in de lidstaten. In sommige gevallen zijn deze verschillen het gevolg van de verschillen in indicaties. Het gebruik van Flolan is bij kinderen en ouderen niet geharmoniseerd.

Het CHMP beoordeelde de ingediende gegevens en adviseerde om deze rubriek opnieuw op te stellen door de epoprostenol-dosering voor PAH op te splitsen in toediening voor kortdurende (acute) dosisbepaling en langdurige continue infusie.

Voor nierdialyse adviseerde het CHMP om aan de productinformatie toe te voegen dat Flolan enkel geschikt is voor continue infusie, ofwel intravasculair ofwel in het bloed dat naar de dialysator gaat. Tevens werd overeenstemming bereikt over het aanbevolen infusieschema voor volwassenen.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Er bestonden verschillen in de bewoordingen van de contra-indicaties in de lidstaten en in de informatie die over deze contra-indicaties werd gegeven.

Het CHMP beoordeelde de gegevens uit de beschikbare klinische studies, de gegevens die na het in de handel brengen waren verzameld en de gepubliceerde literatuur en bereikte overeenstemming over de volgende contra-indicaties:

Flolan is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, en bij patiënten met congestief hartfalen als gevolg van ernstige linker-ventrikeldysfunctie. Flolan mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die tijdens de dosisbepaling longoedeem ontwikkelen.

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestonden verschillen met betrekking tot de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in rubriek 4.4 en met betrekking tot de informatie die over deze waarschuwingen/voorzorgen werd gegeven. De verschillen die werden vastgesteld bestonden uit gebeurtenissen die tijdens de infusie optreden, en ischemie bij patiënten met ernstige angina.

Het CHMP adviseerde om deze rubriek opnieuw op te stellen en de waarschuwing over patiënten met coronairlijden toe te voegen. Tevens werd in deze rubriek gewezen op de sterke hypotensieve effecten van epoprostenol als gevolg van de acetaatbuffer die bij nierdialyse wordt gebruikt.

Andere rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het CHMP was het ermee eens dat er weinig gegevens zijn over het gebruik van epoprostenol door zwangere vrouwen (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Dit werd in deze SPC-rubriek opgenomen. Het CHMP was het er tevens mee eens dat epoprostenol, vanwege het feit dat er geen alternatieve geneesmiddelen bestaan, kan worden gebruikt bij vrouwen die hun zwangerschap willen voortzetten, ondanks het bekende risico van pulmonale arteriële hypertensie tijdens de zwangerschap. Tot slot werd de informatie in de SPC opgenomen dat er geen gegevens zijn over de effecten van epoprostenol op de vruchtbaarheid bij mensen, samen met de informatie dat reproductiestudies bij dieren geen effecten op de vruchtbaarheid hebben laten zien.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Het voorstel voor veranderingen van rubriek 4.8 was hoofdzakelijk gebaseerd op het kernveiligheidsprofiel, waarover in 2009 overeenstemming was bereikt tijdens de werkverdelingsprocedure voor periodieke veiligheidsupdates (IE/H/PSUR/0018/001).

Deze informatie was in de meeste lidstaten al opgenomen en was in het algemeen acceptabel. Het CHMP verzocht om in de bijwerkingentabel redactionele veranderingen en verduidelijkingen aan te brengen.

In deze rubriek werd het effect van overdosering op de bloeddruk toegevoegd.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

Het CHMP was het ermee eens dat gezien de laatste richtlijnen voor SPC's de al lang bekende informatie uit de klinische studies die de indicaties onderbouwt, in deze rubriek moet worden toegevoegd.

De houder van de handelsvergunning werd verzocht om alle andere rubrieken van de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken te evalueren en de nodige veranderingen in de tekst voor te stellen daar waar er verschillen bestaan. Tevens werden kleine typografische fouten gecorrigeerd. Deze veranderingen werden allemaal door het CHMP geaccepteerd.

Etikettering

De etikettering werd aangepast volgens het nieuwste QRD-model v8.

Bijsluiter

In de bijsluiter werden enkele veranderingen aangebracht die correspondeerden met de veranderingen in de SPC. Nadat de correcties waren doorgevoerd, werd een leesbaarheidstest verricht, die tijdens de verwijzingsprocedure werd ingediend en beoordeeld. De uiteindelijke bewoordingen van de bijsluiter werden door het CHMP geaccepteerd.

Kwaliteit – Module 3

De houder van de handelsvergunning diende een voorstel in voor harmonisatie van de kwaliteitsmodule. De informatie over de ontwikkeling, productie en controle van het poeder en oplosmiddel voor de oplossing voor infusie is op bevredigende wijze weergegeven. De resultaten van de uitgevoerde testen wijzen erop dat de consistentie en uniformiteit van belangrijke kwaliteitseigenschappen van het product voldoende zijn, en dit leidde weer tot de conclusie dat de producten in de klinische praktijk een toereikende en uniforme werking hebben. Het CHMP ging op basis van de beoordeling van de gegevens akkoord met de geharmoniseerde module 3.

Concluderend ging het CHMP akkoord met de geharmoniseerde productinformatie voor Flolan en verwante namen op basis van de beoordeling van het voorstel en de antwoorden van de houder

van de handelsvergunning en na de discussies van het Comité. Met name de indicaties en de aanbevelingen voor de bijbehorende dosering, de waarschuwingen en de informatie over vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding werden geharmoniseerd. Er werd ook een geharmoniseerde module 3 vastgesteld. Op basis van het bovenstaande is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van Flolan en verwante namen positief is en dat de geharmoniseerde productinformatie-documenten kunnen worden goedgekeurd.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG heeft beoordeeld;
- het CHMP heeft overlegd over de vastgestelde verschillen voor Flolan en verwante namen met betrekking tot de therapeutische indicaties, dosering, contra-indicaties en waarschuwingen;
- het CHMP de door de houder van de handelsvergunning ingediende gegevens heeft bestudeerd, die afkomstig waren uit bestaande klinische studies, geneesmiddelenbewaking en de gepubliceerde literatuur, en die de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie onderbouwen;
- het CHMP akkoord ging met de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter die door de houders van de handelsvergunning was voorgesteld;

adviseert het CHMP om de voorwaarden te wijzigen van de handelsvergunningen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Flolan en verwante namen (zie bijlage I).