

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Introducere

Flolan conține epoprostenol de sodiu, care este o sare monosodică a epoprostenolului, o prostaglandină produsă în mod natural de vasele de sânge. Este un puternic inhibitor de agregare plachetară și totodată un puternic vasodilatator.

Epoprostenolul de sodiu este indicat pentru utilizare în dializa renală, în situațiile în care utilizarea heparinei prezintă un risc ridicat de a cauza sau exacerba hemoragia. Epoprostenolul de sodiu este, de asemenea, indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP).

Flolan este autorizat în următoarele state membre: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Franța, Irlanda, Italia, Luxemburg, Malta, Țările de Jos, Spania și Regatul Unit, precum și în Norvegia.

Flolan a fost inclus în lista de produse pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP) în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE. Datorită deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produselor menționate mai sus (și denumirile asociate), Comisia Europeană a notificat CHMP/Secretariatul EMA la 15 iunie 2011 cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, pentru soluționarea divergențelor dintre RCP-urile autorizate la nivel național și pentru armonizarea, astfel, a RCP-urilor, etichetării și prospectelor divergente de pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

CHMP a evaluat informațiile armonizate despre produs propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) pentru produsul în cauză, ținând cont de informațiile naționale actuale și de datele științifice existente și a analizat indicațiile pentru fiecare afecțiune medicală individuală. Flolan este indicat pentru hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) și dializa renală. Studiile clinice disponibile cu privire la ambele indicații au fost prezentate de DAPP alături de date ulterioare punerii pe piață și de literatura de specialitate publicată și analizate de CHMP din punct de vedere al aspectelor de eficacitate și siguranță. Principalele divergențe au constat în următoarele secțiuni din RCP:

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

Această secțiune este una dintre cele identificate pentru armonizare. Indicațiile autorizate în diferite state membre sunt: hipertensiune arterială pulmonară și dializă renală. CHMP a fost invitat să evalueze datele disponibile cu privire la indicații și să confirme formularea propusă de DAPP.

Următoarele date din studiile clinice au fost prezentate de DAPP și analizate în timpul evaluării acestei proceduri.

Perfuziile cronice continue de epoprostenol administrate pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) idiopatică sau ereditară au fost investigate în cadrul a două studii prospective, cu medicație cunoscută, randomizate, cu durata de 8 și, respectiv, 12 săptămâni (N=25 și, respectiv, N=81), care au comparat epoprostenolul în asociere cu terapia convențională cu terapia convențională administrată separat. Terapia convențională nu a fost aceeași pentru toți pacienții, incluzând toate sau o parte din următoarele: anticoagulante la practic toți pacienții; vasodilatatoare orale, diuretice și digoxină la jumătate până la două treimi din pacienți și oxigen suplimentar la aproximativ jumătate din pacienți. Cu excepția a 2 pacienți având clasa funcțională II conform New York Heart Association (Asociația de Cardiologie din New York) (NYHA), toți pacienții aveau clasa funcțională III sau IV. Întrucât rezultatele din cele 2 studii au fost similare, sunt descrise rezultatele comasate. Valorile mediane combinate ale testului de mers pe jos de 6 minute de la nivelul inițial de referință pentru grupul cu terapie convențională și grupul cu epoprostenol în asociere cu terapie convențională au fost de 266 metri și, respectiv, 301 metri.

Îmbunătățirile față de nivelul inițial de referință al indicelui cardiac (0,33 față de - 0,12 l/min/m²), al volumului cardiac (6,01 față de - 1,32 ml/bătăie), al saturației în oxigen a sângelui arterial (1,62 față de -

0,85%), al presiunii arteriale pulmonare medii (- 5,39 față de 1,45 mmHg), al presiunii atriale drepte medii (- 2,26 față de 0,59 mmHg), al rezistenței pulmonare totale (- 4,52 față de 1,41 Wood U), al rezistenței vasculare pulmonare (- 3,60 față de 1,27 Wood U) și al rezistenței vasculare sistemice (- 4,31 față de 0,18 Wood U) au fost statistic diferite între pacienții cărora li s-a administrat epoprostenol sub forma unui tratament cronic și cei cărora nu li s-a administrat. Presiunea arterială sistemică medie nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri (- 4,33 față de - 3,05 mmHg). Aceste îmbunătățiri hemodinamice au părut să persiste când s-a administrat epoprostenol timp de cel puțin 36 de luni în cadrul unui studiu nerandomizat cu medicație cunoscută.

A fost observată o îmbunătățire statistic semnificativă a capacității de exercițiu fizic ($p=0,001$), măsurată prin testul de mers pe jos de 6 minute (6MWT) la pacienți cărora li s-a administrat epoprostenol intravenos continuu în asociere cu terapia convențională ($N=52$) timp de 8 sau 12 săptămâni, în comparație cu cei care au primit doar terapie convențională ($N=54$) (modificare combinată în săptămânile 8 și 12 față de nivelul inițial de referință – valoare mediană: 49 față de - 4 metri; medie: 55 față de - 4 metri). Îmbunătățirile au fost evidente începând chiar din prima săptămână de terapie. La sfârșitul perioadei de tratament din cadrul studiului de 12 săptămâni, rata supraviețuirii s-a îmbunătățit la pacienții cu clasa funcțională NYHA III și IV. 8 din 40 (20%) de pacienți care au primit doar terapie convențională au decedat, în timp ce niciunul din cei 41 de pacienți cărora li s-a administrat epoprostenol nu a decedat ($p=0,003$).

Perfuziile continue de epoprostenol administrate sub forma unui tratament cronic pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară/boli din spectrul sclerodermiei (HAP/BSS) au fost analizate în cadrul unui studiu prospectiv, cu medicație cunoscută, randomizat, cu durata de 12 săptămâni, care a comparat epoprostenolul în asociere cu terapia convențională ($N = 56$) cu terapia convențională administrată separat ($N = 55$). Cu excepția a cinci pacienți având clasa funcțională NYHA II, toți pacienții aveau clasa funcțională III sau IV. Terapia convențională nu a fost aceeași pentru toți pacienții, incluzând toate sau o parte din următoarele: anticoagulante la practic toți pacienții, oxigen suplimentar și diuretice la două treimi din pacienți, vasodilatatoare orale la 40% din pacienți și digoxină la o treime din pacienți. Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru acest studiu a fost îmbunătățirea rezultatelor la testul 6MWT. Valoarea mediană inițială de referință pentru grupul cu terapie convențională și grupul cu epoprostenol în asociere cu terapie convențională a fost de 240 metri și, respectiv, 270 metri. O creștere statistic semnificativă a indicelui cardiac (IC) și scăderi statistic semnificative ale presiunii arteriale pulmonare medii (PAP_m), presiunii atriale drepte medii (RAP_m), rezistenței vasculare pulmonare (PVR) și presiunii arteriale sistemice medii (SAP_m) după 12 săptămâni de tratament au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat epoprostenol sub forma unui tratament cronic, în comparație cu cei cărora nu li s-a administrat.

În decurs de 12 săptămâni, a fost observată o diferență statistică ($p<0,001$) în ceea ce privește modificarea 6MWT față de nivelul inițial de referință între grupul în care s-a administrat epoprostenol și terapie convențională și grupul în care s-a administrat doar terapie convențională (valoare mediană: 63,5 față de - 36,0 metri; medie: 42,9 față de - 40,7 metri).

Au putut fi observate îmbunătățiri la anumiți pacienți la sfârșitul primei săptămâni de terapie. Îmbunătățirea capacității de exercițiu fizic a fost însoțită de ameliorări statistic semnificative ale dispneei, măsurate pe baza Indicelui de dispnee Borg. În săptămâna 12, clasa funcțională NYHA s-a ameliorat la 21 din 51 (41%) de pacienți tratați cu epoprostenol, în comparație cu absența ameliorării la toți cei 48 de pacienți tratați doar cu terapie convențională. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din ambele grupuri de tratament [28/51 (55%) cu epoprostenol și 35/48 (73%) doar cu terapie convențională] nu au prezentat nicio modificare a clasei funcționale, iar situația a 2/51 (4%) din grupul cu epoprostenol și 13/48 (27%) din grupul cu terapie convențională administrată separat s-a înrăutățit.

Pentru dializa renală, DAPP a prezentat un rezumat al unui număr de 14 studii clinice care au investigat utilizarea epoprostenolului în dializa renală: trei studii încrucșate, șase studii majore controlate și cinci studii de urgență, numite și studii de acces extins.

Două studii (30 și 31) au analizat posibilitatea ca trombocitele pacienților să devină refractare la utilizarea repetată a epoprostenolului, compromițând, astfel, eficiența dializei prin utilizare prelungită. S-a utilizat epoprostenol sau heparină în timpul fiecărei dialize timp de o lună în cadrul studiului 30 și timp de două luni în cadrul studiului 31. Nu a existat niciun indiciu că eficiența ar fi fost redusă prin utilizarea repetată a epoprostenolului sau heparinei, lucru demonstrat de eliminarea intradialitică a BUN, a creatininei, a potasiului și de modificările greutatei corporale.

În studiile majore controlate și în studiile de urgență, s-a produs o coagulare considerabilă la aproximativ 9% (n=56) din totalul dializelor cu epoprostenol și la < 1% (n=1) din dializele cu heparină. Cele mai multe dialize cu epoprostenol (67%) care au necesitat înlocuirea rinichiului artificial au fost completate ulterior cu epoprostenol fără coagulare. Cu toate acestea, 9 din 27 de dialize cu epoprostenol au eșuat în urma mai multor tentative.

Au fost desfășurate două studii majore controlate prospectiv (19 și 27) și 5 studii de urgență pentru investigarea hemoragiei apărute în timpul dializei. Pacienții au fost repartizați într-unul din 4 grupuri cu risc de hemoragie înainte de a li se efectua prima dializă de studiu. Fiecare pacient a fost repartizat în mod aleatoriu unei secvențe de dialize cu heparină sau epoprostenol și a primit până la 6 dialize pe intrare în studiul 19 și până la 3 dialize pe intrare în studiul 27.

Pacienții cu un risc foarte ridicat de hemoragie au fost evaluați în cadrul unor studii majore controlate; 12 pacienți cu risc foarte mare de hemoragie au primit 35 de dialize cu epoprostenol, iar 11 pacienți au primit 28 de dialize cu heparină. În cadrul studiilor de urgență, 16 pacienți au primit 24 de dialize cu epoprostenol. Când toate dializele au fost combinate pentru fiecare tratament (heparină sau epoprostenol), mai mulți pacienți cărora li s-a administrat heparină au sângerat în ziua anterioară dializei (între - 24 și 0 ore), în ziua dializei (între 0 și 24 de ore) și în ziua următoare dializei (între 24 și 48 de ore) decât pacienții cărora li s-a administrat epoprostenol în aceleași intervale de timp.

Pacienții care prezentau un risc ridicat de hemoragie chiar înaintea primei dialize pentru studiu, dar care au sângerat cu mai puțin de 3 zile înaintea acesteia au fost clasificați drept pacienți cu risc ridicat de hemoragie. 19 pacienți au primit 51 de dialize cu heparină, iar 19 au primit 44 de dialize cu epoprostenol în studiile majore controlate. Opt pacienți au primit 21 de dialize cu epoprostenol în cadrul studiilor de urgență.

În cadrul studiilor majore controlate, când au fost combinate toate dializele, puțin mai mulți pacienți cărora li s-a administrat epoprostenol au părut să sângereze în timpul zilelor de pre-dializă, dializă și post-dializă, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat heparină în aceleași intervale de timp. Nu au existat dovezi constante clare care să indice că starea pacienților cărora li s-au administrat oricare dintre aceste tratamente s-a ameliorat mai des sau s-a înrăutățit mai rar.

În cadrul studiilor de urgență, în comparație cu fiecare evaluare pre-dializă, incidența hemoragiei a fost, în general, redusă cu fiecare dializă cu epoprostenol. Dintre pacienții care au continuat să sângereze, severitatea hemoragiei s-a ameliorat, în general, mai des și s-a înrăutățit mai rar la pacienții cărora li s-a administrat heparină în studiile majore controlate.

În general, aceste rezultate indică faptul că dializa renală cu epoprostenol a fost în mod constant benefică la pacienții cu risc foarte ridicat de hemoragie. Mai mulți pacienți au încetat să sângereze cu epoprostenol, iar dintre cei la care sângerarea a continuat, severitatea hemoragiei s-a ameliorat mai des decât la pacienții care au primit dializă cu heparină.

În urma dezbaterii referitoare la datele privind eficacitatea și siguranța, CHMP a convenit în indicațiile finale pentru Flolan asupra hipertensiunii arteriale pulmonare și dializei renale, conform formulării de mai jos:

Flolan este indicat pentru

Hipertensiune arterială pulmonară

Flolan este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) (HAP idiopatică sau ereditară și HAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv) la pacienți cu simptome asociate claselor funcționale III-IV conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de exercițiu fizic (vezi pct. 5.1).

Dializă renală

Flolan este indicat pentru utilizarea în hemodializă în situații de urgență, atunci când utilizarea heparinei prezintă un risc ridicat de a cauza sau exacerba hemoragia sau când heparina este contraindicată din alte motive (vezi pct. 5.1).

Secțiunea 4.2 – Posologie și metodă de administrare

Au existat diferențe între statele membre în ceea ce privește secțiunea 4.2 din RCP. În unele cazuri, aceste diferențe se datorează indicațiilor diferite. Utilizarea Flolan la copii și persoane în vârstă nu este armonizată.

CHMP a evaluat datele prezentate și a recomandat reorganizarea acestei secțiuni prin separarea dozelor din administrarea epoprostenolului pentru HAP în timpul tratamentului cu doze variabile pe termen scurt (acut) de perfuzia continuă pe termen lung.

Pentru dializa renală, CHMP a recomandat adăugarea la IP a faptului că Flolan este adecvat doar pentru perfuzie continuă, administrată fie intravascular, fie în sângele cu care este alimentat dializorul. De asemenea, a fost de acord cu graficul recomandat de administrare a perfuziilor la adulți.

Secțiunea 4.3 – Contraindicații

Există diferențe de formulare a contraindicațiilor între statele membre și detaliile oferite în legătură cu aceste contraindicații.

CHMP a evaluat datele din studiile clinice disponibile, datele ulterioare punerii pe piață și literatura de specialitate publicată și a fost de acord cu următoarele contraindicații:

Flolan este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cauzată de o disfuncție ventriculară stângă severă. Administrarea cronică a Flolan este contraindicată la pacienților care dezvoltă edem pulmonar în timpul stabilirii dozelor.

Secțiunea 4.4 - Avertismente și precauții speciale pentru utilizare

Există diferențe în ceea ce privește avertismentele și precauțiile speciale pentru utilizare incluse în secțiunea 4.4 și detaliile oferite în legătură cu aceste avertismente/precauții. Diferențele identificate includ evenimente produse în timpul perfuziei, ischemie la pacienții cu angină severă.

CHMP a fost de acord cu reorganizarea acestei secțiuni și cu adăugarea avertismentelor cu privire la pacienții cu boală arterială coronariană. Efectele hipotensive intensificate ale epoprostenolului datorate soluției tampon de acetat utilizate în timpul dializei renale au fost, de asemenea, subliniate în această secțiune.

Alte secțiuni ale RCP-ului

Secțiunea 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea

CHMP a fost de acord că există un volum limitat de date privind utilizarea epoprostenolului la femeile gravide (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Acest lucru a fost reiterat la punctul din RCP. De asemenea, CHMP a fost de acord că, având în vedere absența medicamentelor alternative, epoprostenol poate fi administrat femeilor care aleg să își continue sarcina, în pofida riscului cunoscut de hipertensiune

arterială pulmonară în timpul sarcinii. În sfârșit, întrucât nu există date referitoare la efectele epoprostenolului asupra fertilității la om, aceste informații au fost introduse în RCP împreună cu informațiile privind studiile reproductive la animale, care nu au indicat efecte asupra fertilității.

Secțiunea 4.8 – Reacții adverse

Propunerea pentru modificări aduse punctului 4.8 a fost formulată, în principal, pornind de la profilul de siguranță de bază (PSB), care a fost stabilit în 2009 în timpul procedurii de cooperare RPAS (IE/H/PSUR/0018/001).

Aceste informații erau deja prezente în majoritatea statelor membre și erau, în general, acceptabile. CHMP a solicitat modificări și clarificări editoriale în tabelul cu RAM.

La această secțiune s-a adăugat efectul supradozajului asupra tensiunii arteriale.

Secțiunea 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

CHMP a fost de acord cu faptul că, având în vedere cele mai recente orientări privind RCP-ul, era necesar ca informațiile binecunoscute din studiile clinice care justificau indicațiile să fie adăugate la această secțiune.

DAPP a fost invitat să evalueze toate celelalte secțiuni ale RCP-urilor aprobate la nivel național și să sugereze modificări adecvate în text în cazul în care există divergențe. În plus, au fost corectate erori tipografice minore. Toate aceste modificări au fost acceptate de CHMP.

Etichetare

Etichetarea a fost actualizată conform celui mai recent șablon QRD v8.

Prospectul

În urma tuturor modificărilor din RCP, există mai multe modificări corespunzătoare ale prospectului. După introducerea corecturilor, s-a efectuat o testare a inteligibilității, care a fost prezentată și evaluată în cadrul procedurii de sesizare. Formularea finală a prospectului a fost adoptată de CHMP.

Calitatea – Modulul 3

DAPP a înaintat o propunere de armonizare a modulului referitor la calitate. Informații privind dezvoltarea, fabricarea și controlul pulberii și solventului pentru soluție perfuzabilă au fost prezentate în mod satisfăcător. Rezultatele testelor efectuate indică o consecvență și uniformitate satisfăcătoare a caracteristicilor importante de calitate ale produsului, iar acestea, la rândul lor, conduc la concluzia că produsele trebuie să aibă o performanță satisfăcătoare și uniformă în mediul clinic. Pe baza evaluării datelor, CHMP a adoptat un Modul 3 armonizat.

În concluzie, pe baza evaluării propunerii și răspunsurilor DAPP și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat informațiile despre produs armonizate pentru Flolan și denumirile asociate. În special, au fost armonizate indicațiile și recomandările de dozare asociate, avertismentele și informațiile referitoare la fertilitate, sarcină și alăptare. A fost, de asemenea, adoptat un Modul 3 armonizat. Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul risc/beneficiu pentru Flolan și denumirile asociate este favorabil și că documentele armonizate privind informațiile despre produs pot fi aprobate.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare inițiată în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a analizat divergențele identificate pentru Flolan și denumirile asociate în ceea ce privește indicațiile terapeutice, dozele, contraindicațiile și avertismentele.

- Comitetul a evaluat datele prezentate de DAPP din studiile clinice existente, datele de farmacovigilență și literatura de specialitate publicată care justifică armonizarea propusă pentru informațiile despre produs.
- Comitetul a fost de acord cu armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și prospectului propusă de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt stabilite în Anexa III pentru Flolan și denumirile asociate (vezi Anexa I).