

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

### Introduction

Flolan contient de l'époprosténol de sodium, qui est un sel monosodique de l'époprosténol, une prostaglandine présente à l'état naturel, produite par les vaisseaux sanguins. Il s'agit d'un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire, ainsi que d'un puissant vasodilatateur.

L'utilisation de l'époprosténol de sodium est indiquée dans la dialyse rénale, lorsque celle de l'héparine présente un risque élevé d'entraîner ou d'exacerber des saignements. L'époprosténol de sodium est également indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Flolan est autorisé dans les États membres suivants: Autriche, Belgique, République tchèque, Danemark, Estonie, France, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Espagne et Royaume-Uni, ainsi qu'en Norvège.

Flolan a été inscrit sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la Directive 2001/83/CE. En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit susmentionné (et des noms associés), la Commission européenne a notifié, le 15 juin 2011, au secrétariat du CHMP de l'EMA qu'elle avait formé une saisine officielle au titre de l'article 30 de la Directive 2001/83/CE, afin de résoudre les divergences entre les RCP autorisés au niveau national et d'harmoniser ainsi les RCP, les étiquetages et les notices des produits dans l'ensemble de l'Union européenne.

Le CHMP a évalué les informations harmonisées sur le produit, proposées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) du produit, en tenant compte de celles actuellement en vigueur au niveau national et des données scientifiques existantes, et il a discuté les indications pour chaque maladie individuellement. Flolan est indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la dialyse rénale. Le TAMM a présenté les études cliniques disponibles relatives à ces deux indications, accompagnées des données recueillies après mise sur le marché et de la littérature publiée; le CHMP les a examinées en ce qui concerne les aspects à la fois d'efficacité et de sécurité. Les principales divergences concernaient les rubriques du RCP ci-dessous.

#### Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques

Cette rubrique est l'une de celles identifiées comme devant être harmonisées. Les indications autorisées dans différents États membres sont l'hypertension artérielle pulmonaire et la dialyse rénale. Le CHMP a été invité à évaluer les données disponibles sur les indications et à confirmer la formulation proposée par le TAMM.

Les données suivantes issues d'études cliniques ont été présentées par le TAMM et discutées au cours de l'évaluation dans le cadre de cette procédure.

Les perfusions chroniques d'époprosténol en continu chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou héréditaire ont été étudiées dans deux essais prospectifs, ouverts et randomisés d'une durée de 8 et de 12 semaines (N = 25 et N = 81 respectivement), portant sur la comparaison entre l'époprosténol utilisé en complément du traitement conventionnel et ce dernier utilisé seul. Le traitement conventionnel variait entre les patients et incluait certains ou la totalité des éléments suivants: anticoagulants, chez pratiquement tous les patients; vasodilatateurs oraux, diurétiques et digoxine chez la moitié à deux tiers des patients, ainsi qu'une supplémentation en oxygène chez environ la moitié des patients. À l'exception de deux patients de classe fonctionnelle NYHA (*New York Heart Association*) II, tous les patients étaient de classe fonctionnelle III ou IV. Les résultats des deux études étant similaires, ce sont les résultats regroupés des deux études qui sont décrits ici. Les valeurs médianes combinées de la distance parcourue en ligne de base lors du test de marche de 6 minutes dans

le groupe traitement conventionnel et dans le groupe époprosténol plus traitement conventionnel étaient respectivement de 266 et de 301 mètres.

Les améliorations de l'index cardiaque par rapport à la ligne de base (0,33 vs - 0,12 l/min/m<sup>2</sup>), du volume systolique (6,01 vs - 1,32 ml/battement), de la saturation artérielle en oxygène (1,62 vs - 0,85 %), de la pression artérielle pulmonaire moyenne (- 5,39 vs 1,45 mm Hg), de la pression auriculaire droite moyenne (- 2,26 vs 0,59 mm Hg), de la résistance pulmonaire totale (- 4,52 vs 1,41 unités Wood), de la résistance vasculaire pulmonaire (- 3,60 vs 1,27 unités Wood) et de la résistance vasculaire systémique (- 4,31 vs 0,18 unités Wood) étaient statistiquement différentes, selon que les patients avaient reçu un traitement chronique par l'époprosténol ou non. La pression artérielle systémique moyenne ne présentait pas de différence significative entre les deux groupes (- 4,33 vs - 3,05 mm Hg). Il est apparu que ces améliorations hémodynamiques persistaient lorsque l'époprosténol était administré pendant au moins 36 mois, dans une étude ouverte, non randomisée.

Une amélioration statistiquement significative a été observée dans la capacité d'effort ( $p = 0,001$ ), telle que mesurée par le test de marche de 6 minutes (TM6mn), chez les patients ayant reçu de l'époprosténol par voie intraveineuse en continu plus le traitement conventionnel ( $N = 52$ ) pendant 8 ou 12 semaines, par comparaison avec les patients ayant reçu le traitement conventionnel seul ( $N = 54$ ) (variations combinées observées après 8 et 12 semaines par rapport à la ligne de base – médiane: 49 vs - 4 mètres; moyenne: 55 vs - 4 mètres). Des améliorations étaient visibles dès la première semaine de traitement. À la fin de la période de traitement de l'étude menée sur 12 semaines, le taux de survie s'était amélioré chez les patients de classe fonctionnelle NYHA III et IV. Huit patients sur 40 (20 %) ayant reçu le traitement conventionnel seul sont décédés, tandis qu'aucun des 41 patients ayant reçu de l'époprosténol n'est décédé ( $p = 0,003$ ).

Des perfusions chroniques d'époprosténol en continu chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire/sclérodémie systémique (HTAP/ScS) ont fait l'objet d'une étude prospective, ouverte et randomisée, d'une durée de 12 semaines, visant à comparer l'époprosténol plus le traitement conventionnel ( $N = 56$ ) avec le traitement conventionnel seul ( $N = 55$ ). À l'exception de cinq patients de classe fonctionnelle NYHA II, tous les patients étaient de classe fonctionnelle III ou IV. Le traitement conventionnel variait entre les patients et incluait certains ou la totalité des médicaments suivants: anticoagulants chez pratiquement tous les patients, supplémentation en oxygène et diurétiques chez les deux tiers des patients, vasodilatateurs oraux chez 40 % des patients et digoxine chez un tiers des patients. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité utilisé dans l'étude était l'amélioration du TM6mn. La valeur médiane en ligne de base pour le groupe traitement conventionnel et le groupe époprosténol plus traitement conventionnel était respectivement de 240 et de 270 mètres. Une augmentation statistiquement significative de l'index cardiaque (IC) et des diminutions statistiquement significatives de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP<sub>m</sub>), de la pression auriculaire droite moyenne (PAD<sub>m</sub>), de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) et de la pression artérielle systémique moyenne (PAS<sub>m</sub>) après 12 semaines de traitement ont été observées chez les patients ayant reçu un traitement chronique par l'époprosténol, par comparaison avec les patients qui n'en avaient pas reçu.

Sur une durée de 12 semaines, une différence statistique ( $p < 0,001$ ) dans la variation par rapport à la ligne de base du TM6mn a été observée dans le groupe ayant reçu de l'époprosténol et le traitement conventionnel, par comparaison avec le groupe ayant reçu le traitement conventionnel seul (médiane: 63,5 vs - 36,0 mètres; moyenne: 42,9 vs - 40,7 mètres).

Des améliorations ont été observées chez certains patients à la fin de la première semaine de traitement. Les augmentations de la capacité d'effort s'accompagnaient d'améliorations statistiquement significatives de la dyspnée, telles que mesurées par l'index de Borg. À la semaine 12, la classe fonctionnelle NYHA s'était améliorée chez 21 sur 51 patients (41 %) traités par l'époprosténol, par comparaison avec aucun des 48 patients ayant reçu le traitement conventionnel seul. Toutefois, un nombre plus élevé de patients dans les deux groupes de traitement (28/51 [55 %] sous époprosténol et 35/48 [73 %] sous traitement

conventionnel seul) ne présentaient aucun changement de classe fonctionnelle, et chez 2/51 patients (4 %) sous époprosthénol et 13/48 (27 %) sous traitement conventionnel seul le classement s'était détérioré.

Pour la dialyse rénale, le TAMM a présenté une synthèse de 14 études cliniques portant sur l'utilisation de l'époprosthénol en dialyse rénale: trois études croisées, six études majeures contrôlées et cinq cas d'urgence, également appelés programmes d'accès étendus.

Deux études (30 et 31) ont porté sur la possibilité que les plaquettes des patients deviennent réfractaires à une utilisation répétée de l'époprosthénol et compromettent de ce fait l'efficacité de la dialyse lors d'une utilisation prolongée. L'époprosthénol ou l'héparine ont été utilisés au cours de chaque dialyse pendant un mois dans l'étude 30 et pendant deux mois dans l'étude 31. Il n'y avait aucun signe indiquant que l'efficacité était réduite lors de l'utilisation répétée de l'époprosthénol ou de l'héparine, comme le montre l'élimination intradialytique de l'azote uréique sanguin, de la créatinine, du potassium et les variations de poids corporel.

Dans les études majeures contrôlées et les études de cas d'urgence, une coagulation majeure s'est produite dans environ 9 % (n = 56) de toutes les dialyses de patients sous époprosthénol et dans moins de 1 % (n = 1) des dialyses de patients sous héparine. La plupart des dialyses sous époprosthénol (67 %), qui ont nécessité un remplacement de rein artificiel se sont ensuite terminées sous époprosthénol sans formation de caillot. Cependant, 9 sur 27 dialyses de patients sous époprosthénol sont restées infructueuses après des tentatives multiples.

Deux études majeures contrôlées prospectivement (19 et 27) et 5 études de cas d'urgence ont été réalisées pour étudier les saignements durant la dialyse. Les patients ont été inclus dans un des quatre groupes de risque de saignements avant de recevoir leur première dialyse pour l'étude. Chaque patient a reçu de façon aléatoire une séquence de dialyses sous héparine ou sous époprosthénol et jusqu'à 6 dialyses par entrée dans l'étude 19 et jusqu'à 3 dialyses par entrée dans l'étude 27.

Les patients à très haut risque d'hémorragie ont été évalués dans des études majeures contrôlées; 12 patients à très haut risque d'hémorragie ont reçu 35 dialyses sous époprosthénol et 11 patients ont reçu 28 dialyses sous héparine. Dans les études de cas d'urgence, 16 patients ont reçu 24 dialyses sous époprosthénol. La combinaison de l'ensemble des dialyses pour chaque traitement (héparine ou époprosthénol) a montré qu'un nombre plus élevé de patients sous héparine avaient eu des saignements durant la journée ayant précédé la dialyse (- 24 à 0 heures), le jour de la dialyse (0 à 24 heures) et le jour ayant suivi la dialyse (24 à 48 heures), que les patients sous époprosthénol pendant les mêmes périodes.

Les patients à haut risque d'hémorragie juste avant leur première dialyse pour l'étude, mais qui avaient eu des saignements au cours des 3 jours auparavant, ont été classés comme étant à haut risque d'hémorragie. Dix-neuf patients ont reçu 51 dialyses sous héparine et 19 patients ont reçu 44 dialyses sous époprosthénol, dans des études majeures contrôlées. Huit patients ont reçu 21 dialyses sous époprosthénol dans les études de cas d'urgence.

Dans les études majeures contrôlées, après combinaison de l'ensemble des dialyses, il a été observé des saignements chez un nombre légèrement plus élevé de patients sous époprosthénol pendant les jours de pré-dialyse, de dialyse et de post-dialyse, par comparaison avec les patients sous héparine pendant les mêmes périodes. Il n'y avait pas de preuve claire et constante d'une fréquence plus élevée d'amélioration ou d'aggravation chez les patients ayant reçu l'un ou l'autre traitement.

Dans les études de cas d'urgence, par comparaison avec chaque évaluation pré-dialyse, l'incidence des saignements avait en général diminué à chaque dialyse sous époprosthénol. Parmi les patients qui ont continué à avoir des saignements, la gravité a en général diminué plus souvent et augmenté moins souvent chez les patients ayant reçu de l'héparine dans les études majeures contrôlées.

Globalement, ces résultats indiquent que la dialyse rénale sous époprosthénol était de façon constante bénéfique pour les patients à très haut risque d'hémorragie. Un nombre plus élevé de patients ont cessé

d'avoir des saignements sous époprosténol et parmi ceux qui ont continué à avoir des hémorragies, la gravité de ces dernières a diminué plus souvent que chez les patients dialysés sous héparine.

Suite à la discussion des données d'efficacité et de sécurité, le CHMP a accepté les formulations finales des indications d'hypertension artérielle pulmonaire et de dialyse rénale pour Flolan, comme suit:

*Flolan est indiqué en cas de:*

#### Hypertension artérielle pulmonaire

*Flolan est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héréditaire et HTAP associée aux maladies du tissu conjonctif) chez les patients présentant des symptômes de classe fonctionnelle III et IV selon la classification de l'OMS, pour améliorer la capacité d'effort (voir la rubrique 5.1).*

#### Dialyse rénale

*Flolan est indiqué pour une utilisation en hémodialyse dans les cas d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine présente un risque élevé de provoquer ou d'exacerber les saignements ou lorsque l'héparine est contre-indiquée pour une autre raison (voir la rubrique 5.1).*

### **Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration**

Il y avait des différences dans la rubrique 4.2 du RCP entre les États membres. Dans certains cas, ces divergences sont dues à des différences dans les indications. L'utilisation de Flolan chez les enfants et les personnes âgées n'est pas harmonisée.

Le CHMP a évalué les données présentées et a recommandé le réarrangement de cette rubrique, de façon à séparer la posologie de l'administration d'époprosténol pour le traitement de l'HTAP pendant la détermination de courte durée (aiguë) de la dose de celle de la perfusion en continu de longue durée.

Pour la dialyse rénale, le CHMP a recommandé d'ajouter aux informations sur le produit la mention que Flolan est adapté uniquement pour la perfusion en continu, soit par voie intravasculaire, soit dans le sang passant dans le dialyseur. Il a également accepté les posologies recommandées pour la perfusion chez les adultes.

### **Rubrique 4.3 Contre-indications**

Il existe des différences entre les États membres dans la formulation des contre-indications et dans les détails donnés concernant ces contre-indications.

Le CHMP a évalué les données issues des études cliniques disponibles, les données recueillies après mise sur le marché et dans la littérature publiée et a accepté les contre-indications suivantes:

Flolan est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des autres composants, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement grave du ventricule gauche. Flolan ne doit pas être l'objet d'une utilisation chronique chez les patients qui développent un œdème pulmonaire pendant la détermination de la dose.

### **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des différences existent dans les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi de la rubrique 4.4 et dans les détails donnés concernant ces mises en garde et précautions. Les différences identifiées concernaient: les événements survenant pendant la perfusion, l'ischémie chez les patients présentant une angine de poitrine sévère.

Le CHMP a accepté le réarrangement de cette rubrique et l'ajout de la mise en garde relative aux patients atteints de maladie coronarienne artérielle. Il a également été insisté dans cette rubrique sur l'intensification des effets hypotenseurs de l'époprosténol par le tampon acétate utilisé pendant la dialyse rénale.

## **Autre rubriques du RCP**

### **Rubrique 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

Le CHMP a convenu que la quantité de données provenant de l'utilisation de l'époprosténol chez les femmes enceintes est limitée (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Cela a été répété dans la rubrique du RCP. Le CHMP a aussi accepté qu'étant donné l'absence d'alternatives thérapeutiques, l'époprosténol peut être utilisé chez les femmes qui choisissent de poursuivre leur grossesse, malgré le risque connu d'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse. Enfin, comme il n'existe pas de données sur les effets de l'époprosténol sur la fécondité chez l'être humain, cette information a été introduite dans le RCP, ainsi que celle relative aux études de reproduction menées chez les animaux, qui n'ont montré aucun effet sur la fécondité.

### **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

La proposition de modifications pour la rubrique 4.8 était principalement fondée sur le profil de sécurité principal (*CSP, Core Safety Profile*) accepté en 2009 au cours de la procédure (IE/H/PSUR/0018/001) de partage des tâches relatives aux rapports périodiques de sécurité (PSUR).

Ces informations figuraient déjà dans les RCP de la plupart des États membres et étaient en général acceptables. Le CHMP a demandé des modifications rédactionnelles et des clarifications pour le tableau des réactions indésirables.

L'effet du surdosage sur la pression artérielle a été ajouté dans cette rubrique.

### **Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Le CHMP a convenu que, compte tenu des dernières lignes directrices relatives au RCP, il était nécessaire d'ajouter dans cette rubrique les informations connues depuis longtemps, issues des études cliniques justifiant les indications.

Il a été demandé au TAMM d'évaluer toutes les autres rubriques des RCP approuvés au niveau national et de proposer des modifications appropriées du texte, en cas de divergences. De plus, des erreurs typographiques mineures ont été corrigées. Toutes ces modifications ont été acceptées par le CHMP.

### **Étiquetage**

L'étiquetage a été actualisé en fonction de la dernière version du document modèle (*template v8*) du groupe de travail Révision de la qualité des documents.

### **Notice**

Suite à toutes les modifications apportées au RCP, plusieurs points correspondants ont été changés également dans la notice. Après l'application des corrections, il a été procédé à un test de lisibilité, qui a été soumis et évalué au cours de la procédure de saisine. La formulation finale de la notice a été adoptée par le CHMP.

### **Module 3 – Qualité**

Le TAMM a soumis une proposition d'harmonisation du Module qualité. Des informations relatives au développement, à la fabrication et au contrôle de la poudre et du solvant pour la solution pour perfusion ont été présentées d'une manière satisfaisante. Les résultats des tests effectués indiquent une cohérence et une uniformité satisfaisantes des caractéristiques de qualité importantes, qui permettent à leur tour de conclure que les produits devraient présenter des performances satisfaisantes et uniformes en clinique. Sur la base de l'examen des données, le CHMP a adopté un Module 3 harmonisé.

En conclusion, se fondant sur l'évaluation de la proposition et des réponses du TAMM et suite aux discussions qu'il a menées, le CHMP a adopté les informations harmonisées sur le produit pour Flolan et noms associés. En particulier, les indications et les recommandations de posologie qui y sont associées, les mises en garde et les informations relatives à la fécondité, à la grossesse et à l'allaitement ont été

harmonisées. Un Module 3 harmonisé a également été adopté. Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Flolan et noms associés est favorable et que les documents harmonisés d'informations sur le produit peuvent être approuvés.

#### **Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la Directive 2001/83/CE;
- le comité a considéré les divergences identifiées pour Flolan et noms associés concernant les indications thérapeutiques, la posologie, les contre-indications et les mises en garde;
- le comité a passé en revue les données présentées par le TAMM, issues des études cliniques existantes, des données de pharmacovigilance et de la littérature publiée, justifiant l'harmonisation proposée des informations sur le produit;
- le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposée par les titulaires des AMM,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Flolan et noms associés (voir Annexe I).