

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska vázaného na podmínky pro rozhodnutí o registraci a změny v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Mifepristone Linepharma a souvisejících názvů (viz příloha I)

Indikací přípravku Mifepristone Linepharma schválenou prvotním postupem vzájemného uznávání je *"lékařské ukončení postupujícího nitroděložního těhotenství v sekvenční kombinaci s analogem prostaglandinů do 63 dnů amenorey"*. Schválené dávkování je 200 mg mifepristonu v jedné perorální dávce, po které po 36 až 48 hodinách následuje vaginální podání 1 mg prostaglandinového analogu gemeprostu.

Žádost pro přípravek Mifepristone Linepharma tablety 200 mg je hybridní žádost předložená dle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES s přípravkem Mifegyne tablety 200 mg jako s referenčním přípravkem. Dávkování přípravku Mifepristone Linepharma není stejné jako u referenčního přípravku Mifegyne. Oproti přípravku Mifegyne, který se má podávat buď ve vysoké dávce 600 mg, nebo v nižší dávce 200 mg, je u přípravku Mifepristone Linepharma schválena pouze nižší dávka 200 mg. Přípravek je v současnosti schválen ve Švédsku, Dánsku, Finsku, na Islandu a v Norsku.

V současném souhrnu údajů o přípravku pro referenční lék mifepriston se doporučuje pro ukončení těhotenství do 49 dnů amenorey podávat mifepriston v dávce 600 mg, po které po 36 až 48 hodinách následuje perorální podání 400 µg misoprostolu nebo vaginální podání 1 mg gemeprostu. Jako alternativa bylo schváleno také jednorázové podání 200 mg mifepristonu pod podmínkou, že 36 až 48 hodin po podání této dávky následuje vaginální podání 1 mg prostaglandinového analogu gemeprostu. Důvodem pro tuto alternativu byla skutečnost, že kombinace 200 mg mifepristonu s perorálním misoprostolem byla spojena s potenciálně vyšším rizikem pokračování těhotenství, zatímco u vaginálního podání 1 mg gemeprostu bylo v mnoha studiích prokázáno silné prostaglandinové působení, také v kombinaci s nižší dávkou mifepristonu.

V souvislosti s opakovaným použitím vyjádřila Francie obavy z možného závažného rizika pro veřejné zdraví, jelikož u C_{max} nebyla prokázána bioekvivalence s referenčním přípravkem. Během následného přezkoumání koordinační skupinou pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky (CMDh)) nebylo dosaženo shody, a proto byla záležitost podle čl. 29 odst. 4 postoupena výboru CHMP.

Klinická dokumentace předložená držitelem rozhodnutí o registraci na podporu jeho žádosti dle čl. 10 odst. 3 obsahuje klinické údaje a podpůrné farmakokinetické údaje ve formě dvou studií bioekvivalence.

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl údaje o klinické účinnosti a bezpečnosti ze dvou studií provedených s přípravkem Mifepristone Linepharma v Mexiku a v Austrálii. Klinické studie byly provedeny ve spolupráci se dvěma organizacemi, které podávaly léčivý přípravek velkému počtu žen.

- Organizace Gynuity Health Projects provedla v Mexiku u 1 000 žen studii odpovídající zásadám správné klinické praxe (jednalo se o otevřenou nekomparativní prospektivní multicentrickou studii s 200 mg mifepristonu následovanými po 24-48 hodinách buktálně podávaným misoprostolem v dávce 800 µg pro ukončení těhotenství do 63 dnů). Držitel rozhodnutí o registraci předložil výtah a shrnutí této studie. Míra úspěšnosti byla 97,3 %, což je srovnatelné se studiemi uváděnými v publikované literatuře. Se zkoumaným režimem nebyly spojeny žádné neočekávané závažné události.

- Druhá organizace – Marie Stopes International Australia – spustila v Austrálii před zavedením přípravku školicí program v rámci programu úřadu Therapeutic Goods Administration (TGA) pro registrované předepisující lékaře. Držitel rozhodnutí o registraci předložil předběžnou publikaci zahrnující 1 343 žen. Tento program pokračuje a v období od 1. září 2009 do 30. června 2011 byl

přípravek podán celkem 12 830 žen. Ženy, jejichž délka těhotenství nepřekračovala 63 dnů amenorey, mohly být léčeny 200 mg přípravku Mifepristone Linepharma podávaného perorálně a poté 800 µg misoprostolu. V celé populaci byla míra úspěšnosti (kompletní ukončení těhotenství bez nutnosti dalšího chirurgického zákroku) 96,7%. U uvedených 12 830 žen, které se podrobily této léčbě v rámci uvedeného programu, byla účinnost i bezpečnost metody taková, jak se podle klinických studií uváděných v literatuře očekávalo. Výsledky těchto studií vykazují velmi vysokou míru úspěšnosti bez neočekávaných nežádoucích příhod. Skutečnost, že jako následný lék byl použit bukálně podávaný misoprostol, a nikoli vaginálně podávaný gemeprost (jak je navrhováno v současné žádosti), by nanejvýš snižovala úspěšnost, a výbor CHMP ji proto vnímá jako ujišťující fakt.

Držitel rozhodnutí o registraci navíc předložil podpůrné farmakokinetické údaje ve formě dvou studií bioekvivalence. Tyto dvě studie bioekvivalence byly provedeny v porovnání s přípravky Mifegyne (schváleným v EHP) a Mifeprex (schváleným v USA).

Bioekvivalence s referenčním přípravkem (Mifegyne) byla prokázána u AUC, zatímco hodnota C_{max} byla mírně nad obvykle přijatelným rozmezím 80–125 % (poměr C_{max} (90% interval spolehlivosti) byl 114,4 (103,33–126,66)). Na základě výsledků obou klinických studií a vzhledem k tomu, že přípravek Mifepristone Linepharma se podává pouze jednorázově v jedné dávce, byl výbor CHMP toho názoru, že vyšší hodnota C_{max} nemá na bezpečnosti či účinnosti přípravku Mifepristone Linepharma vliv.

Výbor CHMP vzal navíc v úvahu, že studie přípravku Mifeprex prokazuje bioekvivalenci jak u AUC, tak u C_{max}.

Na základě výše uvedených zkušeností a s ohledem na mírně zvýšenou hodnotu C_{max} je výbor CHMP toho názoru, že by přípravek Mifepristone Linepharma neměl být podáván v dávce vyšší než 200 mg a tato skutečnost by měla být jasně uvedena v informacích o přípravku a dále že by měla být provedena prospektivní observační studie s cílem zhodnotit doporučení pro předepisování přípravku Mifepristone Linepharma k předčasnému ukončení těhotenství.

Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil se změnami bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku a bodu 3 příbalové informace ve znění navrhovaném výborem CHMP.

Jak navrhoval držitel rozhodnutí o registraci v době postupu přezkoumání skupinou CMD(h), byl protokol prospektivní observační studie zaměřené na hodnocení doporučení pro předepisování přípravku Mifepristone Linepharma k předčasnému ukončení těhotenství přezkoumán výborem CHMP v rámci postupu přezkoumání. Tento protokol byl navržen s cílem získat další údaje dokládající bezpečnost a účinnost přípravku. Výbor CHMP nicméně vyjádřil určité přetrvávající obavy s ohledem na požadovaný výzkum možného rizika použití mifepristonu mimo schválené indikace, a to buď užití vyšší dávky, nebo použití přípravku v kombinaci s jiným analogem prostaglandinů nežli vaginálně podávaným gemeprostem. Výbor CHMP vznesl také některé další konkrétní metodické připomínky, například k reprezentativnosti předepisujících lékařů, velikosti vzorku a kritériím pro zařazení do studie. Výbor CHMP je tedy toho názoru, že podmínkou pro udělení rozhodnutí o registraci je skutečnost, že revidovaný protokol by měl být před zahájením klinické studie předložen příslušným vnitrostátním orgánům ke konečnému odsouhlasení.

Závěr

Přípravek Mifepristone Linepharma je předkládán jako hybridní žádost. Dávkování je jiné než u referenčního přípravku Mifegyne. Oproti přípravku Mifegyne, který se může podávat buď ve vysoké dávce 600 mg, nebo v nižší dávce 200 mg, byla pro přípravek Mifepristone Linepharma schválena v rámci první vlny postupu vzájemného uznávání pouze nižší dávka 200 mg a tato dávka je také navrhována v současném opakovaném postupu vzájemného uznávání.

Vzhledem k tomu, že přípravek Mifepristone Linepharma se podává pouze jednorázově v jedné dávce 200 mg, je výbor CHMP toho názoru, že předložené klinické údaje podporují závěr, že mírně vyšší hodnota C_{max} nemá na účinnost a bezpečnost přípravku Mifepristone Linepharma vliv.

Výbor CHMP nicméně soudí, že v dávce vyšší než 200 mg by se přípravek Mifepristone Linepharma podávat neměl a že by tato skutečnost měla být jasně uvedena v informacích o přípravku. Podmínkou pro udělení rozhodnutí o registraci je provedení prospektivní observační studie s cílem zhodnotit doporučení pro předepisování přípravku Mifepristone Linepharma k předčasnému ukončení těhotenství. Výbor CHMP je toho názoru, že před zahájením klinické studie by držitel rozhodnutí o registraci měl revidovaný protokol předložit příslušným vnitrostátním orgánům ke konečnému odsouhlasení.

Na základě výše uvedených skutečností považuje výbor CHMP celkový profil účinnosti a bezpečnosti přípravku Mifepristone Linepharma za dostatečně prokázaný předloženými studiemi, a proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik je u přípravku Mifepristone Linepharma v požadované indikaci *"lékařské ukončení postupujícího nitroděložního těhotenství v sekvenční kombinaci s analogem prostaglandinů do 63 dní amenorey"* příznivý.

Zdůvodnění kladného stanoviska vázaného na splnění podmínky rozhodnutí o registraci a změny v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci

Vzhledem k tomu že:

- výbor zvážil oznámení o přezkumu zahájeném Francií podle čl. 29 odst. 4 směrnice Rady 2001/83/ES,
- výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na možné závažné riziko pro veřejné zdraví, zejména pokud jde o účinnost a bezpečnost při podávání přípravku Mifepristone Linepharma v dávce 200 mg,
- výbor usoudil, že celková bezpečnost a účinnost byla předloženými studiemi prokázána,
- výbor CHMP zastává názor, že by neměla být podávána dávka vyšší než 200 mg a že by tato skutečnost měla být jasně uvedena v informacích o přípravku a dále že podmínkou pro udělení rozhodnutí o registraci je provedení prospektivní observační studie s cílem zhodnotit doporučení pro předepisování přípravku Mifepristone Linepharma k předčasnému ukončení těhotenství,
- výbor proto dospěl k závěru, že celkový poměr přínosů a rizik přípravku Mifepristone Linepharma v požadovaných indikacích je příznivý,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci podléhající splnění doporučené podmínky, pokud jde o bezpečnost a účinnost léčivého přípravku, uvedené v příloze IV. V příloze III jsou uvedena změněná znění bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace pro přípravek Mifepristone Linepharma a související názvy (viz příloha I).