

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for positiv udtalelse underlagt betingelse for markedsføringstilladelsen og ændring af produktresumé og indlægsseddel fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Mifepristone Linepharma og relaterede navne (se bilag I)

Indikationen for Mifepristone Linepharma, der er blevet godkendt gennem den første gensidige anerkendelsesprocedure, er: "*medicinsk afbrydelse af intrauterin graviditet under udvikling, i sekventiel anvendelse med en prostaglandinanalogue, op til 63 dage med amenorré*". Den godkendte dosering er 200 mg mifepriston som en enkelt oral dosis efterfulgt 36 til 48 timer senere af administration af prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt.

Ansøgningen for 200 mg tabletter Mifepristone Linepharma er en hybridansøgning indgivet i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF med Mifegyne 200 mg tabletter som referencelægemiddel. Doseringen af Mifepristone Linepharma er ikke den samme som for referencelægemidlet Mifegyne. I forhold til Mifegyne, der kan administreres ved en høj dosis på 600 mg eller en lavere dosis på 200 mg, er det kun den lavere dosis på 200 mg, der er godkendt for Mifepristone Linepharma. Lægemidlet er i øjeblikket godkendt i Sverige, Danmark, Finland, Island og Norge.

I det nuværende produktresumé for mifepriston-referencelægemidlet anbefales en dosis på 600 mg mifepriston efterfulgt 36 til 48 timer senere af misoprostol 400 µg oralt eller gemeprost 1 mg vaginalt til afbrydelse af graviditet, op til 49 dage med amenorré. Alternativt kan 200 mg mifepriston også bruges som en enkelt oral dosis, hvis denne dosis efterfølges 36 til 48 timer senere af administration af prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt. Baggrunden for dette alternativ var, at 200 mg mifepriston i kombination med oralt misoprostol indebærer en højere risiko for fortsættelse af graviditet, hvorimod en lang række undersøgelser havde vist, at 1 mg gemeprost per vaginum havde en stærk prostaglandinindvirkning, også i kombination med en lavere dosis mifepriston.

Under proceduren for gentagen anvendelse gjorde Frankrig indsigelse og påpegede, at der var en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, da bioækvivalensen med referencelægemidlet ikke var blevet påvist for C_{max}. Under den efterfølgende procedure for indbringelse af sager for CMDh nåede parterne ikke til enighed, og CMDh henviste sagen til CHMP gennem indsigelsesproceduren i henhold til artikel 29, stk. 4.

Den kliniske dokumentation fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen til støtte for denne ansøgning i henhold til artikel 10, stk. 3, omfatter kliniske data og understøttende farmakokinetiske data i form af to bioækvivalensundersøgelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt kliniske data om virkning og sikkerhed på baggrund af to undersøgelser, der begge blev udført med Mifepristone Linepharma i henholdsvis Mexico og Australien. De kliniske undersøgelser er blevet udført i samarbejde med to organisationer, der har administreret lægemidlet til et stort antal kvinder.

- Organisationen Gynuity Health Projects udførte en undersøgelse om gennemførelse af god klinisk praksis i Mexico, der omfattede 1 000 kvinder (åben, ikke-komparativ, prospektiv multi-site-undersøgelse af administrationen af en dosis på 200 mg mifepriston efterfulgt 24 til 48 timer senere af 800 mcg oralt misoprostol til afbrydelse af graviditet, op til 63 dage). Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte synopsen og et sammendrag af denne undersøgelse. Succesraten er på 97,5 %, hvilket er sammenligneligt med undersøgelser angivet i litteraturen. Der blev ikke konstateret alvorlige uventede bivirkninger af den pågældende behandling.

- Den anden organisation (Marie Stopes International Australia) har oprettet et uddannelsesprogram i Australien forud for lanceringen inden for rammerne af Therapeutic Goods Administration (TGA) Authorised Prescriber Program. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt en indledende

undersøgelse vedrørende 1 343 kvinder. Det er et løbende program, og i perioden fra den 1. september 2009 til den 30. juni 2011 blev i alt 12 830 kvinder behandlet. Kvinderne havde ret til at blive behandlet med 200 mg Mifepristone Linepharma oralt efterfulgt af 800 µg misoprostol ved graviditet på 63 dages amenorré eller derunder. I hele populationen var succesraten (fuldstændig afbrydelse, intet behov for yderligere kirurgiske indgreb) 96,7 %. For de 12 830 kvinder, der modtog denne behandling gennem programmet, var metodens virkning og sikkerhed som forventet i forhold til kliniske undersøgelser angivet i litteraturen. Resultaterne af disse undersøgelser viser en meget høj succesrate og ingen uventede bivirkninger. Det forhold, at oralt misoprostol og ikke vaginal gemeprost (som foreslået i den nuværende ansøgning) blev anvendt som opfølgende behandling, ville tværtimod sænke succesraten, hvilket således er betryggende for CHMP.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde desuden understøttende farmakokinetiske data i form af to bioækvivalensundersøgelser. De to bioækvivalensundersøgelser blev udført med Mifegyne (godkendt i EØS) og Mifeprex (godkendt i USA).

Bioækvivalens med referencelægemidlet (Mifegyne) blev godtgjort for AUC, hvorimod C_{max} lå lidt uden for det almindelige acceptinterval på 80-125 % (C_{max} (90 % CI) lå på 114,4 (103,33-126,66)). Baseret på resultaterne af de to kliniske undersøgelser og under hensyntagen til, at Mifepristone Linepharma kun administreres en gang og som en enkelt dosis, var CHMP af den opfattelse, at den højere C_{max} ikke ville indvirke på sikkerheden og virkningen af Mifepristone Linepharma.

CHMP bemærkede desuden, at undersøgelsen med Mifeprex påviser bioækvivalensen for både AUC og C_{max}.

I lyset af ovenstående og den lidt højere C_{max} er CHMP af den opfattelse, at den maksimale dosis skal være 200 mg Mifepristone Linepharma, og at dette skal angives klart i produktoplysningerne, og at der skal udføres et prospektivt observationsstudie for at evaluere ordinationsanbefalingerne for Mifepristone Linepharma til afbrydelse af tidlig graviditet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var enig i ændringerne af punkt 4.2 i produktresuméet og punkt 3 i indlægssedlen som foreslået af CHMP.

På tidspunktet for indbringelsesproceduren for CMDh gennemgik CHMP som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen under indbringelsesproceduren protokollen for det prospektive observationsstudie for at evaluere ordinationsanbefalingerne for Mifepristone Linepharma til afbrydelse af tidlig graviditet. Formålet med denne protokol er at skabe yderligere sikkerhed for lægemidlets sikkerhed og virkning. CHMP havde imidlertid stadig visse betænkeligheder vedrørende de krævede undersøgelser af den potentielle risiko for anden anvendelse af mifepriston end den foreskrevne, enten anvendelse af en højere dosis eller en kombination med en anden prostaglandinanalogue end gemeprost vaginalt. CHMP fremsatte desuden en række andre specifikke bemærkninger vedrørende metoden, bl.a. vedrørende de ordinerende lægers repræsentativitet, populationsstørrelsen og inklusionskriterier. CHMP er således af den opfattelse, at der skal indsendes en revideret protokol til de nationale kompetente myndigheder til endelig godkendelse inden indledningen af den kliniske undersøgelse som en betingelse for markedsføringstilladelsen.

Konklusion

Ansøgningen for Mifepristone Linepharma er en hybridansøgning. Doseringen er ikke den samme som for referencelægemidlet Mifegyne. I forhold til Mifegyne, der kan administreres ved en høj dosis på 600 mg eller en lavere dosis på 200 mg, er det kun den lavere dosis på 200 mg, der blev godkendt for Mifepristone Linepharma i forbindelse med den første bølge af godkendelser under den gensidige anerkendelsesprocedure, hvilket også er indstillingen under den nuværende gensidige anerkendelsesprocedure for gentagen anvendelse.

Da Mifepristone Linepharma kun administreres en gang og som en enkelt dosis på 200 mg, er det CHMP's opfattelse, at de foreliggende kliniske data understøtter, at den lidt højere C_{max} ikke vil indvirke på sikkerheden og virkningen af Mifepristone Linepharma.

CHMP er imidlertid af den opfattelse, at den maksimale dosis skal være 200 mg Mifepristone Linepharma, og at dette skal angives klart i produktoplysningerne. Der skal udføres et prospektivt observationsstudie for at evaluere ordinationsanbefalingerne for Mifepristone Linepharma til afbrydelse af tidlig graviditet som en betingelse for markedsføringstilladelsen. CHMP er af den opfattelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende en revideret protokol til de nationale kompetente myndigheder til endelig godkendelse inden indledningen af den kliniske undersøgelse.

I lyset af ovenstående mener CHMP, at Mifepristone Linepharmas overordnede virkning og sikkerhedsprofil er blevet tilstrækkelig påvist i de fremlagte undersøgelser og har derfor konkluderet, at benefit/risk-forholdet for Mifepristone Linepharma til den anvendte indikation "*medicinsk afbrydelse af intrauterin graviditet under udvikling, i sekventiel anvendelse med en prostaglandinanalogue, op til 63 dage med amenorré*" er gunstigt.

Begrundelser for positiv udtalelse underlagt betingelse for markedsføringstilladelsen og ændring af produktresumé og indlægsseddel

Følgende noteres:

- Udvalget har behandlet meddelelsen om indbringelsen fra Frankrig i henhold til artikel 29, stk. 4, i Rådets direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget har gennemgået alle tilgængelige data indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen med henblik på at vurdere den potentielle alvorlige risiko for folkesundheden, navnlig virkningen af og sikkerheden ved en dosering på 200 mg Mifepristone Linepharma.
- Udvalget mente, at de forelagte undersøgelser har påvist den overordnede virkning og sikkerhed.
- CHMP er af den opfattelse, at den maksimale dosis skal være 200 mg, og at dette skal angives klart i produktoplysningerne. Der skal desuden udføres et prospektivt observationsstudie for at evaluere ordinationsanbefalingerne for Mifepristone Linepharma til afbrydelse af tidlig graviditet.
- CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for Mifepristone Linepharma til de anvendte indikationer er gunstigt.

CHMP har derfor anbefalet, at der udstedes en markedsføringstilladelse, såfremt den anbefalede betingelse for sikker og virkningsfuld brug af lægemidlet i bilag IV opfyldes, for hvilke ændringerne i de relevante punkter i produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III for Mifepristone Linepharma og relaterede navne (se bilag I).