

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für das befürwortende Gutachten für die Genehmigung für das Inverkehrbringen mit einer Auflage und die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Mifepriston Linepharma und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Die über das erste Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassene Indikation für Mifepriston Linepharma ist „*medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft in sequenzieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen bis zum 63. Tag der Amenorrhoe*“. Die zugelassene Dosierung ist 200 mg Mifepriston als oral eingenommene Einzeldosis, 36-48 Stunden später gefolgt von der Verabreichung des Prostaglandin-Analogons Gemeprost 1 mg per vaginam.

Bei dem Antrag für Mifepriston Linepharma 200 mg Tabletten handelt es sich um einen Hybridantrag, der gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG gestellt wurde. Das Referenzarzneimittel war Mifegyne 200 mg Tabletten. Die Dosierung für Mifepriston Linepharma ist nicht identisch mit der für das Referenzarzneimittel Mifegyne. Im Vergleich zu Mifegyne, das entweder in einer hohen Dosis von 600 mg oder in einer niedrigeren Dosis von 200 mg verabreicht werden kann, ist für Mifepriston Linepharma nur die niedrigere Dosis von 200 mg zugelassen. Das Arzneimittel ist gegenwärtig in Schweden, Dänemark, Finnland, Island und Norwegen zugelassen.

In der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Referenzarzneimittels Mifepriston wird Mifepriston in einer Dosis von 600 mg, 36 bis 48 Stunden später gefolgt von der oralen Einnahme von 400 µg Misoprostol oder der vaginalen Verabreichung von Gemeprost 1 mg zur Beendigung einer Schwangerschaft bis zum 49. Tag der Amenorrhoe empfohlen. Alternativ wurden auch 200 mg Mifepriston zur Anwendung als Einzeldosis zugelassen, unter der Voraussetzung, dass auf diese Dosis 36 bis 48 Stunden später die vaginale Verabreichung des Prostaglandin-Analogons Gemeprost 1 mg erfolgt. Der Grund für diese Alternative war die Tatsache, dass die Kombination von 200 mg Mifepriston mit oral eingenommenem Misoprostol mit einem möglicherweise höheren Risiko für ein Fortbestehen der Schwangerschaft assoziiert wurde, während in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde, dass 1 mg vaginal verabreichtes Gemeprost auch in Kombination mit einer niedrigeren Dosis von Mifepriston eine starke Prostaglandin-Wirkung bietet.

Im Rahmen des wiederholt in Anspruch genommenen Verfahrens äußerte Frankreich Bedenken hinsichtlich eines potenziellen ernsthaften Risikos für die öffentliche Gesundheit, da die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel nicht für C_{max} nachgewiesen wurde. Da im Rahmen des anschließenden Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel kein Übereinkommen erzielt wurde, leitete die Koordinierungsgruppe die Angelegenheit über ein Befassungsverfahren nach Artikel 29 Absatz 4 an den CHMP weiter.

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Stützung dieses Antrags nach Artikel 10 Absatz 3 vorgelegte klinische Dokumentation umfasst klinische Daten und unterstützende pharmakokinetische Daten in Form von zwei Bioäquivalenzstudien.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus zwei Studien vor, die beide mit Mifepriston Linepharma in Mexiko bzw. in Australien durchgeführt wurden. Die klinischen Prüfungen wurden in Zusammenarbeit mit zwei Organisationen durchgeführt, die das Arzneimittel an eine große Anzahl von Frauen verabreichten.

- Die Organisation Gynuity Health Projects führte in Mexiko eine mit der guten klinischen Praxis konforme Studie an 1 000 Frauen durch (eine offene, nicht vergleichende, prospektive Studie an mehreren Standorten zur Anwendung von Mifepriston 200 mg, 24 bis 48 Stunden später gefolgt von

bukkal verabreichtem Misoprostol 800 Mikrogramm zur Beendigung einer Schwangerschaft bis zum 63. Tag). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte die Synopsis und Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie vor. Die Erfolgsrate lag bei 97,3 % und ist mit der aus Studien vergleichbar, die in der veröffentlichten Literatur berichtet werden. Das untersuchte Regime stand mit keinen schwerwiegenden unerwarteten Ereignissen im Zusammenhang.

- Die zweite Organisation (Marie Stopes International Australia) stellte im Rahmen des Programms für verschreibungsberechtigte Ärzte (Authorised Prescriber Program) der australischen Arzneimittelbehörde (Therapeutic Goods Administration, TGA) ein Schulungsprogramm vor Einführung des Arzneimittels in Australien auf. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine vorläufige Veröffentlichung zu 1 343 Frauen vor. Dieses Programm ist noch im Gange, und vom 1. September 2009 bis zum 30. Juni 2011 wurden insgesamt 12 830 Frauen exponiert. Die Frauen hatten bei einer Schwangerschaft bis zum 63. Tag der Amenorrhoe das Recht, sich mit der oralen Einnahme von 200 mg Mifepriston Linepharma, gefolgt von 800 µg Misoprostol behandeln zu lassen. In der gesamten Patientengruppe betrug die Wirksamkeitsrate (vollständige Beendigung, ohne zusätzlich erforderliches operatives Verfahren) 96,7 %. Bei den 12 830 Frauen, die diese Behandlung im Rahmen des Programms erhielten, entsprachen die Wirksamkeit und die Sicherheit der Methode den Erwartungen aus den in der Literatur berichteten klinischen Studien. Die Ergebnisse dieser Prüfungen zeigen eine sehr hohe Erfolgsrate und keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse. Wenn überhaupt, dann würde der Umstand, dass bukkal verabreichtes Misoprostol und nicht vaginal verabreichtes Gemeprost (wie im gegenwärtigen Antrag vorgeschlagen) als Anschlussbehandlung angewendet wurde, die Erfolgsraten senken und dies ist für den CHMP beruhigend.

Darüber hinaus legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützende pharmakokinetische Daten in Form von zwei Bioäquivalenzstudien vor. Die beiden Bioäquivalenzstudien wurden im Vergleich zu Mifegyne (im EWR zugelassen) und Mifeprex (in den USA zugelassen) durchgeführt.

Eine Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel (Mifegyne) wurde für AUC nachgewiesen, wobei C_{max} leicht über dem üblichen Akzeptanzbereich von 80-125 % lag (die C_{max}-Rate [90%-KI] betrug 114,4 [103,33-126,66]). Auf der Grundlage der Ergebnisse der 2 klinischen Studien und da Mifepriston Linepharma nur einmal und als Einzeldosis verabreicht wird, war der CHMP der Ansicht, dass die höhere C_{max} keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Mifepriston Linepharma haben würde.

Darüber hinaus nahm der CHMP zur Kenntnis, dass die mit Mifeprex durchgeführte Studie eine Bioäquivalenz sowohl für AUC als auch für C_{max} zeigt.

Deshalb und angesichts der leicht erhöhten C_{max} ist der CHMP der Auffassung, dass eine Dosis von mehr als 200 mg Mifepriston Linepharma nicht verabreicht werden sollte und dies eindeutig in den Produktinformationen erwähnt werden sollte. Er empfahl zudem die Durchführung einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Evaluierung der Verschreibungsempfehlungen zu Mifepriston Linepharma für einen frühen Schwangerschaftsabbruch.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war mit den vom CHMP vorgeschlagenen Änderungen in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in Abschnitt 3 der Packungsbeilage einverstanden.

Wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zum Zeitpunkt des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel vorgeschlagen, wurde das Protokoll für die prospektive Beobachtungsstudie zur Evaluierung der Verschreibungsempfehlungen zu Mifepriston Linepharma für einen frühen Schwangerschaftsabbruch vom CHMP während des Befassungsverfahrens geprüft. Dieses

Protokoll wurde entworfen, um mehr Gewissheit über die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu erlangen. Allerdings brachte der CHMP einige noch bestehende Bedenken im Hinblick auf die erforderlichen Untersuchungen zu dem potenziellen Risiko einer zulassungsüberschreitenden Anwendung vor, bei der entweder eine höhere Dosis oder eine Kombination mit einem anderen Prostaglandin-Analogen als Gemeprostat per vaginam eingesetzt wird. Darüber hinaus brachte der CHMP auch einige andere spezifische methodologische Anmerkungen vor, die sich unter anderem auf die Repräsentativität der verschreibenden Ärzte, die Probengröße und die Einschlusskriterien bezogen. Daher ist der CHMP der Auffassung, dass als Auflage für die Genehmigung für das Inverkehrbringen den zuständigen nationalen Behörden ein überarbeitetes Protokoll zur endgültigen Zustimmung vor Einleitung der klinischen Prüfung vorgelegt werden sollte.

Schlussfolgerung

Mifepriston Linepharma wird als Hybridantrag eingereicht. Die Dosierung unterscheidet sich von der des Referenzarzneimittels Mifegyne. Im Vergleich zu Mifegyne, das entweder in einer hohen Dosis von 600 mg oder in einer niedrigeren Dosis von 200 mg verabreicht werden kann, wurde für Mifepriston Linepharma nur die niedrigere Dosis von 200 mg im Rahmen der ersten Runde des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugelassen und auch in dem gegenwärtigen wiederholten Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung vorgeschlagen.

Da Mifepriston Linepharma nur einmal und als Einzeldosis von 200 mg verabreicht wird, ist der CHMP der Auffassung, dass die vorgelegten klinischen Daten untermauern, dass die leicht höhere C_{max} keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Mifepriston Linepharma haben wird.

Der CHMP ist allerdings der Ansicht, dass eine Dosis von mehr als 200 mg Mifepriston Linepharma nicht verabreicht und dies eindeutig in den Produktinformationen angeführt werden sollte. Als Auflage für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine prospektive Beobachtungsstudie zur Evaluierung der Verschreibungsempfehlungen zu Mifepriston Linepharma für einen frühen Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden. Der CHMP ist der Ansicht, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den zuständigen nationalen Behörden zur endgültigen Zustimmung vor Einleitung der klinischen Prüfung ein überarbeitetes Protokoll vorlegen sollte.

Auf der Grundlage des oben Angeführten ist der CHMP der Ansicht, dass das gesamte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Mifepriston Linepharma anhand der vorgelegten Untersuchungen ausreichend belegt wurde und gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mifepriston Linepharma in der beantragten Indikation *„medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft in sequenzieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen bis zum 63. Tag der Amenorrhoe“* günstig ist.

Begründung für das befürwortende Gutachten für die Genehmigung für das Inverkehrbringen mit einer Auflage und die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss prüfte die Bekanntgabe des Verfahrens, das von Frankreich gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG des Rates eingeleitet wurde;

- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten, die vom Antragsteller vorgelegt wurden, um dem potenziellen ernststen Risiko für die öffentliche Gesundheit, insbesondere der Wirksamkeit und der Sicherheit bezüglich des 200 mg-Dosisregimes von Mifepriston Linepharma Rechnung zu tragen;
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt ausreichend durch die vorgelegten Studien belegt wurden;
- Der CHMP ist der Ansicht, dass eine Dosis von mehr als 200 mg nicht verabreicht und dies eindeutig in den Produktinformationen angeführt werden sollte. Darüber hinaus sollte eine prospektive Beobachtungsstudie zur Evaluierung der Verschreibungsempfehlungen zu Mifepriston für einen frühen Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden;
- Daher gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mifepriston Linepharma in den beantragten Indikationen günstig ist –

empfahl der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter einer empfohlenen Auflage bezüglich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, wie in Anhang IV angeführt. Die geänderten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind in Anhang III für Mifepriston Linepharma und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) angeführt.