

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την υπό όρους έκδοση θετικής γνώμης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης, που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Mifepristone Linepharma και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

Η εγκεκριμένη ένδειξη για το Mifepristone Linepharma στο πλαίσιο της αρχικής διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης είναι: «*θεραπευτική διακοπή ενδομητρίως εξελισσόμενης κύησης με διαδοχική χρήση σε συνδυασμό με ανάλογο προσταγλανδίνης σε περιπτώσεις αμηνόρροιας διάρκειας έως και 63 ημερών*». Η εγκεκριμένη δοσολογία είναι 200 mg μifeπριστόνης χορηγούμενα σε μία εφάπαξ δόση από το στόμα, ακολουθούμενη κατόπιν 36 έως 48 ωρών από ενδοκοιλιακή χορήγηση του αναλόγου προσταγλανδίνης γεμεπρόστη 1 mg.

Η αίτηση για το Mifepristone Linepharma 200 mg δισκία είναι υβριδική αίτηση η οποία υποβλήθηκε δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK, με προϊόν αναφοράς το Mifegyne 200 mg δισκία. Η δοσολογία του Mifepristone Linepharma δεν είναι ίδια με τη δοσολογία του προϊόντος αναφοράς Mifegyne. Το Mifegyne μπορεί να χορηγείται είτε σε υψηλή δόση των 600 mg είτε σε χαμηλή δόση των 200 mg, ενώ για το Mifepristone Linepharma έχει εγκριθεί μόνο η χαμηλή δόση των 200 mg. Το προϊόν είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο στη Σουηδία, στη Δανία, στη Φιλανδία, στην Ισλανδία και στη Νορβηγία.

Στην ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για το προϊόν αναφοράς συνιστάται η χορήγηση μifeπριστόνης σε δόση 600 mg, ακολουθούμενη κατόπιν 36 έως 48 ωρών από χορήγηση 400 μg μισοπροστόλης διά του στόματος ή 1 mg γεμεπρόστης μέσω του κόλπου, για τη διακοπή της κύησης σε περιπτώσεις αμηνόρροιας διάρκειας έως και 49 ημερών. Εναλλακτικά, εγκρίθηκε η χορήγηση 200 mg μifeπριστόνης σε μία δόση, υπό την προϋπόθεση ότι κατόπιν 36 έως 48 ωρών ακολουθεί η χορήγηση του αναλόγου προσταγλανδίνης γεμεπρόστη 1 mg μέσω του κόλπου. Η έγκριση εναλλακτικής δόσης υπαγορεύτηκε από το γεγονός ότι ο συνδυασμός των 200 mg μifeπριστόνης με μισοπροστόλη χορηγούμενη διά του στόματος συσχετίστηκε με δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο συνέχισης της κύησης, ενώ, απεναντίας, σε πολλές μελέτες αποδείχτηκε ότι η χορήγηση 1 mg γεμεπρόστης μέσω του κόλπου συνεπάγεται ισχυρή δράση της προσταγλανδίνης ακόμη και σε συνδυασμό με χαμηλή δόση μifeπριστόνης.

Κατά τη διαδικασία μετά την επαναλαμβανόμενη χρήση η Γαλλία εξέφρασε ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία, δεδομένου ότι δεν είχε καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με το προϊόν αναφοράς ως προς τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}). Ακολούθησε διαδικασία παραπομπής στους κόλπους της ομάδας συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία (CMD(h)) κατά την οποία δεν επιτεύχθηκε συμφωνία. Ως εκ τούτου, η CMD(h) παρέπεμψε το ζήτημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής σύμφωνα το άρθρο 29 παράγραφος 4.

Η κλινική τεκμηρίωση που υποβλήθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) προς στήριξη της εν λόγω αίτησης δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 3 περιλαμβάνει κλινικά δεδομένα και υποστηρικτικά φαρμακοκινητικά δεδομένα από δύο μελέτες βιοϊσοδυναμίας.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, τα οποία προέκυψαν από δύο μελέτες του Mifepristone Linepharma στο Μεξικό και στην Αυστραλία αντίστοιχα. Οι κλινικές δοκιμές διεξήχθησαν σε συνεργασία με δύο οργανισμούς οι οποίοι χορήγησαν το φαρμακευτικό προϊόν σε μεγάλο αριθμό γυναικών.

- Ο οργανισμός Gynuity Health Projects διεξήγαγε στο Μεξικό μελέτη σύμφωνη προς την ορθή κλινική πρακτική, στην οποία μετείχαν 1.000 γυναίκες (ανοιχτή, μη συγκριτική, προοπτική μελέτη σε πολλαπλές εγκαταστάσεις, με δόση 200 mg μifeπριστόνης ακολουθούμενη κατόπιν 24-48 ωρών από 800 mcg

μισοπροστόλης χορηγούμενα στον στοματικό βλεννογόνο, για τη διακοπή κύησης έως και 63 ημερών). Ο ΚΑΚ υπέβαλε περίληψη της συγκεκριμένης μελέτης και ένα σχετικό απόσπασμα. Το ποσοστό επιτυχίας ανέρχεται σε 97,3% και είναι συγκρίσιμο με τα ποσοστά που αναφέρονται σε μελέτες της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας. Με το υπό μελέτη δοσολογικό σχήμα δεν συσχετίστηκε κανένα σοβαρό μη αναμενόμενο επεισόδιο.

- Ο δεύτερος οργανισμός (Marie Stopes International Australia) ξεκίνησε στην Αυστραλία ένα πρόγραμμα κατάρτισης πριν από την κυκλοφορία των προϊόντων στην αγορά, το οποίο εντάσσεται στο πλαίσιο του προγράμματος του Ρυθμιστικού Οργανισμού Θεραπευτικών Προϊόντων της Αυστραλίας (TGA) για εντεταλμένους συνταγογράφους. Ο ΚΑΚ υπέβαλε προκαταρκτική δημοσίευση της μελέτης για 1.343 γυναίκες. Το πρόγραμμα βρίσκεται υπό εξέλιξη. Από την 1η Σεπτεμβρίου έως την 30η Ιουνίου 2011 έχουν συμμετάσχει σε αυτό συνολικά 12.830 γυναίκες. Οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόση 200 mg Mifepristone Linerpharma χορηγούμενη από το στόμα και ακολουθούμενη από 800 mg μισοπροστόλης σε περίπτωση αμηνόρροιας διάρκειας έως και 63 ημερών. Στον συνολικό πληθυσμό, το ποσοστό αποτελεσματικότητας (τέλεια αποβολή χωρίς ανάγκη πρόσθετης χειρουργικής επέμβασης) ανήλθε σε 96,7%. Στις 12.830 γυναίκες που έλαβαν την εν λόγω θεραπεία μέσω του προγράμματος, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθόδου ήταν οι αναμενόμενες σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Τα αποτελέσματα των δοκιμών αυτών υποδεικνύουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά επιτυχίας χωρίς μη αναμενόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα. Η CHMP κρίνει ιδιαίτερα ενθαρρυντικό το γεγονός ότι η χορήγηση μισοπροστόλης από τον στοματικό βλεννογόνο ως συμπληρωματικής θεραπείας, αντί για γεμepρόστη μέσω του κόλπου (όπως προτείνεται στην παρούσα αίτηση), δεν είχε ως αποτέλεσμα μείωση, όπως θα ήταν αναμενόμενο, των ποσοστών επιτυχίας.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ υπέβαλε υποστηρικτικά φαρμακοκινητικά δεδομένα μέσω δύο μελετών βιοϊσοδυναμίας με το Mifegyne (εγκεκριμένο στον ΕΟΧ) και το Mifeprex (εγκεκριμένο στις ΗΠΑ).

Βιοϊσοδυναμία με το προϊόν αναφοράς (Mifegyne) καταδείχτηκε ως προς την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC), ενώ η C_{max} υπερέβη ελαφρώς το καθιερωμένο εύρος αποδοχής 80-125% (η αναλογία C_{max} (ΔΕ 90%) ήταν 114,4 (103,33-126,66)). Βάσει των αποτελεσμάτων των δύο κλινικών μελετών και λαμβανομένου υπόψη ότι το Mifepristone Linerpharma χορηγείται εφάπαξ σε μία δόση, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι οι υψηλότερες τιμές της C_{max} δεν επηρεάζουν την ασφάλεια ούτε την αποτελεσματικότητα του Mifepristone Linerpharma.

Επιπλέον, η CHMP έλαβε υπό σημείωση το γεγονός ότι η μελέτη με το Mifeprex καταδεικνύει βιοϊσοδυναμία τόσο για την AUC όσο και για τη C_{max}.

Βάσει των ανωτέρω, όσον αφορά την ελαφρώς αυξημένη C_{max}, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν πρέπει να χορηγείται Mifepristone Linerpharma σε δόση υψηλότερη των 200mg και ότι η σύσταση αυτή πρέπει να αναφέρεται σαφώς στις πληροφορίες του προϊόντος. Επίσης, έκρινε σκόπιμη τη διενέργεια προοπτικής μελέτης παρατήρησης με αντικείμενο την αξιολόγηση των συστάσεων σχετικά με τη συνταγογράφηση του Mifepristone Linerpharma σε περιπτώσεις πρόωρης διακοπής της κύησης.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας συμφώνησε με τις τροποποιήσεις της παραγράφου 4.2 της ΠΧΠ και της παραγράφου 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από την CHMP.

Όπως προτάθηκε από τον ΚΑΚ κατά τη διαδικασία παραπομπής στους κόλπους της CMDh, το πρωτόκολλο της προοπτικής μελέτης παρακολούθησης για την αξιολόγηση των συστάσεων σχετικά με τη συνταγογράφηση του Mifepristone Linerpharma σε περιπτώσεις πρόωρης διακοπής της κύησης εξετάστηκε από την CHMP κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής. Σκοπός του πρωτοκόλλου αυτού ήταν να παράσχει περαιτέρω διασφαλίσεις για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Ωστόσο, η CHMP διατήρησε επιφυλάξεις όσον αφορά τις απαιτούμενες μελέτες για τον δυνητικό κίνδυνο μη προβλεπόμενης χρήσης της μifeπριστόνης, ο οποίος προκύπτει είτε λόγω χρήσης υψηλότερης δόσης είτε σε συνδυασμό με ανάλογο προσταγλανδίνης διαφορετικό της ενδοκοιλιακά

χορηγούμενης γεμεπρόστης. Η CHMP διατύπωσε και ορισμένα άλλα σχόλια σε θέματα μεθοδολογίας, όπως η αντιπροσωπευτικότητα των συνταγογράφων, το μέγεθος του δείγματος και τα κριτήρια συμμετοχής. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι η χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας προϋποθέτει την υποβολή αναθεωρημένου πρωτοκόλλου στις εθνικές αρμόδιες αρχές, το οποίο πρέπει να λάβει οριστική έγκριση πριν από την έναρξη της κλινικής δοκιμής.

Πορίσματα

Το Mifepristone Linerpharma υποβάλλεται στο πλαίσιο υβριδικής αίτησης. Η δοσολογία του διαφέρει από τη δοσολογία του προϊόντος αναφοράς Mifegyne. Σε αντίθεση με το Mifegyne, το οποίο μπορεί να χορηγείται είτε σε υψηλή δόση των 600 mg είτε σε χαμηλή δόση των 200 mg, για το Mifepristone Linerpharma έχει εγκριθεί στην πρώτη φάση της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης και έχει προταθεί στην υπό εξέλιξη επαναλαμβανόμενη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης μόνο η χαμηλή δόση των 200 mg.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι το Mifepristone Linerpharma χορηγείται εφάπαξ σε μία δόση των 200mg, η CHMP έκρινε ότι από τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα προκύπτει ότι η ελαφρώς υψηλότερη τιμή της C_{max} δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Mifepristone Linerpharma.

Ωστόσο, η CHMP θεωρεί ότι δεν πρέπει να χορηγείται Mifepristone Linerpharma σε δόση υψηλότερη των 200 mg και ότι η σύσταση αυτή πρέπει να αναφέρεται σαφώς στις πληροφορίες του προϊόντος. Για να καταστεί εφικτή η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή προοπτικής μελέτης παρατήρησης για την αξιολόγηση των συστάσεων σχετικά με τη συνταγογράφηση του Mifepristone Linerpharma σε περιπτώσεις πρόωρης διακοπής της κύησης. Η CHMP κρίνει σκόπιμη την υποβολή, από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, αναθεωρημένου πρωτοκόλλου στις εθνικές αρμόδιες αρχές, το οποίο πρέπει να λάβει οριστική έγκριση πριν από την έναρξη της κλινικής δοκιμής.

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP έκρινε ότι η συνολική εικόνα της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Mifepristone Linerpharma έχει τεκμηριωθεί πλήρως βάσει των μελετών που υποβλήθηκαν και, συνεπώς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Mifepristone Linerpharma στην αιτούμενη ένδειξη «*θεραπευτική διακοπή ενδομητρίως εξελισσόμενης κύησης με διαδοχική χρήση σε συνδυασμό με ανάλογο προσταγλανδίνης σε περιπτώσεις αμηνόρροιας διάρκειας έως και 63 ημερών*» είναι θετική.

Λόγοι για την υπό όρους έκδοση θετικής γνώμης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση της διαδικασίας παραπομπής που κινήθηκε από τη Γαλλία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK του Συμβουλίου
- η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για την αντιμετώπιση του δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία, και ιδίως την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του δοσολογικού σχήματος των 200 mg Mifepristone Linerpharma
- η επιτροπή έκρινε ότι η συνολική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχουν αποδειχθεί από τις υποβληθείσες μελέτες
- η CHMP εκτιμά ότι δεν πρέπει να χορηγείται Mifepristone Linerpharma σε δόση υψηλότερη των 200 mg και ότι η σύσταση αυτή πρέπει να αναφέρεται σαφώς στις πληροφορίες του προϊόντος. Επιπλέον, κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια προοπτικής μελέτης παρατήρησης για την αξιολόγηση των

συστάσεων σχετικά με τη συνταγογράφηση του Mifepristone Linepharma σε περιπτώσεις πρόωρης διακοπής της κύησης

- η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Mifepristone Linepharma στις αιτούμενες ενδείξεις είναι θετική,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Mifepristone Linepharma και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I), υπό τον προτεινόμενο όρο ως προς την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως ορίζεται στο Παράρτημα IV. Οι σχετικές τροποποιημένες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.