

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para el dictamen positivo sujeto a la condición de la autorización de comercialización y para la modificación del resumen de las características del producto y del prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Mifepristone Linepharma y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

La indicación para la que está aprobado Mifepristone Linepharma a través del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo inicial es «*Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso en combinación secuencial con un análogo de prostaglandina, hasta los 63 días de amenorrea*». La posología aprobada es una única dosis oral de 200 mg de mifepristona, seguida 36-48 horas después de la administración del análogo de prostaglandina gemeprost (1 mg por vía vaginal).

La solicitud para Mifepristone Linepharma 200 mg comprimidos es una solicitud híbrida realizada de conformidad con el Artículo 10(3) de la Directiva 2001/83/CE, teniendo como producto de referencia Mifegyne 200 mg comprimidos. La posología de Mifepristone Linepharma no es la misma que la del producto de referencia Mifegyne. Al contrario que con Mifegyme, que se puede administrar a una dosis elevada de 600 mg o a una dosis menor de 200 mg, para Mifepristone Linepharma solo está aprobada la posología menor (200 mg). Actualmente este producto está aprobado en Suecia, Dinamarca, Finlandia, Islandia y Noruega.

El RCP actual para el producto de referencia mifepristona recomienda una dosis de 600 mg de mifepristona seguida 36-48 horas más tarde de la administración por vía oral de 400 µg de misoprostol o de gemeprost 1 mg por vía vaginal para la interrupción del embarazo de hasta 49 días de amenorrea. También se aprobó como alternativa una única dosis de 200 mg de mifepristona, siempre seguida 36-48 horas después de la administración del análogo de prostaglandina gemeprost 1 mg por vía vaginal. La razón de esta alternativa era el hecho de que la combinación de 200 mg de mifepristona con misoprostol oral se asoció con un riesgo potencialmente mayor de la continuación del embarazo, mientras que en muchos estudios se ha demostrado que gemeprost 1 mg por vía vaginal proporciona una fuerte acción de prostaglandina también en combinación con una dosis menor de mifepristona.

Durante el procedimiento para el uso repetido, Francia planteó los posibles riesgos graves para la salud pública debido a que no se había demostrado bioequivalencia con el producto de referencia para la Cmáx. Durante el siguiente procedimiento de arbitraje del CMDh no se llegó a ningún consenso y el CMDh remitió el asunto al CHMP de acuerdo con un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29(4).

La documentación clínica presentada por el TAC en apoyo de esta solicitud con arreglo al artículo 10(3) incluye datos clínicos y datos farmacocinéticos de soporte en forma de dos estudios de bioequivalencia.

El titular de la autorización de comercialización ha presentado datos clínicos de eficacia y seguridad procedentes de dos estudios realizados con Mifepristone Linepharma en México y Australia, respectivamente. Los ensayos clínicos se han llevado a cabo en colaboración con dos organizaciones que han administrado el medicamento a un gran número de mujeres.

- La organización Gynuity Health Projects realizó un estudio conforme de las normas de la BPC en México con 1.000 mujeres (estudio abierto, no comparativo, prospectivo y multicéntrico de mifepristona 200 mg, seguida 24-48 horas después de misoprostol bucal 800 mcg para la interrupción del embarazo de hasta 63 días). El TAC facilitó la sinopsis y un resumen de este estudio. La tasa de éxito es del 97,3 %, comparable a la observada en los estudios ya publicados. No se relacionó ningún acontecimiento grave inesperado con el régimen estudiado.

- La segunda organización (Marie Stopes International Australia) ha establecido un programa de formación previa al lanzamiento en Australia siguiendo el Programa para responsables de la

Prescripción Autorizado por la Administración de Productos Terapéuticos (TGA). El TAC ha presentado una publicación preliminar en 1343 mujeres. Este programa todavía está en marcha y, en total, se ha utilizado en 12.830 mujeres desde el 1 de septiembre hasta el 30 de junio de 2011. Las mujeres podían recibir tratamiento con 200 mg de Mifepristone Linepharma por vía oral, seguido de 800 µg de misoprostol si su edad gestacional era de 63 días de amenorrea o menos. En la población total, la tasa de eficacia (interrupción completa sin necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales) fue del 96,7 %. Para las 12.830 mujeres que han recibido este tratamiento mediante el programa, la eficacia y la seguridad del procedimiento fueron las esperadas a partir de los estudios clínicos publicados. Los resultados de estos ensayos muestran una tasa de éxito muy alta y ningún acontecimiento adverso inesperado. El hecho de que en el estudio se empleara misoprostol bucal y no gemeprost vaginal (como se propone en la solicitud actual) como tratamiento de seguimiento hubiera supuesto, en todo caso, una reducción de las tasas de éxito y, por tanto, es tranquilizador para el CHMP.

Además, el TAC presentó datos farmacocinéticos de apoyo en forma de dos estudios de bioequivalencia. Estos dos estudios se realizaron frente a Mifegyne (aprobado en el EEE) y Mifeprex (aprobado en EE. UU.).

Se demostró bioequivalencia con el producto de referencia (Mifegyne) para la AUC, mientras que la $C_{máx}$ fue ligeramente superior al intervalo de aceptación convencional de 80-125 % (la proporción de la $C_{máx}$ (IC del 90 %) fue de 114,4 (103,33-126,66)). Basándose en los resultados de los 2 estudios clínicos y considerando que Mifepristone Linepharma solo se administra una vez y en una sola dosis, el CHMP dictaminó que la mayor $C_{máx}$ no afectaría a la seguridad ni a la eficacia de Mifepristone Linepharma.

Además, el CHMP observó que el estudio con Mifeprex demuestra bioequivalencia para la AUC y la $C_{máx}$.

A la luz de lo anterior y en vista de que la $C_{máx}$ es ligeramente mayor, el CHMP consideró que no se debía administrar una dosis superior a 200 mg de Mifepristone Linepharma y que esto debería indicarse claramente en la información sobre el producto, además de que era necesario realizar un estudio prospectivo observacional dirigido a evaluar las recomendaciones de prescripción de Mifepristone Linepharma para la interrupción prematura del embarazo.

El titular de la autorización de comercialización aceptó las modificaciones de la sección 4.2 del RCP y de la sección 3 del prospecto propuestas por el CHMP.

Como propuso el TAC en el momento del procedimiento de arbitraje del CMDh, el CHMP revisó el protocolo del estudio prospectivo observacional dirigido a evaluar las recomendaciones de prescripción de Mifepristone Linepharma para la interrupción prematura del embarazo durante el procedimiento de arbitraje. Este protocolo se ha diseñado para corroborar aún más la seguridad y la eficacia del producto. No obstante, el CHMP expresó todavía algunas reservas con respecto a las investigaciones necesarias sobre el potencial riesgo del uso no acorde a las indicaciones autorizadas de mifepristona, con una dosis mayor o una combinación con un análogo de prostaglandina distinto a gemeprost por vía vaginal. El CHMP también realizó algunos otros comentarios metodológicos específicos, tales como la representatividad de los médicos responsables de la prescripción, el tamaño de la muestra y los criterios de inclusión. Por tanto, el CHMP considera que, como condición para la autorización de comercialización, se debería presentar a las autoridades competentes nacionales un protocolo revisado para su aceptación final antes del inicio del ensayo clínico.

Conclusión

Mifepristone Linepharma se presenta como una solicitud híbrida. La posología es diferente a la del producto de referencia Mifegyne. Al contrario que Mifegyme, que se puede administrar a una dosis elevada de 600 mg o a una dosis menor de 200 mg, para Mifepristone Linepharma solo se aprobó la

dosis menor de 200 mg, durante el primer procedimiento de reconocimiento mutuo que también se propuesto en la repetición actual del PRM.

Considerando que Mifepristone Linepharma solo se administra una vez y en una sola dosis de 200 mg, el CHMP dictaminó que los datos clínicos facilitados avalan la afirmación de que una $C_{máx}$ ligeramente mayor no afectaría a la seguridad ni a la eficacia de Mifepristone Linepharma.

No obstante, el CHMP considera que no se debe administrar una dosis superior a 200 mg de Mifepristone Linepharma y que esto debería indicarse claramente en la información sobre el producto. Como condición para la autorización de comercialización se deberá realizar un estudio prospectivo observacional para evaluar las recomendaciones de prescripción de Mifepristone Linepharma para la interrupción del embarazo en sus primeras etapas. El CHMP ha dictaminado que el titular de la autorización de comercialización deberá remitir un protocolo revisado a las autoridades competentes nacionales para su aceptación final antes del inicio del ensayo clínico.

Basándose en lo anterior, el CHMP considera que se ha demostrado suficientemente el perfil global de eficacia y seguridad de Mifepristone Linepharma a través de los estudios presentados y, por consiguiente, concluyó que la relación riesgo/beneficio de Mifepristone Linepharma en la indicación solicitada *«Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso en uso secuencial con un análogo de la prostaglandina hasta los 63 días de amenorrea»* es favorable.

Motivos para el dictamen positivo sujeto a las condiciones de la autorización de comercialización y modificación del resumen de las características del producto y del prospecto

Considerando que:

- El Comité ha considerado la notificación del procedimiento de arbitraje iniciado por Francia conforme al Artículo 29(4) de la Directiva del Consejo 2001/83/CE;
- El Comité ha revisado todos los datos disponibles presentados por el titular de la autorización de comercialización para abordar el potencial de un riesgo grave para la salud pública, en concreto la eficacia y la seguridad con respecto a la pauta posológica de 200 mg de Mifepristone Linepharma.
- El Comité ha considerado que con los estudios presentados se ha probado suficientemente la seguridad y la eficacia globales;
- El CHMP considera que no se debe administrar una dosis superior a 200 mg y que esto debería indicarse claramente en la información sobre el producto. Además, se debe realizar un estudio prospectivo observacional para evaluar las recomendaciones de prescripción de Mifepristone Linepharma para la interrupción del embarazo en sus primeras etapas.
- Por tanto, el CHMP ha concluido que la relación riesgo/beneficio de Mifepristone Linepharma en las indicaciones solicitadas es favorable,

El CHMP ha recomendado que se conceda la autorización de comercialización sujeta a una condición recomendada con respecto al uso seguro y eficaz del medicamento, como se indica en el Anexo IV y para lo cual se indican las secciones modificadas del resumen de las características del producto y del prospecto en el Anexo III para Mifepristone Linepharma y denominaciones asociadas (ver Anexo I).