

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet ehdollista myyntilupaa puoltavalle lausunnolle sekä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Mifepristone Linepharma ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

Mifepristone Linepharman vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä hyväksytty käyttöaihe on *”kohdunsisäisen raskauden keskeytys yhdessä prostaglandiinin analogin kanssa viimeistään 63 päivän kuluttua kuukautisten poisjäännistä”*. Hyväksytty annostus on 200 mg mifepristonia suun kautta otettavana kerta-annoksena, minkä jälkeen emättimeen asetetaan 1 mg gemeprosta (prostaglandiinin analogi) 36–48 tuntia myöhemmin.

Mifepristone Linepharma 200 mg -tablettien myyntilupahakemus on sekamuotoinen hakemus, joka on tehty direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti. Vertailuvalmiste on Mifegyne 200 mg -tabletti. Mifepristone Linepharman annostus ei ole sama kuin vertailuvalmiste Mifegynen. Mifegynestä voidaan antaa joko suuri annos (600 mg) tai pieni annos (200 mg), mutta Mifepristone Linepharmalle on hyväksytty vain pienempi annos (200 mg). Tällä hetkellä valmiste on hyväksytty Ruotsissa, Tanskassa, Suomessa, Islannissa ja Norjassa.

Tällä hetkellä Mifepristone Linepharman vertailuvalmisteen valmisteyhteenvedossa mifepristonin annostussuositus raskauden keskeytykseen viimeistään 49 päivän kuluttua kuukautisten poisjäämisestä on 600 mg, ja sen jälkeen 36–48 tunnin kuluttua otetaan 400 µg misoprostolia suun kautta tai 1 mg gemeprosta emättimen kautta. Vaihtoehtoiseksi annokseksi on hyväksytty 200 mg mifepristonia kerta-annoksena edellyttäen, että tätä annosta seuraa 36–48 tunnin kuluttua 1 mg:n annos gemeprosta (prostaglandiinin analogi) emättimeen. Vaihtoehdon perusteena oli se, että 200 mg:sta mifepristonia ja suun kautta otettavasta misoprostolista koostuvaan yhdistelmään liittyi mahdollisesti suurempi riski raskauden jatkumisesta, kun taas monissa tutkimuksissa oli osoitettu, että 1 mg:n annos gemeprosta emättimen kautta aiheuttaa vahvan prostaglandiini-vaikutuksen myös pienempään mifepristoniannokseen yhdistettynä.

Toistuvaa käyttöä koskevassa menettelyssä Ranska toi esiin kansanterveydelle mahdollisesti koituvan vakavan riskin, sillä biologista samanarvoisuutta vertailuvalmisteen kanssa ei ollut osoitettu C_{max}-arvon osalta. CMDh-menettelyssä asiasta ei päästy yksimielisyyteen, ja CMDh siirsi asian lääkevalmistekomitealle 29 artiklan 4 kohdan mukaista menettelyä noudattaen.

Kliiniset asiakirjat, jotka myyntiluvan hakija toimitti tämän 10 artiklan 3 kohdan mukaisen hakemuksen tueksi, sisälsivät kliinisiä tietoja ja niitä tukevia farmakokineettisiä tietoja, jotka oli saatu kahdesta biologista samanarvoisuutta käsittelevästä tutkimuksesta.

Myyntiluvan haltija on toimittanut kliinistä tehokkuutta ja turvallisuutta koskevia tietoja kahdesta tutkimuksesta, joissa kummassakin on tutkittu Mifepristone Linepharmaa Meksikossa ja Australiassa. Nämä kliiniset tutkimukset on toteutettu yhteistyössä kahden organisaation kanssa, ja lääkettä on annettu suurelle määrälle naisia.

- Gynuitu Health Projects toteutti Meksikossa hyvien kliinisten tutkimustapojen mukaisen tutkimuksen, johon osallistui 1 000 naista (avoin, ei-vertaileva, prospektiivinen monikeskustutkimus 200 mg:n suuruudesta mifepristonianoksesta ja sen jälkeen 24–48 tunnin kuluttua suun kautta otettavasta 800 µg:n annoksesta misoprostolia raskauden keskeytykseen viimeistään 63 päivän kuluttua kuukautisten poisjäännistä). Myyntiluvan haltija toimitti tästä tutkimuksesta tiivistelmän ja abstraktin. Hoidon onnistumisaste on 97,3 prosenttia, mikä on verrattavissa julkaistussa kirjallisuudessa raportoituihin tutkimuksiin. Tutkittuun annostukseen ei liittynyt vakavia odottamattomia tapahtumia.

- Toinen organisaatio (Marie Stopes International Australia) on käynnistänyt Australiassa lääkkeen varsinaista käyttöönottoa edeltävän koulutusohjelman lääkkeiden määräämistä koskevan Therapeutic

Goods Administration (TGA) Authorised Prescriber Program -ohjelman yhteydessä. Myyntiluvan haltija toimitti alustavan julkaisun tutkimuksesta, johon oli osallistunut 1 343 naista. Tämä ohjelma on edelleen meneillään. Yhteensä 12 830 naista on saanut lääkettä 1. syyskuuta 2009 ja 30. kesäkuuta 2011 välisenä aikana. Naisille annettiin 200 mg:n annos Mifepristone Linepharmaa suun kautta ja sen jälkeen 800 µg misoprostolia, jos raskaus oli kestänyt 63 päivää tai vähemmän kuukautisten poisjäämisestä lukien. Koko populaatiossa hoidon tehokkuusaste (täydellinen keskeytys, ei tarvetta kirurgisille lisätoimenpiteille) oli 96,7 prosenttia. Niiden 12 830 naisen osalta, jotka saivat tätä lääkettä ohjelman kautta, menetelmän tehokkuus ja turvallisuus oli kirjallisuudessa raportoitujen kliinisten tutkimusten mukainen. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että hoidon onnistumisaste on hyvin korkea, eikä odottamattomia haittavaikutuksia ilmene. Se, että emättimeen annosteltavan gemeprostin (kuten nykyisessä hakemuksessa ehdotetaan) sijasta jälkihoitona käytettiin suun kautta otettavaa misoprostolia, luultavasti alensi onnistumisastetta, mitä lääkevalmistekomitea piti käsiteltävän hakemuksen kannalta rohkaisevana.

Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti näitä tuloksia tukevia farmakokineettisiä tietoja kahdesta biologista samanarvoisuutta käsitelleestä tutkimuksesta. Näissä tutkimuksissa verrattiin Mifegyneä (hyväksytty Euroopan talousalueella) ja Mifeprexiä (hyväksytty Yhdysvalloissa).

Biologinen samanarvoisuus vertailuvalmisteeseen (Mifegyne) nähden osoitettiin AUC-arvon osalta, kun taas Cmax ylitti hieman tavallisen hyväksymisvälin (80–125 prosenttia) (Cmax-suhde (90 prosentin luottamusväli) oli 114,4 (103,33–126,66)). Kahden kliinisen tutkimuksen tulosten perusteella ja ottaen huomioon, että Mifepristone Linepharmaa annetaan vain yhden kerran kerta-annoksena, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei suurempi Cmax-arvo vaikuta Mifepristone Linepharman turvallisuuteen tai tehokkuuteen.

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että Mifeprexiä tehty tutkimus osoittaa biologisen samanarvoisuuden sekä AUC- että Cmax-arvon osalta.

Edellä esitetyn ja hieman suuremman Cmax-arvon perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että Mifepristone Linepharmasta ei tule käyttää suurempaa annosta kuin 200 mg ja että tämä on ilmoitettava selvästi tuotetiedoissa. Lisäksi komitea edellyttää, että on toteutettava prospektiivinen havaintotutkimus, jossa arvioidaan Mifepristone Linepharman määräyssuosituksia varhaisvaiheen raskaudenkeskeytystä varten.

Myyntiluvan haltija oli yhtä mieltä lääkevalmistekomitean ehdottamista muutoksista valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 sekä pakkausselosteen kohtaan 3.

Myyntiluvan haltijan CMDh-menettelyn aikana tekemän ehdotuksen mukaan lääkevalmistekomitea arvioi lausuntomenettelyssä prospektiivisen havaintotutkimuksen suunnitelman. Tutkimuksessa arvioidaan Mifepristone Linepharman määräyssuosituksia varhaisvaiheen raskaudenkeskeytystä varten, ja sen tavoitteena on tuottaa lisää vahvistavaa tietoa valmisteen turvallisuudesta ja tehosta. Lääkevalmistekomitea kuitenkin toi esiin joitakin vielä ratkaisemattomia huolenaiheita, jotka koskevat mifepristonin käyttöohjeista poikkeavaan käyttöön mahdollisesti liittyvää riskiä koskevia tutkimuksia, joissa käytetään joko suurempaa annosta tai yhdistelmää, jossa toinen lääke on jokin muu prostaglandiinin analogi kuin emättimen kautta annosteltava gemeprosti. Lääkevalmistekomitea antoi myös joitakin muita metodologisia huomautuksia, jotka koskivat lääkkeen määrääjien edustavuutta, otoksen kokoa ja valintaperusteita. Tästä syystä lääkevalmistekomitea katsoo, että tarkistettu tutkimussuunnitelma on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille ennen kliinisen tutkimuksen aloittamista. Tämä on myyntilupaan liitettävä ehto.

Johtopäätökset

Mifepristone Linepharmasta toimitettiin sekamuotoinen hakemus. Sen annostus on eri kuin vertailuvalmiste Mifegynen. Mifegynestä voidaan antaa joko suuri annos (600 mg) tai pieni annos

(200 mg), mutta Mifepristone Linepharmalle on hyväksytty vain pienempi annos (200 mg) vastavuoroisen tunnustamismenettelyn ensimmäisessä vaiheessa, ja sitä ehdotettiin myös menettelyn nykyisessä vaiheessa.

Kahden kliinisen tutkimuksen tulosten perusteella ja ottaen huomioon, että Mifepristone Linepharmaa annetaan vain yhden kerran 200 mg:n suuruisena kerta-annoksena, lääkevalmistekomitea katsoi, että kliiniset tiedot puoltavat sitä, ettei suurempi C_{max}-arvo vaikuta Mifepristone Linepharman turvallisuuteen tai tehokkuuteen.

Lääkevalmistekomitea totesi kuitenkin, että Mifepristone Linepharmasta ei tule antaa suurempaa annosta kuin 200 mg ja että tämä on ilmoitettava selvästi tuotetiedoissa. Myyntiluvan ehdoksi asetettiin, että on toteutettava prospektiivinen havaintotutkimus, jossa arvioidaan Mifepristone Linepharman määräyssuosituksia varhaisvaiheen raskaudenkeskeytystä varten. Lääkevalmistekomitea edellyttää, että myyntiluvan haltijan on toimitettava tarkistettu tutkimussuunnitelma kansallisille toimivaltaisille viranomaisille lopullista hyväksymistä varten ennen kliinisen tutkimuksen aloittamista.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että Mifepristone Linepharman kokonaisteho ja turvallisuusprofiili on osoitettu riittävästi esitettyjen tutkimusten avulla. Näin ollen komitea piti Mifepristone Linepharmanin hyöty-riskisuhdetta suotuisana haetussa käyttöaiheessa *”kohdunsisäisen raskauden keskeytys yhdessä prostaglandiinin analogin kanssa viimeistään 63 päivän kuluttua kuukautisten poisjäännistä”*.

Perusteet ehdollista myyntilupaa puoltavalle lausunnolle sekä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea aloitti lausuntomenettelyn Ranskan tekemän ilmoituksen perusteella neuvoston direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti;
- komitea arvioi kaikki saatavilla olevat myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, jotka koskivat mahdollista kansanterveyteen kohdistuvaa riskiä ja etenkin Mifepristone Linepharma 200 mg -valmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta;
- komitea katsoi, että valmisteen kokonaisteho ja turvallisuus on osoitettu toimitetuissa tutkimuksissa;
- lääkevalmistekomitea totesi kuitenkin, että Mifepristone Linepharmasta ei tule antaa suurempaa annosta kuin 200 mg ja että tämä on ilmoitettava selvästi tuotetiedoissa. Lisäksi on toteutettava prospektiivinen havaintotutkimus, jossa arvioidaan Mifepristone Linepharman määräyssuosituksia varhaisvaiheen raskaudenkeskeytystä varten;
- komitea katsoi, että Mifepristone Linepharman hyöty-riskisuhde on suotuisa haetuissa käyttöaiheissa;

lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä liitteessä IV annetun lääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä koskevan ehdon mukaisesti. Lääkkeen valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muutettavat kohdat on esitetty Mifepristone Linepharmaa ja sen muita kauppanimiä (katso liite I) koskevassa liitteessä III.