

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyre, valamint az alkalmazási előírás és betegtájékoztató módosítására vonatkozó, az Európai Gyógyszerügynökség által támasztott feltételek mellett fenntartott pozitív vélemény indoklása

Tudományos következtetések

A Mifepristone Linepharma és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Mifepristone Linepharma-nak a kezdeti kölcsönös elismerési eljárás révén engedélyezett javallata a következő: *„Méhen belüli terhesség fejlődésének művi megszakítása proszttaglandin-analóggal szakaszos kombinációban alkalmazva a menstruáció elmaradását követő 63. napig”*. Az engedélyezett adagolás 200 mg mifepriszton egyetlen orális adagban, amit 36–48 órával később 1 mg gemeproszt proszttaglandin-analóg hüvelyen keresztül történő adagolása követ.

A Mifepristone Linepharma 200 mg tablettákra vonatkozó kérvény a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése értelmében benyújtott ún. hibrid kérvény, amelyben a Mifegyne 200 mg tabletta a referencia-gyógyszer. A Mifepristone Linepharma adagolása nem egyezik meg a referencia-gyógyszer Mifegyne adagolásával. A Mifegyne-nel szemben, amelyet nagy 600 mg-os vagy kisebb 200 mg-os adagban is lehet adni, a Mifepristone Linepharma esetében csak az alacsonyabb 200 mg-os dózis engedélyezett. A termék jelenleg Svédországban, Dániában, Finnországban, Izlandon és Norvégiában engedélyezett.

A mifepriszton referencia-gyógyszer aktuális alkalmazási előírása 600 mg mifepriszton adását javasolja, amit 36–48 órával később 400 µg mizoprosztol orális vagy 1 mg gemeproszt hüvelyen keresztül történő alkalmazása követ terhesség megszakítása céljából a menstruáció elmaradását követő 49. napig. Alternatív megoldásként engedélyezték 200 mg-os mifepriszton alkalmazását is egyetlen adagban, feltéve hogy ezt 36–48 órával később 1 mg gemeproszt proszttaglandin-analóg hüvelyen keresztül történő alkalmazása követi. Az alternatív adagolás oka az volt, hogy a 200 mg-os mifepriszton adag és az orális mizoprosztol kombinációja a terhesség fennmaradásának potenciálisan nagyobb kockázatával jár, míg a hüvelyen keresztül alkalmazott 1 mg gemeprosztról számos klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy erőteljes proszttaglandin hatást fejt ki még akkor is, ha alacsonyabb mifepriszton adaggal kombinálják.

Az ismételt alkalmazási eljárás során Franciaország potenciálisan komoly közegészségügyi kockázat lehetőségét vetette fel, mivel a C_{max} tekintetében nem igazolták a készítmény és a referencia-gyógyszer bioekvivalenciáját. Az ezt követő CMDh (decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek [Co-ordination Group on the Mutual and Decentralised Procedures – Human]) betérjesztési eljárás során nem alakult ki konszenzus, így a CMDh a CHMP elé terjesztette az ügyet a 29. cikk (4) bekezdése szerinti betérjesztési eljáráson keresztül.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által az említett 10. cikk (3) bekezdése szerinti kérelem alátámasztására benyújtott klinikai dokumentáció klinikai és támogató farmakokinetikai adatokat tartalmaz, két bioekvivalencia vizsgálat formájában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mifepristone Linepharma-val Mexikóban, illetve Ausztráliában végzett 2 vizsgálatból származó klinikai hatásossági és biztonságossági adatokat bocsátott rendelkezésre. A klinikai vizsgálatokat két olyan szervezettel együttműködve végezték, amelyek a gyógyszert nagyszámú populációban alkalmazták.

- A Gynuity Health Projects elnevezésű szervezet a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP, Good Clinical Practice) megfelelő vizsgálatot végzett Mexikóban 1000 nőbeteg bevonásával (nyílt elrendezésű, nem összehasonlító, prospektív, többközpontú vizsgálat, amelyben 200 mg mifepriszton alkalmaztak, amit 24–48 órával később 800 µg mizoprosztol buccalis alkalmazása követett a terhesség 63 napon belül történő megszakítása céljából). A forgalomba hozatali engedély jogosultja rendelkezésre bocsátotta a vizsgálati terv összefoglalóját és a vizsgálat absztraktját. A sikerességi arány 97,3%-os volt, a publikált szakirodalomban jelentett vizsgálatokhoz hasonlóan. A vizsgált adagolási renddel összefüggésben nem alakultak ki súlyos váratlan események.

- A másik szervezet (Marie Stopes International Australia) forgalomba hozatal előtti oktatási programot szervezett Ausztráliában az ausztráliai gyógyszerhatóság (TGA, Therapeutic Goods Administration) által engedélyezett gyógyszerfelíróknak szóló program keretében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja rendelkezésre bocsátott egy 1343 nőre vonatkozó előzetes közleményt. Ez a program jelenleg is folyamatban van, és 2009. szeptember 1. és 2011. június 30. között összességében 12 830 nő vett részt benne. A részt vevő nők jogosultak voltak az orálisan alkalmazott 200 mg-os Mifepristone Linepharma kezelésre, amelyet 800 µg mizoprosztol adása követett, amennyiben terhességük kora legfeljebb a menstruáció elmaradását követő 63. nap volt. A hatásossági arány a teljes populációban (teljes megszakítás, kiegészítő sebészeti beavatkozás szükségessége nélkül) 96,7%-os volt. A program keretében ezt a kezelést kapó 12 830 nő esetében a módszer hatásossága és biztonságossága megfelelt a szakirodalomban jelentett klinikai vizsgálatok alapján támasztott elvárásoknak. A vizsgálatok eredményei igen magas sikerességi arányt mutatnak, váratlan nemkívánatos események nélkül. A tény, hogy követő kezelésként buccalis mizoprosztolt használtak, nem pedig hüvelyen keresztül alkalmazott gemeprosztot (a jelen kérelemben javasoltak szerint), valószínűleg csökkentené a sikerességi arányt, és ez megnyugtató a CHMP számára.

Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja támogató farmakokinetikai adatokat is rendelkezésre bocsátott két bioekvivalencia vizsgálat formájában. A két bioekvivalencia vizsgálatban az Európai Gazdasági Térségben (EEA, European Economic Area) engedélyezett Mifegyne, illetve az Egyesült Államokban engedélyezett Mifeprex szolgált referencia-gyógyszerként.

Az AUC-ra vonatkozóan igazolták a referenciakészítménnyel (Mifegyne) szembeni bioekvivalenciát, a C_{max} viszont valamivel magasabb volt a 80–125%-os konvencionális elfogadhatósági tartománynál (a C_{max} arány (90%-os KI) 114,4 (103,33 –126,66) volt). A 2 klinikai vizsgálat eredményei alapján és figyelembe véve, hogy a Mifepristone Linepharma-t csak egyszer és egyetlen adagban alkalmazzák, a CHMP véleménye szerint a magasabb C_{max} nem befolyásolná a Mifepristone Linepharma biztonságosságát vagy hatásosságát.

Továbbá a CHMP megállapította, hogy a Mifeprex-szel végzett klinikai vizsgálat az AUC-ra és a C_{max}-ra vonatkozóan egyaránt igazolta a bioekvivalenciát.

A fentiek alapján, tekintetbe véve az enyhén emelkedett C_{max} értéket is, a CHMP véleménye szerint a Mifepristone Linepharma nem alkalmazható 200 mg-nál magasabb adagban, és ezt egyértelműen fel kell tüntetni a terméktájékoztatóban, továbbá el kell végezni egy prospektív megfigyeléses vizsgálatot a Mifepristone Linepharma korai terhesség megszakítására vonatkozó alkalmazási javallatainak értékelése céljából.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a CHMP által javasolt, az alkalmazási előírás 4.2 pontjára és a betegtájékoztató 3. pontjára vonatkozó módosításokkal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a CMDh beterjesztési eljárás idején javasolt, a Mifepristone Linepharma korai terhesség megszakítására vonatkozó alkalmazási javallatainak értékelését célzó prospektív megfigyeléses vizsgálat vizsgálati tervét a CHMP felülvizsgálta a beterjesztési eljárás során. Ezt a vizsgálati tervet úgy alakították ki, hogy további megnyugtató nyújtson a készítmény biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan. A CHMP azonban kifejezte továbbra is fennálló aggályait az engedélyezett indikáción kívüli alkalmazás lehetséges kockázatainak elvárt vizsgálataival kapcsolatban, legyen szó akár magasabb adag alkalmazásáról, akár a hüvelyen keresztül alkalmazott gemeprosztól eltérő prosztaglandin-analóggal való kombinációról. A CHMP tett néhány specifikus módszertani megjegyzést is, pl. a felíró orvosok reprezentativitásával, a minta méretével és a bevonási kritériumokkal kapcsolatban. Így a CHMP arra a véleményre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély feltételeként még a klinikai vizsgálat elindítása előtt be kell nyújtani a felülvizsgált vizsgálati tervet a nemzeti illetékes hatóságoknak is végleges elfogadás céljából.

Összefoglalás

A Mifepristone Linepharma-val kapcsolatosan benyújtott kérelem egy hibrid kérelem. Az adagolás eltér a Mifegyne referencia-gyógyszer adagolásától. A Mifegyne-nel szemben, amely magas 600 mg-os és alacsonyabb 200 mg-os adagban egyaránt alkalmazható, a Mifepristone Linepharma esetében csak az alacsonyabb 200 mg-os dózist hagyták jóvá a kölcsönös elismerési eljárás első körében, és ezt javasolták az aktuális ismételt kölcsönös elismerési eljárásban is.

Figyelembe véve, hogy a Mifepristone Linepharma-t csak egyszer és egyetlen 200 mg-os adagban adják, a CHMP véleménye szerint a rendelkezésre bocsátott klinikai adatok alátámasztják azt, hogy a kissé magasabb C_{max} nem befolyásolná a Mifepristone Linepharma biztonságosságát és hatásosságát.

A CHMP azonban úgy véli, hogy a Mifepristone Linepharma nem alkalmazható 200 mg-nál magasabb adagban, és ezt egyértelműen fel kell tüntetni a terméktájékoztatóban. A forgalomba hozatali engedély feltételeként el kell végezni egy prospektív megfigyeléses vizsgálatot is a Mifepristone Linepharma korai terhesség megszakítására vonatkozó alkalmazási javallatainak értékelése céljából. A CHMP arra a véleményre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának még a klinikai vizsgálat elindítása előtt be kell nyújtania a felülvizsgált vizsgálati tervet a nemzeti illetékes hatóságoknak is végleges elfogadás céljából.

A fentiek alapján a CHMP úgy véli, hogy a Mifepristone Linepharma általános hatásossági és biztonságossági profilját a bemutatott vizsgálatok kielégítően igazolták, ezért megállapította, hogy a Mifepristone Linepharma előny-kockázat profilja kedvező a *„Méhben belüli terhesség fejlődésének művi megszakítása proszttaglandin-analóggal szakaszos kombinációban alkalmazva a menstruáció elmaradását követő 63. napig”* kérelmezett indikációban.

A forgalomba hozatali engedélyre, illetve az alkalmazási előírás és betegtájékoztató módosítására vonatkozó, feltételekhez kötött pozitív vélemény indoklása

Mivel

- A Bizottság megfontolta a Franciaország által a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29. cikk (4) bekezdése szerint indított betérjesztést;
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a súlyos potenciális közegészségügyi kockázat, különösképpen a 200 mg-os Mifepristone Linepharma adagolási rend hatásosságának és biztonságosságának kivizsgálása céljából;
- A Bizottság figyelembe vette, hogy a benyújtott vizsgálatok megfelelő bizonyítékot nyújtanak a készítmény általános hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan;
- A CHMP arra a véleményre jutott, hogy 200 mg-nál magasabb adagot nem szabad alkalmazni, és hogy ezt egyértelműen fel kell tüntetni a terméktájékoztatóban. Továbbá el kell végezni egy prospektív megfigyeléses vizsgálatot is a Mifepristone Linepharma korai terhesség megszakítására vonatkozó alkalmazási javallatainak értékelése céljából;
- Ezért a bizottság megállapította, hogy a Mifepristone Linepharma előny-kockázat profilja kedvező az alkalmazott javallatokban,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását a gyógyszer biztonságos és hatásos használatára vonatkozó és a IV. mellékletben meghatározott javasolt feltételekkel; a Mifepristone Linepharma és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) alkalmazási előírásának és betegtájékoztatójának módosított pontjai a III. mellékletben vannak leírva.