

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere favorevole soggetto alla condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della modifica al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Mifepristone Linepharma e denominazioni associate (vedere Allegato I)

L'indicazione approvata per Mifepristone Linepharma attraverso la procedura iniziale di mutuo riconoscimento è *"interruzione medica di gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina fino al 63° giorno di amenorrea"*. La posologia approvata è 200 mg di mifepristone in una singola dose orale, seguita, a distanza di 36-48 ore, dalla somministrazione dell'analogo della prostaglandina gemeprost 1 mg per via vaginale.

La domanda per Mifepristone Linepharma 200 mg compresse è una domanda ibrida presentata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, con Mifegyne 200 mg compresse come prodotto di riferimento. La posologia di Mifepristone Linepharma non è la stessa del prodotto di riferimento Mifegyne. Rispetto a Mifegyne, che può essere somministrato a un alto dosaggio di 600 mg oppure a un dosaggio inferiore di 200 mg, per Mifepristone Linepharma è approvato solo il dosaggio inferiore di 200 mg. Il prodotto è attualmente approvato in Svezia, Danimarca, Finlandia, Islanda e Norvegia.

L'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto per il prodotto di riferimento mifepristone raccomanda mifepristone alla dose di 600 mg seguita, a distanza di 36-48 ore, da 400 µg di misoprostol per via orale o gemeprost 1 mg per via vaginale per interruzione di gravidanza fino a 49 giorni di amenorrea. È stata anche approvata una dose alternativa di 200 mg di mifepristone da usare come dose singola, purché questa dose sia seguita, a distanza di 36-48 ore, dalla somministrazione dell'analogo della prostaglandina gemeprost 1 mg per via vaginale. Il motivo di questa alternativa era che la combinazione di mifepristone 200 mg con misoprostol orale era associata a un rischio potenzialmente più elevato di proseguimento della gravidanza, mentre era stato dimostrato in molti studi che gemeprost 1 mg per via vaginale assicura una forte azione della prostaglandina anche in combinazione con una dose inferiore di mifepristone.

Durante la procedura con uso ripetuto, la Francia ha evidenziato un potenziale grave rischio per la salute pubblica poiché la bioequivalenza con il prodotto di riferimento non era stata dimostrata per la C_{max}. Durante la successiva procedura di deferimento al gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentralizzate (medicinali ad uso umano) (CMD(h)), non è stato raggiunto alcun accordo e il CMDh ha deferito la questione al CHMP attraverso una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4.

La documentazione clinica presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno di questa domanda ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, include dati clinici e dati farmacocinetici di supporto sotto forma di due studi di bioequivalenza.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati dell'efficacia clinica e della sicurezza derivati da 2 studi, condotti entrambi con Mifepristone Linepharma rispettivamente in Messico e Australia. Gli studi clinici sono stati condotti in collaborazione con due organizzazioni che hanno somministrato il medicinale a un gran numero di donne.

- L'organizzazione Gynuity Health Projects ha condotto uno studio di conformità alla buona pratica clinica in Messico su 1 000 donne (studio in aperto, non comparativo, prospettico multisito su mifepristone 200 mg seguito 24-48 ore dopo da misoprostol 800 mcg orale per l'interruzione di gravidanza entro 63 giorni). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito il quadro sinottico e il riassunto di questo studio. Il tasso di successo è del 97,3%, comparabile a studi riportati nella letteratura pubblicata. Nessun grave evento inatteso è stato collegato al regime studiato.

- La seconda organizzazione (Marie Stopes International Australia) ha istituito un programma di formazione pre-lancio in Australia nell'ambito del programma dell'amministrazione dei prodotti terapeutici (TGA, *Therapeutic Goods Administration*) per i medici prescrittori autorizzati. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una pubblicazione preliminare riguardante 1 343 donne. Questo programma è in corso e in totale, dal 1° settembre 2009 al 30 giugno 2011, sono state esposte 12 830 donne. Le donne hanno ricevuto un trattamento con 200 mg di Mifepristone Linepharma orale seguito da 800 µg di misoprostol se la gestazione era massimo di 63 giorni di amenorrea. In tutta la popolazione, il tasso di efficacia (interruzione completa, nessuna necessità di ulteriore procedura chirurgica) era del 96,7%. Per le 12 830 donne che hanno ricevuto questo trattamento nel quadro del programma, l'efficacia e la sicurezza del metodo corrispondevano a quanto previsto negli studi clinici riportati in letteratura. I risultati di questi studi dimostrano un altissimo tasso di successo e nessun evento avverso inatteso. L'utilizzo di misoprostol orale invece di gemeprost vaginale (come proposto nella domanda corrente) come trattamento di follow-up diminuirebbe semmai i tassi di successo ed è perciò rassicurante per il CHMP.

Inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati farmacocinetici di supporto sotto forma di due studi di bioequivalenza. I due studi di bioequivalenza sono stati condotti rispetto a Mifegyne (approvato nello SEE) e Mifeprex (approvato negli USA).

La bioequivalenza con il prodotto di riferimento (Mifegyne) è stata dimostrata per l'area sottesa alla curva (*Area Under Curve*, AUC) mentre la Cmax si è rivelata leggermente al di sopra dell'intervallo di accettazione convenzionale dell'80-125% (il rapporto Cmax (IC 90%) è stato 114,4 (103,33-126,66)). Sulla base dei risultati dei 2 studi clinici e tenendo in considerazione che Mifepristone Linepharma è somministrato solo una volta e come dose singola, il CHMP era dell'opinione che la Cmax più alta non avrebbe avuto effetti sulla sicurezza o sull'efficacia di Mifepristone Linepharma.

Inoltre, il CHMP ha notato che lo studio con Mifeprex dimostra la bioequivalenza sia per AUC sia per Cmax.

Sulla base di quanto suddetto, tenendo presente la Cmax leggermente aumentata, il CHMP è dell'opinione che non deve essere somministrata una dose di Mifepristone Linepharma superiore a 200 mg e che questo deve essere chiaramente indicato nelle informazioni sul prodotto e che deve essere condotto uno studio prospettico osservazionale teso a valutare le raccomandazioni sulla prescrizione di Mifepristone Linepharma per l'interruzione precoce della gravidanza.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato le modifiche del paragrafo 4.2 del SmPC e del paragrafo 3 del foglio illustrativo come proposto dal CHMP.

Come proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio al momento della procedura di deferimento al CMDh, il protocollo per lo studio prospettico osservazionale teso a valutare le raccomandazioni sulla prescrizione di Mifepristone Linepharma per l'interruzione precoce della gravidanza è stato esaminato dal CHMP durante la procedura di deferimento. Questo protocollo è stato concepito per fornire ulteriore rassicurazione sulla sicurezza e l'efficacia del prodotto. Il CHMP, tuttavia, ha espresso alcuni timori residui per quanto riguarda le indagini richieste sul rischio potenziale dell'uso *off-label* di mifepristone, utilizzando una dose più alta o una combinazione con un analogo della prostaglandina diverso da gemeprost per via vaginale. Il CHMP ha espresso alcune altre specifiche osservazioni metodologiche, come ad esempio la rappresentatività dei medici prescrittori, la dimensione del campione e i criteri di inclusione. Il CHMP è quindi dell'opinione che debba essere presentato un protocollo rivisto alle autorità nazionali competenti, per l'accettazione finale prima dell'inizio dello studio clinico come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Conclusioni

Mifepristone Linepharma è presentato come domanda ibrida. La posologia è diversa rispetto al prodotto di riferimento Mifegyne. In confronto a Mifegyne, che può essere somministrato a un alto dosaggio di 600 mg oppure a un dosaggio inferiore di 200 mg, per Mifepristone Linepharma nel corso della prima fase della procedura di mutuo riconoscimento è stato approvato solo il dosaggio inferiore di 200 mg ed esso è stato anche proposto nell'attuale procedura di mutuo riconoscimento ripetuta.

Considerando che Mifepristone Linepharma è somministrato solo una volta e come dose singola di 200 mg, il CHMP è dell'opinione che i dati clinici forniti supportano il fatto che la C_{max} leggermente più alta non avrebbe effetti sull'efficacia e sulla sicurezza di Mifepristone Linepharma.

Il CHMP considera comunque che una dose di Mifepristone Linepharma superiore a 200 mg non debba essere somministrata e che questo debba essere chiaramente indicato nelle informazioni sul prodotto. Come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere condotto uno studio prospettico osservazionale teso a valutare le raccomandazioni sulla prescrizione di Mifepristone Linepharma per l'interruzione precoce della gravidanza. Il CHMP è dell'opinione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio debba presentare un protocollo rivisto alle autorità nazionali competenti, per l'accettazione finale prima dell'inizio dello studio clinico.

Sulla base di quanto suddetto, il CHMP ritiene che il profilo complessivo di efficacia e sicurezza di Mifepristone Linepharma sia stato sufficientemente dimostrato dagli studi presentati ed è pertanto giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici per Mifepristone Linepharma nell'indicazione oggetto della domanda: *"interruzione medica di gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina fino al 63° giorno di amenorrea"* è favorevole.

Motivi del parere favorevole soggetto alla condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della modifica al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo

Premesso che,

- il comitato ha preso in considerazione la notifica del deferimento avviato dalla Francia ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE del Consiglio;
- il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per affrontare il potenziale grave rischio per la salute pubblica, in particolare l'efficacia e la sicurezza del regime di dosaggio di Mifepristone Linepharma 200 mg;
- il comitato ha considerato che l'efficacia e la sicurezza complessive siano state dimostrate dagli studi presentati;
- il CHMP è del parere che una dose superiore a 200 mg non deve essere somministrata e che questo deve essere chiaramente indicato nelle informazioni sul prodotto. Inoltre, deve essere condotto uno studio prospettico osservazionale teso a valutare le raccomandazioni sulla prescrizione di Mifepristone Linepharma per l'interruzione precoce della gravidanza;
- il comitato ha quindi concluso che il rapporto rischi/benefici di Mifepristone Linepharma nelle indicazioni oggetto della domanda è favorevole,

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio soggetto a una condizione raccomandata in relazione all'uso sicuro ed efficace del medicinale come esposto nell'allegato IV e per la quale i paragrafi modificati del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del

foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Mifepristone Linepharma e denominazioni associate (vedere allegato I).