

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir teigiamos nuomonės, kurioje rekomenduojama nustatyti rinkodaros teisės sąlygą, bei preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Mifepristone Linepharma ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) vaistų mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Pagal pirminę savitarpio pripažinimo procedūrą patvirtinta Mifepristone Linepharma indikacija yra „*Medicininis besivystančio gimdinio nėštumo iki 63-os amenorėjos dienos nutraukimas vėliau skiriant prostaglandino analogo*“. Patvirtintas dozavimo režimas yra viena geriamoji 200 mg mifepristono dozė, kurią išgėrus, praėjus 36–48 val., *per vaginam* skiriama 1 mg prostaglandino analogo gemeprosto.

Paraiška dėl Mifepristone Linepharma 200 mg tablečių yra pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį pateikta hibridinė paraiška, kurioje Mifegyne 200 mg tabletė nurodyta kaip referencinis preparatas. Mifepristone Linepharma dozavimas skiriasi nuo referencinio preparato Mifegyne. Skirtingai nei Mifegyne, kurį galima vartoti didesnėmis (600 mg) arba mažesnėmis (200 mg) dozėmis, suteikiant Mifepristone Linepharma rinkodaros teisę patvirtinta tik mažesnė 200 mg dozė. Šiuo metu šio preparato rinkodaros teisė suteikta Švedijoje, Danijoje, Suomijoje, Islandijoje ir Norvegijoje.

Dabartinėje referencinio preparato mifepristono preparato charakteristikų santraukoje nėštumui nutraukti rekomenduojama 600 mg mifeprostano ir praėjus 36–48 val. 400 µg mizoprostolio geriamosios dozės arba 1 mg gemeprosto *per vaginam* iki 49-os amenorėjos dienos. Alternatyvi 200 mg mifepristono dozė taip pat patvirtinta vartoti vienkartinėmis dozėmis, jeigu ją išgėrus, praėjus 36–48 val., *per vaginam* suvartojama 1 mg prostaglandino analogo gemeprosto. Ši alternatyvi dozė patvirtinta todėl, kad 200 mg mifepristono ir geriamojo mizoprostolio derinys buvo siejamas su galima didesne tolesnio nėštumo vystymosi rizika, o atlikus daug tyrimų nustatyta, kad į makštį vartojant 1 mg gemeprosto, stiprus prostaglandino veikimas pasireiškia jį vartojant ir kartu su mažesne mifepristono doze.

Dėl pakartotinio vartojimo Prancūzija iškėlė klausimą dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai, kadangi neįrodyta, kad esant didžiausiai koncentracijai (C_{max}) minėtas vaistinis preparatas yra biologiškai lygiavertis referenciniam preparatui. Pagal kreipimosi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(h)) procedūrą nepavyko pasiekti susitarimo, todėl CMD(h) perdavė šį klausimą svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) pagal 29 straipsnio 4 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą.

Kartu su paraiška pagal 10 straipsnio 3 dalį rinkodaros teisės turėtojas pateikė klinikinių tyrimų dokumentus – klinikinių tyrimų duomenis ir papildomus farmakokinetinius duomenis dviejų biologinio lygiavertiškumo tyrimų forma.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė dviejuose – Meksikoje ir Australijoje – vykdytų Mifepristone Linepharma tyrimuose surinktus klinikinius veiksmingumo ir saugumo duomenis. Klinikiniai tyrimai atlikti bendradarbiaujant su dviem organizacijomis, kurios šio vaistinio preparato skyrė daug moterų.

- Organizacija „Gynuity Health Projects“ Meksikoje atliko geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimus atitinkantį tyrimą su 1 000 moterų (atviras, nelyginamasis, perspektyvinis daugiacentris tyrimas, kuriuo siekta ištirti 200 mg mifepristono dozę, kurią išgėrus, praėjus 24–48 val., išgeriama 800 mcg mizoprostolio nėštumui iki 63-os dienos imtinai nutraukti). Rinkodaros teisės turėtojas pateikė šio tyrimo protokolo santrauką ir tyrimo santrauką. Sėkmingai nėštumas nutrauktas 97,3 % moterų, panašiai kaip išleistoje literatūroje aprašytuose tyrimuose. Tiriant šį dozavimo režimą, nenustatyta jokių nenumatytų rimtų reiškinių.

- Antroji organizacija („Marie Stopes International Australia“) Australijoje pradėjo įgyvendinti parengiamąją mokymo programą pagal Terapijos priemonių administracijos (*Therapeutic Goods Administration*, TGA) Įgaliotų vaistus skiriančių gydytojų programą (*Authorised Prescriber Program*).

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė paskelbtus preliminarinius tyrimo duomenis apie 1 343 moteris. Ši programa tebevykdoma; nuo 2009 m. rugsėjo 1 d. iki 2011 m. birželio 30 d. pagal šią programą vaistą vartojo 12 830 moterų. Moterys galėjo išgerti 200 mg Mifepristone Linepharma dozę ir po to suvartoti 800 µg mizoprostolio, jeigu jų nėštumas buvo ne ilgesnis nei 63 amenorėjos dienos. Visos pacienčių populiacijos veiksmingumo rodiklis (visiškas nėštumo nutraukimas be papildomos chirurginės procedūros) buvo 96,7%. Įvertinus 12 830 moterų, kurioms pagal minėtą programą taikytas toks gydymas, nustatyta, kad gydymo metodo veiksmingumas ir saugumas buvo toks, kokio tikėtasi, atsižvelgiant į literatūroje paskelbtus klinikinius tyrimus. Atlikus šiuos tyrimus, nustatytas labai aukštas sėkmingo nėštumo nutraukimo rodiklis ir nenustatyta nė vieno nenumatyto šalutinio reiškinių. Tai, kad kaip kontrolinė gydymo priemonė vartotas geriamasis mizoprostolis, o ne intravaginalinis gemeprostas (kaip pasiūlyta dabartinėje paraiškoje), išsklaidė CHMP abejones, nes tokiu atveju, nesant papildomų veiksmų, sėkmingo nėštumo nutraukimo rodikliai turėtų būti mažesni.

Be to, rinkodaros teisės turėtojas, atlikęs du biologinio lygiavertiškumo tyrimus, pateikė papildomų farmakokinetinių duomenų. Atliekant šiuos du biologinio lygiavertiškumo tyrimus, vaistinis preparatas buvo lyginamas su Mifegyne (jo rinkodaros teisė suteikta EEE) ir Mifeprex (jo rinkodaros teisė suteikta JAV).

Pagal plotą po kreive (AUC) biologinis lygiavertiškumas referenciniam preparatui (Mifegyne) patvirtintas, tačiau didžiausia koncentracija (C_{max}) šiek tiek viršijo įprastą 80–125 % priimtino spektro (C_{max} koeficientas (90 % pasikliautinojo intervalo (CI) buvo 114,4 (103,33–126,66)). Remdamasis dviejų klinikinių tyrimų rezultatais ir atsižvelgdamas į tai, kad Mifepristone Linepharma vartojamas tik vieną kartą ir sykiu suvartojama visa dozė, CHMP laikėsi nuomonės, kad didesnė C_{max} nereikšminga Mifepristone Linepharma saugumui ar veiksmingumui.

Be to, CHMP atkreipė dėmesį, kad su Mifeprex atliktas tyrimas patvirtina vaistinio preparato biologinį lygiavertiškumą ir pagal AUC, ir pagal C_{max}.

Remdamasis pirmiau minėta informacija ir atsižvelgdamas į šiek tiek didesnę C_{max}, CHMP laikosi nuomonės, kad pacientėms nereikėtų skirti didesnės kaip 200 mg Mifepristone Linepharma dozės ir tai turėtų būti aiškiai nurodyta preparato informaciniuose dokumentuose, taip pat reikėtų atlikti perspektyvinį stebimąjį tyrimą, kuriuo būtų įvertintos rekomendacijos dėl Mifepristone Linepharma skyrimo ankstyvam nėštumui nutraukti.

Rinkodaros teisės turėtojas pritarė CHMP pasiūlytiems preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriaus ir pakuotės lapelio 3 skyriaus pakeitimams.

Kaip rinkodaros teisės turėtojas siūlė kreipimosi į CHD(h) procedūros metu, po kreipimosi CHMP peržiūrėjo perspektyvinio stebimojo tyrimo, skirto Mifepristone Linepharma skyrimo ankstyvam nėštumui nutraukti rekomendacijoms įvertinti, protokolą. Šis protokolą parengtas siekiant dar labiau išsklaidyti abejones dėl preparato saugumo ir veiksmingumo. Tačiau CHMP išreiškė kelias dar neišsakytas abejones dėl būtinų galimos mifepristono vartojimo ne pagal patvirtintas rekomendacijas – didelėmis dozėmis arba kartu su kitu prostaglandino analogu, o ne intravaginaliniu gemeprostu – rizikos tyrimų. CHMP išsakė ir kitų konkrečių pastabų dėl metodikos, kaip antai vaistų skiriančių gydytojų reprezentatyvumo, imties dydžio ir įtraukimo į tyrimą kriterijų. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad prieš pradėdant klinikinį tyrimą, peržiūrėtą protokolą reikėtų pateikti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms galutinai pritarti ir tai turėtų būti rinkodaros teisės sąlyga.

Išvada

Mifepristone Linepharma paraiška yra hibridinė. Šio preparato dozavimas skiriasi nuo referencinio preparato Mifegyne. Skirtingai nei Mifegyne, kurį galima vartoti didelėmis (600 mg) arba mažesnėmis (200 mg) dozėmis, per pirminę savitarpio pripažinimo procedūrą patvirtinta tik mažesnė 200 mg

Mifepristone Linepharma dozė; ši dozė pasiūlyta ir dabartinės pakartotinės savitarpio pripažinimo procedūros metu.

Atsižvelgdamas į tai, kad Mifepristone Linepharma vartojamas tik vieną kartą ir sykiu suvartojama visa 200 mg dozė, CHMP laikosi nuomonės, kad pateikti klinikinių tyrimų duomenys patvirtina, kad šiek tiek didesnė C_{max} nereikšminga Mifepristone Linepharma veiksmingumui ir saugumui.

Tačiau CHMP laikosi nuomonės, kad pacientėms nereikėtų skirti didesnės kaip 200 mg Mifepristone Linepharma dozės ir kad tai turėtų būti aiškiai nurodyta preparato informaciniuose dokumentuose. Reikėtų atlikti perspektyvinį stebimąjį tyrimą, kuriuo būtų įvertintos rekomendacijos dėl Mifepristone Linepharma skyrimo ankstyvam nėštumui nutraukti ir tai turėtų būti rinkodaros teisės sąlyga. CHMP laikosi nuomonės, kad prieš pradėdamas klinikinį tyrimą, rinkodaros teisės turėtojas turėtų pateikti peržiūrėtą protokolą nacionalinėms kompetentingoms institucijoms galutinai pritarti.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP laikosi nuomonės, kad pateiktų tyrimų pakanka bendroms Mifepristone Linepharma veiksmingumo ir saugumo charakteristikoms patvirtinti, todėl priėjo prie išvados, kad pagal paraiškoje nurodytą indikaciją „*Medicininis besivystančio gimdinio nėštumo iki 63-os amenorėjos dienos nutraukimas vėliau skiriant prostaglandino analogo*“ vartojamo Mifepristone Linepharma naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Teigiamos nuomonės, kurioje rekomenduojama nustatyti rinkodaros teisės sąlygą, bei preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Kadangi

- komitetas apsvaustė pranešimą apie Prancūzijos pradėtą kreipimosi procedūrą pagal Tarybos direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus duomenis, kuriuos rinkodaros teisės turėtojas pateikė dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai, visų pirma dėl 200 mg Mifepristone Linepharma dozavimo režimo veiksmingumo ir saugumo;
- komiteto nuomone, pateikti tyrimai patvirtina bendrą vaistinio preparato veiksmingumą ir saugumą;
- CHMP laikosi nuomonės, kad pacientėms nereikėtų skirti didesnės kaip 200 mg dozės ir kad tai turėtų būti aiškiai nurodyta preparato informaciniuose dokumentuose. Be to, reikėtų atlikti perspektyvinį stebimąjį tyrimą, kuriuo būtų įvertintos rekomendacijos dėl Mifepristone Linepharma skyrimo ankstyvam nėštumui nutraukti;
- todėl komitetas padarė išvadą, kad pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo Mifepristone Linepharma naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;

CHMP rekomendavo suteikti Mifepristone Linepharma ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, rinkodaros teisę, kuriai rekomenduojama nustatyti IV priede nurodytą sąlygą, susijusią su saugiu ir veiksmingu vaistinio preparato vartojimu.