

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva soġġetta għal kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Mifepristone Linepharma u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I)

L-indikazzjoni approvata għal Mifepristone Linepharma permezz tal-Proċedura inizjali ta' Rikonossiment Reċiproku hija *"Terminazzjoni medika ta' tqala li tkun qiegħda tiżviluppa fl-utru f'kombinazzjoni sekwenzjali ma' analogu ta' prostaglandin sa 63 jum ta' amenorreja"*. Il-pożoloġija approvata hija ta' 200 mg ta' mifepristone f'doża orali waħda, segwita mill-ġhoti tal-analogu ta' prostaglandin gemeprost 1 mg fil-vaġina 36 sa 48 siegħa wara.

L-applikazzjoni għall-pilloli ta' Mifepristone Linepharma 200 mg hija applikazzjoni ibrida magħmula skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, bil-pillola ta' Mifegyne 200 mg bħala l-prodott ta' referenza. Il-pożoloġija ta' Mifepristone Linepharma mhijiex l-istess bħal dik tal-prodott ta' referenza Mifegyne. Meta mqabbel ma' Mifegyne, li jista' jingħata kemm f'doża għolja ta' 600 mg kif ukoll f'doża aktar baxxa ta' 200 mg, id-doża l-baxxa ta' 200 mg biss hija approvata għal Mifepristone Linepharma. Bħalissa l-prodott huwa approvat fl-Isvezja, fid-Danimarka, fil-Finlandja, fl-Islanda u fin-Norveġja.

L-SmPC attwali għall-prodott ta' referenza mifepristone jirrakkomanda mifepristone fid-doża ta' 600 mg segwit minn 400 µg misoprostol oralment jew gemeprost 1 mg mill-vaġina 36 sa 48 siegħa wara għat-terminazzjoni tat-tqala sa 49 jum ta' amenorreja. Ġie approvat ukoll l-użu alternattiv ta' 200 mg ta' mifepristone f'doża waħda, sakemm din id-doża tkun segwita 36 sa 48 siegħa wara mill-ġhoti tal-analogu tal-prostaglandin gemeprost 1 mg mill-vaġina. Ir-raġuni għal din l-alternattiva kienet il-fatt li l-kombinazzjoni ta' 200 mg mifepristone ma' misoprostol orali kienet assoċjata ma' riskju potenzjalment oġġla ta' tkompli tat-tqala, filwaqt li 1 mg gemeprost mill-vaġina ntweri f'diversi studji li jipprovdi azzjoni qawwija ta' prostaglandin ukoll flimkien ma' doża aktar baxxa ta' mifepristone.

Waqt il-proċedura ta' użu ripetut, Franza qajmet ir-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika minħabba li l-bijoequivalenza mal-prodott ta' referenza ma ntwerietx għas-C_{max}. Waqt il-proċedura ta' referenza sussegwenti tas-CMDh ma ntlahaq l-ebda kunsens u s-CMDh irrefera l-kwistjoni lis-CHMP permezz ta' proċedura ta' referenza tal-Artikolu 29(4).

Id-dokumentazzjoni klinika ppreżentata mill-MAH b'appoġġ għal din l-applikazzjoni skont l-Artikolu 10(3) tinkludi dejta klinika u dejta farmakokinetika ta' appoġġ fil-forma ta' żewġ studji dwar il-bijoequivalenza.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova dejta dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà minn żewġ studji, li saru t-tnejn b'Mifepristone Linepharma fil-Messiku u fl-Awstralja rispettivament. Il-provi kliniċi saru f'kooperazzjoni ma' żewġ organizzazzjonijiet li taw il-prodott mediċinali lil għadd kbir ta' nisa.

- L-organizzazzjoni Gynuity Health Projects wettqet studju konformi mal-GCP fil-Messiku f'1000 mara (studju prospettiv f'diversi postijiet, bit-tikketta mikxufa, mhux komparattiv b'mifepristone 200 mg segwit 24-48 siegħa wara ta' misoprostol 800 mcg mill-ħalq għat-terminazzjoni tat-tqala għal 63 jum). Il-MAH ipprova sinteżi u astratt ta' dan l-istudju. Ir-rata ta' suċċess hija ta' 97.3%, komparabbli mal-istudji rrapportati fir-riċensjoni ppubblikata. Ma kien relatat l-ebda avveniment mhux mistenni mal-iskeda studjata.

- It-tieni organizzazzjoni (Marie Stopes International Australia) waqqfet programm ta' taħriġ ta' qabel it-tnedija fl-Awstralja taħt il-Programm ta' Dawk li Jippreskrivu Awtorizzati għall-Amministrazzjoni tal-Oġġetti Terapewtiċi (TGA). Il-MAH ipprova pubblikazzjoni preliminari f'1343 mara. Dan il-programm għadu għaddej u b'kollox mill-1 ta' Settembru 2009 sat-30 ta' Ġunju 2011, ġew esposti 12,830 mara. In-nisa kienu intitolati li jiġu kkurati b'200 mg ta' Mifepristone Linepharma oralment segwit minn

800 µg ta' misoprostol jekk iż-żmien ta' tqala tagħhom kien 63 jum jew inqas ta' amenorreja. Fil-popolazzjoni kollha, ir-rata ta' effikaċja (terminazzjoni sħiħa, bl-ebda ħtieġa ta' xi proċedura kirurgika oħra) kienet 96.7%. Għat-12,830 mara li rċewew din il-kura permezz tal-programm, l-effikaċja u s-sigurtà tal-metodu kienu kif kien mistenni mill-istudji kliniċi rrapportati fir-riċensjoni. Ir-riżultati ta' dawn il-provi juru rata ta' suċċess għolja ħafna u l-ebda effett ħażin mhux mistenni. Il-fatt li misoprostol mill-ħalq u mhux gemprost mill-vaġina (kif propost fl-applikazzjoni attwali) intuża bħala kura ta' segwitu, ibaxxi, jekk xejn, ir-rati ta' suċċess u għaldaqstant dan huwa rassiguranti għas-CHMP.

Barra minn hekk, il-MAH ipprova dejta farmakokinetika ta' appoġġ fil-forma ta' żewġ studji dwar il-bioekwivalenza. Iż-żewġ studji ta' bioekwivalenza saru f'konfront ma' Mifegyne (approvat fiż-ŻEE) u Mifeprex (approvat fl-Istati Uniti tal-Amerika).

Il-bioekwivalenza mal-prodott ta' referenza (Mifegyne) intweriet għall-AUC filwaqt li s-Cmax kien kemxejn ogħla mill-medda ta' aċċettazzjoni konvenzjonali ta' 80-125% (il-proporzjon tas-Cmax (90% CI) kien 114.4 (103.33-126.66)). Abbażi tar-riżultati taż-żewġ studji kliniċi u meta wieħed jikkunsidra li Mifepristone Linepharma jingħata biss darba bħala doża waħda, is-CHMP kien tal-fehma li s-Cmax ogħla ma jaffettwax is-sigurtà u l-effikaċja ta' Mifepristone Linepharma.

Barra minn hekk, is-CHMP innota li l-istudju b'Mifeprex juri bioekwivalenza kemm għall-AUC kif ukoll għas-Cmax.

Abbażi ta' dan li ntqal, minħabba li s-Cmax żdied ftit, is-CHMP huwa tal-fehma li m'għandhiex tingħata doża ogħla minn 200 mg ta' Mifepristone Linepharma u dan għandu jkun indikat b'mod ċar fil-Fuljett ta' Tagħrif u għandu jsir studju ta' osservazzjoni prospettiv bl-għan li jiġu vvalutati r-rakkomandazzjonijiet ta' preskrizzjoni ta' Mifepristone Linepharma għat-terminazzjoni tat-tqala bikrija.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq qabel mal-emendi tas-sezzjoni 4.2 tal-SmPC u sezzjoni 3 tal-Fuljett ta' Tagħrif kif propost mis-CHMP.

Kif propost mill-MAH fiż-żmien tal-proċedura ta' referenza tas-CMDh, il-protokoll għall-istudju ta' osservazzjoni prospettiv bl-għan li jiġu vvalutati r-rakkomandazzjonijiet ta' preskrizzjoni ta' Mifepristone Linepharma għat-terminazzjoni ta' tqala bikrija gie rivedut mis-CHMP waqt il-proċedura ta' referenza. Dan il-protokoll kien imfassal sabiex jipprovi aktar assigurazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott. Madankollu s-CHMP esprima xi tħassib li kien fadal rigward l-investigazzjonijiet meħtieġa tar-riskju potenzjali tal-użu ta' mifepristone mhux skont it-tikketta, kemm bl-użu ta' doża ogħla jew bit-taħlit ma' analoġu ta' prostaglandin ieħor minbarra gemprost mill-vaġina. Tqajmu wkoll xi kummenti metodoloġiċi speċifiċi oħrajn mis-CHMP bħar-rappreżentattività ta' dawk li jippreskrivu, id-daqs tal-kampjuni u l-kriterji ta' inkluzjoni. Għaldaqstant is-CHMP huwa tal-opinjoni li għandu jiġi ppreżentat protokoll rivedut lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti, għal qbil finali qabel tibda l-prova klinika, bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Konklużjoni

Mifepristone Linepharma huwa ppreżentat bħala applikazzjoni ibrida. Il-pożoloġija hija differenti mill-prodott ta' referenza Mifegyne. Imqabbel ma' Mifegyne, li jista' jingħata kemm f'doża għolja ta' 600 mg kif ukoll f'doża aktar baxxa ta' 200 mg, id-doża l-baxxa biss ta' 200 mg kienet approvata għal Mifepristone Linepharma permezz tal-ewwel fażi tal-Proċedura ta' Rikonossiment Reċiproku u kienet qiegħda tkun proposta wkoll fil-proċedura ripetuta attwali tal-MRP.

Meta wieħed jikkunsidra li Mifepristone Linepharma jingħata darba biss bħala doża waħda ta' 200 mg, is-CHMP huwa tal-fehma li d-dejta klinika pprovduta tappoġġja l-fatt li s-Cmax kemxejn ogħla ma jaffettwax l-effikaċja u s-sigurtà ta' Mifepristone Linepharma.

Is-CHMP madankollu jikkunsidra li m'għandhiex tingħata doża ogħla minn 200 mg ta' Mifepristone Linepharma u li dan għandu jkun indikat b'mod ċar fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott. Għandu jsir studju

ta' osservazzjoni prospettiv bl-għan li jiġu vvalutati r-rakkomandazzjonijiet tal-preskrizzjoni ta' Mifepristone Linepharma għat-terminazzjoni tat-tqala bikrija bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Is-CHMP huwa tal-opinjoni li d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta protokoll rivedut lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti, għal qbil finali qabel ma tibda l-prova klinika.

Abbażi ta' dan li ntqal, is-CHMP jikkunsidra li l-profil tal-effikaċja u s-sigurtà globali ta' Mifepristone Linepharma kien ippruvat b'mod suffiċjenti mill-istudji ppreżentati u għalhekk ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Mifepristone Linepharma fl-indikazzjoni tal-applikazzjoni "Terminazzjoni medika ta' tqala li tkun qiegħda tiżviluppa fl-utru f'kombinazzjoni sekwenzjali ma' analogu ta' prostaglandin sa 63 jum ta' amenorreja" huwa favorevoli.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva soġġetta għall-kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u l-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-referenza mqajma minn Franza taht l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva tal-Kunsill 2001/83/KE;
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha disponibbli ppreżentata mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq sabiex jindirizza r-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika, b'mod partikolari l-effikaċja u s-sigurtà tal-iskeda ta' dożar ta' 200 mg ta' Mifepristone Linepharma;
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-effikaċja u s-sigurtà globali ġew ippruvati mill-istudji ppreżentati;
- Is-CHMP huwa tal-fehma li m'għandhiex tingħata doża oġhla minn 200 mg ta' Mifepristone Linepharma u li dan għandu jkun indikat b'mod ċar fl-Informazzjoni dwar il-Prodott. Barra minn hekk, għandu jsir studju ta' osservazzjoni prospettiv bl-għan li jiġu vvalutati r-rakkomandazzjonijiet tal-preskrizzjoni ta' Mifepristone Linepharma għat-terminazzjoni tat-tqala bikrija;
- Għaldaqstant il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Mifepristone Linepharma fl-indikazzjonijiet tal-applikazzjoni huwa wieħed favorevoli,

is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq soġġetta għal kundizzjoni rakkomandata fir-rigward tal-użu sigur u effettiv tal-prodott mediċinali kif stabbilit fl-Anness IV u li għalih is-sezzjonijiet emendati tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Mifepristone Linepharma u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).