

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het positieve advies voor de handelsvergunning mits aan de voorwaarden wordt voldaan, en voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Mifepristone Linepharma en verwante namen (zie bijlage I)

De indicatie die via de procedure van wederzijdse erkenning voor Mifepristone Linepharma is goedgekeurd is *"medische afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap in combinatie (na elkaar toegediend) met een prostaglandine-analoon tot maximaal 63 dagen amenorroe"*. De goedgekeurde dosering is 200 mg mifepriston als een enkelvoudige orale dosis, 30 tot 48 uur later gevolgd door de toediening van het prostaglandine-analoon gemeproost 1 mg per vaginam.

De aanvraag voor Mifepristone Linepharma 200 mg tabletten is een hybride aanvraag krachtens artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG, met Mifegyne 200 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. De dosering van Mifepristone Linepharma is niet gelijk aan die van het referentiegeneesmiddel Mifegyne. Terwijl Mifegyne in de hoge dosis van 600 mg of in de lage dosis van 200 mg kan worden toegediend, is voor Mifepristone Linepharma enkel de lage dosis van 200 mg goedgekeurd. Het geneesmiddel is momenteel toegelaten in Zweden, Denemarken, Finland, IJsland en Noorwegen.

Volgens de huidige samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het referentiegeneesmiddel mifepriston is de aanbevolen dosis van dit middel 600 mg, 36 tot 48 uur later gevolgd door 400 µg misoprostol oraal of gemeproost 1 mg per vaginam voor zwangerschapsafbrekingen tot maximaal 49 dagen amenorroe. Ook de alternatieve dosis van 200 mg mifepriston als enkelvoudige gift is goedgekeurd, op voorwaarde dat 36 tot 48 uur later het prostaglandine-analoon gemeproost 1 mg per vaginam wordt toegediend. De reden voor deze alternatieve dosis was het feit dat de combinatie van 200 mg mifepriston met orale misoprostol met een potentieel hoger risico op continuering van de zwangerschap is geassocieerd, terwijl in een groot aantal studies is aangetoond dat 1 mg gemeproost vaginaal ook in combinatie met een lage dosis mifepriston een krachtige prostaglandine-werking heeft.

Tijdens de 'repeat use'-procedure stelde Frankrijk de potentieel ernstige risico's voor de volksgezondheid aan de orde, omdat er voor de C_{max} geen bio-equivalentie met het referentiegeneesmiddel was aangetoond. Tijdens de daarop volgende verwijzingsprocedure van de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) werd geen consensus bereikt en de CMD(h) verwees de kwestie naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) via een verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4.

De klinische documentatie die door de houder van de handelsvergunning werd ingediend ter onderbouwing van deze aanvraag krachtens artikel 10, lid 3, bestond uit klinische gegevens en ondersteunende farmacokinetische gegevens in de vorm van twee bio-equivalentiestudies.

De houder van de handelsvergunning overlegde werkzaamheids- en veiligheidsgegevens uit twee studies, die in respectievelijk Mexico en Australië met Mifepristone Linepharma zijn verricht. De klinische proeven werden uitgevoerd in samenwerking met twee organisaties, die het geneesmiddel aan een groot aantal vrouwen hebben toegediend.

- De organisatie Gynuity Health Projects voerde in Mexico bij 1000 vrouwen een studie uit die aan de eisen voor goede klinische praktijken (GCP) voldoet (een open-label, niet-vergelijkende, prospectieve, multicentrische studie van mifepriston 200 mg, 24-48 uur later gevolgd door buccale misoprostol 800 microgram voor de afbreking van zwangerschappen tot 63 dagen). De houder van de handelsvergunning overlegde de samenvatting en het abstract van deze studie. Het slagingspercentage is met 97,3% vergelijkbaar met het percentage dat in de gepubliceerde literatuur

wordt genoemd. In het onderzochte regime werd geen associatie gevonden met ernstige onverwachte bijwerkingen.

- De tweede organisatie (Marie Stopes International Australia) zette een scholingsprogramma op in Australië voor artsen die van de Therapeutic Goods Administration (TGA) de vergunning hebben gekregen om het middel vóór de introductie voor te schrijven. De houder van de handelsvergunning overlegde een voorlopige publicatie over 1343 vrouwen. Dit programma loopt nog en vanaf 1 september 2009 tot 30 juni 2011 hebben in totaal 12 830 vrouwen het middel gekregen. De vrouwen mochten worden behandeld met 200 mg Mifepristone Linepharma oraal gevolgd door 800 µg misoprostol, indien de zwangerschapsleeftijd 63 dagen amenorroe of minder was. In de hele populatie was het werkzaamheidspercentage (volledige afbreking, geen aanvullende chirurgische ingreep nodig) 96,7%. Bij de 12 830 vrouwen die deze behandeling via het programma hebben gekregen, kwamen de werkzaamheid en veiligheid van de methode overeen met de verwachtingen op basis van de klinische proeven die in de literatuur zijn beschreven. De resultaten van deze studies laten een zeer hoog slagingspercentage zien, zonder onverwachte bijwerkingen. Het feit dat buccale misoprostol en niet vaginale gemeprostat (zoals in de huidige aanvraag wordt voorgesteld) als vervolgbehandeling werd gebruikt, zal – als er al verschil is – tot een lager slagingspercentage hebben geleid en is daarom geruststellend voor het CHMP.

De houder van de handelsvergunning overlegde tevens ondersteunende farmacokinetische gegevens in de vorm van twee bio-equivalentie studies. In de twee bio-equivalentiestudies vond een vergelijking plaats met Mifegyne (goedgekeurd in de Europese Economische Ruimte) en Mifeprex (goedgekeurd in de VS).

Voor de AUC werd bio-equivalentie met het referentiegeneesmiddel (Mifegyne) aangetoond, maar de C_{max} was iets hoger dan het conventionele acceptatiebereik van 80-125% (de C_{max}-verhouding (90%-BI) was 114,4 (103,33 – 126,66)). Op basis van de resultaten van de twee klinische proeven en gezien het feit dat Mifepristone Linepharma slechts één keer en als een enkelvoudige dosis wordt toegediend, was het CHMP van mening dat de hogere C_{max} geen invloed op de veiligheid en werkzaamheid van Mifepristone Linepharma zal hebben.

Tevens merkte het CHMP op dat in de studie met Mifeprex bio-equivalentie is aangetoond voor zowel de AUC als de C_{max}.

Het CHMP is op basis van het bovenstaande van mening dat gezien de iets hogere C_{max} geen hogere dosis dan 200 mg Mifepristone Linepharma dient te worden gegeven en dat dit duidelijk in de productinformatie moet worden vermeld. Tevens dient een prospectieve observationele studie te worden verricht waarin de prescriptie-aanbevelingen van Mifepristone Linepharma voor de afbreking van vroege zwangerschappen worden geëvalueerd.

De houder van de handelsvergunning ging akkoord met de wijzingen van rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken en rubriek 3 van de bijsluiters, zoals voorgesteld door het CHMP.

Zoals door de houder van de handelsvergunning tijdens de verwijzingsprocedure van de CMD(h) werd voorgesteld, beoordeelde het CHMP tijdens de verwijzing het protocol voor de prospectieve observationele studie waarin de prescriptie-aanbevelingen van Mifepristone Linepharma voor de afbreking van vroege zwangerschappen worden geëvalueerd. Dit protocol is bedoeld om meer zekerheid over de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel te krijgen. Het CHMP gaf echter aan dat er nog problemen bestonden met betrekking tot de vereiste onderzoeken naar het potentiële risico van 'off label'-gebruik van mifepriston, bestaande uit gebruik van een hogere dosis en gebruik in combinatie met een ander prostaglandine-analoon dan gemeprostat per vaginam. Ook plaatste het CHMP een aantal andere, specifieke kanttekeningen bij de methodologie, zoals de representativiteit

van de voorschrijvers, de omvang van de steekproef en de inclusiecriteria. Het CHMP is daarom van mening dat vóór de start van de klinische proef een gewijzigd protocol dient te worden overgelegd aan de nationale bevoegde autoriteiten voor definitieve goedkeuring; dit is een voorwaarde voor de handelsvergunning.

Conclusie

Mifepristone Linepharma is ingediend als een hybride aanvraag. De dosering verschilt van die van het referentiegeneesmiddel Mifegyne. Terwijl Mifegyne in de hoge dosis van 600 mg of in de lage dosis van 200 mg kan worden toegediend, werd voor Mifepristone Linepharma enkel de lage dosis van 200 mg goedgekeurd tijdens de eerste periode van de procedure van wederzijdse erkenning en deze dosis werd ook in de huidige herhaalde procedure van wederzijdse erkenning voorgesteld.

In aanmerking nemend dat Mifepristone Linepharma slechts één keer en als een enkelvoudige dosis wordt toegediend, is het CHMP van mening dat de ingediende klinische gegevens onderbouwen dat de iets hogere C_{max} geen invloed op de werkzaamheid en veiligheid van Mifepristone Linepharma zal hebben.

Het CHMP vindt echter dat Mifepristone Linepharma niet in een dosis van meer dan 200 mg dient te worden toegediend en dat dit duidelijk in de productinformatie moet worden aangegeven. Als een voorwaarde voor de handelsvergunning dient een prospectieve observationele studie te worden verricht waarin de prescriptie-aanbevelingen van Mifepristone Linepharma voor de afbreking van vroege zwangerschappen worden geëvalueerd. Het CHMP is van mening dat de houder van de handelsvergunning vóór de start van de klinische proef een gewijzigd protocol dient te overleggen aan de nationale bevoegde autoriteiten voor definitieve goedkeuring.

Op basis van het bovenstaande is het CHMP van mening dat de werkzaamheid en veiligheid van Mifepristone Linepharma in het algemeen voldoende zijn aangetoond door de ingediende studies en daarom concludeerde het Comité dat de baten-risicoverhouding voor Mifepristone Linepharma bij de aangevraagde indicatie *“medische afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap in combinatie (na elkaar toegediend) met een prostaglandine-analoon tot maximaal 63 dagen amenorroe”* positief is.

Redenen voor het positieve advies voor de handelsvergunning mits aan de voorwaarden wordt voldaan, en voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter

Overwegende dat

- het Comité heeft beraadslaagd over de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad, die door Frankrijk in gang werd gezet,
- het Comité alle beschikbare gegevens heeft bestudeerd die door de houder van de handelsvergunning werden ingediend over het potentieel ernstige risico voor de volksgezondheid, met name wat de werkzaamheid en veiligheid van de dosis Mifepristone Linepharma van 200 mg betreft,
- het Comité van mening was dat de werkzaamheid en veiligheid in het algemeen door de overgelegde studies zijn aangetoond,
- het Comité van mening was dat geen dosis hoger dan 200 mg dient te worden toegediend en dat dit duidelijk in de productinformatie moet worden aangegeven, en dat tevens een prospectieve

observationele studie dient te worden verricht waarin de prescriptie-aanbevelingen van Mifepristone Linepharma voor de afbreking van vroege zwangerschappen worden geëvalueerd,

- het Comité daarom tot de conclusie kwam dat de baten-risicoverhouding van Mifepristone Linepharma positief is voor de aangevraagde indicatie,

adviseert het Comité om de handelsvergunning te verlenen mits aan de geadviseerde voorwaarde met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel wordt voldaan, zoals is beschreven in bijlage IV, en waarvoor de gewijzigde rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Mifepristone Linepharma en verwante namen (zie bijlage I).