

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy pozytywnej opinii zgodnie z warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i warunkiem zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego Mifepristone Linepharma i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Mifepristone Linepharma zatwierdzonym w procedurze wzajemnego uznania jest „farmakologiczne zakończenie rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej w terapii skojarzonej z podanym w dalszej kolejności analogiem prostaglandyn w okresie do 63 dni od zatrzymania krwawienia miesięczkowego”. Zatwierdzone dawkowanie to pojedyncza dawka 200 mg mifepristonu podana doustnie, a następnie, po 36-48 godzinach, 1 mg analogu prostaglandyn gemeprostu podanego dopochwowo.

Wniosek dotyczący produktu Mifepristone Linepharma 200 mg tabletki jest wnioskiem hybrydowym złożonym zgodnie z art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, w którym referencyjnym produktem leczniczym jest lek Mifegyne 200 mg tabletki. Dawkowanie produktu Mifepristone Linepharma jest inne niż produktu referencyjnego Mifegyne. W porównaniu z produktem Mifegyne, który może być podany albo w wysokiej dawce 600 mg, albo w niższej dawce 200 mg, w przypadku produktu Mifepristone Linepharma zatwierdzona jest tylko niższa dawka 200 mg. Produkt jest obecnie zatwierdzony w Szwecji, Danii, Finlandii, Islandii i Norwegii.

W obecnie obowiązującej charakterystyce produktu leczniczego referencyjnego produktu zawierającego mifepriston zaleca się podanie mifepristonu w dawce 600 mg, a następnie, po 36-48 godzinach, podanie mizoprostolu w dawce 400 µg doustnie lub gemeprostu w dawce 1 mg dopochwowo w celu zakończenia ciąży w okresie do 49 dni po zatrzymaniu krwawienia miesięczkowego. Zatwierdzona jest także alternatywna metoda, w której mifepriston podaje się w pojedynczej dawce 200 mg, a następnie, po 36-48 godzinach, podaje się analog prostaglandyn gemeprost w dawce 1 mg dopochwowo. Powodem tej alternatywy były fakt, że terapia skojarzenia mifepristonem w dawce 200 mg z mizoprostolem podanym doustnie wiąże się z potencjalnie wyższym ryzykiem utrzymania ciąży, natomiast w wielu badaniach wykazano, że gemeprost w dawce 1 mg podany dopochwowo daje silny wpływ prostaglandyn, także w skojarzeniu z niższą dawką mifepristonu.

Podczas powtórzenia procedury Francja zgłosiła potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia ludzi, ponieważ nie wykazano równoważności biologicznej z produktem referencyjnym w odniesieniu do C_{max}. Podczas przeprowadzonej w wyniku tego procedury arbitrażowej CMDh nie osiągnięto porozumienia, CMDh więc zgłosił to zagadnienie do rozstrzygnięcia przez CHMP w drodze procedury arbitrażowej zgodnie z art. 29 ust 4.

Dokumentacja kliniczna przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny na poparcie tego wniosku zgodnie z art. 10 ust. 3 zawiera dane kliniczne i potwierdzające dane farmakokinetyczne w postaci dwóch badań biorównoważności.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania z dwóch badań przeprowadzonych z zastosowaniem produktu Mifepristone Linepharma w Meksyku i Australii. Badania kliniczne przeprowadzono we współpracy z dwoma organizacjami, które podały produkt leczniczy dużej liczbie kobiet.

- Organizacja Gynuity Health Projects przeprowadziła w Meksyku badanie zgodne z zasadami dobrej praktyki klinicznej (GCP) z udziałem 1000 kobiet (prospektywne, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone metodą próby otwartej, nieporównawcze, w którym stosowano mifepriston w dawce 200 mg, a następnie po 24-48 godzinach podawano mizoprostol w dawce 800 mcg dopoliczkowo w celu zakończenia ciąży do 63 dnia). Podmiot odpowiedzialny przedstawił streszczenie i abstrakt tego badania. Odsetek powodzenia wyniósł 97,3%, co jest porównywalnie z wynikami badań

opublikowanych w piśmiennictwie. Z ocenianym schematem dawkowania nie wiązały się poważne nieprzewidziane zdarzenia.

- Druga organizacja (Marie Stopes International Australia) zorganizowała w Australii program szkoleniowy przed wprowadzeniem leku do obrotu w ramach programu skierowanego do osób upoważnionych do przepisywania leków zorganizowanego przez australijską agencję leków TGA (ang. Therapeutic Goods Administration). Podmiot odpowiedzialny przedstawił wstępną publikację wyników uzyskanych od 1343 kobiet. Program nadal trwa i łącznie od dnia 1 września 2009 r. do dnia 30 czerwca 2011 r. lek podano 12 830 kobietom. Kobiety zostały zakwalifikowane do podania doustnie 200 mg produktu Mifepristone Linepharma, a następnie 800 µg mizoprostolu, jeśli wiek ciąży wynosił 63 dni od momentu zatrzymania krwawienia miesięczkowego lub mniej. W całej populacji odsetek skuteczności (całkowite zakończenie ciąży, brak potrzeby dodatkowego zabiegu chirurgicznego) wyniósł 96,7%. U 12 830 kobiet, które otrzymały takie leczenie w ramach programu, skuteczność i bezpieczeństwo tej metody były zgodne z przewidywaniami na podstawie badań klinicznych opublikowanych w piśmiennictwie. Wyniki tych badań wskazują na bardzo wysoki odsetek powodzenia i brak niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Fakt, że jako kolejny lek został podany mizoprostol dopoliczkowo, a nie gemeprost dopochwowo (jak zaproponowano w omawianym wniosku), mógł jedynie zmniejszyć odsetek powodzenia – o ile miał jakikolwiek wpływ – co zadaniem CHMP jest dodatkowym zapewnieniem.

Ponadto podmiot odpowiedzialny przedstawił potwierdzające dane farmakokinetyczne w postaci dwóch badań biorównoważności. Przeprowadzono dwa badania biorównoważności w odniesieniu do produktu Mifegyne (zatwierdzonego w EOG) i produktu Mifeprex (zatwierdzonego w Stanach Zjednoczonych).

Biorównoważność z produktem referencyjnym (Mifegyne) wykazano dla AUC, natomiast C_{max} było nieco powyżej stosowanego konwencjonalnie zakresu akceptacji równego 80-125% [wartość C_{max} (90% CI) wyniosła 114,4 (103,33-126,66)]. Na podstawie wyników dwóch badań klinicznych i biorąc pod uwagę, że produkt Mifepristone Linepharma jest podawany tylko raz i w dawce pojedynczej, CHMP uznał, że wyższe C_{max} nie będzie miało wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność produktu Mifepristone Linepharma.

Ponadto CHMP zwrócił uwagę, że w badaniu z produktem Mifeprex wykazano biorównoważność zarówno pod względem AUC, jak i C_{max}.

W związku z powyższym, w świetle nieznacznie podwyższonego C_{max} CHMP uznaje, że nie należy podawać dawki produktu Mifepristone Linepharma wyższej niż 200 mg, że trzeba to wyraźnie zaznaczyć w informacji o produkcie oraz że należy przeprowadzić prospektywne badanie obserwacyjne do oceny zaleceń dotyczących przepisywania produktu Mifepristone Linepharma w celu wczesnego zakończenia ciąży.

Podmiot odpowiedzialny zgodził się ze zmianami w punkcie 4.2 ChPL i punkcie 3 ulotki dla pacjenta zaproponowanymi przez CHMP.

Zgodnie z propozycją podmiotu odpowiedzialnego w czasie procedury arbitrażowej CMDh, w trakcie procedury arbitrażowej CHMP dokonał rewizji protokołu prospektywnego badania obserwacyjnego do oceny zaleceń dotyczących przepisywania produktu Mifepristone Linepharma w celu wczesnego zakończenia ciąży. Protokół opracowano, aby dodatkowo potwierdzić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu. Jednakże CHMP wyraził jeszcze zastrzeżenia w odniesieniu do wymaganych badań dotyczących potencjalnego ryzyka stosowania mifepristonu niezgodnie z informacją o produkcie – stosowania albo wyższej dawki, albo stosowania w skojarzeniu z innym analogiem prostaglandyn niż dopochwowo podany gemeprost. CHMP przedstawił także kilka innych uwag w odniesieniu do metodologii, w tym reprezentatywności lekarzy przepisujących lek, rozmiaru badanej próby i kryteriów włączenia. Dlatego CHMP uznał, że jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należy

przedstawić poprawiony protokół badania do ostatecznego zatwierdzenia przez właściwe organy krajowe przed rozpoczęciem badania klinicznego.

Wnioski

Wniosek dotyczący produktu Mifepristone Linepharma został złożony jako wniosek hybrydowy. Dawkowanie jest inne niż w przypadku produktu referencyjnego Mifegyne. W porównaniu z produktem Mifegyne, który może być podawany albo w wysokiej dawce 600 mg, albo w dawce niższej 200 mg, w przypadku produktu Mifepristone Linepharma została zatwierdzona tylko niższa dawka 200 mg w pierwszej turze procedury wzajemnego uznania; taka dawka jest także proponowana w obecnym powtórzeniu procedury wzajemnego uznania.

Biorąc pod uwagę, że produkt Mifepristone Linepharma jest podawany tylko raz, w pojedynczej dawce 200 mg, CHMP uznał, że przedstawione dane kliniczne potwierdzają, że nieznacznie wyższe C_{max} nie będzie miało wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Mifepristone Linepharma.

CHMP jest jednak zdania, że nie należy podawać wyższej niż 200 mg dawki produktu Mifepristone Linepharma i że należy to wyraźnie zaznaczyć w informacji o produkcie. Jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu konieczne jest przeprowadzenie prospektywnego badania obserwacyjnego do oceny zaleceń dotyczących przepisywania produktu Mifepristone Linepharma w celu wczesnego zakończenia ciąży. CHMP uważa, że podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić poprawiony protokół właściwym organom krajowym do ostatecznego zatwierdzenia przed rozpoczęciem badania klinicznego.

W związku z powyższym CHMP stwierdził, że w przedstawionych badaniach w wystarczający sposób udowodniono ogólną skuteczność i profil bezpieczeństwa produktu Mifepristone Linepharma; CHMP uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Mifepristone Linepharma w proponowanym wskazaniu „*Farmakologiczne zakończenie rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej w terapii skojarzonej z podanym w dalszej kolejności analogiem prostaglandyn w okresie do 63 dni od zatrzymania krwawienia miesięczkowego*” jest korzystny.

Podstawy pozytywnej opinii zgodnie z warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i warunkiem zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył wniosek dotyczący procedury arbitrażowej wszczętej przez Francję na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy Rady 2001/83/WE;
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do potencjalnie poważnego zagrożenia zdrowia ludzi, w szczególności skuteczności i bezpieczeństwa schematu dawkowania 200 mg produktu Mifepristone Linepharma;
- Komitet uznał, że ogólnie rzecz biorąc w przedstawionych badaniach dowiedziono bezpieczeństwa i skuteczności;
- CHMP uznał, że nie należy podawać dawki wyższej niż 200 mg i że to należy to wyraźnie zaznaczyć w informacji o produkcie. Ponadto należy przeprowadzić prospektywne badanie obserwacyjne do oceny zaleceń dotyczących przepisywania produktu Mifepristone Linepharma w celu wczesnego zakończenia ciąży;
- Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Mifepristone Linepharma w proponowanym wskazaniu jest korzystny,

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pod warunkiem spełnienia zaleconego wymogu w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego przedstawionego w aneksie IV, dla którego charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III, dla produktu Mifepristone Linepharma i nazw produktów związanych (patrz aneks I).