

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos do parecer positivo sujeito à condição da Autorização de Introdução no Mercado e para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Mifepristone Linepharma e nomes associados (ver Anexo I)

A indicação aprovada para Mifepristone Linepharma pelo procedimento de Reconhecimento Mútuo inicial é *“Interrupção médica de gravidez intrauterina em desenvolvimento numa associação sequencial com um análogo da prostaglandina até 63 dias de amenorreia”*. A posologia aprovada é de 200 mg de mifepristona numa dose oral única seguida, 36 a 48 horas mais tarde, pela administração do análogo da prostaglandina gemeprost 1 mg por via vaginal.

O pedido relativo ao Mifepristone Linepharma 200 mg comprimido é um pedido híbrido apresentado nos termos do n.º 3 do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, sendo o Mifegyne 200 mg comprimido o medicamento de referência. A posologia do Mifepristone Linepharma não é idêntica à do medicamento de referência, Mifegyne. Em comparação com o Mifegyne, que pode ser administrado numa dose alta de 600 mg ou numa dose inferior de 200 mg, apenas a dose inferior de 200 mg foi aprovada para o Mifepristone Linepharma. Atualmente, o medicamento encontra-se aprovado na Suécia, na Dinamarca, na Finlândia, na Islândia e na Noruega.

O RCM atual para o medicamento de referência de mifepristona recomenda a toma da mifepristona na dose de 600 mg seguida, 36 a 48 horas mais tarde, por 400 µg de misoprostol por via oral ou gemeprost 1 mg por via vaginal para a interrupção da gravidez, até 49 dias de amenorreia. Foi também aprovada uma alternativa de 200 mg de mifepristona a ser utilizada como dose única, desde que essa dose seja seguida, 36 a 48 horas mais tarde, pela administração do análogo da prostaglandina gemeprost 1 mg por via vaginal. O motivo desta alternativa foi o facto de a associação de 200 mg de mifepristona com misoprostol oral ter sido associada a um risco potencialmente mais elevado de continuação da gravidez, ao passo que 1 mg de gemeprost por via vaginal demonstrou em muitos estudos proporcionar uma ação forte da prostaglandina, também em associação com uma dose inferior de mifepristona.

Durante o procedimento de uso repetido, a França levantou a questão do potencial risco grave para a saúde pública, na medida em que a bioequivalência com o medicamento de referência não fora demonstrada a nível da C_{max}. Durante o seguinte procedimento de consulta em sede do CMDh, não se chegou a qualquer consenso, tendo o CMDh remetido a questão para o CHMP através de um procedimento de consulta nos termos do n.º 4 do artigo 29.º.

A documentação clínica apresentada pelo titular da AIM para suportar este pedido nos termos do n.º 3 do artigo 10.º inclui dados clínicos e dados farmacocinéticos de suporte, sob a forma de dois estudos de bioequivalência.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado forneceu dados demonstrativos da eficácia e segurança clínicas resultantes de 2 estudos, realizados ambos com o Mifepristone Linepharma no México e na Austrália, respetivamente. Os ensaios clínicos foram realizados em colaboração com duas organizações que administraram o medicamento a um vasto número de mulheres.

- A organização Gynuity Health Projects levou a cabo um estudo em conformidade com as BPC no México em 1000 mulheres (estudo sem ocultação, não comparativo, prospetivo e multicêntrico de mifepristona 200 mg seguida, 24 a 48 horas mais tarde, por misoprostol 800 µg por via oral para a interrupção de gravidez até 63 dias). O titular da AIM forneceu a sinopse e o resumo do estudo. A taxa de êxito é de 97,3%, comparável com a de estudos notificados na literatura publicada. Não foram notificados acontecimentos graves inesperados relacionados com o regime estudado.

- A segunda organização (Marie Stopes International Australia) criou um programa de formação pré-lançamento na Austrália, no quadro do Programa de Prescritor Autorizado da Administração de Bens Terapêuticos (*Therapeutic Goods Administration - TGA*). O titular da AIM forneceu uma publicação preliminar relativa a 1343 mulheres. Este programa encontra-se em curso e, globalmente, de 1 de setembro de 2009 a 30 de junho de 2011, foram expostas 12 830 mulheres. As mulheres tinham o direito de ser tratadas com 200 mg de Mifepristone Linepharma por via oral, seguidos por 800 µg de misoprostol, se a duração da gravidez correspondesse a 63 dias de amenorreia ou menos. Na totalidade da população, a taxa de eficácia (interrupção completa, sem necessidade de procedimento cirúrgico adicional) foi de 96,7%. Nas 12 830 mulheres que receberam este tratamento através do programa, a eficácia e a segurança do método foram as previstas com base nos estudos clínicos notificados na literatura. Os resultados destes ensaios apresentam uma taxa de êxito muito elevada e nenhum acontecimento adverso inesperado. O facto de se ter utilizado o misoprostol por via oral e não o gemeprost por via vaginal (conforme proposto no pedido atual) como tratamento de seguimento diminuiu, quanto muito, as taxas de êxito e é, por conseguinte, tranquilizador para o CHMP.

Além disso, o titular da AIM forneceu dados farmacocinéticos de suporte sob a forma de dois estudos de bioequivalência. Os dois estudos de bioequivalência foram realizados em relação ao Mifegyne (aprovado no EEE) e ao Mifeprex (aprovado nos EUA).

A bioequivalência com o medicamento de referência (Mifegyne) foi demonstrada para a AUC, ao passo que a Cmax se situou ligeiramente acima do intervalo de aceitação convencional de 80 a 125% (a relação da Cmax (IC de 90%) foi de 114,4 (103,33-126,66)). Com base nos resultados dos 2 estudos clínicos e tomando em linha de conta que o Mifepristone Linepharma só é administrado uma vez e como uma única dose, o CHMP considerou que a Cmax mais elevada não afetaria a segurança ou eficácia do Mifepristone Linepharma.

Além disso, o CHMP constatou que o estudo com o Mifeprex demonstra bioequivalência relativamente à AUC e à Cmax.

Com base no supramencionado, tendo em conta a Cmax ligeiramente aumentada, o CHMP considera que não deve ser administrada uma dose superior a 200 mg de Mifepristone Linepharma, o que deve ser claramente indicado na Informação do Medicamento. Deve ainda ser realizado um estudo observacional prospetivo destinado a avaliar as recomendações de prescrição do Mifepristone Linepharma para a interrupção precoce da gravidez.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado mostrou estar de acordo com as alterações da secção 4.2 do RCM e da secção 3 do Folheto Informativo propostas pelo CHMP.

Tal como proposto pelo titular da AIM no momento do procedimento de consulta do CMDh, o protocolo para o estudo observacional prospetivo destinado a avaliar as recomendações de prescrição do Mifepristone Linepharma para a interrupção precoce da gravidez foi revisto pelo CHMP durante o procedimento de consulta. Este protocolo foi concebido para assegurar adicionalmente a segurança e a eficácia do medicamento. Contudo, o CHMP expressou algumas preocupações remanescentes relacionadas com os estudos necessários sobre o potencial risco de utilização não contemplada no RCM da mifepristona, utilizando quer uma dose mais elevada, quer uma associação com um outro análogo da prostaglandina que não o gemeprost por via vaginal. O CHMP levantou algumas outras questões metodológicas específicas, como a representatividade dos prescritores, o tamanho da amostra e os critérios de inclusão. Por conseguinte, o CHMP considera ser necessário apresentar um protocolo revisto às autoridades nacionais competentes, para concordância final antes do início do ensaio clínico, como uma condição da Autorização de Introdução no Mercado.

Conclusão

O Mifepristone Linepharma é apresentado como um pedido híbrido. A posologia é diferente da do medicamento de referência Mifegyne. Em comparação com o Mifegyne, o qual pode ser administrado numa dose alta de 600 mg ou numa dose inferior de 200 mg, apenas a dose inferior de 200 mg foi aprovada para o Mifepristone Linepharma através da primeira fase do Procedimento de Reconhecimento Mútuo, estando também a ser proposta no atual procedimento repetido do PRM.

Tendo em conta que o Mifepristone Linepharma só é administrado uma vez e como uma única dose de 200 mg, o CHMP considera que os dados clínicos fornecidos suportam o facto de a Cmax ligeiramente mais elevada não afetar a eficácia e a segurança do Mifepristone Linepharma.

Contudo, o CHMP considera que não deve ser administrada uma dose superior a 200 mg de Mifepristone Linepharma, o que deve ser claramente indicado na Informação do Medicamento. Deve ainda ser realizado um estudo observacional prospetivo destinado a avaliar as recomendações de prescrição do Mifepristone Linepharma para a interrupção precoce da gravidez como uma condição da Autorização de Introdução no Mercado. O CHMP considera que o titular da Autorização de Introdução no Mercado deve apresentar um protocolo revisto às autoridades nacionais competentes, para concordância final antes do início do ensaio clínico.

Com base no supramencionado, o CHMP considera que o perfil global de eficácia e segurança do Mifepristone Linepharma foi comprovado de forma suficiente pelos estudos apresentados e, por conseguinte, concluiu que a relação risco-benefício do Mifepristone Linepharma na indicação requerida, *“Interrupção médica de gravidez intrauterina em desenvolvimento numa associação sequencial com um análogo da prostaglandina até 63 dias de amenorreia”*, é favorável.

Fundamentos do parecer positivo sujeito à condição da Autorização de Introdução no Mercado e para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo

Considerando que:

- O Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pela França nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE do Conselho;
- O Comité reviu todos os dados disponíveis apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para abordar o potencial risco grave para a saúde pública, sobretudo a eficácia e a segurança do regime posológico de 200 mg de Mifepristone Linepharma;
- O Comité considerou que a eficácia e a segurança globais foram comprovadas pelos estudos apresentados;
- O CHMP considera que não deve ser administrada uma dose superior a 200 mg, o que deve ser claramente indicado na Informação do Medicamento. Além disso, deve ser realizado um estudo observacional prospetivo destinado a avaliar as recomendações de prescrição do Mifepristone Linepharma para a interrupção precoce da gravidez;
- Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício do Mifepristone Linepharma nas indicações requeridas é favorável,

o CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado sujeita a uma condição recomendada no que se refere à utilização segura e eficaz do medicamento, conforme estipulado no Anexo IV, e relativamente à qual as secções alteradas do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III do Mifepristone Linepharma e nomes associados (ver Anexo I).