

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru emiterea unui aviz pozitiv cu respectarea condițiilor autorizației de introducere pe piață și modificării rezumatului caracteristicilor produsului și a prospectului prezentate de către Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice pentru Mifepristone Linepharma și denumirile asociate (vezi anexa I)

Indicația aprobată pentru Mifepristone Linepharma prin intermediul procedurii inițiale de recunoaștere mutuală este „întreruperea pe cale medicamentoasă a unei sarcini intrauterine în curs de dezvoltare în asociere secvențială cu un analog de prostaglandină în termen de până la 63 de zile de amenoree”. Posologia aprobată este de 200 mg de mifepristonă, administrat pe cale orală în doză unică, urmat de administrarea pe cale vaginală a analogului de prostaglandină, gemeprost 1 mg, după 36 până la 48 de ore.

Cererea pentru Mifepristone Linepharma 200 mg, comprimate, este o cerere mixtă realizată în conformitate cu articolul 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, având ca produs de referință Mifegyne 200 mg, comprimate. Posologia pentru Mifepristone Linepharma este diferită de cea a produsului de referință, Mifegyne. Spre deosebire de Mifegyne, care poate fi administrat fie într-o doză mare de 600 mg, fie într-o doză mai mică de 200 mg, în cazul Mifepristone Linepharma doar doza mai mică de 200 mg este aprobată. În prezent, produsul este aprobat în Suedia, Danemarca, Finlanda, Islanda și Norvegia.

Actualul Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP) pentru produsul de referință mifepristonă, recomandă administrarea acestuia într-o doză de 600 mg, urmată de administrarea pe cale orală de misoprostol 400 µg sau de administrarea pe cale vaginală de gemeprost 1 mg, după 36 până la 48 de ore, în vederea întreruperii de sarcină în termen de până la 49 de zile de amenoree. De asemenea, s-a aprobat ca alternativă administrarea de mifepristonă 200 mg ca doză unică, cu condiția ca această doză să fie urmată după 36 până la 48 de ore de administrarea pe cale vaginală a analogului de prostaglandină gemeprost 1 mg. Motivul pentru aprobarea acestei alternative a fost faptul că asocierea a de mifepristonă 200 mg cu misoprostol, administrat pe cale orală, a fost pusă în legătură cu un potențial risc mai mare ca sarcina să nu fie întreruptă, în timp ce multe studii au demonstrat că gemeprost 1 mg, administrat pe cale vaginală, favorizează o puternică acțiune a prostaglandinei și în asociere cu o doză mai mică de mifepristonă.

Pe durata procedurii utilizării repetate, Franța a atras atenția asupra unui posibil risc grav pentru sănătatea publică, întrucât bioechivalența cu produsul de referință nu a fost demonstrată pentru C_{max}. În timpul procedurii de sesizare ulterioare a CMDh, nu s-a ajuns la un consens, iar CMDh a înaintat chestiunea către CHMP prin intermediul unei proceduri de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4).

Documentația clinică transmisă de către titularul autorizației de introducere pe piață pentru a sprijini această cerere în temeiul articolului 10 alineatul (3), include date clinice și date farmacocinetice sub forma a două studii de bioechivalență.

Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat date privind eficacitatea și siguranța clinică, provenind din 2 studii desfășurate în Mexic și, respectiv, Australia, ambele efectuate cu Mifepristone Linepharma. Studiile clinice au fost realizate în cooperare cu două organizații, care au administrat medicamentul unui număr mare de femei.

- Organizația Gynuity Health Projects a efectuat un studiu care a respectat bunele practici clinice (BPC) în rândul a 1 000 de femei din Mexic (studiu deschis, fără comparator, prospectiv, multicentric privind administrarea de mifepristonă 200 mg, urmată de administrarea pe cale orală de misoprostol 800 mcg după 24 – 48 de ore, în vederea întreruperii unei sarcini de până la 63 de zile). Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat rezumatul studiului și un extras din acesta. Rata de succes este de

97,3%, comparabilă cu studiile raportate în literatura de specialitate publicată. Nu au existat evenimente grave neașteptate care să fie asociate schemei terapeutice studiate.

- A doua organizație (Marie Stopes International Australia) a înființat un program de instruire prealabil lansării în Australia, sub egida Therapeutic Goods Administration (TGA) Authorised Prescriber Program. Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat o publicație preliminară cu privire la 1 343 de femei. Acest program este în desfășurare, iar în perioada 1 septembrie 2009 - 30 iunie 2011 au fost expuse, în general, 12 830 de femei. Femeile au avut dreptul să fie tratate cu Mifepristone Linepharma 200 mg, administrat pe cale orală, urmat de misoprostol 800 µg, în cazul în care sarcina acestora nu depășea 63 de zile de amenoree. La nivelul întregii populații, rata eficacității (întrerupere completă, absența necesității de a interveni în mod suplimentar pe cale chirurgicală) a fost de 96,7%. În cazul celor 12 830 de femei care au primit acest tratament prin intermediul programului, eficacitatea și siguranța metodei au fost conforme așteptărilor din studiile clinice raportate în literatura de specialitate. Rezultatele acestor studii clinice demonstrează o rată foarte mare a succesului și absența evenimentelor adverse neașteptate. Utilizarea ca tratament de urmărire de misoprostol, administrat pe cale orală, în loc de gemeprost, administrat pe cale vaginală, (așa cum s-a propus în cererea actuală), ar diminua poate doar rata de succes și, prin urmare, înlătură motivele de îngrijorare ale CHMP.

În plus, titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat date farmacocinetice sub forma a două studii de bioechivalență. Cele două studii de bioechivalență au fost realizate cu Mifegyne (aprobat în SEE) și Mifeprex (aprobat în SUA).

Bioechivalența cu produsul de referință (Mifegyne) a fost demonstrată pentru ASC, în timp ce C_{max} a fost ușor peste intervalul convențional de acceptare de 80-125% (raportul C_{max} (interval de încredere 90%) a fost 114,4 (103,33-126,66)). Pe baza rezultatelor celor 2 studii clinice și luând în considerare faptul că Mifepristone Linepharma este administrat o singură dată, ca doză unică, CHMP a considerat că C_{max} mai mare nu ar afecta siguranța sau eficacitatea Mifepristone Linepharma.

În plus, CHMP a observat că studiul cu Mifeprex demonstrează bioechivalența atât pentru ASC, cât și pentru C_{max}.

Pe baza celor de mai sus, referitor la C_{max} ușor crescută, CHMP consideră că nu trebuie să se administreze o doză mai mare de 200 mg de Mifepristone Linepharma, iar acest aspect trebuie indicat în mod clar în informațiile referitoare la produs, și că trebuie să se desfășoare un studiu observațional prospectiv care să vizeze evaluarea recomandărilor de prescriere a Mifepristone Linepharma pentru întreruperea sarcinilor în fază incipientă.

Titularul autorizației de introducere pe piață a acceptat modificările de la punctul 4.2 din RCP și de la punctul 3 din prospect, astfel cum au fost propuse de CHMP.

Conform propunerii titularului autorizației de introducere pe piață înaintate la momentul procedurii de sesizare a CMDh, protocolul pentru studiul observațional prospectiv care vizează evaluarea recomandărilor de prescriere a Mifepristone Linepharma pentru întreruperea sarcinilor în fază incipientă a fost revizuit de CHMP pe durata procedurii de sesizare. Acest protocol a fost conceput să confere garanții suplimentare privind siguranța și eficacitatea produsului. Totuși, CHMP a exprimat câteva motive de îngrijorare suplimentare cu privire la investigațiile necesare referitoare la riscul posibil de utilizare a mifepristonei fără prescripție, fie la o doză mai mare, fie în asociere cu un alt analog al prostaglandinei, diferit de gemeprost, administrat pe cale vaginală. CHMP a făcut și alte observații metodologice specifice, precum reprezentativitatea celor care emit prescripția medicală, dimensiunea eșantionului și criteriile de includere. Astfel, CHMP consideră că trebuie să se transmită un protocol revizuit către autoritățile naționale competente, în vederea obținerii unui acord final înainte de începutul studiului clinic, aceasta fiind condiția autorizației de introducere pe piață.

Concluzie

Cererea pentru Mifepristone Linepharma este transmisă sub forma unei cereri mixte. Posologia diferă de cea a produsului de referință, Mifegyne. Spre deosebire de Mifegyne, care poate fi administrat fie într-o doză mare de 600 mg, fie într-o doză mai mică de 200 mg, în cazul Mifepristone Linepharma a fost aprobată doar doza mai mică de 200 mg în cadrul procedurii inițiale de recunoaștere reciprocă și tot aceasta a fost propusă în cadrul actualei proceduri repetate de recunoaștere reciprocă.

Luând în considerare faptul că Mifepristone Linepharma este administrat doar o singură dată sub forma unei doze unice de 200 mg, CHMP consideră că datele clinice furnizate sprijină faptul că o Cmax ușor mai mare nu ar afecta eficacitatea și siguranța Mifepristone Linepharma.

Totuși, CHMP consideră că nu trebuie să se administreze o doză mai mare de 200 mg de Mifepristone Linepharma și că acest aspect trebuie să fie indicat în mod clar în Informațiile referitoare la produs. Ca o condiție a autorizației de introducere pe piață, trebuie să se desfășoare un studiu observațional prospectiv care să vizeze evaluarea recomandărilor de prescriere a Mifepristone Linepharma pentru întreruperea sarcinilor în fază incipientă. CHMP consideră că titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să transmită un protocol revizuit către autoritățile naționale competente, în vederea obținerii unui acord final înainte de începerea studiului clinic.

Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că, în general, eficacitatea și profilul de siguranță a Mifepristone Linepharma au fost demonstrate suficient prin intermediul studiilor prezentate și, prin urmare, a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Mifepristone Linepharma în indicația cerută *„întreruperea pe cale medicamentoasă a unei sarcini intrauterine în curs de dezvoltare în asociere secvențială cu un analog de prostaglandină în termen de până la 63 de zile de amenoree”* este favorabil.

Motive pentru emiterea unui aviz pozitiv cu respectarea condițiilor autorizației de introducere pe piață și modificării rezumatului caracteristicilor produsului și a prospectului

Întrucât,

- Comitetul a luat în considerare notificarea sesizării înaintate de Franța în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE a Consiliului;
- Comitetul a revizuit toate datele disponibile transmise de către titularul autorizației de introducere pe piață privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică, în special eficacitatea și siguranța schemei terapeutice cu Mifepristone Linepharma 200 mg;
- Comitetul a considerat că eficacitatea și siguranța generală au fost demonstrate de studiile prezentate;
- CHMP consideră că nu trebuie să se administreze o doză mai mare de 200 mg și că acest aspect trebuie indicat în mod clar în Informațiile referitoare la produs. În plus, trebuie să se desfășoare un studiu observațional prospectiv care să vizeze evaluarea recomandărilor de prescriere a Mifepristone Linepharma pentru întreruperea sarcinilor în fază incipientă;
- Prin urmare, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Mifepristone Linepharma în indicațiilor cerute este favorabil,

CHMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru Mifepristone Linepharma și denumirile asociate (vezi anexa I) cu respectarea condiției recomandate cu privire la utilizarea

medicamentului în condiții de siguranță și eficacitate, astfel cum se menționează în anexa IV și astfel cum se menționează la punctele modificate din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect în anexa III.