

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande på vissa villkor för godkännandet för försäljning och ändring av produktresumén och bipacksedeln

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Mifepristone Linepharma och associerade namn (se bilaga I)

Den godkända indikationen för Mifepristone Linepharma genom det ursprungliga förfarandet för ömsesidigt erkännande är *"medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet med påföljande kombination med en prostaglandinanalogue upp till 63 dagar efter utebliven mens"*. Den godkända doseringen är 200 mg mifepristone som oral enkeldos, följt 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt.

Ansökan för Mifepristone Linepharma 200 mg tabletter är en hybridansökan som gjorts enligt artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG, med Mifegyne 200 mg tablett som referensläkemedel. Doseringen av Mifepristone Linepharma är inte samma som för referensläkemedlet Mifegyne. Jämfört med Mifegyne, som antingen kan administreras vid en hög dos på 600 mg eller en lägre dos på 200 mg, godkändes bara den lägre dosen på 200 mg för Mifepristone Linepharma. Läkemedlet är för närvarande godkänt i Sverige, Danmark, Finland, Island och Norge.

I den aktuella produktresumén för referensläkemedlet mifepristone rekommenderas mifepristone vid en dos på 600 mg följt 36 till 48 timmar senare av 400 µg misoprostol oralt eller gemeprost 1 mg vaginalt för avbrytande av graviditet upp till 49 dagar efter utebliven mens. Som alternativ godkändes också 200 mg mifepristone för användning som enkeldos, förutsatt att denna dos följs 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt. Anledningen till detta alternativ var att kombinationen av 200 mg mifepristone med oralt misoprostol var förknippad med en potentiellt högre risk för fortsatt graviditet, medan 1 mg gemeprost vaginalt i många studier hade visats ge en kraftig prostaglandineffekt också i kombination med en lägre dos av mifepristone.

Under förfarandet för upprepad användning framförde Frankrike en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan eftersom bioekvivalens med referensläkemedlet inte hade påvisats för C_{max}. Under det efterföljande CMDh-skiljedomsförfarandet uppnåddes inget samförstånd och CMDh hänsköt frågan till CHMP genom ett skiljedomsförfarande enligt artikel 29.4.

I den kliniska dokumentation som lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för denna ansökan enligt artikel 10.3 ingick kliniska data och understödande farmakokinetiska data i form av två bioekvivalensstudier.

Innehavaren av godkännande för försäljning har tillhandahållit data om klinisk effekt och säkerhet från två studier, som båda utfördes med Mifepristone Linepharma i Mexiko respektive i Australien. De kliniska prövningarna utfördes i samarbete med två organisationer som administrerade läkemedlet till ett stort antal kvinnor.

- Organisationen Gynuity Health Projects utförde en studie i enlighet med god klinisk sed i Mexiko med 1 000 kvinnor (öppen, icke-jämförande, prospektiv multicenterstudie av mifepristone 200 mg följt 24–48 timmar senare av oralt misoprostol 800 µg för avbrytande av graviditet fram till 63 dagar).

Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll synopsis och sammandrag av denna studie. Andelen lyckade behandlingar är 97,3 procent, jämförbart med rapporterade studier i den publicerade litteraturen. Inga allvarliga biverkningar uppstod i samband med den undersökta behandlingskuren.

- Den andra organisationen (Marie Stopes International Australia) satte upp ett utbildningsprogram före lanseringen i Australien under TGA:s (Therapeutic Goods Administration) program för godkända forskrivare. En preliminär publikation med 1 343 kvinnor lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning. Detta program är pågående och totalt har 12 830 kvinnor exponerats mellan den 1 september 2009 och den 30 juni 2011. Kvinnorna hade rätt till behandling med 200 mg Mifepristone

Linepharma oralt följt av 800 µg misoprostol om deras graviditet hade förlöpt högst 63 dagar efter utebliven mens. I hela populationen låg effektgraden (fullständigt avbrytande, inget behov av kompletterande kirurgi) på 96,7 procent. För de 12 830 kvinnor som har fått denna behandling via programmet var metodens effekt och säkerhet den som förväntas av kliniska studier rapporterade i litteraturen. Resultaten av dessa prövningar visar en mycket hög andel lyckade behandlingar och inga oväntade biverkningar. Att oralt misoprostol och inte vaginalt gemeprost (som föreslogs i den aktuella ansökan) användes som uppföljningsbehandling skulle, om något, sänka andelen lyckade behandlingar och är därför övertygande för CHMP.

Dessutom tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning understödjande farmakokinetiska data i form av två bioekvivalensstudier. De två bioekvivalensstudierna utfördes mot Mifegyne (godkänt i EES) och Mifeprex (godkänt i USA).

Bioekvivalens med referensläkemedlet (Mifegyne) påvisades för AUC samtidigt som C_{max} låg något över det konventionella godkända intervallet på 80–125 procent (C_{max}-kvoten (90 procent CI) var 114,4 (103,33–126,66)). Utifrån resultaten av de två kliniska studierna och med tanke på att Mifepristone Linepharma bara ges en gång och som enkeldos ansåg CHMP att det förhöjda C_{max} inte skulle påverka Mifepristone Linepharmas säkerhet eller effekt.

Dessutom noterade CHMP att studien med Mifeprex påvisar bioekvivalens för både AUC och C_{max}.

Utifrån ovanstående och mot bakgrund av det något förhöjda C_{max} finner CHMP att en högre dos än 200 mg Mifepristone Linepharma inte ska administreras och att detta tydligt ska framgå i produktinformationen och att en prospektiv observationsstudie ska utföras i syfte att utvärdera forskrivningsrekommendationerna för Mifepristone Linepharma för avbrytande av graviditet i förtid.

Innehavaren av godkännande för försäljning godkände ändringarna i avsnitt 4.2 i produktresumén och avsnitt 3 i bipacksedeln i enlighet med CHMP:s förslag.

Som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog vid tiden för CMDh-skiljedomsförfarandet granskade CHMP under skiljedomsförfarandet protokollet till den prospektiva observationsstudien för att utvärdera forskrivningsrekommendationerna för Mifepristone Linepharma för avbrytande av graviditet i förtid. Detta protokoll har utformats för att ytterligare bekräfta läkemedlets säkerhet och effekt. CHMP uttryckte emellertid vissa kvarstående farhågor beträffande de nödvändiga undersökningarna av den potentiella risken för icke-avsedd användning av mifepristone, antingen genom en högre dos eller en kombination med en annan prostaglandinanalogue än gemeprost som ges vaginalt. CHMP gav även en del andra specifika metodologiska kommentarer, såsom representativiteten av förskrivarna, provstorleken och inklusionskriterierna. Därför anser CHMP att det som villkor för godkännandet för försäljning ska lämnas in ett reviderat protokoll till de nationella behöriga myndigheterna för slutgiltigt godkännande innan den kliniska prövningen startar.

Slutsatser

Mifepristone Linepharma har lämnats in som en hybridansökan. Doseringen skiljer sig från referensläkemedlet Mifegyne. Jämfört med Mifegyne, som antingen kan administreras vid en hög dos på 600 mg eller en lägre dos på 200 mg, godkändes bara den lägre dosen på 200 mg för Mifepristone Linepharma genom det ursprungliga förfarandet för ömsesidigt erkännande och föreslogs även i det nuvarande upprepade förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Med tanke på att Mifepristone Linepharma bara ges en gång och som enkeldos på 200 mg anser CHMP att de tillhandahållna kliniska uppgifterna bekräftar att det något förhöjda C_{max} inte skulle påverka Mifepristone Linepharmas säkerhet eller effekt.

CHMP anser emellertid att en högre dos än 200 mg Mifepristone Linepharma inte bör administreras och att detta tydligt ska framgå i produktinformationen. Som ett villkor för godkännandet för försäljning

ska en prospektiv observationsstudie utföras i syfte att utvärdera förskrivningsrekommendationerna för Mifepristone Linepharma för avbrytande av graviditet i förtid. CHMP anser att innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in ett reviderat protokoll till de nationella behöriga myndigheterna för slutgiltigt godkännande innan den kliniska prövningen startar.

Baserat på ovanstående finner CHMP att den totala effekt- och säkerhetsprofilen för Mifepristone Linepharma har tillräckligt bevisats av de inlämnade studierna och drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Mifepristone Linepharma vid den sökta indikationen "*medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet med påföljande kombination med en prostaglandinanalogue upp till 63 dagar efter utebliven mens*" är gynnsamt.

Skäl till positivt yttrande på vissa villkor till godkännandet för försäljning och ändring av produktresumé och bipacksedel

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av Frankrike enligt artikel 29.4 i rådets direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in för att ta itu med den potentiellt allvarliga risken för folkhälsan, särskilt effekten och säkerheten beträffande dosen 200 mg Mifepristone Linepharma.
- Kommittén fann att den totala effekten och säkerheten har bevisats tillräckligt i de inlämnade studierna.
- CHMP anser emellertid att en högre dos än 200 mg inte bör administreras och att detta tydligt ska framgå i produktinformationen. Dessutom ska en prospektiv observationsstudie utföras i syfte att utvärdera förskrivningsrekommendationerna för Mifepristone Linepharma för i förtid avbrytande av graviditet.
- Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Mifepristone Linepharma vid de tillämpade indikationerna är gynnsamt.

CHMP har därför rekommenderat att godkännandet för försäljning beviljas på vissa rekommenderade villkor beträffande en säker och effektiv användning av läkemedlet i enlighet med bilaga IV för vilket de ändrade avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Mifepristone Linepharma och associerade namn (se bilaga I).