

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/ден е вагинална лекарстводоставяща система, съдържаща етоногестрел (etonogestrel) и етинилестрадиол (ethinylestradiol). Комбиниращият етоногестрел/етинилестрадиол контрацептивен вагинален пръстен осигурява непрекъснато отделяне на контрацептивни стероиди чрез влагалището, като се избягва необходимостта от ежедневно приложение на лекарства. Етоногестрел (ENG) е 19-нортестостерон, доставящ прогестаген, и се свързва с висок афинитет към рецепторите на прогестерон в прицелните органи. Етинилестрадиол (EE) е естроген, който се използва широко в контрацептивни продукти. Контрацептивният ефект на системата за вагинално лекарстводоставяне се основава на различни механизми, най-важният от които е инхибиране на овулацията.

ENG/EE пръстенът е показан за контрацепция и е предназначен за жени във фертилна възраст.

Препоръчителният период на употреба на този продукт е 21 дни; съгласно кратката характеристика на продукта (КХП) на референтния лекарствен продукт контрацептивната ефикасност на референтния продукт се поддържа в продължение на до 28 дни, въпреки че не се препоръчва такава схема.

Биеквивалентността на предложения продукт спрямо референтния лекарствен продукт е доказана само за период от 21 дни, но не и за 28 дни. За да се отхвърлят опасенията, свързани с удълженото използване на пръстена до 28 дни, което представлява отклонение от препоръчителната употреба, включена в КХП на NuvaRing, заявителят представи допълнителна информация относно данните за фармацевтичното качество на продукта между тествания и референтния лекарствен продукт — данни за *in vitro* разтваряне, които оценяват степента на освобождаване на тествания и референтния продукт за период от 28 дни, корелацията *In Vitro-In Vivo* (IVIVC) на референтната формула за 28 дни и корелацията *In Vitro-In Vivo* (IVIVC) на тестваната формула в продължение на 21 дни, както и на остатъчното съдържание на етоногестрел и етинилестрадиол в пръстените на 21-ия ден за тествания и за референтния лекарствен продукт.

По време на процедурата на CMDh са проведени също консултации с работната група по фармакокинетика (PKWP) и с работната група по моделиране и симулация (MSWP).

Референтната държава членка (RMS) — Обединеното кралство, счита, че въз основа на всички налични данни, и по-специално поради съпоставимите фармацевтични данни и сходното остатъчно съдържание на EE и ENG, е възможно да се заключи с достатъчна степен на сигурност, че биеквивалентността на тествания и референтния лекарствен продукт се поддържа в продължение на 28 дни.

Във възраженията на засегнатите държави членки (DE, NL и FR) се посочва, че системата за вагинално лекарстводоставяне Perlinring 0,12 mg/0,015 mg за 24 часа не подлежи на одобрение, тъй като доказателствата за употребата ѝ между ден 21 и ден 28 се основават само на екстраполация и биеквивалентността през този период се счита за недоказана. Липсата на *in vivo* данни в подкрепа на разширената употреба на пръстена (до 28 дни), която е посочена като отклонение от препоръчаната схема (21 дни) в съответствие с информацията, включена в продуктова информация на референтния лекарствен продукт NuvaRing, се счита за потенциален сериозен риск за общественото здраве.

Ден 60 от процедурата на CMDh беше на 2 август 2018 г. Тъй като по време на процедурата на CMDh не се постигна споразумение, на 7 август 2018 г. референтната държава членка — Обединеното кралство (UK) задейства сезиране по член 29, параграф 4 на Директива 2001/83/ЕО.

Като се има предвид, че препоръчителната дозировка от 21 дни се подкрепя от проучване на биеквивалентността, повдигнатият и обсъден от CHMP проблем засяга допълнителните данни,

представени в подкрепа на употребата между ден 21 и ден 28, и това дали тези данни се считат за приемливи, за да подкрепят удължената употреба до 28 дни (в съответствие с референтния лекарствен продукт).

21-дневният период на вземане на проби в проведеното проучване на биоеквивалентността е в съответствие с препоръчителната употреба на продукта и не се оспорва, че доказателствата за биоеквивалентност на тествания продукт Perlinring и на референтния лекарствен продукт NuvaRing са доказани по подходящ начин за препоръчителната продължителност на употреба.

С цел разрешаване на проблема с удълженото използване до 28 дни, което е включено в КХП на NuvaRing като отклонение от препоръчителната употреба, заявителят проведе допълнително IVIVC моделиране, за да покаже, че поведението на пръстена не се променя между 21 и 28 ден въз основа на данни за тествания продукт за 21 дни и въз основа на публикуваните данни за референтния продукт за 28 дни. Въпреки че се признава, че моделът не е заместител за доказване на биоеквивалентност (както *in vitro* данните обикновено не се приемат за доказване на биоеквивалентност), съществуват изключения, например в случая на биоотказ на основата на BCS. Това моделиране, заедно със следната информация по-долу, се счита, че предоставя допълнителни гаранции за удължената употреба до 28 дни:

- Фармацевтичната еквивалентност на тествания и референтния лекарствен продукт и съпоставимите *in vitro* данни за разтваряне, оценяващи степента на освобождаване и на двата продукта в продължение на 28 дни, са доказани.
- Също така няма риск активните вещества да не се освобождават в продължение на 28 дни, тъй като в пръстена има излишък от активни вещества. Както е посочено по-горе, има значително остатъчно количество от лекарството както в тествания, така и в референтния лекарствен продукт на 21-ия ден (остатъчното съдържание за тествания и референтния продукт е приблизително 87 % спрямо 86 % за EE и 78 % спрямо 75 % за ENG от първоначалната оставаща концентрация).
- Освен това не се очаква целостта на вагиналният пръстен да бъде засегната, ако той се задържи за период от 28 дни. По време на производството върху пръстена са приложени ръчен натиск (контрол по време на производствения процес) и якост на опън (спецификация на готовия продукт) и не се очаква пръстенът да изгуби целостта си след 3 седмици на използване. Освен това е доказано, че стабилността на формулата се поддържа при екстремни условия на съхранение с поддържане на действието *in vitro*.
- Също така не се очаква поносимостта на пръстена след 28 дни да предизвика опасения, като се има предвид, че тестваният и референтният лекарствен продукт имат подобен полимер, активни количества и размери на пръстена.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

В обобщение, научните доказателства са в подкрепа на това, че генеричният и референтният лекарствен продукт се държат по сходен начин след ден 21 до 28-ия ден на употреба. Поради това CHMP приема с мнозинство, че всички данни, представени от заявителя, подкрепят разширената употреба в продължение на до 28 дни.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 на Директива 2001/83/ЕО,

- Комитетът разглежда всички представени от заявителя данни във връзка с възраженията, повдигнати като потенциален сериозен риск за общественото здраве. Комитетът разглежда наличните данни, предоставени в подкрепа на употребата на Perlinring в продължение на една допълнителна седмица до 28 дни, които включват *in vivo-in vitro* корелация, фармацевтични данни като разтваряне *in vitro* и остатъчно съдържание, цялост и поносимост на пръстена.
- Комитетът изразява становището, че всички предоставени данни обосновават поддържането на контрацептивната ефикасност в продължение на до 28 дни за Perlinring, в съответствие с референтния лекарствен продукт NuvaRing.

Вследствие на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Perlinring и свързаните с него имена е благоприятно и поради това препоръчва да се предостави разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP. Продуктовата информация остава *съгласно* окончателната версия, постигната по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP.