

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Perlinring 0,12 mg / 0,015 mg / den je systém obsahující etonogestrel a ethinylestradiol pro vaginální podání. Antikoncepční vaginální kroužek obsahující kombinaci etonogestrelu/ethinylestradiolu zajišťuje kontinuální podávání antikoncepčních steroidů skrze vagínu, čímž odpadá nutnost každodenního podávání léčivého přípravku. Etonogestrel je progestagen odvozený z 19-nortestosteronu a v cílových orgánech se váže s vysokou afinitou na progesteronové receptory. Ethinylestradiol je estrogen, který se běžně používá v antikoncepčních přípravcích. Antikoncepční účinek systému pro vaginální podání je založen na různých mechanismech, z nichž nejdůležitější je inhibice ovulace.

Kroužek obsahující etonogestrel a ethinylestradiol je indikován jako přípravek proti početí a je určen pro ženy v plodném věku.

Doporučená doba používání tohoto přípravku je 21 dní. Podle souhrnu údajů o přípravku pro referenční léčivý přípravek přetrvává antikoncepční účinek referenčního přípravku po dobu až 28 dnů, i když se nejedná o doporučený režim užívání.

Bioekvivalence navrhovaného přípravku s referenčním léčivým přípravkem byla prokázána pouze po dobu 21 dnů, nikoliv však po dobu 28 dnů. S cílem řešit obavy z rozšířeného (prodlouženého) používání kroužku po dobu až 28 dní, což představuje odchylku od doporučeného použití, které je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku NuvaRing, poskytl žadatel další informace o údajích ohledně farmaceutické kvality zkoumaného a referenčního léčivého přípravku, údaje o rozpouštění *in vitro*, které hodnotily rychlost uvolňování zkoumaného a referenčního přípravku během 28 dnů, *in vitro* – *in vivo* korelaci pro referenční přípravek po dobu 28 dnů a *in vitro* – *in vivo* korelaci pro zkoumaný přípravek po dobu 21 dnů a zbytkový obsah etonogestrelu a ethinylestradiolu v kroužku a v referenčním léčivém přípravku po 21 dnech.

Během postupu koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy byla rovněž konzultována pracovní skupina pro farmakokinetiku a pracovní skupina pro modelování a simulaci.

Referenční členský stát Spojené království byl toho názoru, že na základě všech dostupných údajů a zejména vzhledem ke srovnatelným farmaceutickým údajům, které se týkají podobného zbytkového obsahu ethinylestradiolu a etonogestrelu je možné s dostatečnou mírou jistoty dospět k závěru, že bioekvivalence testovaného a referenčního léčivého přípravku přetrvává po dobu 28 dnů.

Namítající dotčené členské státy (Německo, Nizozemsko a Francie) však tvrdí, že přípravek Perlinring 0,12 mg / 0,015 mg, systém pro 24hodinové vaginální podání, není možné schválit, protože důkazy pro jeho použití mezi 21. a 28. dnem jsou založeny pouze na extrapolaci a bioekvivalence se pro toto období považuje za neprokázanou. Nedostatek *in vivo* údajů podporujících prodloužené užívání kroužku (až 28 dní), které je uváděno jako odchylka od doporučeného režimu (21 dnů) v souladu s informacemi obsaženými v informacích o přípravku referenčního léčivého přípravku NuvaRing, byl považován za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví.

Na dne 2. srpna 2018 připadl 60. den postupu skupiny. Vzhledem k tomu, že během postupu koordinační skupiny nebylo dosaženo dohody, referenční členský stát Spojené království zahájil dne 7. srpna 2018 postup podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.

Vzhledem ke skutečnosti, že doporučená dávka na 21 dnů je potvrzena studií bioekvivalence, otázka vznesená a projednaná v rámci výboru CHMP se týkala dodatečných údajů předložených na podporu užívání přípravku od 21. do 28. dne a toho, zda byly tyto údaje považovány za přijatelné na podporu rozšířeného používání po dobu až 28 dnů (jako u referenčního léčivého přípravku).

Doba odběru vzorků po dobu 21 dnů v provedené studii bioekvivalence je v souladu s doporučeným použitím přípravku a je nesporné, že důkazy o bioekvivalenci zkoumaného přípravku Perlinring

a referenčního léčivého přípravku NuvaRing byly pro doporučenou dobu použití prokázány odpovídajícím způsobem.

Aby bylo možné řešit otázku rozšířeného užívání po dobu až 28 dnů, které je zahrnuto v souhrnu údajů o přípravku NuvaRing jako odchylka od doporučeného použití, žadatel navíc provedl modelování založené na *in vitro* – *in vivo* korelaci, aby na základě údajů o zkoumaném přípravku po dobu 21 dnů a publikovaných údajů o referenčním přípravku po dobu 28 dnů prokázal, že chování kroužku se v období mezi 21. a 28. dnem nezmění. Přestože je třeba uznat, že model není náhradou pro prokázání bioekvivalence (jelikož údaje *in vitro* nejsou obecně akceptovány k prokázání bioekvivalence), existují výjimky, jako například v případě prominutí povinnosti provést studii na základě biofarmaceutického klasifikačního systému. Mělo se za to, že toto modelování spolu s následujícími informacemi uvedenými níže poskytlo další ujištění pro prodloužené užívání až po dobu 28 dní:

- Byla prokázána farmaceutická ekvivalence zkoumaného a referenčního léčivého přípravku a byly prokázány srovnatelné *in vitro* údaje o rozpouštění, které hodnotí rychlost uvolňování obou léčiv během 28 dní.
- Rovněž nehrozí riziko, že se léčivé látky nebudou uvolňovat po dobu 28 dnů, jelikož kroužek obsahuje přebytek léčivých látek. Jak bylo uvedeno výše, ve zkoumaném i referenčním léčivém přípravku je po 21 dnech přítomno významné zbytkové množství léčivého přípravku (zbytkový obsah oproti počáteční koncentraci dosahuje pro ethinylestradiol přibližně 87 % u zkoumaného oproti 86 % u referenčního léčivého přípravku, přičemž pro etonogestrel se jedná o 78 % oproti 75 %).
- Navíc se neočekává, že by v případě ponechání kroužku ve vagíně po dobu 28 dnů došlo k narušení jeho integrity. Při výrobě se provádí manuální namáhání (procesní kontrola) a pevnost v tahu (specifikace hotového výrobku) kroužku a po třech týdnech používání se neočekává, že by došlo k narušení celistvosti kroužku. Navíc se ukázalo, že stabilita přípravku přetrvává za extrémních podmínek skladování při zachování *in vitro* výkonnosti.
- Rovněž se neočekává, že by snášenlivost kroužku po 28 dnech byla předmětem obav vzhledem k tomu, že zkoumaný a referenční léčivý přípravek obsahují podobný polymer a množství aktivních látek a rozměry kroužku jsou rovněž podobné.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Souhrnné vědecké důkazy potvrzují, že mezi 21. až 28. dnem použití by se generický léčivý přípravek a referenční léčivý přípravek chovaly podobně. Výbor CHMP se proto většinou shodl na tom, že prodloužené užívání až na 28 dní je podpořeno celkovými údaji předloženými žadatelem.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.
- Výbor zohlednil veškeré údaje předložené žadatelem v souvislosti s námitkami vznesenými ohledně možného závažného rizika pro veřejné zdraví. Výbor vzal v úvahu dostupné údaje předložené na podporu používání přípravku Perlinring během prodloužené doby až 28 dní, které zahrnovaly *in vivo* – *in vitro* korelaci, farmaceutické údaje, jako je rozpouštění *in vitro* a zbytkový obsah, a celistvost a snášenlivost kroužku.

- Výbor byl toho názoru, že veškeré předložené údaje u přípravku Perlinring podobně jako u referenčního léčivého přípravku NuvaRing odůvodňují zachování antikoncepční účinnosti až po dobu 28 dní.

Výbor se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Perlinring a souvisejících názvů je příznivý, a proto doporučuje udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.