

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Perlinring 0,12mg/0,015mg/ημέρα είναι ένα σύστημα κολπικής χορήγησης το οποίο περιέχει ετονογεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη. Ο αντισυλληπτικός κολπικός δακτύλιος με τον συνδυασμό ετονογεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης διασφαλίζει τη συνεχή χορήγηση αντισυλληπτικών στεροειδών μέσω του κόλπου, καταργώντας την ανάγκη για καθημερινή λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Η ετονογεστρέλη (ENG) είναι ένα προγεσταγόνο που παράγεται από τη 19-νορτεστοστερόνη και δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια στους υποδοχείς προγεστερόνης των οργάνων-στόχων. Η αιθινυλοιστραδιόλη (EE) είναι ένα οιστρογόνο το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως σε αντισυλληπτικά προϊόντα. Η αντισυλληπτική δράση του συστήματος κολπικής χορήγησης βασίζεται σε διάφορους μηχανισμούς, εκ των οποίων ο σημαντικότερος είναι η αναστολή της ωορρηξίας.

Ο δακτύλιος ENG/EE ενδείκνυται για αντισύλληψη και προορίζεται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Η συνιστώμενη περίοδος χρήσης του προϊόντος είναι 21 ημέρες. Ωστόσο, σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, μολονότι δεν συμπίπτει με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του προϊόντος αναφοράς διατηρείται για έως 28 ημέρες.

Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς καταδείχθηκε μόνο για την περίοδο των 21 ημερών, αλλά όχι για τις 28 ημέρες. Για να αντιμετωπιστεί το ζήτημα της παρατεταμένης χρήσης του δακτυλίου για διάστημα έως 28 ημέρες, η οποία συνιστά παρέκκλιση από τη συνιστώμενη χρήση που περιέχεται στην ΠΧΠ του NuvaRing, ο αιτών υπέβαλε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τα δεδομένα ποιότητας του φαρμάκου συγκρίνοντας το υπό δοκιμή φαρμακευτικό προϊόν με το προϊόν αναφοράς, ήτοι στοιχεία *in vitro* διάλυσης για την αξιολόγηση του ρυθμού έκλυσης των δραστικών ουσιών του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς σε διάστημα 28 ημερών, στοιχεία συσχετισμού *in vitro-in vivo* (IVIVC) για το σκεύασμα αναφοράς για περίοδο 28 ημερών και συσχετισμού *in vitro-in vivo* (IVIVC) για το υπό δοκιμή σκεύασμα για περίοδο 21 ημερών, καθώς και στοιχεία αναφορικά με την υπολειπόμενη περιεκτικότητα ετονογεστρέλης και αιθινυλοιστραδιόλης στους δακτυλίους στις 21 ημέρες για το υπό δοκιμή φαρμακευτικό προϊόν και το προϊόν αναφοράς.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας της CMDh ζητήθηκε επίσης η συνδρομή της Ομάδας Εργασίας Φαρμακοκινητικής (PKWP) και της Ομάδας Εργασίας Προτυποποίησης και Προσομοίωσης (MSWP).

Το κράτος μέλος αναφοράς, το Ηνωμένο Βασίλειο, έκρινε ότι βάσει του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων και, ιδίως, λόγω των συγκρίσιμων φαρμακευτικών δεδομένων, ήτοι της παρόμοιας υπολειμματικής περιεκτικότητας της αιθινυλοιστραδιόλης και της ετονογεστρέλης, μπορεί να εξαχθεί με επαρκή βαθμό βεβαιότητας το συμπέρασμα ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή φαρμακευτικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς διατηρείται για την περίοδο των 28 ημερών.

Ωστόσο, τα κράτη μέλη που ήγειραν ενστάσεις (DE, NL και FR) υποστήριξαν ότι το σύστημα κολπικής χορήγησης Perlinring 0,12mg/0,015mg ανά 24 ώρες δεν μπορεί να εγκριθεί, διότι τα αποδεικτικά στοιχεία για τη χρήση του μεταξύ της ημέρας 21 και της ημέρας 28 βασίζονται αποκλειστικά σε παρέκταση, η δε βιοϊσοδυναμία κατά την εν λόγω περίοδο δεν θεωρείται αποδεδειγμένη. Η έλλειψη *in vivo* στοιχείων για τη στήριξη της παρατεταμένης χρήσης του δακτυλίου (για έως 28 ημέρες), η οποία χαρακτηρίζεται ως παρέκκλιση από το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (21 ημέρες) σύμφωνα με τις πληροφορίες που περιέχονται στο έντυπο του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς NuvaRing, κρίθηκε ότι συνιστά σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Η ημέρα 60 της διαδικασίας της CMDh ήταν η 2α Αυγούστου 2018. Καθώς κατά τη διαδικασία της CMDh δεν ήταν εφικτή η επίτευξη συμφωνίας, το κράτος μέλος αναφοράς, το Ηνωμένο Βασίλειο (HB), κίνησε

στις 7 Αυγούστου 2018 διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.

Δεδομένου ότι η συνιστώμενη δοσολογία των 21 ημερών τεκμηριώνεται βάσει μελέτης βιοϊσοδυναμίας, το ζήτημα που τέθηκε και εξετάστηκε από την CHMP αφορούσε τα επιπρόσθετα στοιχεία που υποβλήθηκαν για τη στήριξη της χρήσης μεταξύ της ημέρας 21 και της ημέρας 28 και το κατά πόσον τα στοιχεία αυτά κρίνονταν αποδεκτά για την τεκμηρίωση της παρατεταμένης χρήσης για έως 28 ημέρες (κατ' αντιστοιχία προς το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς).

Η περίοδος δειγματοληψίας των 21 ημερών στη μελέτη βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκε αντιστοιχεί στη συνιστώμενη χρήση του προϊόντος και δεν τίθεται αμφιβολία ότι τα στοιχεία σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος Perlinring και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς NunaRing έχουν αποδειχθεί επαρκώς για τη συνιστώμενη διάρκεια χρήσης.

Για τη διευθέτηση του ζητήματος της παρατεταμένης χρήσης για έως 28 ημέρες, η οποία περιέχεται στην ΠΧΠ του NunaRing ως παρέκκλιση από τη συνιστώμενη χρήση, ο αιτών διενήργησε επιπροσθέτως προτυποποίηση IVIVC για να καταδείξει ότι η συμπεριφορά του δακτυλίου δεν μεταβάλλεται μεταξύ της ημέρας 21 και της ημέρας 28, βάσει των στοιχείων που υποβλήθηκαν σχετικά με το υπό δοκιμή προϊόν για χρήση 21 ημερών και βάσει δημοσιευμένων στοιχείων σχετικά με το προϊόν αναφοράς για χρήση 28 ημερών. Παρόλο που είναι αποδεκτό ότι το πρότυπο δεν μπορεί να υποκαταστήσει την απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας (δεδομένου ότι τα *in vitro* στοιχεία δεν είναι εν γένει αποδεκτά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας), υφίστανται εξαιρέσεις, όπως στην περίπτωση της απαλλαγής από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας βάσει του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης (BCS). Αυτή η προτυποποίηση, σε συνδυασμό με τις πληροφορίες που παρατίθενται ακολούθως, κρίθηκε ότι παρέχει περαιτέρω διασφαλίσεις σχετικά με την παρατεταμένη χρήση για έως 28 ημέρες:

- Έχει καταδειχθεί η φαρμακευτική ισοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή φαρμακευτικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς και έχουν υποβληθεί συγκρίσιμα δεδομένα *in vitro* σχετικά με τη διάλυση, τα οποία επιτρέπουν την αξιολόγηση του ρυθμού έκλυσης των δραστικών ουσιών από τα δύο προϊόντα για διάστημα 28 ημερών.
- Επίσης, δεν υπάρχει κίνδυνος μη έκλυσης των δραστικών ουσιών σε διάστημα 28 ημερών διότι ο δακτύλιος περιέχει περίσσεια ποσότητα των δραστικών ουσιών. Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχει σημαντική υπολειμματική περιεκτικότητα φαρμάκου τόσο στο υπό δοκιμή φαρμακευτικό προϊόν όσο και στο προϊόν αναφοράς στις 21 ημέρες (η υπολειμματική περιεκτικότητα για τα προϊόντα δοκιμής και αναφοράς ως προς την αρχική συγκέντρωση είναι περίπου 87% έναντι 86% για την αιθινυλοιστραδιόλη και 78% έναντι 75% για την ετονογεστρέλη, αντίστοιχα).
- Επιπροσθέτως, η ακεραιότητα του κολπικού δακτυλίου δεν αναμένεται να επηρεαστεί εάν το προϊόν χρησιμοποιηθεί για διάστημα 28 ημερών. Δοκιμές μη φυσικής καταπόνησης (έλεγχος κατά τη διεργασία) και αντοχής σε εφελκυσμό (προδιαγραφές τελικού προϊόντος) διενεργούνται στον δακτύλιο κατά την παραγωγή και, ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επηρεαστεί η ακεραιότητα του δακτυλίου μετά από 3 εβδομάδες χρήσης. Επιπροσθέτως, έχει αποδειχθεί ότι η σταθερότητα του σκευάσματος διατηρείται υπό ακραίες συνθήκες αποθήκευσης, όπως και οι *in vitro* επιδόσεις του.
- Όσον αφορά την ανεκτικότητα στον δακτύλιο μετά από 28 ημέρες δεν αναμένεται να προκύψουν ανησυχίες δεδομένου ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα δοκιμής και αναφοράς παρουσιάζουν ομοιότητες σε ό,τι αφορά το πολυμερές, τις ποσότητες των δραστικών ουσιών και τις διαστάσεις του δακτυλίου.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την CHMP

Συνοπτικά, σύμφωνα με τα επιστημονικά στοιχεία αναμένεται ότι το γενόσημο προϊόν και το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς θα συμπεριφερθούν με παρόμοιο τρόπο μετά την ημέρα 21 έως την ημέρα 28. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε κατά πλειοψηφία ότι η παρατεταμένη χρήση για έως 28 ημέρες τεκμηριώνεται από το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων τα οποία υπέβαλε ο αιτών αναφορικά με τις ενστάσεις που εγέρθηκαν ως προς το ότι το φαρμακευτικό προϊόν ενέχει σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Η επιτροπή εξέτασε τα διαθέσιμα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της χρήσης του Perlinring για μία επιπρόσθετη εβδομάδα, ήτοι για έως 28 ημέρες, συμπεριλαμβανομένων στοιχείων συσχέτισμού *in vivo-in vitro*, φαρμακευτικών δεδομένων όπως *in vitro* διάλυσης και υπολειμματικής περιεκτικότητας, καθώς και στοιχείων ακεραιότητας και ανεκτικότητας στον δακτύλιο.
- Η επιτροπή έκρινε ότι το σύνολο των υποβληθέντων στοιχείων τεκμηρίωσαν τη διατήρηση της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας για έως 28 ημέρες για το Perlinring, κατ' αντιστοιχία προς το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς Nuvareg.

Συνεπώς, η επιτροπή κρίνει θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Perlinring και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνωμοδότησης της CHMP. Οι πληροφορίες προϊόντος παραμένουν ως έχουν στην τελική έκδοση που συντάχθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας της ομάδας συντονισμού, όπως αυτή παρατίθεται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης της CHMP.