

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/día es un sistema de administración vaginal que contiene etonogestrel y etinilestradiol. El anillo vaginal anticonceptivo combinado de etonogestrel/etinilestradiol libera esteroides anticonceptivos de forma continua a través de la vagina, evitando la necesidad de administrar el fármaco a diario. El etonogestrel (ENG) es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona que se une con gran afinidad a los receptores de progesterona en los órganos diana. El etinilestradiol (EE) es un estrógeno muy utilizado en productos anticonceptivos. El efecto anticonceptivo del sistema de administración vaginal se basa en diversos mecanismos, el más importante de los cuales es la inhibición de la ovulación.

El anillo con ENG/EE está indicado como anticonceptivo para mujeres en edad fértil.

El periodo recomendado de uso de este producto es de 21 días; sin embargo, según la ficha técnica o resumen de las características del producto del medicamento de referencia, la eficacia anticonceptiva del producto de referencia se mantiene hasta 28 días, aunque esta no sea la pauta recomendada.

La bioequivalencia entre el producto propuesto y el medicamento de referencia se demostró únicamente durante el periodo de 21 días, pero no durante 28 días. Con el fin de abordar la preocupación por el uso prolongado del anillo durante hasta 28 días, que representa una desviación del uso recomendado que se especifica en la ficha técnica de NuvaRing, el solicitante facilitó más información sobre los datos de calidad farmacéutica entre el medicamento en investigación y el de referencia, los datos de disolución *in vitro* en los que se evaluó la velocidad de liberación de los productos en investigación y de referencia durante 28 días, la correlación *in vitro-in vivo* (CIVIV) para la formulación de referencia durante 28 días y la correlación *in vitro-in vivo* (CIVIV) para la formulación en investigación durante 21 días, y el contenido residual de etonogestrel y etinilestradiol en los anillos a los 21 días en los medicamentos en investigación y de referencia.

También se consultó al Grupo de Trabajo sobre Farmacocinética (PKWP) y al Grupo de Trabajo sobre Elaboración de Modelos y Simulación (MSWP) durante el procedimiento del CMDh.

El Estado miembro de referencia (EMR), el Reino Unido, consideraba que, basándose en la totalidad de los datos disponibles y, en particular, debido a los datos farmacéuticos comparables y al contenido residual similar de EE y ENG, es posible concluir con un grado suficiente de certeza que la bioequivalencia de los medicamentos en investigación y de referencia se mantiene durante el periodo de 28 días.

Sin embargo, los Estados miembros afectados (EMA) que se oponían (DE, NL y FR) afirmaban que el sistema de administración vaginal Perlinring 0,12 mg/0,015 mg cada 24 horas no podía aprobarse porque las pruebas de su uso entre los días 21 y 28 se basan únicamente en la extrapolación y se considera que la bioequivalencia en este periodo no está demostrada. La falta de datos *in vivo* que respalden el uso prolongado del anillo (hasta 28 días), que constituye una desviación de la pauta recomendada (21 días) de acuerdo con la información incluida en la información sobre el producto de referencia NuvaRing, se considera un posible riesgo grave para la salud pública (PSRPH).

El día 60 del procedimiento del CMDh fue el 2 de agosto de 2018. Dado que no pudo alcanzarse ningún acuerdo durante el procedimiento del CMDh, el 7 de agosto de 2018 el Estado miembro de referencia, el Reino Unido (UK), puso en marcha un procedimiento de arbitraje de conformidad con el apartado 4 del artículo 29 de la Directiva 2001/83/CE.

Teniendo en cuenta que la posología recomendada de 21 días está respaldada por un estudio de bioequivalencia, la cuestión planteada y discutida por el CHMP hacía referencia a los datos adicionales presentados en apoyo del uso entre los días 21 y 28 y si estos datos se consideraban aceptables para respaldar el uso ampliado de hasta 28 días (igual que con el medicamento de referencia).

El periodo de muestreo de 21 días en el estudio de bioequivalencia realizado concuerda con el uso recomendado del producto, y no hay duda de que las pruebas de bioequivalencia entre el producto en investigación Perlinring y el medicamento de referencia NuvaRing han quedado debidamente demostradas durante el periodo de uso recomendado.

Para abordar la cuestión del uso ampliado durante un máximo de 28 días, que se incluye en la ficha técnica de NuvaRing como una desviación del uso recomendado, el solicitante ha realizado también una elaboración de modelos de la CIVIV para demostrar que el comportamiento del anillo no varía entre un periodo de 21 y de 28 días, basándose en los datos sobre el producto en investigación durante 21 días y en los datos publicados sobre el producto de referencia durante 28 días. Aunque se reconoce que el modelo no es un sustituto para demostrar la bioequivalencia (ya que, en general, no se aceptan datos *in vitro* para demostrar la bioequivalencia), existen excepciones como en el caso de la bioexención basada en el sistema de clasificación de biofármacos (SCB). Se consideró que esta elaboración de modelos, junto con la siguiente información, aportaba más garantías para el uso ampliado hasta 28 días:

- Se ha demostrado la equivalencia farmacéutica entre los medicamentos en investigación y de referencia, y se han obtenido datos comparables de disolución *in vitro* que evalúan la velocidad de liberación de ambos durante 28 días.
- Tampoco existe el riesgo de que los principios activos no se liberen durante 28 días, ya que el anillo contiene un exceso de principios activos. Como ya se ha mencionado, existe una cantidad residual significativa de fármaco tanto en el medicamento en investigación como en el de referencia a los 21 días (el contenido residual de EE y de ENG en los productos en investigación y de referencia es aproximadamente del 87 % frente al 86 % y del 78 % frente al 75 %, respectivamente, de la concentración inicial restante).
- Además, no se espera que la integridad del anillo vaginal resulte afectada si se mantiene insertado durante el periodo de 28 días. Se realizan pruebas de tensión manual (control durante el proceso) y resistencia a la tracción (especificación del producto terminado) con el anillo durante la fabricación, y no se espera que el anillo pierda su integridad después de 3 semanas de uso. Además, se ha demostrado que la estabilidad de la formulación se mantiene en condiciones de conservación extremas, con mantenimiento del rendimiento *in vitro*.
- Tampoco se espera que la tolerabilidad del anillo después de 28 días plantee problemas, dado que el polímero y las cantidades de principio activo, así como las dimensiones del anillo son similares en los medicamentos en investigación y de referencia.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

En resumen, los datos científicos respaldan que el producto genérico y el medicamento de referencia se comportarían de forma similar desde el día 21 hasta el día 28 de uso. Por consiguiente, el CHMP acordó por mayoría que el uso ampliado durante hasta 28 días está respaldado por la totalidad de los datos presentados por el solicitante.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al apartado 4 del artículo 29 de la Directiva 2001/83/CE;

- El Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante en relación con las objeciones planteadas como un grave riesgo potencial para la salud pública. El Comité ha examinado los datos disponibles presentados en apoyo del uso de Perlinring durante una semana más hasta 28 días, entre ellos datos de correlación *in vivo-in vitro*, datos farmacéuticos como disolución *in vitro* y contenido residual e integridad y tolerabilidad del anillo.
- El Comité consideró que la totalidad de los datos presentados justificaba el mantenimiento de la eficacia anticonceptiva de Perlinring durante 28 días, en línea con el medicamento de referencia NuvaRing.

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Perlinring y denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el Anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el Anexo III del dictamen del CHMP.