

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/vrk on depotlääkevalmiste, emättimeen. Se sisältää etonogestreeliä ja etinyyliestradiolia. Ehkäisyrenkaasta, joka sisältää etonogestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää, vapautuu jatkuvasti ehkäisyyn käytettäviä steroideja hitaasti emättimen kautta, eikä päivittäistä lääkkeenantoa tarvita. Etonogestreeli (ENG) on 19-nortestosteronista johdettu progestiini, jolla on voimakas affiniteetti kohde-elinten progesteronireseptoreihin. Etinyyliestradioli (EE) on ehkäisyvalmisteissa yleisesti käytetty estrogeeni. Ehkäisyrenkaan ehkäisyteho perustuu useisiin mekanismeihin, joista tärkein on ovulaation estyminen.

ENG/EE-rengas on tarkoitettu hedelmällisessä iässä oleville naisille.

Sen suositeltu käyttöaika on 21 vuorokautta; alkuperäisvalmisteen valmisteyhteenvedon mukaan vertailuvalmisteen ehkäisyteho säilyy kuitenkin 28 vuorokauden ajan, vaikka se olekaan suositeltu käytötapa.

Ehdotetun valmisteen biologinen samanarvoisuus alkuperäisvalmisteen kanssa osoitettiin vain 21 vuorokauden ajalta, mutta ei 28 vuorokauden ajalta. Vastatakseen huolenaiheeseen, joka koski NuvaRingin valmisteyhteenvedossa suositellusta käytöstä poikkeavaa renkaan 28 vuorokauteen asti pidennettyä käyttöä, hakija toimitti lisätietoja testattavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen farmaseuttisesta laadusta, *in vitro* -liukenemistietoja, joissa arvioitiin testattavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen vapautumisnopeutta 28 vuorokauden aikana, alkuperäisvalmisteen *in vitro*–*in vivo* -korrelaation (IVIVC) 28 vuorokauden ajalta ja testattavan valmisteen *in vitro*–*in vivo* -korrelaation (IVIVC) 21 vuorokauden ajalta sekä etonogestreelin ja etinyyliestradiolin jäämäpitoisuudet renkaissa 21 vuorokauden kohdalla testattavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen osalta.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh) menettelyn aikana kuultiin myös farmakokinetiikan työryhmää (PKWP) ja mallinnus- ja simulaatiotyöryhmää (MSWG).

Viitejäsenvaltio Iso-Britannia katsoi, että kaikkien saatavilla olevien tietojen, etenkin vertailukelpoisten farmaseuttisten tietojen sekä etonogestreelin ja etinyyliestradiolin samankaltaisten jäämäpitoisuuksien perusteella voidaan tehdä riittävällä varmuudella johtopäätös, että testattavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen biologinen samanarvoisuus säilyy 28 vuorokauden ajan.

Vastustavat jäsenvaltiot (Saksa, Alankomaat ja Ranska) kuitenkin katsoivat, ettei ehkäisyrengasta Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/vrk depotlääkevalmiste, emättimeen, voida hyväksyä, sillä näyttö sen käytöstä 21. ja 28. vuorokauden välillä perustuu ainoastaan ekstrapolaatioon, eikä biologista samanarvoisuutta tänä aikana katsota todistetuksi. Alkuperäisvalmiste NuvaRingin valmistetiedoissa suositellusta hoito-ohjelmasta (21 vuorokautta) poikkeavaa pidennettyä renkaan käyttöä (28 vuorokauteen asti) tukevien *in vivo* -tietojen puutteen katsottiin olevan mahdollisesti vakava riski kansanterveydelle.

CMDh:n menettelyn päivä 60 oli 2. elokuuta 2018. Koska CMDh:n menettelyn aikana ei päästy yksimielisyyteen, jäsenvaltio Iso-Britannia käynnisti direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 alakohdan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn 7. elokuuta 2018.

Ottaen huomioon biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen tukema suositeltu 21 vuorokauden annostus, lääkevalmistekomiteassa esitetty ja käsitelty kysymys koski lisätietoja, jotka oli toimitettu 21. ja 28. vuorokauden välisen käytön tueksi, ja sitä, katsottiinko näiden tietojen olevan hyväksyttäviä 28 vuorokauteen asti pidennetyn käytön tukemiseksi (alkuperäisvalmisteen tietojen mukaisesti).

Tehdyn biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen 21 vuorokauden näytteenottoaika oli yhdenmukainen valmisteen suositellun käytön kanssa, ja on kiistatonta, että testattavan valmisteen

Perlinring ja alkuperäisvalmisteen NuvaRing biologinen samanarvoisuus suositellun käyttöajan osalta on riittävän hyvin osoitettu.

Vastatakseen kysymykseen, joka koskee NuvaRingin valmisteyhteenvedossa suositellusta käytöstä poikkeavaa 28 vuorokauteen asti pidennettyä renkaan käyttöä, hakija on myös tehnyt IVIVC-mallinnuksen, jossa osoitetaan, ettei renkaan käyttäytyminen muutu 21. ja 28. vuorokauden välillä. Tämä perustuu testattavan valmisteen tietoihin 21 vuorokaudelta ja alkuperäisvalmisteesta julkaistuihin tietoihin 28 vuorokaudelta. Vaikka onkin tiedossa, ettei malli ole korvike biologisen samanarvoisuuden osoittamiselle (sillä *in vitro* -tiedot eivät ole yleensä hyväksyttäviä biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi), poikkeuksia on, kuten biofarmaseuttiseen luokittelujärjestelmään (BCS) perustuva biowaiver. Tämän mallinnuksen katsottiin tarjoavan lisätukea 28 vuorokauteen asti pidennetylle käytölle yhdessä seuraavien tietojen kanssa:

- Testattavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen farmaseuttinen samanarvoisuus ja vertailukelpoiset *in vitro* -liukenemistiedot kummankin valmisteen vapautumisnopeuden arvioimiseksi 28 vuorokauden ajalta on osoitettu.
- Ei ole myöskään olemassa riskiä, ettei vaikuttavia aineita vapautuisi 28 vuorokauden ajan, sillä renkaassa on ylimäärä vaikuttavia aineita. Kuten edellä on mainittu, sekä testattavassa valmisteessa että alkuperäisvalmisteessa lääkeaineiden jäämäpitoisuus on merkittävä 21 vuorokauden kohdalla (etinyyliestradiolin jäämäpitoisuus testattavassa valmisteessa on noin 87 % ja alkuperäisvalmisteessa noin 86 %, ja etonogestreelin jäämäpitoisuus testattavassa valmisteessa on noin 78 % ja alkuperäisvalmisteessa noin 75 %).
- Sen, että ehkäisyrengas on paikallaan 28 vuorokauden ajan, ei myöskään odoteta vaikuttavan sen eheyteen. Rengasta on testattu manuaalisen rasituksen avulla (prosessinaikainen valvonta) ja vetolujuuden osalta (lopputuotteen tuote-eritelmä) valmistuksen aikana, eikä renkaan eheyden odoteta heikkenevän 3 viikon käytön jälkeen. Myös valmistemuodon stabiliteetin on osoitettu säilyvän äärimmäisissä säilytysolosuhteissa siten, että sen *in vitro* -ominaisuudet säilyvät.
- Renkaan siedettävyyden 28 vuorokauden jälkeen ei myöskään odoteta aiheuttavan huolenaiheita, sillä testattavassa valmisteessa ja alkuperäisvalmisteessa on sama polymeeri ja renkaan koko sekä samat vaikuttavan aineen määrät.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Tieteellinen näyttö tukee sitä, että geneerinen valmiste ja vertailuvalmiste käyttäytyisivät samalla tavoin 21 vuorokauden käytön jälkeen 28 vuorokauteen asti. Näin ollen lääkevalmistekomitea hyväksyi enemmistöpäätöksellä sen, että kaikki hakijan toimittamat tiedot tukevat pidennettyä käyttöä 28 vuorokauteen asti.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea tarkasteli kyseistä direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 alakohdan mukaisessa menettelyssä toimitettua asiaa.
- Komitea tarkasteli kaikkia hakijan toimittamia tietoja suhteessa esiin tulleisiin vastaväitteisiin siitä mahdollisesti aiheutuvasta vakavasta riskistä kansanterveydelle. Komitea tarkasteli saatavilla olevia tietoja, jotka oli toimitettu tukemaan Perlinringin käyttöä viikon pidempään eli 28 vuorokauteen asti ja jotka käsittivät *in vitro*–*in vivo* -korrelaation, farmaseuttiset tiedot, kuten *in vitro* -liukeneminen ja jäämäpitoisuudet, sekä renkaan eheyttä ja siedettävyyttä koskevat tiedot.

- Komitea katsoi kaikkien toimitettujen tietojen osoittavan, että on perusteltua katsoa Perlinringin ehkäisytehon säilyvän 28. vuorokauteen asti alkuperäisvalmiste NuvaRingin mukaisesti.

Näin ollen komitea katsoo, että Perlinringin ja valmisteiden muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on suotuisa, ja siksi suosittelee myyntiluvan myöntämistä lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille. Valmistetiedot säilyvät koordinoitiryhmämenettelyssä laaditun lopullisen version mukaisina, kuten lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III on mainittu.