

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/jour est un dispositif de diffusion vaginale contenant de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol. Cet anneau vaginal contraceptif combinant de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol permet une diffusion continue de stéroïdes contraceptifs par voie vaginale, ce qui permet d'éviter une administration quotidienne de médicament. L'étonogestrel (ENG) est un progestagène dérivé de la 19-nortestostérone qui se lie avec une forte affinité aux récepteurs de la progestérone dans les organes cibles. L'éthinylestradiol (EE) est un œstrogène largement utilisé dans les produits contraceptifs. L'effet contraceptif du dispositif de diffusion vaginale repose sur différents mécanismes, le plus important étant l'inhibition de l'ovulation.

L'anneau combinant de l'ENG et de l'EE est indiqué comme méthode de contraception et est destiné aux femmes en âge de procréer.

La période d'utilisation recommandée pour ce produit est fixée à 21 jours; toutefois, d'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du produit médicinal de référence, bien qu'il ne s'agisse pas du schéma posologique recommandé, l'efficacité contraceptive du produit de référence est maintenue pendant une durée maximale de 28 jours.

La bioéquivalence du produit proposé avec le produit médicinal de référence a été démontrée pour la période de 21 jours uniquement, et non pour celle de 28 jours. Afin de répondre à la préoccupation relative à la période (d'utilisation prolongée de l'anneau) pouvant s'étendre jusqu'à 28 jours, qui diverge par rapport à l'utilisation recommandée reprise dans le RCP de NuvaRing, le demandeur a fourni des informations complémentaires sur des données de qualité pharmaceutique entre les produits médicaux test et de référence, des données de dissolution *in vitro* évaluant le taux de libération des produits test et de référence sur la période de 28 jours, des données de corrélation *in vitro-in vivo* (IVIVC) pour la formulation de référence sur la période de 28 jours et des données de corrélation *in vitro-in vivo* (IVIVC) pour la formulation test sur la période de 21 jours, ainsi que des données sur les teneurs résiduelles dans les anneaux d'étonogestrel et d'éthinylestradiol au jour 21 pour les produits médicaux test et de référence.

Le groupe de travail sur la pharmacocinétique (PKWP) et le groupe de travail «modélisation et simulation» (MSWP) ont été consultés pendant la procédure du CMDh.

L'État membre de référence (EMR), c'est-à-dire le Royaume-Uni, a estimé qu'au regard de l'ensemble des données disponibles et notamment des données pharmaceutiques comparables et de la teneur résiduelle similaire de l'EE et de l'ENG, il est possible de conclure avec un degré de certitude suffisant que la bioéquivalence entre les produits médicaux de test et de référence est maintenue pendant l'ensemble de la période de 28 jours.

Toutefois, les États membres concernés (EMC) ayant soulevé des objections (à savoir l'Allemagne, les Pays-Bas et la France) ont fait valoir que le dispositif de diffusion vaginale Perlinring 0,12 mg/0,015 mg par période de 24 heures ne peut être approuvé étant donné que les éléments de preuve justifiant son utilisation entre les jours 21 et 28 reposent uniquement sur une extrapolation, et que la bioéquivalence au cours de cette période est considérée comme non prouvée. Le manque de données *in vivo* étayant l'utilisation prolongée de l'anneau (jusqu'à 28 jours), laquelle est déclarée comme divergente par rapport au schéma posologique recommandé (21 jours) conformément aux informations reprises dans les informations sur le produit du produit médicinal de référence NuvaRing, est considéré comme représentant un risque potentiel grave pour la santé publique (PSRPH).

La procédure du CMDh est arrivée à son 60<sup>e</sup> jour le 2 août 2018. Aucun accord n'ayant été trouvé au cours de la procédure du CMDh, une procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la

directive 2001/83/CE a été lancée à la demande de l'État membre de référence (Royaume-Uni) le 7 août 2018.

La posologie recommandée de 21 jours étant étayée par une étude de bioéquivalence, la question soulevée et abordée par le CHMP concernait les données supplémentaires communiquées à l'appui de l'utilisation du produit entre les jours 21 et 28, ainsi que la détermination du caractère acceptable ou non de ces données afin de soutenir une utilisation prolongée pouvant s'étendre jusqu'à 28 jours (conformément au produit médicinal de référence).

La période d'échantillonnage de 21 jours utilisée dans le cadre de l'étude de bioéquivalence réalisée est conforme à l'utilisation recommandée du produit, et il est indéniable que les éléments de preuve de la bioéquivalence entre le produit test Perlinring et le produit médicinal de référence NuvaRing ont été démontrés de façon satisfaisante pour la durée d'utilisation recommandée.

Afin de répondre à la préoccupation relative à période d'utilisation prolongée de l'anneau pouvant s'étendre jusqu'à 28 jours, laquelle est reprise dans le RCP de NuvaRing en tant que divergence par rapport à l'utilisation recommandée, le demandeur a également réalisé une modélisation des corrélations *in vitro* *in vivo* (IVIVC) afin de démontrer que le comportement de l'anneau ne varie pas entre les jours 21 et 28. Pour ce faire, il a utilisé des données obtenues pour le produit test utilisé pendant 21 jours ainsi que des données publiées sur le produit de référence utilisé pendant 28 jours. Bien qu'il soit reconnu que le modèle ne constitue pas un substitut à la démonstration de la bioéquivalence (étant donné que les données *in vitro* ne sont généralement pas acceptées pour démontrer la bioéquivalence), des exceptions existent bien, comme dans le cas de la dispense de bioéquivalence selon le Système de classification biopharmaceutique (BCS, Biopharmaceutics Classification System). Cette modélisation, associée aux informations reprises ci-après, a été considérée comme constituant un autre gage à l'appui de l'utilisation prolongée du produit pouvant s'étendre jusqu'à 28 jours:

- L'équivalence pharmaceutique entre les produits test et de référence, ainsi que les données de dissolution *in vitro* comparable évaluant le taux de libération des deux produits sur une période de 28 jours ont été démontrées.
- Par ailleurs, il n'y a aucun risque que les substances actives ne soient pas libérées pendant l'ensemble des 28 jours, étant donné que ces substances sont présentes en excès dans l'anneau. Comme mentionné précédemment, au jour 21, on retrouve une quantité résiduelle significative de médicament tant pour le produit médicinal test que pour le produit médicinal de référence (la teneur résiduelle pour le produit test et le produit de référence par rapport à la concentration initiale s'élevant, respectivement, à environ 87 % et 86 % pour l'EE et 78 % et 75 % pour l'ENG).
- En outre, l'intégrité de l'anneau vaginal ne devrait pas être affectée si celui-ci est utilisé pendant 28 jours. Au cours de sa fabrication, l'anneau est soumis à un test de stress manuel (contrôle en cours de fabrication) et à un test de résistance à la traction (spécification du produit fini), et l'anneau ne devrait pas perdre son intégrité après trois semaines d'utilisation. Par ailleurs, il a été observé que la stabilité de la formulation se maintenait dans des conditions extrêmes de stockage, et que les performances *in vitro* du produit restaient intactes.
- La tolérance de l'anneau après 28 jours ne devrait pas non plus être source de préoccupations étant donné la similitude du polymère, des quantités actives et des dimensions de l'anneau des produits médicinaux tests et de référence.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

En résumé, des preuves scientifiques viennent étayer l'hypothèse selon laquelle le produit générique et le produit médicinal de référence se comporteraient de manière similaire pour une utilisation s'étendant du jour 21 au jour 28. Par conséquent, le CHMP est convenu à la majorité des voix que l'utilisation prolongée pouvant atteindre 28 jours est corroborée par l'ensemble des données soumises par le demandeur.

### Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le demandeur en ce qui concerne les objections soulevées comme constituant un risque potentiel grave pour la santé publique. Le comité a examiné les données disponibles soumises à l'appui de l'utilisation de Perlinring pendant une période prolongée pouvant s'étendre à 28 jours, lesquelles comprenaient des données de corrélation *in vivo-in vitro*, des données pharmaceutiques portant notamment sur la teneur résiduelle et la dissolution *in vitro*, ainsi que des données relatives à l'intégrité et la tolérance de l'anneau;
- le comité était d'avis que l'ensemble des données soumises étayait le maintien de l'efficacité contraceptive de Perlinring jusqu'au jour 28, ce qui coïncide avec le produit médicinal de référence NuvaRing.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Perlinring et noms associés est favorable et a donc recommandé l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les produits médicaux mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.