

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Perlinring 0,12mg/0,015mg/dan sustav je vaginalne isporuke koji sadržava etonogestrel i etinilestradiol. Kombinacija etonogestrela i etinilestradiola u vaginalnom kontracepcijskom prstenu omogućuje neprekidnu isporuku kontraceptivnih steroida kroz vaginu pa tako nema potrebe za svakodnevnom primjenom lijeka. Etonogestrel (ENG) je progestagen izveden iz 19-nortestosterona te se jako veže na receptore progesterona u ciljnim organima. Etinilestradiol (EE) je estrogen koji se jako često upotrebljava u kontracepcijskim proizvodima. Kontraceptivni učinak sustava vaginalne isporuke temelji se na raznim mehanizmima, od kojih je najvažniji mehanizam inhibicije ovulacije.

Prsten s etonogestrelom i etinilestradiolom indiciran je za kontracepciju te namijenjen ženama reproduktivne dobi.

Preporučeno razdoblje upotrebe lijeka je 21 dan. Međutim, prema sažetku opisa svojstava lijeka referentnog lijeka, iako se ne radi o preporučenom režimu, kontraceptivna djelotvornost referentnog lijeka održava se do 28 dana.

Bioekvivalentnost predloženog lijeka u odnosu na referentni lijek dokazana je samo za razdoblje od 21 dana, no ne i za razdoblje od 28 dana. Kako bi otklonio zabrinutost radi produljene (dulje) upotrebe prstena u trajanju do 28 dana, što je odstupanje od preporučene upotrebe navedene u sažetku opisa svojstava lijeka NuvaRing, podnositelj zahtjeva dostavio je dodatne informacije o farmaceutskoj kvaliteti podataka između ispitivanog i referentnog lijeka, podatke o *in vitro* otpuštanju, odnosno ocjenu brzine otpuštanja ispitivanog i referentnog lijeka tijekom 28 dana, podatke o *In Vitro-In Vivo* korelaciji (IVIVC) za referentnu formulaciju za 28 dana te o *In Vitro-In Vivo* korelaciji (IVIVC) za ispitivanu formulaciju za 21 dan, kao i podatke o ostatnom sadržaju u prstenovima koji sadržavaju etonogestrel i etinilestradiol nakon 21 dana za ispitivani i referentni lijek.

Zatraženo je mišljenje od Radne skupine za farmakokinetiku (PKWP) i Radne skupine za modeliranje i simulaciju (MSWP) tijekom CMDh-ova postupka.

Referentna država članica, Ujedinjena Kraljevina, smatrala je da je, na temelju ukupnih dostupnih podataka, a posebice zbog usporedivih farmaceutskih podataka, sličnog ostatnog sadržaja etonogestrela i etinilestradiola, moguće s dovoljnom sigurnošću zaključiti da se bioekvivalentnost ispitivanog i referentnog lijeka održava tijekom razdoblja od 28 dana.

Međutim, države članice koje su imale primjedbe (Njemačka, Nizozemska i Francuska) navele su da Perlinring 0,12mg/0,015mg na 24 sata, vaginalni sustav isporuke, nije moguće odobriti jer se dokazi o njegovoj primjeni između 21. i 28. dana temelje samo na ekstrapolaciji, dok se smatra da bioekvivalentnost za to razdoblje nije dokazana. Nedostatak *in vivo* podataka koji bi potkrijepili produljenu upotrebu prstena (do 28 dana), što je navedeno kao odstupanje od preporučenog režima (21 dan) u skladu s informacijama uključenim u informacije o lijeku referentnog lijeka NuvaRing, smatra se potencijalnim ozbiljnim rizikom po javno zdravlje (PSRPH).

Dana 2. kolovoza bio je 60. dan CMDh-ova postupka. Budući da nije postignut dogovor tijekom postupka CMDh-a, Ujedinjena Kraljevina, kao država članica, pokrenula je arbitražni postupak 7. kolovoza 2018. na temelju članka 29. stavka 4. Direktive 2001/83/EZ.

Uzimajući u obzir da je preporučeno doziranje od 21 dana potkrijepljeno ispitivanjem bioekvivalentnosti, problem koji je iznesen i o kojem se raspravljalo u Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP) odnosio se na dodatne dostavljene podatke koji su trebali potkrijepiti upotrebu između 21. i 28. dana te na pitanje jesu li ti podatci prihvatljivi kako bi potkrijepili produljenu upotrebu do 28 dana (u skladu s referentnim lijekom).

Razdoblje uzorkovanja od 21 dana u provedenom ispitivanju bioekvivalentnosti u skladu je s preporučenom upotrebom lijeka te nema sumnje da je dokaz bioekvivalentnosti ispitivanog lijeka Perlinring i referentnog lijeka NuvaRing jasno dokazan za preporučeno trajanje upotrebe.

Kako bi se riješilo sporno pitanje produljene upotrebe do 28 dana, što je u sažetku opisa svojstava lijeka NuvaRing navedeno kao odstupanje od preporučene upotrebe, podnositelj zahtjeva dodatno je proveo IVIVC modeliranje kako bi dokazao da se ponašanje prstena ne mijenja između 21. i 28. dana, na temelju podataka ispitivanog lijeka za 21 dan te objavljenih podataka o referentnom lijeku za 28 dana. Iako je potvrđeno da model nije zamjena za dokaz o bioekvivalentnosti (jer *in vitro* podatci općenito nisu prihvaćeni kao dokaz bioekvivalentnosti), postoje izuzetci kao u slučaju izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije na temelju biofarmaceutskog sustava klasifikacije. Smatralo se da to modeliranje, uz informacije navedene u nastavku, omogućuje dodatno osiguranje u pogledu produljene upotrebe do 28 dana:

- Dokazane su farmaceutska ekvivalentnost ispitivanog i referentnog lijeka te usporedivi podatci o *in vitro* otpuštanju za ocjenu brzine otpuštanja oba lijeka tijekom 28 dana
- Također, ne postoji rizik od neotpuštanja djelatne tvari tijekom 28 dana jer ne postoji višak djelatnih tvari u prstenu. Kako je prethodno navedeno, postoji znatna ostatna količina lijeka u ispitivanom i u referentnom lijeku 21. dana (ostatni sadržaj za ispitivani i referentni lijek iznosi 87 % u usporedbi s 86 % za etinilestradiol te za etonogestrel 78 % u usporedbi sa 75 % početne ostatne koncentracije).
- Nadalje, ne očekuje se utjecaj na cjelovitost vaginalnog prstena tijekom primjene od 28 dana. Ispitivanja na manualni stres (kontrola tijekom postupka) i rasteznu čvrstoću (specifikacije gotovog proizvoda) provedena su tijekom proizvodnje te se ne očekuje da će prsten izgubiti cjelovitost nakon tri tjedna upotrebe. Uz to se stabilnost formulacije pokazala održivom u iznimnim uvjetima čuvanja uz održanu *in vitro* izvedbu.
- Ne očekuje se utjecaj na podnošljivost prstena nakon 28 dana budući da ispitivani i referentni lijek imaju sličan polimer, djelatne količine i dimenzije prstena.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Ukratko, znanstveni dokazi potkrjepljuju pretpostavku da će se generički lijek i referentni lijek slično ponašati nakon 21. dana sve do 28. dana upotrebe. Stoga je CHMP većinom glasova donio odluku da je produljena upotreba do 28 dana potkrijepljena ukupnim podacima koje je podnositelj zahtjeva dostavio.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio arbitražni postupak u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ
- Odbor je razmotrio ukupne podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio imajući u vidu primjedbe navedene kao potencijalne ozbiljne rizike po javno zdravlje. Odbor je razmotrio dostupne podatke dostavljene kako bi potkrijepili produljenu upotrebu Perlinringa tijekom jednog produljenog tjedna do 28 dana, koji su uključivali *in vivo-in vitro* korelaciju, farmaceutske podatke kao što su *in vitro* otpuštanje i ostatni sadržaj te cjelovitost prstena i podnošljivost.
- Odbor je smatrao da ukupni dostavljeni podatci opravdavaju održavanje kontracepcijske djelotvornosti do 28 dana za Perlinring, u skladu s referentnim lijekom NuvaRing.

Odbor, posljedično, smatra da je omjer koristi i rizika Perlinring i pridruženih imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka navedenog u Prilogu I. mišljenja CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju *u skladu* sa završnom verzijom donesenom tijekom postupka Koordinacijske grupe kako je navedeno u Prilogu III. mišljenja CHMP-a.