

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/nap etonogesztrelt és etinilösztadiolt tartalmazó, hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó rendszer. Az etonogesztrel/etinilösztadiol és a fogamzásgátló hüvelygyűrű kombinációja folyamatosan ellátja a szervezetet fogamzásgátló hatású szteroidokkal a hüvelyen keresztül, ezzel szükségtelenné téve a mindennapos gyógyszeralkalmazást. Az etonogesztrel (ENG) 19-nortesztozteron eredetű progesztagén, amely nagy affinitással kötődik a progeszteronreceptorokhoz a célszervekben. Az etinilösztadiol (EE) a fogamzásgátló készítményekben elterjedten használt ösztrogén. A hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó rendszer fogamzásgátló hatása többféle mechanizmuson alapul, amelyek közül legfontosabb az ovuláció gátlása.

Az ENG/EE gyűrű fogamzásgátlásra javallt, és fertilis korban lévő nőknek készült.

A készítmény javasolt alkalmazási ideje 21 nap, azonban a referenciakészítmény alkalmazási előírása (SmPC) szerint a referenciakészítmény fogamzásgátló hatásossága 28 napig is fennmarad, noha nem ez a javasolt kezelési rend.

A javasolt készítmény és a referenciakészítmény biológiai egyenértékűségét csak 21 napos időszakban igazolták, 28 napos időszakban nem. A NuvaRing alkalmazási előírásában szereplő javasolt felhasználástól eltérő, legfeljebb 28 napra kiterjesztett (meghosszabbított gyűrűalkalmazási) időszakkal kapcsolatos aggályok tisztázása érdekében a kérelmező további információkat nyújtott be a vizsgálati és a referenciakészítmény gyógyszerészeti minőségére vonatkozó adatok összehasonlításáról, valamint beadta a vizsgálati és a referenciakészítmény 28 nap alatti felszabadulási sebességét értékelő *in vitro* kioldódási adatokat, a referenciakészítmény 28 napos *in vitro*–*in vivo* korrelációját (IVIVC) és a vizsgálati készítmény 21 napos *in vitro*–*in vivo* korrelációját (IVIVC), valamint a gyűrűk 21. napi maradék etonogesztrel- és etinilösztadiol-tartalmát a vizsgálati és a referenciakészítményre vonatkozóan.

Eljárása során a CMDh kikérte a farmakokinetikai munkacsoport (PKWP) és a modellező és szimulációs munkacsoport (MSWP) véleményét is.

A referencia-tagállam (RMS), az Egyesült Királyság megítélése szerint a rendelkezésre álló adatok összessége és különösen az összehasonlítható gyógyszerészeti adatok, az EE és az ENG hasonló reziduális mennyisége alapján az a következtetés vonható le megfelelő fokú bizonyossággal, hogy a vizsgálati és a referenciakészítmények biológiai egyenértékűsége fennmarad a 28 napos időszak során.

Az ellenvéleményen levő CMS-ek (DE, NL és FR) azonban úgy érveltek, hogy a Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/24 óra hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó rendszer azért nem engedélyezhető, mert a készítmény 21. és 28. nap közötti alkalmazására vonatkozó bizonyítékok kizárólag extrapoláción alapulnak, és az ezen időszak alatti biológiai egyenértékűség nem tekinthető igazoltnak. Potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatnak értékelték a gyűrű megnyújtott (legfeljebb 28 napig terjedő) alkalmazását alátámasztó *in vivo* adatok hiányát, ugyanis ez a megnyújtott alkalmazás eltér a NuvaRing referenciakészítmény kisérlőirataiban megadott 21 napos javasolt kezelési rendtől.

A CMDh eljárásának 60. napja 2018. augusztus 2. volt. Mivel a CMDh eljárása során nem sikerült megegyezni, a referencia-tagállam, az Egyesült Királyság 2018. augusztus 7-én elindította a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti beterjesztést.

Figyelembe véve azt, hogy a 21 napos javasolt adagolást biológiai egyenértékűségi vizsgálat támasztja alá, a CHMP felvetette és tárgyalta a 21. és a 28. nap közötti alkalmazás alátámasztására benyújtott további adatok kérdését és azt, hogy ezek az adatok elfogadhatóak-e a (referenciakészítménynek megfelelő) 28 napig kiterjesztett alkalmazás alátámasztására.

Az elvégzett 21 napos biológiai egyenértékűségi vizsgálat 21 napos mintavételi időszaka összhangban van a készítmény javasolt alkalmazásával, és vitathatatlan, hogy a Perlinring vizsgálati készítmény és

a NuvaRing referenciakészítmény biológiai egyenértékűségével kapcsolatos bizonyítékok az alkalmazás javasolt időtartamára vonatkozóan kellő igazolást nyertek.

A NuvaRing alkalmazási előírásában szereplő, azonban a javasolt alkalmazástól eltérő 28 napos kiterjesztett alkalmazással kapcsolatos kérdés megválaszolása érdekében a kérelmező további IVIVC-modellezést végzett annak alátámasztására, hogy a gyűrű viselkedése nem változik meg a 21. és a 28. nap között a vizsgálati készítménnyel kapcsolatos 21 napos adatok, illetve a referenciakészítménnyel kapcsolatban publikált 28 napos adatok alapján. Noha a modellalkotás nem helyettesíti a biológiai egyenértékűség igazolását (ugyanis *in vitro* adatokat rendszerint nem fogadnak el a biológiai egyenértékűség igazolására), léteznek kivételek, mint például BCS-en alapuló, biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség esetén. Ezt a modellt, valamint az alábbiakban szereplő információkat vették figyelembe a 28 napig kiterjesztett alkalmazás további alátámasztásához:

- Igazolták a vizsgálati és a referenciakészítmény gyógyszerészeti egyenértékűségét, valamint azt, hogy az azokból 28 nap alatt *in vitro* végbemenő kioldódás sebessége hasonló.
- Továbbá nem áll fenn annak kockázata, hogy a hatóanyag felszabadulása ne tartana el 28 napig, ugyanis a gyűrű fölös mennyiségben tartalmazza a hatóanyagokat. Ahogy azt fentebb is említettük, a 21. napon jelentős mennyiségű maradék hatóanyag van még mind a vizsgálati, mind a referenciakészítményben (a vizsgálati és a referenciakészítmények maradék hatóanyag-tartalma körülbelül a kiindulási koncentráció 87%-a, ill. 86%-a EE-re, valamint 78%-a, ill. 75%-a ENG-re vonatkozóan).
- Továbbá várhatóan nem befolyásolja a hüvelygyűrű integritását, amennyiben 28 napig alkalmazzák. A gyártás során manuális stresszvizsgálatot (folyamatközi ellenőrzés) és szakítószilárdság-vizsgálatot (késztermék-specifikáció) végeznek, és nem várható, hogy a gyűrű integritása 3 heti felhasználás után megszűnjön. Továbbá igazolták, hogy a gyógyszerforma extrém tárolási körülmények közt is stabil marad, és az *in vitro* teljesítménye nem változik.
- Az sem várható, hogy a gyűrű 28 nap utáni tolerálhatósága aggodalomra adna okot, figyelembe véve, hogy a vizsgálati és a referenciakészítmények hasonló polimerből készültek, hasonló mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak és a gyűrűk nagysága is hasonló.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Összefoglalva: a tudományos bizonyítékok alátámasztják, hogy a generikus készítmény és a referenciakészítmény hasonló módon viselkedik az alkalmazás 21. napjától annak 28. napjáig. Ezért a CHMP többségileg egyetértett azzal, hogy a kérelmező által benyújtott adatok összessége alátámasztja a 28 napig kiterjesztett alkalmazást.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság a kérelmező által benyújtott összes adatot figyelembe vette a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó ellenvetésekkel kapcsolatosan. A bizottság figyelembe vette a Perlinring egy héttel kiterjesztett, vagyis 28 napig történő alkalmazását alátámasztó, rendelkezésre álló adatokat, amelyek a következők voltak: *in vivo*–*in vitro* korreláció, gyógyszerészeti adatok, például *in vitro* kioldódás és reziduális hatóanyag-tartalom, valamint a gyűrű integritása és tolerálhatósága.

- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a benyújtott adatok összessége alátámasztotta azt az állítást, miszerint a Perlinring fogamzásgátló hatásossága akár 28 napig is fennmarad, csakúgy mint a NuvaRing referenciakészítmény esetében.

Ennek következtében a bizottság a Perlinring és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ennél fogva javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását. A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.