

**Allegato II**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Perlinring 0,12mg/0,015mg/giorno è un sistema a rilascio vaginale contenente etonogestrel ed etinilestradiolo. L'anello vaginale anticoncezionale contenente l'associazione etonogestrel/etinilestradiolo comporta il rilascio continuo di steroidi contraccettivi attraverso la vagina, evitando la necessità di una somministrazione farmacologica giornaliera. L'etonogestrel (ENG) è un progestinico derivato del 19-nortestosterone e si lega con elevata affinità con i recettori del progesterone negli organi bersaglio. L'etinilestradiolo (EE) è un estrogeno ampiamente usato nei contraccettivi. L'effetto contraccettivo del sistema a rilascio vaginale si basa su vari meccanismi, il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

L'anello contenente ENG/EE è indicato per la contraccezione ed è destinato alle donne in età fertile.

Il periodo d'uso raccomandato per questo prodotto è di 21 giorni; tuttavia, secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento, pur non trattandosi del regime raccomandato, l'efficacia contraccettiva del medicinale di riferimento è mantenuta fino a 28 giorni.

La bioequivalenza tra il medicinale proposto e quello di riferimento è stata dimostrata soltanto per il periodo di 21 giorni, ma non per 28 giorni. Per affrontare il problema dell'uso prolungato (esteso) dell'anello fino a 28 giorni, che costituisce una deviazione rispetto all'uso raccomandato indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di NuvaRing, il richiedente ha fornito ulteriori informazioni sui dati relativi alla qualità farmaceutica tra il medicinale in esame e quello di riferimento, dati sulla dissoluzione *in vitro* che hanno valutato il tasso di rilascio del medicinale in esame e di quello di riferimento nell'arco di 28 giorni, correlazione *in vitro-in vivo* (IVIVC) per la formulazione di riferimento per 28 giorni e correlazione *in vitro-in vivo* (IVIVC) per la formulazione in esame per 21 giorni, oltre ai contenuti residui di etonogestrel e di etinilestradiolo negli anelli a 21 giorni per il medicinale in esame e quello di riferimento.

Durante la procedura in seno al CMDh sono stati consultati anche il gruppo di lavoro sulla farmacocinetica (PKWP) e il gruppo di lavoro sulla modellazione e la simulazione (MSWP).

Il Regno Unito, Stato membro di riferimento, ha ritenuto che, in base alla totalità dei dati disponibili e in particolare in considerazione della comparabilità dei dati farmaceutici e del contenuto residuo analogo di EE e di ENG, sia possibile concludere con un sufficiente grado di certezza che la bioequivalenza del medicinale in esame e di quello di riferimento è mantenuta nel periodo di 28 giorni.

Tuttavia, gli Stati membri interessati che hanno sollevato obiezioni (DE, NL e FR) hanno sostenuto che il sistema a rilascio vaginale Perlinring 0,12 mg/0,015 mg per 24 ore non è accettabile, poiché la prova del suo utilizzo tra il 21° e il 28° giorno è basata unicamente sull'estrapolazione e la bioequivalenza in tale periodo non è considerata comprovata. La mancanza di dati *in vivo* a sostegno dell'uso prolungato dell'anello (fino a 28 giorni), che è definito come una deviazione dal regime raccomandato (21 giorni) in linea con le informazioni contenute nelle informazioni sul prodotto del medicinale di riferimento NuvaRing, è stato considerato un potenziale rischio grave per la salute pubblica.

Il 60° giorno della procedura in seno al CMDh è stato il 2 agosto 2018. Poiché durante tale procedura non è stato possibile raggiungere alcun accordo, il 7 agosto 2018 lo Stato membro di riferimento (Regno Unito) ha effettuato un rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE.

Considerando che la posologia raccomandata di 21 giorni è supportata da uno studio di bioequivalenza, la questione sollevata e discussa in seno al CHMP ha riguardato i dati aggiuntivi presentati a sostegno dell'uso tra il 21° e il 28° giorno e la questione se tali dati siano stati reputati accettabili a sostegno dell'uso prolungato fino a 28 giorni (in linea con il medicinale di riferimento).

Il periodo di campionamento di 21 giorni nello studio di bioequivalenza condotto è in linea con l'uso raccomandato del prodotto ed è pacifico che la bioequivalenza del medicinale in esame Perlinring e di quello di riferimento NuvaRing è stata adeguatamente dimostrata per la durata d'uso raccomandata.

Per affrontare la questione dell'uso prolungato fino a 28 giorni, definito nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di NuvaRing come una deviazione rispetto all'uso raccomandato, il richiedente ha realizzato inoltre una modellazione IVIVC per dimostrare che il comportamento dell'anello non varia tra 21 e 28 giorni, sulla base dei dati relativi al prodotto in esame per 21 giorni e dei dati pubblicati sul prodotto di riferimento per 28 giorni. Sebbene si riconosca che il modello non è un surrogato per dimostrare la bioequivalenza (in quanto i dati *in vitro* non sono generalmente accettati per dimostrare la bioequivalenza), esistono delle eccezioni, come nel caso della bio-esenzione sulla base del sistema di classificazione biofarmaceutico. Si è ritenuto che questa modellazione, insieme alle informazioni riportate di seguito, fornisca ulteriori garanzie per l'uso prolungato fino a 28 giorni.

- È stata dimostrata l'equivalenza farmaceutica del medicinale in esame e del medicinale di riferimento nonché la comparabilità dei dati sulla dissoluzione *in vitro* che consentono di valutare il tasso di rilascio di entrambi i farmaci nell'arco di 28 giorni.
- Inoltre non vi è alcun rischio che i principi attivi non vengano rilasciati nell'arco di 28 giorni, data l'eccessiva presenza degli stessi nell'anello. Come affermato in precedenza, sia nel medicinale in esame sia in quello di riferimento vi è una significativa quantità residua di farmaco a 21 giorni (il contenuto residuo per il medicinale in esame e quello di riferimento è dell'87 % circa rispetto all'86 % per l'EE e del 78 % rispetto al 75 % per l'ENG della concentrazione iniziale rimanente).
- Inoltre, l'integrità dell'anello vaginale non dovrebbe essere compromessa se l'anello viene trattenuto per un periodo di 28 giorni. Le sollecitazioni manuali (controllo in fase di processo) e la resistenza alla trazione (specifica del prodotto finito) sono effettuate sull'anello durante la fabbricazione e non si prevede la perdita di integrità di quest'ultimo dopo 3 settimane di utilizzo. È stato inoltre dimostrato che la stabilità della formulazione è mantenuta in condizioni di stoccaggio estreme con prestazioni *in vitro* mantenute.
- Nemmeno la tollerabilità dell'anello dopo 28 giorni dovrebbe destare preoccupazione, dal momento che i medicinali in esame e di riferimento presentano un polimero, quantità attive e dimensioni dell'anello simili.

### **Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP**

In sintesi, le prove scientifiche confermano che il medicinale generico e il medicinale di riferimento si comporterebbero in modo simile dopo il 21° giorno fino al 28° giorno d'uso. Pertanto il CHMP ha approvato a maggioranza che l'uso prolungato fino a 28 giorni è supportato da tutti i dati presentati dal richiedente.

### **Motivi del parere del CHMP**

Considerando che:

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal richiedente in relazione alle obiezioni sollevate in merito al potenziale rischio grave per la salute pubblica; il comitato ha esaminato i dati disponibili presentati a sostegno dell'uso di Perlinring per una settimana in più fino a 28 giorni, fra

cui correlazione *in vivo* — *in vitro*, dati farmaceutici quali dissoluzione *in vitro* e contenuti residui, e integrità e tollerabilità dell'anello;

- il comitato ha ritenuto che la totalità dei dati presentati giustifichi il mantenimento dell'efficacia contraccettiva fino a 28 giorni per Perlinring, in linea con il medicinale di riferimento NuvaRing.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Perlinring e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione finale ottenuta durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.