

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Perlinring 0.12mg/0.015mg/kuljum hija sistema ta' għoti vaġinali li fiha l-etonogestrel u ethinylestradiol. Iċ-ċirku vaġinali kontraċettiv ta' kombinazzjoni ta' etonogestrel u ethinylestradiol jipprovdi għoti kontinwu ta' sterojdi kontraċettivi minn ġol-vaġina, u b'hekk jiġi evitat il-bżonn ta' amministrazzjoni ta' mediċini kuljum. L-etonogestrel (ENG) huwa progestagen derivat minn 19-nortestosterone u jingħaqad b'affinità għolja ma' reċetturi tal-proġesteron f'organi fil-mira. L-ethinylestradiol (EE) huwa estrogen użat b'mod mifruq fi prodotti kontraċettivi. L-effett kontraċettiv tas-sistema ta' għoti vaġinali huwa bbażat fuq diversi mekkaniżmi, bl-aktar importanti jkun l-inibizzjoni tal-ovulazzjoni.

Iċ-ċirku ENG/EE huwa indikat għall-kontraċezzjoni u huwa maħsub għal nisa ta' età fertili.

Il-perjodu ta' użu rakkomandat ta' dan il-prodott huwa 21 jum; madanakollu, skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) tal-prodott mediċinali ta' referenza, anke jekk mhux ir-reġimen rakkomandat, l-effikaċja kontraċettiva tal-prodott ta' referenza tinżamm sa massimu ta' 28 jum.

Il-bijoeqwivalenza tal-prodott propost għall-prodott mediċinali ta' referenza ntweriet għall-perjodu ta' 21 jum biss, iżda mhux għal 28 jum. Sabiex jiġi indirizzat it-tħassib tal-użu estiż (imtawwal taċ-ċirku) sa massimu ta' 28 jum, li hija devjazzjoni mill-użu rakkomandat inkluż fl-SmPC ta' NuvaRing, l-applikant, barra minn hekk ipprovda informazzjoni ulterjuri dwar id-data tal-kwalità farmaċewtika bejn il-prodott mediċinali ta' referenza u tat-test, data ta' xoljiment *in vitro* li evalwat ir-rata ta' rilaxx tal-prodott tat-test u ta' referenza fuq 28 jum, Korrelazzjoni *In Vitro-In Vivo* (IVIVC) għall-formulazzjoni ta' referenza għat-28 jum u Korrelazzjoni *In Vitro-In Vivo* (IVIVC) għall-formulazzjoni tat-test għal 21 jum, u l-kontenut residwu fiċ-ċrieki tal-etonogestrel u ethinylestradiol fuq 21 jum għall-prodott mediċinali tat-test u ta' referenza.

Il-Grupp ta' Hídma tal-Farmakokinetika (PKWP) u l-Grupp ta' Hídma tal-Immudellar u s-Simulazzjoni (MSWP) ġew ikkonsultati wkoll matul il-proċedura ta' CMDh.

L-Istat Membru ta' referenza (RMS), ir-Renju Unit, qies li, abbażi tat-totalità tad-data disponibbli, u b'mod partikolari minhabba d-data farmaċewtika komparabbli, il-kontenut residwu simili tal-EE u l-ENG, huwa possibbli li jiġi konkluż b'livell suffiċjenti ta' ċertezza li l-bijoeqwivalenza tal-prodott mediċinali tat-test u ta' referenza tinżamm matul il-perjodu ta' 28 jum.

Madanakollu, is-CMS (DE, NL u FR) li oġġezzjonaw sostnew li s-sistema ta' għoti vaġinali ta' 24 siegħa Perlinring 0.12mg/0.015mg ma tistax tiġi approvata minhabba li l-evidenza għall-użu tagħha bejn jum 21 u jum 28 hija bbażata biss fuq l-estrapolazzjoni, u l-bijoeqwivalenza f'dan il-perjodu mhijiex meqjusa mixhuda. In-nuqqas ta' data *in vivo* li tappoġġja l-użu estiż taċ-ċirku (sa massimu ta' 28 jum), li huwa ddikjarat bħala devjazzjoni mir-reġim irrakkomandat (21 jum) f'konformità mal-informazzjoni inkluża fl-informazzjoni dwar il-prodott mediċinali ta' referenza NuvaRing, tqies bħala riskju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH).

Jum 60 tal-proċedura tas-CMDh kien it-2 ta' Awwissu 2018. Minhabba li ma seta' jintlaħaq l-ebda ftehim matul il-proċedura tas-CMDh, ġie skattat riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE mill-Istat Membru ta' referenza, ir-Renju Unit (UK) fis-7 ta' Awwissu 2018.

Meta wieħed iqis li l-pożoloġija rakkomandata ta' 21 jum hija appoġġjata minn studju tal-bijoeqwivalenza, il-kwistjoni mqajma u diskussa fis-CHMP kienet tikkonċerna d-data addizzjonali mibgħuta bħala appoġġ għall-użu bejn jum 21 u jum 28 u jekk din id-data kinitx titqies aċċettabbli li tappoġġja l-użu estiż sa massimu ta' 28 jum (f'konformità mal-prodott mediċinali ta' referenza).

Il-perjodu ta' kampjunar ta' 21 jum fl-istudju tal-bijoeqwivalenza mwettaq huwa konformi mal-użu rakkomandat tal-prodott, u m'hemmx dubju li l-evidenza għall-bijoeqwivalenza tal-prodott tat-test

Perlinring u l-prodott mediċinali ta' referenza NuvaRing intweriet b'mod adegwat għad-durata tal-użu rakkomandata.

Sabiex tiġi indirizzata l-kwistjoni tal-użu estiż sa massimu ta' 28 jum, li hija inkluża fl-SmPC ta' NuvaRing bħala devjazzjoni għall-użu rakkomandat, l-applikant barra minn hekk wettaq immudellar IVIVC biex juri li l-imġiba taċ-ċirku ma tinbidilx bejn 21 u 28 jum, abbażi ta' data mill-prodott tat-test għal 21 jum u mid-data ppubblikata dwar il-prodott ta' referenza għal 28 jum. Għalkemm huwa rikonoxxut li l-mudell mhuwiex sostitut għall-wiri ta' bijoekwivalenza (minhabba li b'mod ġenerali mhuwiex aċċettat li data *in vitro* turi bijoekwivalenza), jeżistu eċċezzjonijiet bħal fil-każ ta' bijorinunzja bbażata fuq il-BCS. Dan l-immudellar, flimkien mal-informazzjoni li ġejja hawn isfel, tqies li jipprovdi serħan il-moħħ akbar għall-użu estiż sa massimu ta' 28 jum:

- L-ekwivalenza farmaċewtika tal-prodott mediċinali tat-test u ta' referenza, u d-data dwar ix-xoljiment *in vitro* komparabbli li tevalwa r-rata ta' rilaxx tat-tnejn li huma fuq perjodu ta' 28 jum intweriet
- Barra minn hekk, ma hemm l-ebda riskju li s-sustanzi attivi ma jiġux rilaxxati fuq perjodu ta' 28 jum minhabba f'eċċess ta' sustanzi attivi preżenti fiċ-ċirku. Kif issemma hawn fuq hemm ammont residwu sinifikanti ta' mediċini kemm fil-prodott mediċinali tat-test kif ukoll f'dak ta' referenza fil-21 jum (il-kontenut residwu għall-prodotti tat-test u ta' referenza huwa madwar 87 % vs. 86 % għal EE u għal ENG 78 % vs. 75 % tal-konċentrazzjoni inizjali li jifdal).
- Barra minn hekk, l-integrità taċ-ċirku vaġinali mhix mistennija li tiġi affettwata jekk jinżamm matul il-perjodu ta' 28 jum. Matul il-manifattura, fuq iċ-ċirku jitwettaq stress manwali (kontroll waqt il-manifattura) u reżistenza għat-tensjoni (speċifikazzjoni tal-prodott lest), u dan mhux mistenni li jitlef l-integrità tiegħu wara 3 ġimgħat ta' użu. Barra minn hekk, intwera li l-istabbiltà tal-formulazzjoni tinżamm taħt kundizzjonijiet ta' ħżin estremi filwaqt li tinżamm ukoll il-prestazzjoni *in vitro*.
- It-tolleranza taċ-ċirku wara 28 jum ukoll mhix mistennija li tqajjem tħassib minhabba li l-prodotti mediċinali tat-test u ta' referenza għandhom polimeru, ammonti attivi u dimensjonijiet taċ-ċirku simili.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Fi ftit kliem, l-evidenza xjentifika tappoġġja li l-prodott mediċinali ta' referenza u l-prodott ġeneriku jaġixxu b'mod simili wara Jum 21 u sa Jum 28 tal-użu. Għalhekk, is-CHMP qabel b'maġġoranza, li l-użu estiż sa massimu ta' 28 jum huwa appoġġjat mit-totalità tad-data mibgħuta mill-applikant.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat qies ir-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE,
- Il-Kumitat qies it-totalità tad-data mibgħuta mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika. Il-Kumitat qies id-data disponibbli, mibgħuta b'appoġġ għall-użu ta' Perlinring matul ġimgħa estiża sa massimu ta' 28 jum, li kienet tinkludi korrelazzjoni *in vivo-in vitro*, data farmaċewtika bħax-xoljiment *in vitro* u l-kontenut residwu, u l-integrità u t-tollerabbiltà taċ-ċirku.
- Il-Kumitat kien tal-opinjoni li t-totalità tad-data mibgħuta kienet tiġġustifika l-manteniment tal-effikaċja kontraċettiva sa massimu ta' 28 jum għal Perlinring, f'konformità mal-prodott mediċinali ta' referenza NuvaRing.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat, qies li bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' Perlinring u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) tal-kummerċjalizzazzjoni għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif inhi fil-verżjoni finali miksuba matul il-Proċedura tal-grupp ta' koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP.