

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg per 24 uur is een vaginaal toedieningssysteem dat etonogestrel en ethinylestradiol bevat. De gecombineerde vaginale anticonceptivering met etonogestrel/ethinylestradiol biedt continue afgifte van anticonceptiesteroïden via de vagina, waardoor dagelijkse toediening van een geneesmiddel niet nodig is. Etonogestrel (ENG) is een van 19-nortestosteron afgeleid progestageen dat met hoge affiniteit bindt aan progesteronreceptoren in de doelorganen. Ethinylestradiol (EE) is een oestrogeen dat algemeen wordt gebruikt in anticonceptiemiddelen. Het anticonceptieve effect van het vaginale toedieningssysteem berust op verschillende mechanismen, waarvan de remming van de ovulatie de belangrijkste is.

De ENG/EE-ring is geïndiceerd voor anticonceptie en is bedoeld voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

De aanbevolen gebruiksduur van dit middel is 21 dagen; volgens de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het referentiegeneesmiddel houdt de anticonceptieve werkzaamheid van het referentiegeneesmiddel echter tot 28 dagen aan, hoewel dit niet het aanbevolen doseringsschema is.

De bio-equivalentie van het voorgestelde middel ten opzichte van het referentiegeneesmiddel werd alleen aangetoond voor de periode van 21 dagen, maar niet voor 28 dagen. In verband met de bezorgdheid over het verlengde gebruik van de ring tot maximaal 28 dagen, hetgeen een afwijking is van het aanbevolen gebruik dat in de SPC van NuvaRing is opgenomen, verstrekten de aanvrager verdere gegevens over de farmaceutische kwaliteit van het testmiddel ten opzichte van het referentiegeneesmiddel, gegevens over de in-vitro-oplosbaarheid met een beoordeling van de afgiftesnelheid van het testmiddel en het referentiegeneesmiddel over een periode van 28 dagen, een in-vitro/in-vivo-correlatie (IVIVC) voor de referentieformulering gedurende 28 dagen, een in-vitro/in-vivo-correlatie (IVIVC) voor de testformulering gedurende 21 dagen en het residu etonogestrel en ethinylestradiol in de ringen na 21 dagen voor het testmiddel en het referentiegeneesmiddel.

De werkgroep farmacokinetiek (PKWP) en de werkgroep modellering en simulatie (MSWP) werden ook geraadpleegd tijdens de CMD(h)-procedure.

De rapporterende lidstaat (RMS) het Verenigd Koninkrijk was van oordeel dat op basis van het geheel aan beschikbare gegevens en met name vanwege de vergelijkbare farmaceutische gegevens en het vergelijkbare residu van EE en ENG met een voldoende mate van zekerheid kan worden geconcludeerd dat de bio-equivalentie van het testmiddel en het referentiegeneesmiddel gedurende de periode van 28 dagen wordt gehandhaafd.

De bezwaar aantekenende betrokken lidstaten (CMS's) (DE, NL en FR) stelden echter dat het vaginale toedieningssysteem Perlinring 0,12 mg/0,015 mg per 24 uur niet kan worden goedgekeurd aangezien het bewijs voor het gebruik ervan tussen dag 21 en dag 28 alleen berust op extrapolatie en dat bio-equivalentie in deze periode niet bewezen wordt geacht. Het ontbreken van in-vivo-gegevens ter ondersteuning van het verlengde gebruik van de ring (tot maximaal 28 dagen), wat wordt beschouwd als een afwijking van het aanbevolen doseringsschema (21 dagen) in lijn met de informatie in de productinformatie van het referentiegeneesmiddel NuvaRing, werd geacht een ernstig risico voor de volksgezondheid te zijn (PSRPH).

Dag 60 van de CMD(h)-procedure was op 2 augustus 2018. Aangezien tijdens de CMD(h)-procedure geen overeenstemming kon worden bereikt, werd op 7 augustus 2018 een verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet door de rapporterende lidstaat het Verenigd Koninkrijk.

Aangezien de aanbevolen dosering van 21 dagen wordt ondersteund door een bio-equivalentieonderzoek, had de door het CHMP naar voren gebrachte en besproken kwestie betrekking op de aanvullende gegevens die werden ingediend ter ondersteuning van het gebruik tussen dag 21 en

dag 28 en de vraag of deze gegevens aanvaardbaar werden geacht om het verlengde gebruik tot 28 dagen (in lijn met het referentiegeneesmiddel) te ondersteunen.

De bemonsteringsperiode van 21 dagen in het uitgevoerde bio-equivalentieonderzoek is in lijn met het aanbevolen gebruik van het middel en dat het bewijs voor bio-equivalentie van het testmiddel Perlinring aan het referentiegeneesmiddel NuvaRing voor de aanbevolen gebruiksduur afdoende is aangetoond, wordt niet betwist.

In verband met de kwestie van het verlengde gebruik tot maximaal 28 dagen, dat in de SPC van NuvaRing is opgenomen als een afwijking van het aanbevolen gebruik, heeft de aanvrager aanvullend IVIVC-modellering uitgevoerd om aan te tonen dat het gedrag van de ring tussen 21 en 28 dagen niet verandert, op basis van gegevens over het testmiddel voor 21 dagen en gepubliceerde gegevens over het referentie geneesmiddel voor 28 dagen. Hoewel wordt erkend dat het model geen substituut is voor het bewijs van bio-equivalentie (aangezien in-vitrogegevens in het algemeen niet worden aanvaard als bewijs van bio-equivalentie), bestaan er uitzonderingen zoals in het geval van een op het BCS gebaseerde biowaiver. Deze modellering werd samen met de onderstaande informatie geacht meer zekerheid te bieden voor het verlengde gebruik tot maximaal 28 dagen:

- De farmaceutische equivalentie van het testmiddel en het referentiegeneesmiddel en vergelijkbare gegevens over de in-vitro-oplosbaarheid waarin de afgiftesnelheid van beide middelen over een periode van 28 dagen wordt beoordeeld, is aangetoond.
- Er bestaat ook geen risico dat de werkzame stoffen over een periode van 28 dagen niet worden afgegeven aangezien er een overmaat aan werkzame stoffen in de ring aanwezig is. Zoals hierboven vermeld, is er zowel bij het testmiddel als bij het referentiegeneesmiddel na 21 dagen een significant residu van het middel (het residu ten opzichte van de beginconcentratie voor het testmiddel en het referentiegeneesmiddel is respectievelijk circa 87% en 86% voor EE en respectievelijk 78% en 75% voor ENG).
- Verder wordt de integriteit van de vaginale ring naar verwachting niet aangetast als deze gedurende een periode van 28 dagen wordt gebruikt. Tijdens de fabricage worden de manuele belasting (in-procescontrole) en de treksterkte (eindproductspecificatie) getest en de integriteit van de ring zal na drie weken gebruik naar verwachting nog steeds intact zijn. Bovendien bleken de stabiliteit van de formulering en de in-vitroprestaties onder extreme bewaarcondities gehandhaafd te blijven.
- De verdraagbaarheid van de ring na 28 dagen zal naar verwachting ook geen aanleiding voor bezorgdheid zijn aangezien het polymeer, de hoeveelheid werkzame stoffen en de ringafmetingen van het testmiddel en het referentiegeneesmiddel vergelijkbaar zijn.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Samengevat wordt door wetenschappelijk bewijs ondersteund dat het generieke middel en het referentiegeneesmiddel zich na 21 tot 28 dagen gebruik op een vergelijkbare manier zouden gedragen. Het CHMP was derhalve bij meerderheid van oordeel dat het verlengde gebruik tot maximaal 28 dagen wordt ondersteund door het geheel aan door de aanvrager ingediende gegevens.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld;

- het CHMP heeft het geheel aan door de aanvrager ingediende gegevens beoordeeld in het kader van de aangevoerde bezwaren die erop wijzen dat het middel een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid is. Het CHMP heeft de beschikbare gegevens ter ondersteuning van het gebruik van Perlinring gedurende een extra week, tot maximaal 28 dagen, beoordeeld, waaronder gegevens over in-vitro/in-vivo-correlatie, farmaceutische gegevens zoals de in-vitro-oplosbaarheid en residuen, en de integriteit en verdraagbaarheid van de ring;
- het CHMP was van mening dat met het geheel aan ingediende gegevens werd onderbouwd dat de anticonceptieve werkzaamheid van Perlinring tot 28 dagen aanhoudt, wat in lijn is met het referentiegeneesmiddel NuvaRing.

Het CHMP is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Perlinring en verwante namen gunstig is en adviseert daarom de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die in bijlage I van het CHMP-advies worden genoemd, te verlenen. De productinformatie blijft zoals de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.