

Vedlegg II
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Perlinring 0,12 mg / 0,015 mg / dag er et vaginalt tilførselssystem som inneholder etonogestrel og etinylestradiol. Etonogestrel/etinylestradiol kombinert med vaginal prevensjonsring gir kontinuerlig levering av prevensjonssteroider gjennom skjeden, noe som fjerner behovet for å ta p-piller hver dag. Etonogestrel (ENG) er et 19-nortestosteron-avledet progestagen og binder seg med høy affinitet til progesteronreseptorer i målorganene. Etinylestradiol (EE) er et østrogen som er ofte brukt i prevensjonsprodukter. Prevensjonseffekten av det vaginale leveringssystemet er basert på ulike mekanismer, og den viktigste mekanismen er hemming av eggøsning.

ENG/EE-ringen er indikert for prevensjon, og er tiltenkt for kvinner i fruktbar alder.

Den anbefalte bruksperioden for dette produktet er 21 dager – men i henhold til oppsummeringen av produktkarakteristikkene (SmPC) til det medisinske referanseproduktet, selv om det ikke er anbefalt, opprettholdes prevensjonseffekten til referanseproduktet i opptil 28 dager.

Bioekvivalensen for det foreslåtte produktet til referanseproduktet ble oppvist bare i 21 dager, men ikke i 28 dager. For å ta opp bekymringen for den utvidede bruken (forlenget bruk av ring) på opptil 28 dager, noe som er et avvik fra anbefalt bruk som inngår i oppsummeringen av produktkarakteristikkene til NuvaRing, ga søkeren ytterligere informasjon om farmasøytisk kvalitetsdata mellom test- og referanselegemiddelet, *in vitro*-oppløsningsdata som evaluerte frigivelseshastigheten for test- og referanselegemiddelet over 28 dager, *In Vitro-In Vivo*-korrelasjon (IVIVC) for referanseformuleringen i 28 dager og en *In Vitro-In Vivo*-korrelasjon (IVIVC) for testformuleringen i 21 dager, og restinnholdet av etonogestrel og etinylestradiol i ringene ved 21 dager for test- og referanselegemiddelet.

Pharmacokinetics Working Party (PKWP) og Modelling and Simulation Working Party (MSWP) ble også konsultert i løpet av CMDh-prosedyren.

Referansemedlemsstaten (RMS) Storbritannia, vurderte at det på grunnlag av de totale tilgjengelige dataene og særlig på grunn av de sammenlignbare farmasøytiske dataene, det tilsvarende restinnholdet av EE og ENG, er mulig å konkludere med tilstrekkelig grad av sikkerhet at bioekvivalensen til test- og referanselegemiddelet opprettholdes over 28 dager.

Imidlertid hevdet de motsatte CMS-ene (DE, NL og FR) at Perlinring 0,12 mg / 0,015 mg per 24-timers vaginal tilførselssystem ikke er godkjent, fordi bevisene for dets bruk mellom dag 21 og dag 28 er kun bygget på ekstrapolering, og bioekvivalensen i denne perioden anses som ikke beviselig. Mangelen på *in vivo*-data som støtter forlenget bruk av ringen (i opptil 28 dager), som er oppgitt som avvik fra anbefalt behandlingsperiode (21 dager) i tråd med informasjonen i produktinformasjonen til referanselegemidlet NuvaRing, ble ansett som en potensiell alvorlig risiko for folkehelsen (PSRPH).

Dag 60 av CMDh-prosedyren var 2. august 2018. Siden det ikke kunne nås enighet i løpet av CMDh-prosedyren, ble en referanse i henhold til artikkel 29(4) i direktiv 2001/83/EF utløst av referansemedlemsstaten Storbritannia (UK) 7. august 2018.

Tatt i betraktning at den anbefalte dosen på 21 dager støttes av en bioekvivalensstudie, omhandlet spørsmålet som ble tatt opp og diskutert hos CHMP, de ytterligere dataene som ble sendt inn for å støtte bruken mellom dag 21 og dag 28, og om disse dataene ble ansett som akseptable for å støtte utvidet bruk på opptil 28 dager (i tråd med referanselegemiddelet).

Prøveperioden på 21 dager i den utførte bioekvivalensstudien er i tråd med anbefalt bruk av produktet, og det er ubestridt at bevisene for bioekvivalens av testproduktet Perlinring og referanselegemidlet NuvaRing har blitt tilstrekkelig demonstrert for den anbefalte bruksvarigheten.

For å løse problemet med utvidet bruk i opptil 28 dager, som er inkludert i oppsummeringen av produkttegenskapene for NuvaRing som avvik fra anbefalt bruk, har søkeren i tillegg gjennomført

IVIVC-modellering for å vise at atferden til ringen ikke endres mellom 21 og 28 dager, basert på data fra testproduktet i 21 dager og fra publiserte data på referanseproduktet i 28 dager. Selv om det er anerkjent at modellen ikke er en surrogat for å påvise bioekvivalensen (da *in vitro*-data vanligvis ikke aksepteres for å påvise bioekvivalens), eksisterer unntak, slik som i tilfellet for BCS-basert biofraskrivelse. Denne modelleringen, sammen med følgende opplysninger nedenfor, ble vurdert for å gi ytterligere forsikring for den utvidede bruken på opptil 28 dager:

- Farmasøytisk ekvivalens av test- og referanselegemidlet, og sammenlignbare *in vitro*-oppløsningsdata som evaluerer frigivelseshastigheten for begge to i løpet av 28 dager, har blitt påvist
- Det er heller ingen risiko for at de aktive stoffene ikke slippes ut i løpet av 28 dager, da et overskudd av aktive stoffer er til stede i ringen. Som nevnt ovenfor er det en signifikant gjenværende mengde medikament i både testen og referanseproduktet ved 21 dager (restinnhold for test- og referanseprodukter er ca. 87 % vs. 86 % for EE og for ENG 78 % vs. 75 % av den opprinnelige konsentrasjonen som er igjen).
- Videre forventes ikke vaginalringens integritet å bli påvirket dersom den blir værende over perioden på 28 dager. Manuell spenning (i-prosess-kontroll) og strekkstyrke (spesifikasjon for ferdig produkt) utføres på ringen under produksjonen, og ringen forventes ikke å miste integriteten etter 3 ukers bruk. I tillegg har stabiliteten av formuleringen vist seg å opprettholdes under ekstreme lagringsbetingelser med opprettholdt *in vitro*-ytelse.
- Toleransen til ringen etter 28 dager forventes heller ikke å gi anledning til bekymring, da test- og referanselegemidlene har tilsvarende polymer, aktive mengder og ringdimensjoner.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av CHMP

Oppsummert støtter det vitenskapelige beviset at det generiske produktet og referanseproduktet vil oppføre seg på samme måte etter dag 21 opptil dag 28 i bruk. Derfor vedtok CHMP med flertall at den utvidede bruken av opptil 28 dager støttes av totaliteten av dataene som ble innlevert av søkeren.

Begrunnelse for CHMPs uttalelse

Ut fra følgende betraktninger

- Komiteen har behandlet framleggelsen i henhold til artikkel 29(4) i direktiv 2001/83/EF,
- Komiteen vurderte totaliteten av dataene som søkeren sendte inn, i forhold til innsigelsene som ble tatt opp som en potensiell alvorlig risiko for folkehelsen. Komiteen vurderte tilgjengelige data som ble lagt til støtte for bruk av Perlinring i løpet av en utvidet uke på opptil 28 dager, inkludert *in vivo*- *in vitro*-korrelasjon, farmasøytiske data, slik som *in vitro*-oppløsning og restinnhold samt ringens integritet og toleranse.
- Komiteen var av den oppfatning at totaliteten av de innleverte dataene berettiget opprettholdelsen av prevensjonsvirkningen i opptil 28 dager for Perlinring, i tråd med referanselegemidlet NuvaRing.

Komiteen mener følgelig at fordel-risiko-balanse av Perlinring og tilhørende navn er fordelaktig, og anbefaler derfor tildeling av markedsføringstillatelse(n) for de medisinske produktene som omtales i vedlegg I i CHMPs uttalelse. Produktinformasjonen forblir *som per* den endelige versjonen som ble oppnådd under Koordinasjonsgruppeprosedyren, som nevnt i vedlegg III i CHMPs uttalelse.