

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Perlinring 0,12mg/0,015mg/dobę jest systemem terapeutycznym dopochwowym zawierającym etonogestrel i etynyloestradiol. Złożony antykoncepcyjny pierścień dopochwowy zawierający etonogestrel/etynyloestradiol zapewnia ciągłe dostarczanie steroidów antykoncepcyjnych przez pochwę, dzięki czemu nie jest konieczne codzienne podawanie leków. Etonogestrel (ENG) jest progestagenem będącym pochodną 19-nortestosteronu i wiąże się z wysokim powinowactwem z receptorami progesteronowymi w narządach docelowych. Etynyloestradiol (EE) jest estrogenem szeroko stosowanym w produktach antykoncepcyjnych. Działanie antykoncepcyjne systemu terapeutycznego dopochwowego opiera się na różnych mechanizmach, z których najważniejszym jest zahamowanie owulacji.

Pierścień zawierający ENG/EE jest wskazany do stosowania w antykoncepcji i jest przeznaczony dla kobiet w wieku rozrodczym.

Zalecany okres stosowania tego produktu wynosi 21 dni; jednak zgodnie z charakterystyką (ChPL) referencyjnego produktu leczniczego, chociaż nie jest to zalecanym schematem dawkowania, skuteczność antykoncepcyjna produktu referencyjnego jest utrzymywana przez okres do 28 dni.

Biorównoważność wnioskowanego produktu z referencyjnym produktem leczniczym wykazano jedynie w przypadku okresu 21 dni, a nie 28 dni. Odnosząc się do obaw związanych ze stosowaniem pierścienia przedłużonym do 28 dni, co stanowi odstępstwo od zalecanego sposobu stosowania zawartego w ChPL leku NuvaRing, wnioskodawca przedstawił dodatkowe informacje dotyczące porównania jakości farmaceutycznej produktu badanego i referencyjnego, dane dotyczące uwalniania substancji czynnych *in vitro*, zawierające ocenę szybkości uwalniania produktu badanego i referencyjnego w okresie 28 dni, korelację *in vitro*-*in vivo* (IVIVC) dotyczącą preparatu referencyjnego w okresie 28 dni, a także korelację *in vitro*-*in vivo* (IVIVC) dotyczącą badanego preparatu w okresie 21 dni oraz resztkowe zawartości pierścieni z etonogestrellem i etynyloestradiolem po 21 dniach w przypadku produktu badanego i referencyjnego.

Podczas procedury CMDh przeprowadzono również konsultacje z grupą roboczą ds. farmakokinetyki (PKWP) oraz z grupą roboczą ds. modelowania i symulacji (MSWP).

Referencyjne państwo członkowskie (RMS), Zjednoczone Królestwo, uznało, że w oparciu o wszystkie dostępne dane, w szczególności ze względu na porównywalne dane farmaceutyczne, podobną zawartość resztkową EE i ENG, można stwierdzić z wystarczającym stopniem pewności, że biorównoważność badanego i referencyjnego produktu leczniczego utrzymuje się przez okres 28 dni.

Jednakże wyrażające sprzeciw zainteresowane państwa członkowskie (DE, NL i FR) stwierdziły, że nie można zarejestrować systemu terapeutycznego dopochwowego Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/24 h, ponieważ dowody dotyczące jego stosowania w dniach od 21. do 28. opierają się wyłącznie na ekstrapolacji i nie dowiedziono biorównoważności w tym okresie. Brak danych z badań *in vivo* uzasadniających przedłużone stosowanie pierścienia (do 28 dni), które uznaje się za odstępstwo od zalecanego schematu leczenia (21 dni) zgodnego z danymi zawartymi w informacji o referencyjnym produkcie leczniczym NuvaRing, uznano za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego (PSRPH).

Dzień 60. procedury CMDh przypadł na 2 sierpnia 2018 r. Ponieważ nie udało się osiągnąć porozumienia w trakcie procedury CMDh, w dniu 7 sierpnia 2018 r. referencyjne państwo członkowskie, Zjednoczone Królestwo, wszczęło procedurę zgodną z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.

Biorąc pod uwagę, że zalecany sposób dawkowania w okresie 21 dni jest poparty badaniem biorównoważności, kwestia poruszona i dyskutowana na forum CHMP dotyczyła dodatkowych danych przedłożonych w celu uzasadnienia stosowania w dniach od 21. do 28. oraz tego, czy dane te uznano

za możliwe do przyjęcia, aby uzasadnić przedłużone stosowanie do 28 dni (tak jak w przypadku referencyjnego produktu leczniczego).

Okres pobierania próbek wynoszący 21 dni w ramach przeprowadzonego badania biorównoważności jest zgodny z zalecanym stosowaniem produktu i nie ulega wątpliwości, że uzyskano odpowiednie dowody biorównoważności badanego produktu leczniczego Perlinring i referencyjnego produktu leczniczego NuvaRing w zalecanym okresie stosowania.

Aby rozwiązać problem przedłużonego stosowania do 28 dni, które jest uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego NuvaRing jako odstępstwo od zalecanego zastosowania, wnioskodawca dodatkowo przeprowadził modelowanie IVIVC w celu wykazania, że zachowanie pierścienia nie zmienia się w okresie od 21. do 28. dnia, na podstawie danych dotyczących badanego produktu z okresu 21 dni oraz opublikowanych danych o produkcie referencyjnym z okresu 28 dni. Chociaż uznaje się, że model nie stanowi substytutu dla wykazania biorównoważności (ponieważ dane z badań *in vitro* nie są na ogół akceptowane do wykazania biorównoważności), istnieją wyjątki, np. w przypadku odstąpienia od biologicznych badań biorównoważności według klasyfikacji BCS. Omawiane modelowanie wraz z poniższymi informacjami uznano za zapewniające dodatkową gwarancję dla przedłużonego stosowania do 28 dni:

- wykazano równoważność farmaceutyczną badanego i referencyjnego produktu leczniczego oraz porównywalne dane dotyczące uwalniania substancji czynnych *in vitro* z obu produktów w okresie 28 dni;
- nie istnieje również ryzyko, że substancje czynne nie zostaną uwolnione w ciągu 28 dni, ze względu na nadmiar substancji czynnych obecnych w pierścieniu; jak wspomniano powyżej, utrzymuje się znaczna zawartość pozostałości substancji czynnych zarówno w badanym, jak i w referencyjnym produkcie leczniczym po 21 dniach (zawartość pozostałości w przypadku produktu badanego i referencyjnego wynosi około 87% w porównaniu z 86% stężenia początkowego w przypadku EE i 78% w porównaniu z 75% w przypadku ENG);
- ponadto nie przewiduje się naruszenia integralności pierścienia pochwowego, jeżeli pozostanie założony przez okres 28 dni. W trakcie produkcji wykonuje się ręczne badania odporności mechanicznej (kontrola wewnątrzprocesowa) i wytrzymałości na rozciąganie (specyfikacja produktu gotowego), więc pierścień nie powinien stracić integralności po 3 tygodniach stosowania. Dodatkowo wykazano utrzymywanie się trwałości składu produktu w ekstremalnych warunkach przechowywania, z zachowaniem właściwości z badań *in vitro*;
- nie powinno również dochodzić do zmniejszenia tolerancji pierścienia po 28 dniach, ponieważ badany i referencyjny produkt leczniczy zawierają podobny polimer i podobne ilości substancji czynnych oraz mają podobne wymiary pierścienia.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

W podsumowaniu można stwierdzić, że dowody naukowe potwierdzają, że produkt generyczny i referencyjny produkt leczniczy zachowywałyby się podobnie w okresie po dniu 21. do dnia 28. stosowania. W związku z tym CHMP zgodził się większością głosów, że przedłużone stosowanie przez okres do 28 dni zostało uzasadnione przez wszystkie dane przedłożone przez wnioskodawcę.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE,

- Komitet rozważył wszystkie dane przedłożone przez wnioskodawcę w związku ze zgłoszonymi zastrzeżeniami dotyczącymi potencjalnego poważnego ryzyka dla zdrowia publicznego. Komitet rozważył dostępne dane złożone w uzasadnieniu dla stosowania leku Perlinring przez dodatkowy tydzień, do 28 dni, obejmujące korelację *in vivo-in vitro*, dane farmaceutyczne, takie jak uwalnianie substancji czynnych *in vitro* i zawartość resztkowa, oraz integralność i tolerancję pierścienia.
- Komitet uznał, że całość przedłożonych danych uzasadnia utrzymanie skuteczności antykoncepcyjnej produktu Perlinring przez okres do 28 dni, analogicznie jak w przypadku referencyjnego produktu leczniczego NuvaRing.

Z tego względu Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Perlinring i nazw produktów związanych jest pozytywny, w związku z czym zaleca udzielenie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w aneksie I do opinii CHMP. Druki informacyjne pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane w trakcie procedury grupy koordynacyjnej, o czym mowa w aneksie III do opinii CHMP.