

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/dia é um sistema de libertação vaginal que contém etonogestrel e etinilestradiol. O anel vaginal contraceptivo combinado de etonogestrel/etinilestradiol permite a libertação contínua de esteroides contraceptivos na vagina, evitando a necessidade de administração diária de medicamentos. O etonogestrel (ENG) é um progestagénio derivado da 19-nortestosterona e liga-se com grande afinidade aos recetores da progesterona nos órgãos-alvo. O etinilestradiol (EE) é um estrogénio largamente utilizado em medicamentos contraceptivos. O efeito contraceptivo do sistema de libertação vaginal baseia-se em vários mecanismos, sendo a inibição da ovulação o mais importante.

O anel de ENG/EE é indicado para contraceção e destina-se a mulheres em idade fértil.

O período de utilização recomendado deste medicamento é de 21 dias. No entanto, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento de referência, embora não seja o regime recomendado, a eficácia contraceptiva do medicamento de referência mantém-se durante até 28 dias.

A bioequivalência do medicamento proposto com o medicamento de referência foi demonstrada apenas para o período de 21 dias, mas não para 28 dias. Para responder à preocupação relativa à utilização prolongada do anel até 28 dias, que constitui um desvio da utilização recomendada incluída no RCM de NuvaRing, o requerente forneceu informações adicionais sobre os dados de qualidade farmacêutica do medicamento em estudo e do medicamento de referência, dados de dissolução *in vitro* que avaliaram a taxa de libertação do medicamento em estudo e do medicamento de referência durante 28 dias, a correlação *in vitro-in vivo* (CIVIV) da formulação de referência durante 28 dias e a correlação CIVIV da formulação em estudo durante 21 dias, assim como os teores residuais nos anéis de etonogestrel e etinilestradiol no dia 21 para o medicamento em estudo e o medicamento de referência.

O grupo de trabalho de farmacocinética (PKWP) e o grupo de trabalho de modelação e simulação (MSWP) foram igualmente consultados durante o procedimento do CMDh.

O Reino Unido, o Estado-Membro de referência (EMR), considerou que, com base na totalidade dos dados disponíveis e, em especial, devido aos dados farmacêuticos comparáveis (o teor residual semelhante de EE e ENG), é possível concluir com um grau de certeza suficiente que a bioequivalência do medicamento em estudo com o medicamento de referência se mantém durante o período de 28 dias.

Contudo, os Estados-Membros envolvidos (EME) objetantes (Alemanha, França e Países Baixos) alegaram que o sistema de libertação vaginal Perlinring 0,12 mg/0,015 mg durante 24 horas não é aprovável, uma vez que a evidência para a sua utilização entre o dia 21 e o dia 28 baseia-se apenas em extrapolação e a bioequivalência neste período não é considerada comprovada. A falta de dados *in vivo* que apoiem a utilização prolongada do anel (até 28 dias), que é indicada como um desvio do regime recomendado (21 dias) em conformidade com a informação incluída na informação do medicamento de referência NuvaRing, foi considerada um potencial risco grave para a saúde pública (PRGSP).

O dia 60 do procedimento do CMDh foi o dia 2 de agosto de 2018. Dado que não foi possível chegar a acordo durante o procedimento do CMDh, foi desencadeado um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE pelo Estado-Membro de referência, o Reino Unido (UK), a 7 de agosto de 2018.

Tendo em conta que a posologia recomendada de 21 dias é corroborada por um estudo de bioequivalência, a questão levantada e discutida no CHMP dizia respeito aos dados adicionais submetidos em apoio à utilização entre o dia 21 e o dia 28 e se estes dados eram considerados

aceitáveis para sustentar a utilização prolongada até 28 dias (em conformidade com o medicamento de referência).

O período de amostragem de 21 dias no estudo de bioequivalência realizado está em conformidade com a utilização do medicamento recomendada e é indiscutível que os elementos de prova relativos à bioequivalência do medicamento em estudo Perlinring com o medicamento de referência NuvaRing foram adequadamente demonstrados para a duração de utilização recomendada.

Para responder à questão relativa à utilização prolongada até 28 dias, que está incluída no RCM de NuvaRing como um desvio da utilização recomendada, o requerente realizou adicionalmente uma modelação CIVIV para demonstrar que o comportamento do anel não se altera entre os dias 21 e 28, com base nos dados do medicamento em estudo durante 21 dias e nos dados publicados sobre o medicamento de referência durante 28 dias. Embora se reconheça que o modelo não pode ser usado como substituto para demonstrar a bioequivalência (uma vez que, geralmente, os dados *in vitro* não são aceites para demonstrar a bioequivalência), existem exceções, tal como no caso da biodisponibilidade com base na abordagem do BCS. Considerou-se que esta modelação, juntamente com as informações seguintes, fornece uma garantia adicional para a utilização prolongada até 28 dias:

- Foi demonstrada a equivalência farmacêutica do medicamento em estudo com o medicamento de referência, bem como dados de dissolução *in vitro* comparáveis que avaliaram a taxa de libertação de ambos durante 28 dias.
- Também não existe qualquer risco de as substâncias ativas não serem libertadas durante 28 dias, uma vez que há um excesso de substâncias ativas presentes no anel. Tal como mencionado acima, há uma quantidade residual significativa de fármaco tanto no medicamento em estudo como no medicamento de referência aos 21 dias (o teor residual do medicamento em estudo e do medicamento de referência é de aproximadamente 87 % vs. 86 % para EE e, para ENG, 78 % vs. 75 % da concentração inicial remanescente).
- Além disso, não se espera que a integridade do anel vaginal seja afetada, se retido durante o período de 28 dias. A tensão manual (controlo durante o fabrico) e a resistência à tração (especificação do produto acabado) são realizadas no anel durante o fabrico e não se prevê que o anel perca a sua integridade após 3 semanas de utilização. Adicionalmente, foi demonstrado que a estabilidade da formulação se manteve em condições de armazenamento extremas, sem alterações no desempenho *in vitro*.
- Também não se prevê que a tolerabilidade do anel após 28 dias levante preocupações, dado que os medicamentos em estudo e de referência têm um polímero, quantidades ativas e dimensões de anel semelhantes.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Em resumo, as provas científicas sustentam que o medicamento genérico e o medicamento de referência se comportariam de forma semelhante do dia 21 ao dia 28 de utilização. Por conseguinte, o CHMP concordou, por maioria, que a utilização prolongada até 28 dias é corroborada pela totalidade dos dados apresentados pelo requerente.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.

- O Comité considerou a totalidade dos dados apresentados pelo requerente em relação às objeções levantadas com base num potencial risco grave para a saúde pública. O Comité considerou os dados disponíveis apresentados em apoio à utilização de Perlinring durante uma semana adicional, até 28 dias, que incluiu a correlação *in vivo-in vitro*, dados farmacêuticos, tais como a dissolução *in vitro* e o teor residual, e a integridade e tolerabilidade do anel.
- O Comité entendeu que a totalidade dos dados apresentados justificava a manutenção da eficácia contraceptiva de Perlinring até 28 dias, em conformidade com o medicamento de referência NuvaRing.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Perlinring e nomes associados é favorável, recomendando assim a concessão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP. A informação do medicamento mantém-se segundo a versão final obtida durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.