

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/zi este un sistem cu cedare vaginală care conține etonogestrel și etinilestradiol. Inelul vaginal contraceptiv pe bază de etonogestrel în asociere cu etinilestradiol eliberează steroizi contraceptivi în vagin în mod continuu, fără a mai fi necesară administrarea zilnică de medicamente. Etonogestrelul (ENG) este un progestogen derivat de 19-nortestosteron care se leagă cu afinitate mare de receptorii progesteronului din organele țintă. Etinilestradiolul (EE) este un estrogen utilizat pe scară largă în medicamentele contraceptive. Efectul contraceptiv al sistemului cu cedare vaginală se bazează pe diverse mecanisme, dintre care cel mai important este inhibarea ovulației.

Inelul ENG/EE este recomandat pentru contracepție, fiind destinat femeilor de vârstă fertilă.

Perioada de utilizare recomandată pentru acest medicament este de 21 de zile; totuși, conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) al medicamentului de referință, eficacitatea contraceptivă a medicamentului de referință se menține până la 28 de zile, deși nu este acesta regimul recomandat.

Bioechivalența dintre medicamentul propus și medicamentul de referință a fost demonstrată numai pentru perioada de 21 de zile, nu și pentru 28 de zile. Pentru a răspunde îngrijorării legate de extinderea perioadei (utilizarea prelungită a inelului) până la 28 de zile, ceea ce reprezintă o deviere de la utilizarea recomandată inclusă în RCP-ul NuvaRing, solicitantul a prezentat informații suplimentare referitoare la datele privind calitatea farmaceutică a medicamentului testat și a medicamentului de referință, date privind dizolvarea *in vitro*, care evaluează rata de eliberare a medicamentului testat și a medicamentului de referință timp de 28 de zile, corelația *In Vitro-In Vivo* (IVIVC) pentru forma farmaceutică de referință timp de 28 de zile și corelația *In Vitro-In Vivo* (IVIVC) pentru forma farmaceutică testată timp de 21 de zile, precum și conținuturile reziduale din inelele cu etonogestrel și etinilestradiol după 21 de zile, atât la medicamentul testat, cât și la cel de referință.

De asemenea, în timpul procedurii CMDh au fost consultate grupul de lucru pentru farmacocinetică (PKWP) și grupul de lucru pentru modelare și simulare (MSWP).

Regatul Unit, stat membru de referință (SMR), a considerat că, pe baza totalității datelor disponibile și în special datorită datelor farmaceutice comparabile, respectiv conținutul rezidual similar de EE și ENG, se poate concluziona cu suficientă certitudine că bioechivalența dintre medicamentul testat și cel de referință se menține pe perioada de 28 de zile.

Totuși, statele membre interesate care au formulat obiecții (DE, NL și FR) au susținut că sistemul cu cedare vaginală Perlinring 0,12 mg/0,015 mg per 24 de ore nu poate fi aprobat, deoarece dovezile privind utilizarea acestuia între ziua 21 și ziua 28 se bazează doar pe extrapolare, iar bioechivalența nu se consideră dovedită pentru această perioadă. Lipsa de date *in vivo* care să susțină utilizarea prelungită a inelului (de până la 28 de zile), despre care se afirmă că ar fi o abatere de la regimul recomandat (21 de zile) conform informațiilor incluse în informațiile referitoare la medicamentul de referință NuvaRing, a fost considerată un potențial risc grav pentru sănătatea publică (PSRPH).

Ziua 60 a procedurii CMDh a fost în data de 2 august 2018. Întrucât nu s-a putut ajunge la un acord în timpul procedurii CMDh, Regatul Unit – statul membru de referință – a făcut o sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE la 7 august 2018.

Având în vedere că posologia recomandată de 21 de zile este susținută de un studiu de bioechivalență, problema abordată și discutată de către CHMP se referea la datele suplimentare prezentate pentru susținerea utilizării între ziua 21 și ziua 28 și la întrebarea dacă aceste date sunt considerate acceptabile pentru a susține prelungirea utilizării până la 28 de zile (în acord cu medicamentul de referință).

Perioada de eşantionare de 21 de zile din studiul de bioechivalență efectuat este în concordanță cu utilizarea recomandată a medicamentului și este de necontestat faptul că dovezile privind bioechivalența medicamentului testat Perlinring și a medicamentului de referință NuvaRing au fost demonstrate corespunzător pentru durata de utilizare recomandată.

Pentru a răspunde îngrijorărilor legate de prelungirea utilizării până la 28 de zile, care este inclusă în RCP-ul NuvaRing ca o abatere de la utilizarea recomandată, solicitantul a efectuat o modelare IVIVC suplimentară, menită să dovedească că eficacitatea inelului nu se schimbă între zilele 21 și 28, pe baza datelor provenite de la medicamentul testat timp de 21 de zile și a datelor publicate privind medicamentul de referință timp de 28 de zile. Deși este recunoscut faptul că modelul nu înlocuiește demonstrarea bioechivalenței (deoarece în general datele *in vitro* nu sunt acceptate pentru demonstrarea bioechivalenței), există și excepții, cum ar fi cazul bioderogării bazate pe SCB. S-a considerat că această modelare, împreună cu următoarele informații prezentate mai jos, oferă o asigurare suplimentară privind prelungirea utilizării până la 28 de zile:

- a fost demonstrată echivalența farmaceutică a medicamentului testat și a celui de referință, fiind prezentate date comparative privind dizolvarea *in vitro*, care evaluează rata de eliberare a ambelor medicamente pe parcursul a 28 de zile;
- de asemenea, nu există riscul ca substanțele active să nu fie eliberate timp de 28 de zile, având în vedere excesul de substanțe active prezente în inel; după cum s-a menționat mai sus, după 21 de zile în ambele produse rămâne o cantitate reziduală semnificativă de medicament (în comparație cu concentrația inițială, conținutul rezidual la produsul testat și la cel de referință este de aproximativ 87 % față de 86 % pentru EE și de 78 % față de 75 % pentru ENG).
- Mai mult, se consideră că integritatea inelului vaginal nu va fi afectată, dacă este păstrat pe o perioadă de 28 de zile. În timpul fabricării, inelul este supus la teste de rezistență la forță manuală (control de producție) și la rupere (specificații ale produsului finit) și se preconizează că inelul nu își pierde integritatea după 3 săptămâni de utilizare. În plus, s-a dovedit că stabilitatea formulării farmaceutice s-a menținut în condiții extreme de depozitare, menținându-se performanța obținută *in vitro*.
- De asemenea, se consideră că tolerabilitatea inelului nu va crea motive de îngrijorare după 28 de zile, având în vedere că polimerul, substanțele active și dimensiunile inelului sunt similare la medicamentul testat și la cel de referință.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

În rezumat, dovezile științifice susțin faptul că medicamentul generic și cel de referință se vor comporta similar începând din ziua 21 și până în ziua 28 de utilizare. Prin urmare, CHMP a fost de acord cu majoritate de voturi că utilizarea prelungită până la 28 de zile este susținută de ansamblul de date prezentate de solicitant.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a luat în considerare totalitatea datelor prezentate de solicitant referitoare la obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică. Comitetul a analizat datele disponibile prezentate pentru susținerea utilizării Perlinring în timpul săptămânii de prelungire până

la 28 de zile, care au cuprins corelația *in vivo-in vitro*, date farmaceutice precum dizolvarea *in vitro* și conținutul rezidual, precum și integritatea și tolerabilitatea inelului.

- Comitetul a considerat că totalitatea datelor prezentate justifică menținerea eficacității contraceptive până la 28 de zile pentru Perlinring, în acord cu medicamentul de referință NuvaRing.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Perlinring și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân *conforme* cu versiunea finală obținută în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.