

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/deň je vaginálny inzert obsahujúci etonogestrel a etinylestradiol. Vaginálny krúžok obsahujúci kombinovanú antikoncepciu etonogestrel/etinylestradiol zabezpečuje kontinuálny prísun antikoncepčných steroidov cez vagínu, čím sa predchádza potrebe každodenného podávania liekov. Etonogestrel (ENG) je progestagén odvodený z 19-nortestosterónu a viaže sa s vysokou afinitou na receptory progesterónu v cieľových orgánoch. Etinylestradiol (EE) je estrogén, ktorý sa bežne používa v antikoncepčných prípravkoch. Antikoncepčný účinok vaginálneho inzertu tvoria viaceré mechanizmy, pričom hlavným z nich je inhibícia ovulácie.

Krúžok obsahujúci ENG/EE je indikovaný na antikoncepciu a je určený pre ženy v plodnom veku.

Odporúčané obdobie používania tohto lieku je 21 dní; podľa súhrnu charakteristických vlastností referenčného lieku sa však antikoncepčná účinnosť referenčného lieku zachováva až 28 dní, hoci to nie je odporúčaný režim.

Biologická rovnocennosť navrhnutého lieku s referenčným liekom sa preukázala len pre obdobie 21 dní, ale nie pre obdobie 28 dní. Na vyriešenie výhrady predĺženého používania krúžku v trvaní až 28 dní, čo sa odchyľuje od odporúčaného použitia, ktoré je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku NuvaRing, žiadateľ predložil ďalšie informácie o údajoch farmaceutickej kvality testovaného a referenčného lieku, *in vitro* údaje o rozpúšťaní, na základe ktorých sa hodnotila rýchlosť uvoľňovania testovaného a referenčného lieku v priebehu 28 dní, *in vitro-in vivo* koreláciu (IVIVC) pre referenčný liek počas 28 dní a *in vitro-in vivo* koreláciu (IVIVC) pre testovaný liek počas 21 dní a zvyšný obsah v krúžkoch obsahujúcich etonogestrel a etinylestradiol na 21. deň pre testovaný a referenčný liek.

Okrem toho, počas postupu koordinačnej skupiny CMDh sa uskutočnili konzultácie s pracovnou skupinou pre farmakokinetiku (PKWP) a s pracovnou skupinou pre modelovanie a simuláciu (MSWP).

Referenčný členský štát, Spojené kráľovstvo, usúdil, že na základe celkových dostupných údajov a najmä vzhľadom na porovnateľné farmaceutické údaje a podobný zvyšný obsah EE a ENG možno s dostatočným stupňom istoty vyvodiť záver, že biologická rovnocennosť testovaného a referenčného lieku sa zachováva počas obdobia 28 dní.

Namietajúce dotknuté členské štáty (Nemecko, Holandsko a Francúzsko) však tvrdili, že vaginálny inzert Perlinring 0,12 mg/0,015 mg za 24 hodín sa nemôže schváliť, pretože dôkazy pre jeho používanie medzi 21. až 28. dňom sú založené len na extrapolácii a biologická rovnocennosť v tomto období sa považuje za nepreukázanú. Nedostatok *in vivo* údajov podporujúcich predĺžené používanie krúžku (až 28 dní), ktoré sa uvádza ako odchylenie od odporúčaného režimu (21 dní) v súlade s informáciami uvedenými v informáciách o referenčnom lieku NuvaRing, sa považoval za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie (PSRPH).

Šesťdesiatym dňom postupu koordinačnej skupiny CMDh bol 2. august 2018. Keďže počas postupu koordinačnej skupiny CMDh sa nemohla dosiahnuť zhoda, referenčný členský štát, Spojené kráľovstvo, inicioval 7. augusta 2018 postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.

Vzhľadom na to, že odporúčané dávkovanie 21 dní je podporené štúdiou biologickej rovnocennosti, otázka, ktorú vzniesol a o ktorej diskutoval výbor CHMP, sa týkala ďalších údajov predložených na podporu používania lieku medzi 21. až 28. dňom, ako aj toho, či sa tieto údaje považujú za prijateľné na podporu predĺženého používania v trvaní až 28 dní (v súlade s referenčným liekom).

Obdobie odberu vzoriek 21 dní v uskutočnenej štúdii biologickej rovnocennosti je v súlade s odporúčaným používaním lieku a je nesporné, že dôkazy o biologickej rovnocennosti testovaného lieku Perlinring a referenčného lieku NuvaRing sa dostatočne preukázali pre odporúčané trvanie používania.

Na vyriešenie otázky predĺženého používania v trvaní až 28 dní, ktoré je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku NuvaRing ako odchylenie od odporúčaného použitia, žiadateľ ďalej

uskutočnil modelovanie IVIVC na preukázanie, že správanie krúžku medzi 21. až 28. dňom sa nemení, na základe údajov o testovanom lieku pre 21 dní a na základe uverejnených údajov o referenčnom lieku pre 28 dní. Hoci sa uznáva, že tento model nie je náhradou za preukázanie biologickej rovnocennosti (keďže údaje *in vitro* sa pri dokazovaní biologickej rovnocennosti zvyčajne neakceptujú), existujú výnimky, napríklad v prípade upustenia od štúdií biologickej rovnocennosti na základe BCS. Usúdilo sa, že toto modelovanie spolu s nižšie uvedenými informáciami takisto podporuje predĺžené používanie v trvaní až 28 dní:

- Preukázala sa farmaceutická rovnocennosť testovaného a referenčného lieku a porovnateľné *in vitro* údaje o rozpúšťaní, na základe ktorých sa hodnotila rýchlosť uvoľňovania obidvoch liekov v priebehu 28 dní.
- Skutočnosť, že účinné látky sa neuvolňujú v priebehu 28 dní, nie je spojená so žiadnym rizikom, pretože v krúžku sa nachádza nadbytok účinných látok. Ako bolo uvedené vyššie, na 21. deň ostáva v krúžku testovaného aj referenčného lieku významné zvyšné množstvo lieku (zvyšný obsah v testovanom a referenčnom lieku je približne 87 % v porovnaní s 86 % pre EE a pre ENG 78 % v porovnaní so 75 % zvyšku začiatkovej koncentrácie).
- Okrem toho sa neočakáva, že celistvosť vaginálneho krúžku bude ovplyvnená, ak sa ponechá počas obdobia 28 dní. Počas výroby sa na krúžok vyvíja manuálny tlak (kontrola v procese) a testuje sa pevnosť v ťahu (špecifikácia finálneho lieku), pričom sa neočakáva, že krúžok stratí celistvosť po troch týždňoch používania. Okrem toho sa preukázalo zachovanie stability prípravku za extrémnych podmienok uchovávaní, pričom sa zachoval *in vitro* účinok.
- Takisto sa neočakáva, že tolerovateľnosť krúžku po 28 dňoch vyvolá obavy vzhľadom na to, že testovaný liek a referenčný liek majú podobný polymér, účinné množstvá a rozmery krúžku.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Vedecké dôkazy teda podporujú záver, že generický liek a referenčný liek sa budú od 21. do 28. dňa používania správať podobne. Výbor CHMP preto väčšinovým rozhodnutím súhlasil s tým, že predĺžené používanie v trvaní až 28 dní je podporené celkovými údajmi, ktoré predložil žiadateľ.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie predloženie podnetu podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ v súvislosti s námietkami vznesenými ako potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie, výbor vzal na vedomie dostupné údaje predložené na podporu používania lieku Perlinring počas predĺženého obdobia v trvaní až 28 dní, čo zahŕňalo koreláciu *in vivo-in vitro*, farmaceutické údaje, napríklad rozpúšťanie *in vitro*, zvyšný obsah, celistvosť a tolerovateľnosť krúžku,
- výbor dospel k názoru, že celkové predložené údaje odôvodňujú zachovanie antikoncepcnej účinnosti lieku Perlinring v trvaní až 28 dní v súlade s referenčným liekom NuvaRing.

Výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Perlinring a súvisiacich názvov je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.