

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravilo Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/dan je vaginalni dostavni sistem, ki vsebuje etonogestrel in etinilestradiol. Vaginalni kontracepcijski obroček, ki vsebuje kombinacijo etonogestrela in etinilestradiola, stalno dovaja kontracepcijske steroide skozi vagino, zato zdravila ni treba dajati vsak dan. Etonogestrel (ENG) je iz 19-nortestosterona pridobljeni progestagen, ki se z veliko afiniteto veže na progesteronske receptorje v ciljnih organih. Etinilestradiol (EE) je estrogen, ki se uporablja v najrazličnejših kontracepcijskih zdravilih. Kontracepcijski učinek vaginalnega dostavnega sistema temelji na različnih mehanizmih, od katerih je najpomembnejši zaviranje ovulacije.

ENG/EE-obroček je indiciran za kontracepcijo in je namenjen za ženske v rodni dobi.

Priporočeni čas uporabe tega zdravila je 21 dni, vendar se skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila referenčnega zdravila kontracepcijska učinkovitost referenčnega zdravila ohrani do 28 dni, čeprav to ni priporočena shema.

Bioekvivalenca predlaganega zdravila z referenčnim zdravilom je bila dokazana samo za obdobje 21 dni, ne pa za 28 dni. Da bi odgovorili na pomislek o podaljšanju uporabe (podaljšana uporaba obročka) do 28. dne, kar je odmak od priporočene uporabe, vključene v povzetek glavnih značilnosti zdravila NuvaRing, je predlagatelj predložil dodatne informacije, in sicer podatke o farmacevtski kakovosti za testno in referenčno zdravilo ter podatke o raztapljanju *in vitro*, v katerih so bili ocenjeni hitrost sproščanja testnega in referenčnega zdravila v času 28 dni, korelaciji *in vitro*–*in vivo* (IVIVC) za referenčno formulacijo za 28 dni, korelaciji *in vitro*–*in vivo* (IVIVC) za testno formulacijo za 21 dni ter količinah ostankov v obročkih z etonogestrelom in etinilestradiolom v testnem in referenčnem zdravilu na 21. dan.

V postopku skupine CMDh so bila opravljena tudi posvetovanja z delovno skupino za farmakokinetiko ter delovno skupino za modeliranje in simulacije (MSWP).

Referenčna država članica, Združeno kraljestvo, je menila, da je na podlagi vseh dostopnih podatkov in zlasti primerljivih farmacevtskih podatkov o podobni količini ostankov EE in ENG mogoče dovolj zanesljivo zaključiti, da se bioekvivalenca testnega in referenčnega zdravila ohrani do konca 28-dnevnega obdobja.

Nasprotujoče zadevne države članice (DE, NL in FR) pa so ugovarjale, da se vaginalni dostavni sistem Perlinring 0,12 mg/0,015 mg na 24 ur ne sme odobriti, saj so dokazi za njegovo uporabo med 21. in 28. dnem ekstrapolirani in se zato bioekvivalenca v tem obdobju šteje za nedokazano. Zaradi pomanjkanja podatkov *in vivo*, ki bi podpirali podaljšano uporabo obročka (do 28. dne), navedeno kot odmak od priporočene sheme (21 dni) skladno z informacijami, vključenimi v informacije o zdravilu za referenčno zdravilo NuvaRing, je bilo ocenjeno, da obstaja možno resno tveganje za javno zdravje (PSRPH).

60. dan postopka skupine CMDh je bil 2. avgust 2018. Ker v postopku skupine CMDh ni bilo mogoče doseči dogovora, je referenčna država članica, Združeno kraljestvo, 7. avgusta 2018 sprožila napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES.

Ker priporočeno 21-dnevno odmerjanje podpira bioekvivalenčna študija, se je vprašanje, ki se je pojavilo in obravnavalo v okviru odbora CHMP, nanašalo na dodatne podatke, predložene v podporo uporabi med 21. in 28. dnem, ter na to, ali se ti podatki štejejo kot sprejemljivi za podporo podaljšani uporabi do 28. dne (skladno z referenčnim zdravilom).

Vzorčno obdobje 21 dni v opravljeni bioekvivalenčni študiji se sklada s priporočeno uporabo zdravila, pri čemer je bila bioekvivalenca testnega zdravila Perlinring in referenčnega zdravila NuvaRing za priporočeno trajanje uporabe nesporno zadovoljivo dokazana.

Da bi obravnavali vidik podaljšanja uporabe do 28. dne, vključen v povzetek glavnih značilnosti zdravila NuvaRing kot odmik od priporočene uporabe, je predlagatelj dodatno opravil modeliranje IVIVC, da bi na podlagi podatkov o testnem zdravilu za 21 dni in objavljenih podatkov o referenčnem zdravilu za 28 dni dokazal, da se obnašanje obročka med 21. in 28. dnem ne spremeni. Čeprav ni dvoma, da model ni nadomestek za dokaz bioekvivalence (saj podatki *in vitro* na splošno niso sprejemljiv dokaz bioekvivalence), obstajajo izjeme, kakršna je npr. opustitev bioekvivalenčne študije na podlagi zgradbe biofarmacevtske klasifikacije. Za to modeliranje, skupaj z informacijami v nadaljevanju, je bilo ugotovljeno, da dodatno podpira podaljšanje uporabe do 28. dne:

- farmacevtska ekvivalenca testnega in referenčnega zdravila je bila dokazana, poleg tega so bili podani primerljivi podatki o raztapljanju *in vitro*, s katerimi je bilo ocenjeno sproščanje obeh zdravil v času 28 dni;
- prav tako ni tveganja, da se učinkovine ne bi sproščale 28 dni, saj je njihova količina v obročku presežna. Kot omenjeno, je v testnem in referenčnem zdravilu na 21. dan precejšnja količina ostankov zdravila (pri testnem in referenčnem zdravilu je količina ostankov približno 87 % oziroma 86 % začetne preostale koncentracije EE in 78 % oziroma 75 % začetne preostale koncentracije ENG);
- poleg tega v 28-dnevnem obdobju ni pričakovati zmanjšanja celovitosti vaginalnega obročka. Med proizvodnjo se na obročku opravita ročna obremenitev (procesna kontrola) in preizkus napetostne moči (specifikacija končnega izdelka). Po treh tednih uporabe ni pričakovati zmanjšanja celovitosti obročka. Poleg tega sta se stabilnost formulacije ter učinkovitost *in vitro* dokazano ohranili tudi pri skrajnih pogojih skladiščenja.
- Prav tako ni pričakovati pomislekov o prenašanju obročka po 28 dneh, saj so polimer, količine učinkovin in mere obročka pri testnem in referenčnem zdravilu podobni.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Znanstveni dokazi torej podpirajo trditev, da se bosta generično in referenčno zdravilo od 21. do 28. dne obnašala podobno. Odbor CHMP je zato večinsko soglašal, da podatki, ki jih je predložil predlagatelj, kot celota podpirajo podaljšano uporabo do 28. dne.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je obravnaval vse podatke, ki jih je v povezavi s pomisleki, izraženimi kot možno resno tveganje za javno zdravje, predložil predlagatelj. Odbor je obravnaval razpoložljive podatke, predložene v podporo uporabi zdravila Perlinring v dodatnem tednu do 28. dne, ki so vključevali korelacijo *in vivo-in vitro*, farmacevtske podatke, kot so podatki o *in vitro* raztapljanju in količini ostankov, ter celovitost in prenašanje obročka,
- odbor je presodil, da predloženi podatki kot celota utemeljujejo ohranitev kontracepcijske učinkovitosti obročka do 28 dni za zdravilo Perlinring, skladno z referenčnim zdravilom NuvaRing –

odbor zato ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Perlinring in povezanih imen ugodno, in priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, doseženi v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.