

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/dag är ett vaginalinlägg som innehåller etonogestrel och etinylestradiol. Vaginalringen med sin kombination av etonogestrel och etinylestradiol avger kontinuerligt steroider i vagina för antikonception och någon daglig administrering av läkemedel behövs inte. Etonogestrel (ENG) är ett progestagen härlett från nandrolon, som med hög affinitet binder till progesteronreceptorer i målorganen. Etinylestradiol (EE) är ett östrogen som ofta används i preventivmedel. Den preventiva effekten av vaginalinlägget bygger på olika mekanismer, varav den viktigaste är ägglossningshämning.

ENG/EE-ringen är avsedd för antikonception för kvinnor i fertil ålder.

Den rekommenderade användningsperioden är 21 dagar, men enligt produktresumén för referensläkemedlet, även om det inte är den rekommenderade regimen, kvarstår referensläkemedlets antikonceptiva effekt i upp till 28 dagar.

Det föreslagna läkemedlets bioekvivalens med referensläkemedlet har endast demonstrerats för 21 dagar, inte för 28 dagar. För att bemöta farhågorna med förlängd användning av ringen i upp till 28 dagar, vilket är en avvikelse från den användning som rekommenderas i produktresumén för NuvaRing, presenterade den sökande ytterligare data om den farmaceutiska kvaliteten hos test- och referensläkemedlet, data om upplösning *in vitro* där man bedömt frisättning av test- och referensläkemedel under 28 dagar, *in vitro*–*in vivo*-korrelation (IVIVC) för referensläkemedlet för 28 dagar och *in vitro*–*in vivo*-korrelation (IVIVC) för testläkemedlet för 21 dagar, samt kvarvarande innehåll av etonogestrel och etinylestradiol i ringarna efter 21 dagar för både test- och referensläkemedel.

Dessutom konsulterades arbetsgruppen för farmakokinetik (Pharmacokinetics Working Party, PKWP) och arbetsgruppen för modellering och simulering (Modelling and Simulation Working Party, MSWP) under CMDh-förfarandet.

Baserat på samtliga tillgängliga data och i synnerhet med tanke på att farmaceutiska data var jämförbara och restinnehållet av etinylestradiol och etonogestrel i stort detsamma, ansåg referensmedlemsstaten, dvs. Storbritannien, att man med tillräcklig säkerhet kan dra slutsatsen att test- och referensläkemedel är bioekvivalenta under 28 dagar.

De berörda medlemsstaterna (Tyskland, Nederländerna och Frankrike) invände emellertid att vaginalinlägget Perlinring 0,12 mg/0,015 mg per 24 timmar inte kan godkännas eftersom de belägg som finns för dess användning mellan dag 21 och dag 28 bygger på extrapolering och att bioekvivalens under denna period inte kan anses vara bevisad. Avsaknad av *in vivo*-data som stöder längre tids användning av ringen (upp till 28 dagar), vilket är en avvikelse från den rekommenderade regimen (21 dagar) som anges i produktinformationen för referensläkemedlet NuvaRing, ansågs vara en potentiell allvarlig risk för folkhälsan (PSRPH).

Dag 60 i CMDh-förfarandet inföll den 2 augusti 2018. Eftersom enighet inte kunnat nås under CMDh-förfarandet inledde referensmedlemsstaten Storbritannien den 7 augusti 2018 ett hänskjutningsärende i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.

Eftersom den rekommenderade doseringsperioden om 21 dagar får stöd av en bioekvivalensstudie rörde det problem som diskuterats av CHMP de ytterligare data som lämnats in till stöd för användning mellan dag 21 och dag 28 och huruvida dessa data utgjorde tillräckligt stöd för förlängd användning i upp till 28 dagar (på motsvarande sätt som för referensläkemedlet).

Provtagningsperioden i bioekvivalensstudien var 21 dagar, vilket är i linje med den rekommenderade användningstiden för läkemedlet. Det är obestridd att beläggen för bioekvivalens mellan testläkemedlet

Perlinring och referensläkemedlet NuvaRing har demonstrerats i tillräcklig grad för den rekommenderade användningstiden.

När det gäller farhågorna kring förlängd användning i upp till 28 dagar, vilket i produktresumén för NuvaRing anges som en avvikelse från den rekommenderade användningen, har den sökande utfört ytterligare IVIVC-modellering för att visa att ringens funktion inte förändras mellan dag 21 och dag 28, baserat på data om testläkemedlet för 21 dagar och publicerade data om referensläkemedlet för 28 dagar. Även om modellen inte ersätter demonstration av bioekvivalens (eftersom *in vitro*-data i allmänhet inte godtas som bevis för bioekvivalens), finns det undantag från regeln, t.ex. vid undantag baserade på BCS (Biopharmaceutics Classification System). Denna modellering, sammantaget med informationen nedan, ansågs utgöra ytterligare belägg för säker användning i upp till 28 dagar:

- Farmaceutisk ekvivalens mellan test- och referensläkemedel och jämförbara data för upplösning *in vitro* där man utvärderat frisättningshastigheten för båda läkemedlen under 28 dagar.
- Det finns inte heller någon risk för att de aktiva substanserna inte skulle frisättas under 28 dagar eftersom de aktiva substanserna finns i överskott i ringen. Som nämnts ovan finns det en signifikant restmängd av läkemedlen i både test- och referensläkemedel dag 21 (resterande mängd etinylestradiol för testläkemedlet är cirka 87 procent och för referensläkemedlet cirka 86 procent, och resterande mängd etonogestrel för testläkemedlet är 78 procent och för referensläkemedlet 75 procent av den initiala koncentrationen).
- Själva vaginalringens kvalitet förväntas inte heller påverkas av att den sitter kvar i 28 dagar. Manuell påfrestning (tillverkningskontroll) och draghållfasthet (specifikation för färdig produkt) testas på ringen under tillverkningen och ringen förväntas inte ha försämrats efter 3 veckors användning. Dessutom har läkemedelsberedningens stabilitet demonstrerats under extrema förvaringsförhållanden, varvid *in vitro*-funktionen bibehålls.
- Ringens tolerabilitet efter 28 dagar förväntas inte heller inge några farhågor med tanke på att test- och referensläkemedlet innehåller samma polymer och samma mängd aktiva beståndsdelar, samt har samma ringdimensioner.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Sammanfattningsvis stöder de vetenskapliga beläggen att det generiska läkemedlet och referensläkemedlet beter sig likadant efter dag 21 och upp till 28 dagars användning. CHMP antog därför ett majoritetsbeslut om att förlängd användning i upp till 28 dagar får stöd av de sammantagna data som den sökande lämnat in.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de sammantagna data som den sökande lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan. Kommittén beaktade tillgängliga data som lämnats in till stöd för användning av Perlinring under en extra vecka upp till 28 dagar, vilket omfattade *in vivo-in vitro*-korrelation, farmaceutiska data såsom upplösning *in vitro* och kvarvarande innehåll, samt ringens kvalitet och tolerabilitet.
- Kommittén ansåg att den totala datamängd som lämnats in visar att Perlinring har en bibehållen antikonceptiv effekt i upp till 28 dagar, på motsvarande sätt som referensläkemedlet NuvaRing.

Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet för Perlinring och associerade namn är positivt och rekommenderar godkännande/n för försäljning för de läkemedel som anges i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i enlighet med den slutgiltiga version som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.