

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

Perlinring 0,12/0,015 mg/d on etonogestreeli ja etünüülöstradioli sisaldav vaginaalravivahend. Etonogestreeli/etünüülöstradioli sisaldavast kombineeritud rasestumisvastasest vaginaalrõngast vabanevad kontratseptiivsed steroidid pidevalt tupe kaudu, tänu millele ei ole vaja ravimit manustada iga päev. Etonogestreel on 19-nortestosteroonist saadud progestageen, mis suure afiinsusega seondub sihtelundites progesteroonireseptoritega. Etünüülöstradiool on kontratseptiivides laialdaselt kasutatav östrogeen. Vaginaalravivahendi rasestumisvastane toime põhineb mitmel mehhanismil, millest olulisim on ovulatsiooni pärssimine.

Etonogestreeli/etünüülöstradioli sisaldav vaginaalrõngas on näidustatud raseduse vältimiseks ja on ette nähtud fertiilses eas naistele.

Ravimi soovitatav kasutusaeg on 21 päeva, kuid võrdlusravimi ravimi omaduste kokkuvõtte järgi püsib võrdlusravimi kontratseptiivne toime kuni 28 päeva, kuigi see ei ole soovitatav annustusviis.

Taotlusega hõlmatud ravimi bioekvivalentsus võrdlusravimiga on tõendatud üksnes 21-päevase, kuid mitte 28-päevase kasutusaaja korral. Et lahendada küsimused seoses vaginaalrõnga pikema, kuni 28-päevase kasutusaajaga, mis on kõrvalkalle NuvaRingi ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatavast kasutusviisist, esitas taotleja järgmise lisateabe: uuritava ravimi ja võrdlusravimi farmatseutilise kvaliteedi võrdlusandmed, toimeainete *in vitro* lahustumise andmed, milles hinnati uuritava ravimi ja võrdlusravimist toimeainete vabanemise kiirust 28 päeva jooksul, *in vivo* ja *in vitro* tulemuste korrelatsiooni (IVIVC) andmed võrdlusravimi kohta 28 päeva jooksul ning IVIVC-andmed uuritava ravimvormi kohta 21 päeva jooksul, samuti uuritava ravimi ja võrdlusravimi andmed etonogestreeli ja etünüülöstradioli jääksisalduse kohta rõngas 21. päeval.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma menetluses konsulteeriti ka farmakokineetika töörühma ning modelleerimise ja imiteerimise töörühmaga.

Viiteliikmesriik Ühendkuningriik oli arvamusel, et arvestades kõiki kättesaadavaid andmeid, eelkõige võrreldavaid farmatseutilisi andmeid ning seda, et etünüülöstradioli ja etonogestreeli jääksisaldus ravimites oli sarnane, saab piisava kindlusega järeldada, et uuritava ja võrdlusravimi bioekvivalentsus püsib 28 päeva jooksul.

Samas väitsid vastu olevad asjaomased liikmesriigid (Saksamaa, Madalmaad ja Prantsusmaa), et vaginaalravivahendit Perlinring 0,12/0,015 mg/d ei saa heaks kiita, sest tõendid selle kasutamise kohta 21.–28. päeval põhinevad üksnes ekstrapoleerimisel ja järelikult on selleaegne bioekvivalentsus tõendamata. Puuduvad *in vivo* andmed, mis toetaksid pikemat kasutusaega (kuni 28 päeva), mis on kõrvalkalle soovitatavast kasutusaajast (21 päeva), nagu märgitakse NuvaRingi ravimiteabes. Nende andmete puudumist peeti võimalikuks tõsiseks ohuks rahvatervisele.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma menetluse 60. päev oli 2. august 2018. Et koordineerimisrühma menetluse käigus ei jõutud kokkuleppele, tegi viiteliikmesriik Ühendkuningriik 7. augustil 2018 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohase esildise.

Kuivõrd soovitatavat annustamisskeemi (21 päeva) toetab bioekvivalentsusuuring, arutati inimravimite komitees vaginaalravivahendi 21.–28. päeval kasutamise toetuseks esitatud täiendavaid andmeid ning küsimust, kas neid andmeid peetakse vastuvõetavaks pikema, kuni 28-päevase kasutusaaja toetamiseks (nagu võrdlusravimi korral).

Tehtud bioekvivalentsusuuringu 21-päevane valimiperiood vastab ravimi soovitatavale kasutusviisile ja on selge, et uuritava ravimi Perlinring ja võrdlusravimi NuvaRing bioekvivalentsus on soovitatava kasutusaaja jooksul adekvaatselt tõendatud.

Et lahendada küsimus seoses pikema, kuni 28-päevase kasutusaajaga, mis NuvaRingi ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on kõrvalekalle soovitatavast kasutusviisist, tegi taotleja täiendava IVIVC-modelleerimise, et tõendada, et rõnga toime 21.–28. päeval ei muutu, lähtudes andmetest uuritava ravimi kasutamise kohta 21 päeva jooksul ja avaldatud andmetest võrdlusravimi kasutamise kohta 28 päeva jooksul. Ehkki on teada, et mudeli andmed ei asenda bioekvivalentsuse tõendamist (sest *in vitro* andmeid üldiselt bioekvivalentsuse tõendamiseks ei aktsepteerita), on olemas erandeid, näiteks bioloogiliste ravimite klassifitseerimise süsteemil (BCS) põhinev *in vivo* bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumine. Neid modelleerimisandmeid peeti koos alljärgneva teabega piisavaks, et tõendada pikemat, kuni 28-päevast kasutusaega.

- Esitati tõendid uuritava ja võrdlusravimi farmatseutilise samaväärsuse kohta ning võrreldavad toimeainete *in vitro* lahustumise andmed, milles hinnati mõlema ravimi vabanemiskiirust 28 päeva jooksul.
- Samuti puudub risk, et rõngast ei vabane 28 päeva jooksul toimeaineid, sest see sisaldab toimeaineid teatud varuga. Nagu märgitud eespool, on uuritaval ja võrdlusravimil 21. päeval oluline toimeainete jääksisaldus (etüüülöstradioli korral vastavalt ligikaudu 87% ja 86% ning etonogestreeli korral 78% ja 75% esialgsest kontsentratsioonist).
- Peale selle vaginaalrõngas 28-päevasel kasutamisel eeldatavasti ei purune. Tootmisel katsetatakse manuaalselt rõnga survetugevust ja valmistootte tehniliste nõuete järgi tõmbetugevust ning eeldatavasti ei purune rõngas üle 3-nädalasel kasutamisel. Peale selle on tõendatud, et ravimvormi stabiilsus ja *in vitro* toime säilivad äärmuslikes säilitustingimustes.
- Eeldatavasti ei tekita probleeme ka rõnga talutavus pärast 28 päeva möödumist, sest uuritaval ravimil ja võrdlusravimil on sarnane polümeer, sarnased toimeainete kogused ja rõnga mõõtmed.

### **Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Kokkuvõttes toetavad teaduslikud tõendid, et geneeriline ravim ja võrdlusravim toimivad 21.–28. kasutuspäeval sarnaselt. Sel põhjusel otsustas inimravimite komitee häälteenamusega, et taotleja esitatud andmed tervikuna toetavad kuni 28-päevast pikemat kasutusaega.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et:

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist.
- Komitee arutas kõiki taotleja esitatud andmeid seoses vastuväidetega võimaliku tõsise ohu kohta rahvatervisele. Komitee arutas kättesaadavaid andmeid, mis esitati Perlinringi nädala võrra pikema, kuni 28-päevase kasutusaaja toetuseks, sealhulgas *in vivo* ja *in vitro* tulemuste korrelatsiooni andmed, farmatseutilised andmed (nt toimeainete *in vitro* lahustumise ja jääksisalduse andmed) ning rõnga terviklikkuse ja talutavuse andmed.
- Komitee oli arvamusel, et kõik andmed kokku toetavad Perlinringi kontratseptiivse efektiivsuse püsimist kuni 28 päeva jooksul, mis on kooskõlas võrdlusravimiga NuvaRing.

Seetõttu on komitee arvamusel, et Perlinringi ja seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda müügiloa(d) ravimitele, mis on loetletud inimravimite komitee arvamuse I lisas. Ravimiteave jääb samaks nagu koordineerimisrühma menetluse ajal kokku lepitud lõplikus versioonis, nagu märgitakse inimravimite komitee arvamuse III lisas.