

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Perlinring 0,12 mg / 0,015 mg/parą yra į makštį dedama priemonė, kurioje yra etonogestrelio ir etinilestradiolio. Etonogestrelio ir etinilestradiolio derinio kontraceptinis makšties žiedas per makštį į organizmą nuolat išskiria kontraceptinius steroidus, todėl pacientei nereikia kasdien vartoti kontraceptinių vaistinių preparatų. Etonogestrelis (ENG) yra 19-nortestosterono darinys progestagenas, kuris stipriai jungiasi su progesterono receptoriais tiksliniuose organuose. Etinilestradiolis (EE) yra plačiai kontraceptikų gamyboje vartojamas estrogenas. Į makštį vartojamos priemonės kontraceptinis poveikis pasireiškia įvairiais mechanizmais, kurių svarbiausias yra ovuliacijos slopinimas.

ENG/EE žiedas skirtas kontracepcijai vaisingo amžiaus moterims.

Rekomenduojama šios priemonės vartojimo trukmė yra 21 diena; tačiau pagal referencinio vaistinio preparato charakteristikų santrauką, kontraceptinis referencinio vaistinio preparato poveikis išlieka iki 28 dienų (nors tai nėra rekomenduojamas vartojimo režimas).

Siūlomo ir referencinio vaistinio preparatų biologinis ekvivalentiškumas įrodytas tik 21 dienos laikotarpiu, ne 28 dienų. Siekdamas išspręsti klausimą, susijusį su iki 28 dienų pailgintu laikotarpiu (žiedo vartojimu ilgesnį laiką), nukrypstant nuo rekomenduojamos vartojimo trukmės, nurodytos NuvaRing preparato charakteristikų santraukoje, pareiškėjas pateikė papildomos informacijos apie vaistinio preparato kokybės duomenis tarp bandomojo ir referencinio vaistinio preparato, *in vitro* tirpumo duomenis, kuriais remiantis vertintas bandomojo ir referencinio vaistinio preparato išsiskyrimas per 28 dienas, referencinio vaistinio preparato *In Vitro-In Vivo* koreliacija (IVIVK) per 28 dienas ir bandomojo vaistinio preparato *In Vitro-In Vivo* koreliacija (IVIVK) per 21 dienas ir etonogestrelio ir etinilestradiolio likučiai bandomojo ir referencinio vaistinio preparato žiede 21 dieną.

CMDh procedūros metu taip pat konsultuotasi su Farmakokinetikos darbo grupe (PKWP) ir Modeliavimo ir simuliacijos darbo grupe (MSWG).

Referencinė valstybė narė (RVN) Jungtinė Karalystė manė, kad remiantis visais turimais duomenimis ir ypač atsižvelgiant į panašius vaistų duomenis, panašų EE ir ENG likučių kiekį, pakankamai pagrįstai galima daryti išvadą, kad bandomojo ir referencinio vaistinių preparatų biologinis ekvivalentiškumas išlieka 28 dienas.

Tačiau prieštaraujančios susijusios valstybės narės (DE, NL ir FR) tvirtino, kad Perlinring 0,12 mg / 0,015 mg per 24 valandas priemonės į makštį negalima tvirtinti, kadangi jos vartojimas nuo 21 iki 28 dienos pagrįstas tik ekstrapoliuotais duomenimis ir biologinis ekvivalentiškumas šiuo laikotarpiu neįrodytas. Laikytasi nuomonės, jog tai, kad nėra *in vivo* duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti pailgintą žiedo vartojimo laikotarpį (iki 28 dienų), kuris, remiantis referencinio vaistinio preparato NuvaRing informaciniuose dokumentuose pateikta informacija, nurodytas kaip nukrypimas nuo rekomenduojamo režimo (21 diena), kelia galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai.

60-ta CMDh procedūros diena buvo 2018 m. rugpjūčio 2 d. Kadangi per CMDh procedūrą susitarimo pasiekti nepavyko, 2018 m. rugpjūčio 7 d. referencinė valstybė narė Jungtinė Karalystė (JK) inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą.

Atsižvelgiant į tai, kad rekomenduojamas 21 dienos vartojimo laikotarpis pagrįstas biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenimis, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitete (CHMP) iškeltas ir aptartas papildomų duomenų, kurie pateikti vaistinio preparato vartojimui nuo 21-os iki 28-os dienos pagrįsti, klausimas, taip pat aptarta, ar šiais duomenimis galima pagrįsti iki 28 dienų pailgintą vartojimo laikotarpį (kaip referencinio vaistinio preparato).

Atlikto biologinio ekvivalentiškumo tyrimo metu nustatytas 21 dienos mėginių ėmimo laikotarpis atitinka rekomenduojamą preparato vartojimo laikotarpį ir nekyla abejonių, kad bandomojo preparato

Perlinring biologinis ekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui NuvaRing rekomenduojamu vartojimo laikotarpiu buvo tinkamai įrodytas.

Siekdamas išspręsti iki 28 dienų pailginto vartojimo laikotarpio, kuris NuvaRing preparato charakteristikų santraukoje nurodytas kaip nukrypimas nuo rekomenduojamo vartojimo režimo, klausimą, pareiškėjas papildomai atliko IVIVK modeliavimą, kad įrodytų, jog žiedo veiksmingumas ir saugumas nuo 21-os iki 28-os dienos nesikeičia, remiantis bandomojo preparato 21 dienos tyrimo duomenimis ir publikuotais referencinio preparato 28 dienų tyrimo duomenimis. Nors pripažįstama, kad šio modelio negalima naudoti kaip pakaitinių duomenų biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti (kadangi *in vitro* duomenimis paprastai negalima įrodinėti biologinio ekvivalentiškumo), yra tam tikrų išimčių, pavyzdžiui, biologinių vaistų klasifikacijos sistema pagrįsto atleidimo nuo reikalavimo atlikti biologinio ekvivalentiškumo ir biologinio įsisavinamumo tyrimus (angl. *BCS-based biowaiver*) atveju. Laikytasi nuomonės, kad šio modeliavimo duomenys kartu su toliau pateikta informacija dar kartą patvirtina, jog generinį preparatą galima vartoti ilgesnį laiką, t. y. iki 28 dienų:

- Farmacinis bandomojo ir referencinio vaistinių preparatų ekvivalentiškumas ir *in vitro* tirpumo duomenų, pagal kuriuos vertinamas abiejų preparatų atpalaidavimo greitis per 28 dienų laikotarpį, panašumas įrodytas.
- Taip pat nėra jokio pavojaus, kad per 28 dienų laikotarpį iš žiedo kuriuo nors metu veikliosios medžiagos neišsiskirs, kadangi žiede veikliųjų medžiagų yra daugiau nei reikia. Kaip minėta pirmiau, 21-ą dieną tiek bandomajame, tiek referenciniame vaistiniame preparate yra daug likusios vaistinės medžiagos (liekamasis EE kiekis bandomajame ir referenciniame preparatuose atitinka maždaug 87 ir 86 proc. pirminės koncentracijos, o ENG – 78 ir 75 proc.).
- Be to, 28 dienas makštyje nešiojamo makšties žiedo vientisumas neturėtų būti pažeistas. Gaminat žiedą, su juo atliekamas mechaninio poveikio (kontrolė proceso metu) ir tempimo stiprumo bandymas (galutinio produkto specifikacija). Po 3 vartojimo savaičių žiedo vientisumas neturėtų būti pažeistas. Be to, įrodyta, kad ekstremaliomis sąlygomis laikomas preparatas išlieka stabilus, jo *in vitro* savybės nepasikeičia.
- Žiedo toleravimas po 28-os dienos taip pat neturėtų kelti abejonių, atsižvelgiant į tai, kad bandomajame ir referenciniame vaistiniuose preparatuose yra panašus polimero ir veikliųjų medžiagų kiekis, be to, žiedų išmatavimai yra panašūs.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Apibendrinant, moksliniai įrodymai patvirtina, kad generinio preparato ir referencinio vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas nuo 21-os iki 28-os vartojimo dienos būtų panašūs. Todėl CHMP daugumos balsais pritarė, kad remiantis pareiškėjo pateiktų duomenų visuma galima pagrįsti iki 28 dienų trukmės pailgintą vartojimo laikotarpį.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 4 straipsnį;
- komitetas apsvarstė visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė dėl prieštaravimų, kurie buvo išreikšti dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai; komitetas apsvarstė turimus duomenis, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti Perlinring vartojimą viena savaite ilgiau iki 28-ių dienų, įskaitant *in vivo* ir *in vitro* duomenų koreliacijos vertinimą, farmacinius duomenis, kaip antai *in vitro* tirpumo ir liekamojo kiekio duomenis, ir duomenis apie žiedo vientisumą ir toleravimą;

- komitetas laikėsi nuomonės, kad pateiktų duomenų visuma patvirtina, jog, kaip ir referencinio vaistinio preparato NuvaRing, kontracetinis Perlinring veiksmingumas išlieka iki 28 dienų;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Perlinring ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra palankus, todėl rekomenduoja išduoti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokie, kokie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu kaip galutinė versija, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.