

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/dienā ir vaginālās ievadīšanas sistēma, kas satur etonogestrelu un etinilestradiolu. Kombinētais etonogestrela/etinilestradiola kontraceptīvais vaginālais riņķis nodrošina pastāvīgu kontraceptīvo steroīdu izdalīšanos makstī, novēršot vajadzību katru dienu lietot zāles. Etonogestrels (ENG) ir no 19-nortestosterona atvasināts progestagēns, kas ar augstu afinitāti piesaistās progesterona receptoriem mērķorgānos. Etinilestradiols (EE) ir estrogēns, kuru plaši izmanto kontracepcijas līdzekļos. Vaginālās ievadīšanas sistēmas kontraceptīvās iedarbības pamatā ir dažādi mehānismi, no kuriem svarīgākais ir ovulācijas inhibēšana.

ENG/EE riņķis ir indicēts kontracepcijai, un to paredzēts lietot sievietēm reproduktīvajā vecumā.

Ieteicamais šī līdzekļa lietošanas ilgums ir 21 diena, bet saskaņā ar atsaucē zāļu aprakstu atsaucē zāļu kontraceptīvā iedarbība saglabājas līdz 28 dienām, lai gan šāds lietošanas režīms netiek ieteikts.

Rosināto zāļu bioekvivalence ar atsaucē zālēm tika pierādīta tikai attiecībā uz 21 dienas, nevis 28 dienu ilgu periodu. Lai kļiedētu bažas saistībā ar riņķa ilgāku lietošanu līdz 28 dienām, kas ir novirze no *NuvaRing* zāļu aprakstā ieteiktā lietošanas veida, pieteikuma iesniedzējs iesniedza papildu informāciju par pārbaudes zāļu un atsaucē zāļu farmaceitiskās kvalitātes salīdzinājumu, *in vitro* šķīdības datus, kuros vērtēts pārbaudes zāļu un atsaucē zāļu izdalīšanās ātrums 28 dienu periodā, atsaucē zāļu *in vitro*–*in vivo* korelāciju (IVIVC) 28 dienu periodā un pārbaudes zāļu *in vitro*–*in vivo* korelāciju (IVIVC) 21 dienas periodā, kā arī informāciju par etonogestrela un etinilestradiola atlieku saturu pārbaudes zāļu un atsaucē zāļu riņķos 21. dienā.

CMDh procedūras ietvaros notika apspriešanās arī ar Farkamokinētikas darba grupu (PKWP) un ar Modelēšanas un simulācijas darba grupu (MSWP).

Atsaucē dalībvalsts (RMS) Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka, pamatojoties uz pieejamo datu kopumu un jo īpaši salīdzināmajiem farmaceitiskajiem datiem, līdzīgo atlikušo EE un ENG saturu, ir iespējams ar pietiekamu pārliecību secināt, ka pārbaudes zāļu un atsaucē zāļu bioekvivalence saglabājas visa 28 dienu perioda garumā.

Savukārt iebilstošās iesaistītās dalībvalstis (DE, NL un FR) to apstrīdēja, argumentējot, ka *Perlinring* 0,12 mg/0,015 mg/24 h vaginālās ievadīšanas sistēmu nevar reģistrēt, jo pierādījumi par tās lietošanu no 21. līdz 28. dienai ir balstīti tikai uz ekstrapolāciju un bioekvivalence šajā periodā nav uzskatāma par pierādītu. Tika uzskatīts, ka tādu *in vivo* datu neesamība, kas pamatotu ilgāku riņķa lietošanu (līdz 28 dienām), kura saskaņā ar atsaucē zāļu *NuvaRing* zāļu informāciju ir norādīta kā novirze no ieteicamā lietošanas režīma (21 diena), rada potenciāli nopietnus draudus sabiedrības veselībai (PSRPH).

CMDh procedūras 60. diena bija 2018. gada 2. augusts. Tā kā CMDh procedūrā neizdevās panākt vienošanos, atsaucē dalībvalsts Apvienotā Karaliste 2018. gada 7. augustā ierosināja izvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu.

Tā kā rosinātais lietošanas ilgums 21 dienas ir pamatots bioekvivalences pētījumā, izvirzītais un CHMP apspriestais jautājums attiecās uz papildu datiem, kas iesniegti, lai pamatotu lietošanu no 21. līdz 28. dienai, un to, vai šie dati ir uzskatāmi par pieņemamiem, lai pamatotu ilgāku lietošanu līdz 28 dienām (atbilstoši atsaucē zālēm).

Veiktajā bioekvivalences pētījumā izmantotais 21 dienu ilga paraugu ņemšanas periods atbilst zāļu ieteicamajam lietošanas veidam, un netiek apstrīdēts, ka ir pierādīta pārbaudāmo zāļu *Perlinring* un atsaucē zāļu *NuvaRing* bioekvivalence ieteicamajā lietošanas periodā.

Lai risinātu jautājumu par ilgāku lietošanas laiku līdz 28 dienām, kas *NuvaRing* zāļu aprakstā iekļauts kā novirze no ieteicamā lietošanas režīma, pieteikuma iesniedzējs ir papildus veicis IVIVC modelēšanu, lai pierādītu, ka riņķa darbība starp 21. un 28. dienu nemainās, pamatojoties uz datiem par pārbaudes

zālēm 21 dienu ilgā periodā un publicētajiem datiem par atsaucē zālēm 28 dienu periodā. Kaut gan tiek atzīts, ka modelis nav surogāts bioekvivalences pierādīšanai (jo *in vitro* datus parasti nepieņem kā bioekvivalences pierādījumu), pastāv izņēmumi, piemēram, ar Biofarmācijas klasificēšanas sistēmu (BCS) pamatotas atrunas gadījumā. Šī modelēšana kopā ar tālāk izklāstīto informāciju tika izvērtēta, lai gūtu lielāku pārliecību par lietošanas laika pagarināšanu līdz 28 dienām.

- Ir pierādīta gan pārbaudes zāļu, gan atsaucē zāļu farmaceitiskā ekvivalence un dati par salīdzināmu *in vitro* šķīdību, vērtējot izdalīšanās ātrumu, 28 dienu periodā.
- Nav arī nekāda riska, ka aktīvās vielas varētu neizdalīties 28 dienu periodā, jo riņķī ir aktīvo vielu pārpalikums. Kā norādīts iepriekš, gan pārbaudes zāļu, gan atsaucē zāļu riņķī 21. dienā ir nozīmīgs atlikušo zāļu daudzums (atlikušais saturs pārbaudes zāļu riņķī un atsaucē zāļu riņķī ir attiecīgi 87 % un 86 % EE un attiecīgi 78 % un 75 % ENG no katras aktīvās vielas sākotnējās koncentrācijas).
- Turklāt paredzams, ka vaginālā riņķa integritāte nepasliktināsies, ja to makstī turēs 28 dienas. Ražošanas laikā riņķim tika veikta manuālās slodzes pārbaude (procesa iekšējā kontrole) un stiepes izturības pārbaude (saskaņā ar gatavo zāļu specifikāciju), un paredzams, ka riņķis nezaudēs integritāti pēc 3 nedēļas ilgas lietošanas. Turklāt ir pierādīts, ka preparāta stabilitāte saglabājas arī ekstremālos glabāšanas apstākļos, nezaudējot *in vitro* iedarbību.
- Arī riņķa panesībai pēc 28 dienas ilgas lietošanas nevajadzētu radīt bažas, jo pārbaudes zālēm un atsaucē zālēm ir izmantots līdzīgs polimērs, aktīvo vielu daudzums un riņķa izmēri.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Kopumā zinātniskie pierādījumi pamato to, ka ģenēriskās zāles un atsaucē zāles no 21. līdz 28. lietošanas dienai darbotos līdzīgi. Tāpēc CHMP ar balsu vairākumu piekrīt, ka paildzināta lietošana līdz 28 dienām ir pamatota ar pieteikuma iesniedzēja iesniegto datu kopumu.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pieprasījumu;
- komiteja izvērtēja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietniem draudiem sabiedrības veselībai. Komiteja izvērtēja pieejamos datus, kas iesniegti, lai pamatotu *Perlinring* lietošanu par vienu nedēļu ilgāk, proti, līdz 28 dienām, un tie ietvēra *in vivo*–*in vitro* korelāciju, farmaceitiskos datus, piemēram, datus par *in vitro* šķīdību un atlikušo saturu, kā arī datus par riņķa integritāti un panesību;
- komiteja uzskatīja, ka iesniegto datu kopums pamato *Perlinring* kontraceptīvās iedarbības saglabāšanos līdz 28 dienām atbilstoši atsaucē zālēm *NuvaRing*.

Tāpēc komiteja uzskata *Perlinring* un saistīto nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecību par pozitīvu un attiecīgi iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību(-as) CHMP atzinuma I pielikumā minētajām zālēm. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūrā, kas minēta CHMP atzinuma III pielikumā.