

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Yvidually a souvisejících názvů (viz příloha I)

Stávající žádost se týká přípravku Yvidually a souvisejících názvů v indikaci jako perorální antikoncepce. Prodloužený režim dávkování přípravku Yvidually byl vyvinut na základě prodáváného kombinovaného perorálního antikoncepčního přípravku Yaz 24 + 4 pro ženy, které si přejí oddálit krvácení ze spádu prodloužením cyklu užívání až na 120 dní. Každá potahovaná tableta přípravku Yvidually obsahuje 3 mg drospirenonu (DRSP) + 20 mikrogramů ethinylestradiolu (EE). Přípravek Yvidually je určen k prodeji spolu s inovativním dávkovačem tablet s funkcí připomínky. Složení přípravku Yvidually je identické s registrovaným kombinovaným perorálním antikoncepčním přípravkem Yaz 24 + 4.

Tato žádost byla předložena podle čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES – úplná žádost – a byla hodnocena podle decentralizovaného postupu, v rámci kterého Nizozemsko působí jako referenční členský stát (NL//H/2041/001/DC). Během přezkoumání koordinační skupinou pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky byl postup předán podle čl. 29 odst. 4 výboru CHMP, jelikož nebylo dosaženo shody.

Antikoncepční účinnost režimu dávkování

Doporučení týkající se dávkování

U režimu uvedeného v žádosti je možno zařadit interval bez tablet kdykoli mezi 25. až 120. dnem léčebného cyklu – tj. 4denní pauza může být zahájena pouze tehdy, jestliže byla tableta užívána nepřetržitě po dobu 24 dní. Po každém 4denním intervalu bez tablet začíná další povinný cyklus příjmu s minimální délkou trvání 24 dní.

Doporučení týkající se dávkování se skládá ze dvou fází:

1. Povinná fáze (1. až 24. den):

Při zahajování nového cyklu přípravku Yvidually se musí tablety nepřetržitě užívat po dobu minimálně 24 dní.

2. Flexibilní fáze (25. až 120. den)

Během 25. až 120. dne se mohou tablety užívat nepřetržitě až po dobu maximálně 120 dní. V rámci tohoto období se žena může rozhodnout, zda do něho zařadí 4denní interval bez tablet, či nikoli. To znamená, že mohou nastat 3 možnosti:

- Během 25. až 120. dne se může žena rozhodnout užívat tablety nepřetržitě po dobu maximálně 120 dní. Naplánuje si, že u ní nedojde ke krvácení ze spádu, a bude tedy užívat léčivý přípravek bez přerušení.

Nebo:

- Během 25. a 120. dne se může rozhodnout pro 4denní interval bez tablet (vyvolání krvácení ze spádu) v případě 3 po sobě následujících dní krvácení.

Nebo:

- Během 25. až 120. dne se může žena rozhodnout pro 4denní interval bez tablet (naplánuje si krvácení ze spádu) v jakékoli době, která jí nejlépe vyhovuje a bez ohledu na krvácení.

Obecné zásady dávkování:

- 4denní interval bez tablet je možné zahájit pouze tehdy, jestliže byly tablety užívány nepřetržitě po dobu 24 dní, tj. po ukončení povinné fáze.
- Po každém 4denním intervalu bez tablet začíná další povinná fáze, tj. tablety se musí užívat po dobu minimálně 24 dní před tím, než je možné naplánovat další pauzu.

Klinické studie

V letech 2005 až 2009 byly provedeny 2 studie fáze III (studie A40196 v Evropě a Kanadě a studie A48294 v USA). Obě byly představeny jako pivotní studie s ohledem na hodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Yvidually.

Tyto studie hodnotily antikoncepční účinnost, tj. počet neplánovaných těhotenství, Pearlův index (vypočtený jako míra těhotenství v populaci vydělená 100 lety expozice uživatelky) a kumulativní míru těhotenství v ramenech s režimem YAZ Flex MB, a rovněž vzorec krvácení a parametry kontroly cyklu ve všech léčebných ramenech obou studií.

Dále byla provedena třetí studie (A47505) u žen se středně těžkou až těžkou dysmenoreou a je představována jako podpůrná klinická studie ohledně informací o vzorci krvácení během užívání přípravku v prodlouženém režimu dávkování.

Ve dvou pivotních klinických studiích fáze III se 3 rameny byly zkoumány tyto režimy dávkování (studie A47505 nebyla hodnocena, neboť v této studii byl režim YAZ Flex MB určen k léčbě dysmenorey namísto antikoncepčního účinku):

- **režim YAZ Flex s řízeným krvácením (YAZ Flex MB);** každý cyklus se skládá ze 120 dní plánované léčby, po kterých následuje 4denní interval bez užívání tablet pro vyvolání krvácení ze spádu. Jestliže se během léčebného cyklu objevily 3 po sobě následující dny s krvácením a/nebo špiněním, doporučilo se zařadit 4denní období bez tablet (tj. „řízené krvácení“ = MB). Toto léčebné rameno bylo součástí jak studie EU/Kanady tak studie USA a považuje se za reprezentativní pro antikoncepční účinnost přípravku Yvidually a rovněž slouží k porovnání vzorce krvácení se vzorcem krvácení při režimu YAZ 24+4 a při jiných režimech dávkování;
- **režim YAZ Stop & Go;** každý cyklus se skládá ze 120 dní plánované léčby, po kterých následuje 4denní interval bez užívání tablet pro vyvolání krvácení ze spádu. Bez ohledu na krvácení a/nebo špinění si mohou ženy naplánovat krvácení ze spádu (tj. 4denní interval bez tablet) v jakémkoli období mezi 25. až 120. dnem léčebného cyklu. Ženy se však také mohou řídit pravidly pro řízené krvácení dle režimu YAZ Flex MB. Toto rameno bylo zahrnuto ve studii USA k porovnání vzorce krvácení s vzorcem krvácení při režimech YAZ 24+4 a YAZ Flex MB;
- **fixní prodloužený režim YAZ;** 120 dní nepřetržitého užívání tablet (bez jakékoli pauzy), po kterých následuje 4denní interval bez užívání tablet. Toto rameno bylo zahrnuto ve studii EU/Kanady k porovnání se vzorcem krvácení v ostatních léčebných ramenech;
- **režim YAZ 24 + 4 (YAZ);** 24 dní nepřetržitého užívání tablet, po kterých následuje 4denní interval bez užívání tablet (režim registrovaný v Evropě). Tento režim byl zahrnut v obou studiích k porovnání vzorců krvácení;

S výjimkou fixního prodlouženého režimu YAZ je u každého režimu minimální délka léčebného období mezi intervaly bez užívání tablet (tj. minimální délka cyklu) 24 dní (pro udržení antikoncepční účinnosti).

Tabulka 1 Přehled různých režimů zkoumaných v pivotních studiích

Studie USA A48294 (3 ramena)	Studie EU/Kanady A40196 (3 ramena)
YAZ Flex MB u 1400 žen po dobu 1 roku (antikoncepční účinnost + krvácení)	YAZ Flex MB u 880 žen po dobu 2 let (antikoncepční účinnost + krvácení)
YAZ Stop & Go u 200 žen po dobu 1 roku (krvácení)	Fixní prodloužený režim YAZ u 200 žen po dobu 1 roku (krvácení)
YAZ 24+4 u 200 žen po dobu 1 roku (krvácení)	YAZ 24+4 u 200 žen po dobu 1 roku (krvácení)

Antikoncepční účinnost

Antikoncepční účinnost byla zkoumána v obou pivotních studiích u ramene s režimem YAZ Flex MB. Ramena s režimem YAZ Stop & Go (pouze ve studii USA), s fixním prodlouženým režimem YAZ (ve studii EU/Kanady) a s režimem YAZ 24+4 (obě studie) byla do těchto dvou studií zahrnuta k porovnání různých vzorců krvácení. Ke zhodnocení antikoncepční účinnosti byl použit Pearlův index (PI) vypočtený jako míra těhotenství ve studované populaci vydělená 100 lety expozice uživatelé.

- Režim YAZ Flex MB

Antikoncepční účinnost byla prokázána u režimu YAZ Flex MB v pivotní studii EU/Kanady A40196, hodnotou PI rovnající se 0,63 s příslušnou horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti 1,24 u žen ve věku 18 až 35 let a hodnotou PI pro selhání metody (upravený PI_A) 0,59 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti 1,22), jak je uvedeno v tabulce níže. Pearlovy indexy získané v této studii byly v souladu s indexy získanými v původním souboru YAZ 24+4. Jelikož je rozdíl mezi horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti a bodovým odhadem menší než 1, je možné vyvodit závěr, že tato studie EU/Kanady je sama o sobě dostatečně velká s ohledem na požadavky na přesnost bodového odhadu, jak doporučuje pokyn výboru CHMP pro klinické studie hormonálních antikoncepčních přípravků u žen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), a považuje se proto za spolehlivou.

Ve druhé pivotní studii A48294, která byla provedena v USA, byly získány vyšší hodnoty PI. Vyšší hodnoty PI byly pozorovány také u jiných kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků ve studiích prováděných v USA, což pravděpodobně souvisí s problémy s dodržováním režimu pacientkami.

Výbor CHMP proto považoval za pivotní studii pro hodnocení antikoncepční účinnosti přípravku Yviduálně pouze studii EU/Kanady, což je ta studie, která zahrnovala ženy v Evropě (n=880).

- Režim YAZ Stop & Go

Ramena s režimem YAZ Stop & Go (pouze ve studii USA), s fixním prodlouženým režimem YAZ (ve studii EU/Kanady) a s režimem YAZ 24+4 (v obou studiích) byla do těchto dvou studií zahrnuta k porovnání různých vzorců krvácení, nebyla však zaměřena na hodnocení antikoncepční účinnosti. Nicméně během úvodního decentralizovaného postupu byl vyžadován PI pro rameno s režimem Stop & Go, rameno s fixním prodlouženým režimem YAZ a rameno s režimem YAZ 24+4, viz tabulka níže:

Tabulka 2 Pearlův index v léčebných ramenech s režimem YAZ Stop & Go, fixním prodlouženým režimem YAZ a režimem YAZ 24+4

	YAZ Stop & Go	Fixní prodloužený režim YAZ	YAZ 24+4	
	studie USA A48294	studie EU/Kanady A40196	studie EU/Kanady A40196	studie USA A48294
Pearlův index	3,52	0,00	1,07	1,20
95% interval spolehlivosti	1,29 – 7,67	0,00 – 3,47	0,13 – 3,85	0,15 – 4,35

Při zkoumání výsledků pro režim YAZ Stop & Go byla zaznamenána vyšší hodnota PI (3,52; 95% interval spolehlivosti; 1,29–7,67) v porovnání s režimem YAZ Flex MB v téže studii (1,67 95% interval spolehlivosti; horní hranice 2,67). Bylo nicméně prodiskutováno a zaznamenáno, že vysoká hodnota PI v rameni Stop & Go ve studii USA A48294 byla založena pouze na 170 ženách za jeden rok užívání, což vedlo k širokému 95% intervalu spolehlivosti; 3,52 (95% intervaly spolehlivosti: 1,29–7,67). Takto vysoká hodnota PI je nespolehlivá a není v souladu s pokynem výboru CHMP pro klinické studie hormonálních antikoncepčních přípravků u žen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), který vyžaduje, aby se studoval dostatečný počet cyklů pro získání požadované přesnosti odhadu antikoncepční účinnosti. Pivotal studie by měly být alespoň tak velké, aby umožnily získat celkový Pearlův index (počet těhotenství na 100 žen za jeden rok užívání) s takovým oboustranným 95% intervalem spolehlivosti, že rozdíl mezi horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti a bodovým odhadem nepřesáhne 1. Navíc je počet pacientek v tomto rameni s režimem YAZ Stop & Go mnohem nižší v porovnání s režimem Flex MB (200 oproti 1400 pacientkám), což znesnadňuje jakékoli porovnání. A také, jak již bylo zmíněno dříve, populace USA se nepovažuje za reprezentativní pro populaci EU.

Kromě toho, jak uvedl žadatel, byly pozorovány pouze malé rozdíly v počtu cyklů (tj. 4denních přestávek) a v průměrné délce cyklu (počet dnů nepřetržitého užívání tablet) mezi variantou YAZ Flex MB a režimem YAZ Stop & Go (viz tabulky níže).

Table 1: Number of Cycles (Full Analysis Set) – US Study (A48294)

Treatment	no. of subjects	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
YAZ Flex MB	1317	4.2	2.2	1	3.0	4.0	5.0	13
YAZ S&G	222	4.6	2.5	1	3.0	4.0	6.0	14
YAZ 24+4	207	10.1	4.4	1	6.0	13.0	13.0	15

Source: Table 129 from CSR A48294 – Table 8-19 - Page 97

Tabulka 1: Počet cyklů (celý analyzovaný soubor) - studie USA (A48294)

Léčba	Počet subjektů	Průměr	SD	Minimum	Q1	Medián	Q3	Maximum
-------	----------------	--------	----	---------	----	--------	----	---------

YAZ Flex MB	1317	4,2	2,2	1	3,0	4,0	5,0	13
YAZ S&G	222	4,6	2,5	1	3,0	4,0	6,0	14
YAZ 24+4	207	10,1	4,4	1	6,0	13,0	13,0	15

Zdroj: Tabulka 129 ze zprávy o klinické studii A48294 - tabulka-19 - strana 97

Table 2: Cycle length – US Study (A48294) and EU Study (A40196) - FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ Extended A40196	YAZ Stop&Go A48294	
Note: The last visit	Cycle length (days)	n	4258	2214	368	799
	Mean	73	78.2	121.5	70.4	
	SD	40	39.8	27.9	38.7	

Tabulka 2: Délka cyklu - studie USA (A48294) a studie EU (A40196) - FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	Prodloužený režim YAZ A40196	YAZ stop & Go A48294
Délka cyklu (dní)	n	4258	2214	368	799
	Průměr	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Nepředpokládá se, že tyto malé rozdíly v průměrném počtu cyklů (4,2 versus 4,6 přestávek/rok) a délce cyklu (73–78,2 oproti 70,4 dnům nepřetržitého užívání tablet na každý léčebný cyklus) mezi režimy YAZ Flex MB a YAZ Stop & Go povedou k významnému rozdílu v antikoncepční účinnosti. Obecně vzato důvod pro zařazení pauzy (výskyt krvácení nebo vlastní volba ženy) neovlivní antikoncepční účinnost, pokud se dodrží obecná pravidla pro užívání přípravku, což je pravidelné nepřerušované denní užívání tablet po dobu minimálně 24 dní a intervaly bez tablet o délce maximálně 4 dnů mezi cykly užívání. Navíc, je-li u obou variant podstatně méně 4denních intervalů bez tablet a delší období aktivní léčby, je velmi pravděpodobné, že účinnost bude přinejmenším tak dobrá, jako je stanoveno u režimu YAZ 24+4. V ramenu s klasickým režimem YAZ 24+4 je počet 4denních intervalů bez tablet v průběhu jednoho roku 10,1, neboť tyto intervaly jsou povinné (tj. 24 dní užívání tablet, po kterém následuje 4denní pauza (YAZ 24+4)), zatímco při režimu YAZ Flex MB činí počet pauz 4,2 a u režimu YAZ Stop & Go 4,6, viz tabulka 1. Na základě výše uvedeného dospěl výbor k závěru, že antikoncepční účinnost byla dostatečně prokázána variantou režimu YAZ Flex MB (Pearlův index 0,63, horní hranice 95% intervalu spolehlivosti 1,24), což se považuje za reprezentativní pro navrhovaný režim dávkování přípravku Yvidually s ohledem na antikoncepční účinnost.

- Průběžná analýza evropské studie 14701

Další důkazy o účinnosti režimu YAZ Stop & Go byly získány, když se staly dostupnými výsledky průběžné analýzy další probíhající evropské multicentrické randomizované otevřené studie 14701, v níž se používá dávkovač tablet s navrhovaným režimem dávkování přípravku Yvidually. Expozice byla omezena na 357 žen za jeden rok, avšak vypočtená hodnota PI byla 0, s horní hranicí 95% intervalu

spolehlivosti 1,0, což splňuje požadavky na přesnost uvedené v pokynu výboru CHMP pro klinické studie hormonálních antikoncepčních přípravků u žen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). Přestože konečné výsledky budou k dispozici teprve v roce 2013, tato hodnota PI se považuje za přesvědčivou, pokud jde o přesnost.

Stručně řečeno, přípravek Yvidually byl vyvinut pro ženy, které si přejí oddálit měsíční krvácení ze spádu, k němuž dochází při užívání prodáváného kombinovaného perorálního antikoncepčního přípravku YAZ 24+4, prodloužením cyklu užívání až na 120 dní. Výbor dospěl k závěru, že antikoncepční účinnost přípravku Yvidually byla dostatečně prokázána pro navrhovaný režim dávkování přípravku Yvidually, který ženě umožňuje rozhodnout se, zda si do flexibilní fáze zařadí 4denní interval bez tablet nebo ne.

Důkazy jsou založeny především na postačujících Pearlových indexech získaných ve studii EU/Kanady, která zahrnovala evropskou populaci a v níž byl povolen 4denní interval bez tablet v případě 3 po sobě jdoucích dní krvácení a/nebo špinění (režim Flex MB). Důvod pro zařazení pauzy (výskyt krvácení nebo vlastní volba ženy) neovlivní antikoncepční účinnost, pokud se dodrží obecná pravidla pro užívání přípravku, což je pravidelné nepřerušované denní užívání tablet po dobu minimálně 24 dní a intervaly bez tablet o délce maximálně 4 dnů mezi cykly užívání. Pokud byl povolen 4denní interval bez tablet bez ohledu na krvácení a/nebo špinění (režim Stop & Go), nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v počtu cyklů a průměrné délce cyklu. Navíc, je-li u obou variant podstatně méně 4denních intervalů bez tablet a delší období aktivní léčby, bude účinnost přinejmenším tak dobrá, jako je stanoveno u stávajícího registrovaného režimu YAZ 24+4. Na základě výše uvedeného výbor CHMP souhlasil, že výsledky pro režim YAZ Flex MB mohou být extrapolovány na režim, který ženám umožňuje naplánovat si své krvácení ze spádu bez ohledu na krvácení a/nebo špinění. Další podpůrné důkazy svědčící o dostačující antikoncepční účinnosti přípravku Yvidually byly získány z průběžné analýzy probíhající studie přípravku Yvidually, ve které byla vypočtená hodnota PI rovna 0 s horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti 1,0, což se považuje za přesvědčivé z hlediska přesnosti Pearlova indexu.

Vzorec krvácení u režimu dávkování

V porovnání s klasickým režimem dávkování YAZ 24+4 (6 dní/rok) byl počet dní krvácení v rámci cyklu srovnatelný u režimu YAZ Flex MB (5 dní/rok), avšak u režimu YAZ Stop & Go bylo krvácení častější (14,8 dní/rok).

Na druhou stranu počet epizod krvácení ze spádu poklesl z 12/rok na 4,6 a 4,5/rok (režim YAZ Stop & Go a YAZ Flex MB).

Průměrná doba trvání krvácení ze spádu byla delší u režimů s prodlouženým cyklem a průměrná doba trvání epizod krvácení v rámci cyklu byla v porovnání s režimem YAZ 24+4 vyšší (7–8 dní versus 5 dní).

Dále, celkový počet dní krvácení za rok se snížil z 66 (režim YAZ 24+4) na 41–47 dní (režim YAZ Stop & Go a YAZ Flex MB).

Je známou skutečností, popisovanou v souhrnech údajů o přípravku u všech kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků, že oddalování krvácení ze spádu vede u většiny žen k vyššímu riziku krvácení v rámci cyklu. Čím je oddálení delší, tím je toto riziko vyšší, což je jednoznačně vidět u ramene s fixním prodlouženým režimem, který nedovoľoval žádnou pauzu, tedy žádné krvácení ze spádu (33 dní krvácení v rámci cyklu/rok).

Nicméně pozorované lehké zvýšení počtu dní krvácení v rámci cyklu ani další problémy s krvácením neměly za následek vyšší počet ukončení užívání: 8/888 (0,8 %) ve studii EU/Kanady a 12/1 406 (0,9 %) ve studii USA. Dostupné údaje tedy nenaznačují, že by zaznamenané vzorce krvácení měly

negativní vliv na snášenlivost u žen, které si zvolily flexibilní režim dávkování za účelem odložení krvácení ze spádu.

Stručně řečeno tyto údaje prokázaly, že ve srovnání s režimem YAZ 24+4 dochází ke snížení počtu epizod krvácení ze spádu a rovněž celkového počtu dní krvácení během 1 roku, což je cílem tohoto přípravku. Oddálení krvácení ze spádu povede u většiny žen ke zvýšení rizika krvácení v rámci cyklu, jak již je známo u současných kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků, avšak dostupné údaje nenaznačují, že by zaznamenané vzorce krvácení při užívání přípravku Yvidually měly negativní vliv na snášenlivost u žen.

V doplňující evropské studii 14701 byl zkoumán vzorec krvácení při režimu s použitím dávkovače tablet. Byly však předloženy pouze primární údaje o vzorcích krvácení a v tomto směru nejsou k dispozici žádné analýzy.

Dávkovač tablet

Dávkovač, který byl navržen jako integrální součást přípravku Yvidually za účelem podávání tablet v souladu s navrhovaným režimem dávkování, se v klíčových studiích nepoužíval. Bylo provedeno pouze testování použitelnosti vyžadované směrnici o zdravotnických prostředcích 93/42, které je považováno za přijatelné, jestliže se zdravotnický prostředek určený k podání léčivého přípravku řídí směrnicí 93/42, což neovlivňuje ustanovení směrnice 2001/83 týkající se léčivého přípravku.

Žadatel rovněž poskytl průběžné výsledky další studie 14701 s přípravkem Yvidually a dávkovačem tablet. V této studii se porovnávají dvě verze dávkovače - se zvukovým alarmem a bez něj.

V současnosti jsou k dispozici pouze velmi omezené údaje z průběžné analýzy. Většina žen dávkovač hodnotí jako snadno použitelný a nemají žádné potíže pochopit stručnou referenční kartičku, příručku pro uživatele a přehled symbolů. Nic nenasvědčuje tomu, že by ženy dodržovaly režim méně, než tomu bylo v původních klinických studiích, v nichž se k dodržování režimu dávkování používal papír a tužka. Výbor CHMP požádal žadatele o předložení konečných výsledků studie 14701, až budou k dispozici, aby se prokázalo, že použití dávkovače u přípravku Yvidually pozitivně ovlivňuje dodržování režimu.

Stručně řečeno se použitelnost dávkovače považuje za přijatelnou a potvrzenou průběžnými údaji z doplňující studie s dávkovačem.

Celkový závěr

Přípravek Yvidually byl vyvinut pro ženy, které si přejí oddálit měsíční krvácení ze spádu, k němuž dochází při užívání prodávaného kombinovaného perorálního antikoncepčního přípravku YAZ 24+4, prodloužením cyklu užívání až na 120 dní.

Výbor dospěl k závěru, že antikoncepční účinnost přípravku Yvidually byla dostatečně prokázána pro navrhovaný režim dávkování přípravku Yvidually, který ženě umožňuje rozhodnout se, zda si do flexibilní fáze zařadí 4denní interval bez tablet nebo ne. Důkazy jsou založeny především na postačujících Pearlových indexech získaných ve studii EU/Kanady, v níž byl povolen 4denní interval bez tablet v případě 3 po sobě jdoucích dní krvácení a/nebo špinění (režim Flex MB). Důvod pro zařazení pauzy (výskyt krvácení nebo vlastní volba ženy) neovlivní antikoncepční účinnost, pokud se dodrží obecná pravidla pro užívání přípravku, což je pravidelné nepřerušované denní užívání tablet po dobu minimálně 24 dní a intervaly bez tablet o délce maximálně 4 dnů mezi cykly užívání. Pokud byl doporučen 4denní interval bez tablet bez ohledu na krvácení a/nebo špinění (režim Stop & Go), nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v počtu cyklů a průměrné délce cyklu. Navíc, je-li u obou variant podstatně méně 4denních intervalů bez tablet a delší období aktivní léčby, bude účinnost přinejmenším tak dobrá, jako je stanoveno u stávajícího registrovaného režimu YAZ 24+4. Na základě výše

uvedeného výbor CHMP souhlasil, že se výsledky pro režim YAZ Flex MB mohou extrapolovat na navrhovaný režim dávkování přípravku Yvidually.

Další podpůrné důkazy svědčící o dostatečné antikoncepční účinnosti přípravku Yvidually byly získány z průběžné analýzy probíhající studie přípravku Yvidually, ve které byla vypočtená hodnota PI rovna 0 s horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti 1,0, což se považuje za přesvědčivé z hlediska přesnosti Pearlova indexu.

Tyto údaje dostatečně prokázaly, že ve srovnání s režimem YAZ 24+4 (klasickým režimem) dochází ke snížení počtu epizod krvácení ze spádu a rovněž celkového počtu dní krvácení během 1 roku, což je cílem tohoto přípravku. Jak se u prodlouženého režimu dávkování očekávalo, byly pozorovány rozdílné vzorce krvácení, avšak dostupné údaje nenaznačují, že by zaznamenané vzorce krvácení při užívání přípravku Yvidually měly negativní vliv na snášenlivost u žen.

Průběžná analýza doplňující studie 14701 s přípravkem Yvidually a dávkovačem tablet ukazuje, že ženy hodnotí dávkovač jako snadno použitelný, a nic nenasvědčuje tomu, že by nepříznivě ovlivňoval dodržování režimu. Žadatel by měl předložit příslušným vnitrostátním orgánům konečné výsledky studie 14701 do 28. února 2013.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v úvahu oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání iniciované Francií podle čl. 29 odst. 4 směrnice Rady 2001/83/ES;
- výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje předložené žadatelem za účelem posouzení potenciálně závažného rizika pro veřejné zdraví, zvláště s ohledem na antikoncepční účinnost navrhovaného režimu s prodlouženým dávkováním;
- výbor vzal v úvahu, že celková účinnost byla dostatečně prokázána předloženými údaji, zejména studií EU/Kanady, výbor usoudil, že se poměr přínosů a rizik přípravku Yvidually a souvisejících názvů v požadované indikaci a prodlouženém režimu dávkování považuje za příznivý;

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci pod podmínkou dodržení doporučených podmínek ohledně bezpečnosti a účinnosti použití léčivého přípravku uvedených v příloze IV. Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace odpovídají konečné verzi pro přípravek Yvidually a související názvy (viz příloha I), která byla stanovena v rámci postupu koordinační skupiny, jak zmiňuje příloha III.