

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for positiv udtalelse fremsat af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Yvidually og tilknyttede navne (se bilag I)

Den behandlede ansøgning vedrører Yvidually og tilknyttede navne med indikationen oral antikonception. Det udvidede dosisregime for Yvidually er udviklet på grundlag af det markedsførte kombinerede orale antikonceptionspræparat Yaz 24+4 til kvinder, der ønsker at udsætte bortfaldsblødningen ved at forlænge cyklus i indtil 120 dage. Hver filmovertrukket tablet af Yvidually indeholder 3 mg drospirenon (DRSP) + 20 µg ethinylestradiol (EE). Yvidually påtænkes markedsført med en innovativ tabletdispenser med påmindelsesfunktion. Sammensætningen af Yvidually er den samme som af det godkendte orale antikonceptionsmiddel af kombinationstypen Yaz 24+4.

Denne ansøgning blev indgivet i henhold til artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF – fuldstændig ansøgning – og blev vurderet i overensstemmelse med den decentrale procedure med Nederlandene som referencemedlemsstat (NL/H/2041/001/DC). Da der ikke opnåedes enighed ved CMDh-indbringelsen, blev proceduren henvist til CHMP i overensstemmelse med artikel 29, stk. 4.

Den antikonceptive virkning af doseringsregimet

Dosisanbefalinger

Med det ansøgte regime kan der vælges et tabletfrit interval på ethvert tidspunkt fra dag 25 til 120 i behandlingscyklussen, dvs. en 4-dages pause kun kan påbegyndes, når tabletterne har været taget uden afbrydelse i 24 dage. Efter hvert 4-dages tabletfrit interval begynder en ny cyklus med obligatorisk indtag i mindst 24 dage.

Dosisanbefalingen omfatter to faser:

1. Obligatorisk fase (dag 1 til dag 24):

Når indtag af Yvidually påbegyndes, skal tabletterne tages uafbrudt i mindst 24 dage.

2. Fleksibel fase (dag 25 til dag 120)

På dag 25-120 kan tabletterne tages uafbrudt i op til højst 120 dage. I denne periode kan kvinden vælge at tage et 4-dages tabletfrit interval eller at lade være. Der er således tre valgmuligheder:

- På dag 25-120 kan kvinden beslutte at tage tabletterne uafbrudt i op til højst 120 dage. Hun planlægger ingen bortfaldsblødning og således intet tabletfrit interval.

Eller:

- På dag 25-120 kan hun planlægge et 4-dages tabletfrit interval (fremkaldelse af bortfaldsblødning), hvis der forekommer 3 på hinanden følgende dage med blødning.

Eller:

- På dag 25-120 kan kvinden vælge at tage et 4-dages tabletfrit interval (hun planlægger en bortfaldsblødning) på ethvert tidspunkt, der passer hende, og uafhængigt af blødning.

Generelle regler for doseringen:

- Et eventuelt 4-dages tabletfrit interval må kun påbegyndes, efter at tabletterne har været taget uafbrudt i 24 dage, dvs. efter fuldførelse af den obligatoriske fase.
- Efter hvert 4-dages tabletfrit interval begynder en ny obligatorisk fase, dvs. tabletterne skal tages i mindst 24 dage, før der kan planlægges en ny pause.

Kliniske undersøgelser

De to fase III-undersøgelser blev udført fra 2005 til 2009 (undersøgelse A40196 i Europa og Canada og undersøgelse A48294 i USA). Begge undersøgelser blev forelagt som hovedundersøgelser til vurdering af virkningen og sikkerheden af Yvidually.

I disse undersøgelser vurderedes den antikonceptive virkning, dvs. antallet af utilsigtede graviditeter, Pearl-indeks (PI) (beregnet som graviditetsrate i populationen divideret med 100 års brugereksponering) og den kumulative graviditetsrate i undersøgelsesarmen YAZ Flex MB-samt blødningsmønster og cyklus kontrolparametre i alle behandlingsarme i begge undersøgelser.

Desuden blev der udført en tredje undersøgelse (A47505) hos kvinder med moderat til svær primær dysmenorré. Denne undersøgelse blev forelagt som en støttende klinisk undersøgelse vedrørende blødningsmønsteret ved anvendelse af det udvidede dosisregime.

Følgende dosisregimer blev undersøgt i de to 3-armede kliniske fase III-hovedundersøgelser (undersøgelse A47505 blev ikke vurderet, da YAZ Flex_{MB} i denne var bestemt til behandling af dysmenorré i stedet for som antikonceptivum):

- **Yaz Flex Managed Bleeding (Yaz Flex_{MB})-regime:** Hver cyklus består af 120 dages tilsigtet behandling efterfulgt af et 4 dages tablet frit interval til fremkaldelse af bortfaldsblødning. Hvis der i løbet af en behandlingscyklus forekom 3 på hinanden følgende dage med blødning og/eller plet-blødning, blev deltagerne tilrådt en 4-dages tablet fri periode (dvs. kontrolleret blødning ("managed bleeding" = MB). Den ene behandlingsarm indgik både i EU-/Canada-undersøgelsen og i USA-undersøgelsen og blev anset for repræsentativ for den antikonceptive virkning af Yvidually og anvendt til sammenligning med blødningsmønsteret for YAZ 24+4 og de øvrige dosisregimer.
- **YAZ Stop & Go-regime:** Hver cyklus består af 120 dages tilsigtet behandling efterfulgt af et 4-dages tablet frit interval til fremkaldelse af bortfaldsblødning. Uanset blødning og/eller pletblødning kunne kvinden vælge at planlægge bortfaldsblødningen (dvs. det 4-dages tablet fri interval) til et vilkårligt tidspunkt mellem dag 25 og 120 i behandlingscyklussen. Kvinden kunne dog også vælge at følge blødningsreglerne for YAZ Flex_{MB}. Denne arm indgik i USA-undersøgelsen for at sammenligne blødningsmønsteret med blødningsmønsteret for YAZ 24+4 og YAZ Flex_{MB}.
- **YAZ fixed extended-regime:** 120 dages uafbrudt tabletindtagelse (uden pause) efterfulgt af et 4-dages tablet frit interval. Denne arm indgik i EU-/Canada-undersøgelsen for at sammenligne med blødningsmønstrene for de andre behandlingsarme.
- **YAZ 24+4 (YAZ)-regime:** 24 dages uafbrudt tabletindtagelse efterfulgt af et 4-dages tablet frit interval (et regime, der er godkendt i Europa) indgik i begge undersøgelser for at sammenligne blødningsmønsteret.

Bortset fra YAZ fixed extended-regime var der i hvert regime en behandlingsperiode på mindst 24 dage mellem de tablet frie intervaller (dvs. mindste cykluslængde) for at opretholde den antikonceptive virkning.

Tabel 1 Oversigt over de forskellige regimer omfattet af hovedundersøgelserne

USA-undersøgelse A48294 (3 arme)	EU- /CAN-undersøgelse A40196 (3 arme)
YAZ Flex MB hos 1 400 kvinder i 1 år (antikonceptiv virkning + blødning)	YAZ Flex MB hos 880 kvinder i 2 år (antikonceptiv virkning + blødning)
Yaz Stop & Go hos 200 kvinder i 1 år (blødning)	Yaz fixed extended hos 200 kvinder i 1 år (blødning)
Yaz 24+4 hos 200 kvinder i 1 år (blødning)	Yaz 24+4 hos 200 kvinder i 1 år (blødning)

Antikonceptiv virkning

Den antikonceptive virkning blev undersøgt i YAZ Flex MB regime-armen i begge hovedundersøgelser. Formålet med YAZ Stop & Go-armen (kun i USA-undersøgelsen), YAZ fixed extended-armen (i EU-/Canada-undersøgelsen) og YAZ 24+4-armen (begge undersøgelser) i de to undersøgelser var at sammenligne forskellige blødningsmønstre. Til bestemmelse af den antikonceptive virkning anvendtes Pearl-indekset (PI), beregnet som graviditetsrate i undersøgelsens population divideret med 100 års brugereksposering.

- Yaz Flex MB-regime

Den antikonceptive virkning blev dokumenteret for Yaz Flex MB-regimet i EU-/Canada-hovedundersøgelsen A40196, hvor Pearl-indeks (PI) var 0,63 med en øvre 95 % sikkerhedsgrænse på 1,24 hos kvinder mellem 18 og 35 år. PI for metodesvigt (justeret PI_A) var 0,59 (med øvre 95 % sikkerhedsgrænse på 1,22) som vist i nedenstående tabel. I denne undersøgelse svarede de målte værdier af Pearl-indeks til dem, der blev bestemt i den originale dokumentation for YAZ 24+4. Da forskellen mellem punkttestimatet og øvre 95 % sikkerhedsgrænse er mindre end 1, kan det konkluderes, at denne EU-/Canada-undersøgelse i sig selv er tilstrækkelig stor i henhold til anbefalingerne for præcisionen af punkttestimatet i CHMP's "Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women" (EMA/CPMP/EWP/519/98 (Rev 1)) og derfor anses for pålidelig.

Der målttes højere værdier af Pearl-indeks i den anden hovedundersøgelse A48294, der blev udført i USA. Også for andre kombinerede antikonceptionsmidler er fundet højere værdier af Pearl-indeks i undersøgelser udført i USA, formodentlig som følge af komplianceproblemer.

CHMP tog derfor kun EU-/Canada-undersøgelsen, dvs. den undersøgelse, der inkluderede kvinder i Europa (n=880), i betragtning som hovedundersøgelse for vurderingen af den antikonceptive virkning af Yvidually.

- YAZ Stop & Go-regime

YAZ Stop & Go-armen (kun i USA-undersøgelsen), YAZ fixed extended-armen (i EU-/Canada-undersøgelsen) og YAZ 24+4-armen (i begge undersøgelser) havde til formål at sammenligne forskellige blødningsmønstre i de to undersøgelser, men havde ikke styrke til at vurdere den antikonceptive virkning. Under den indledende decentrale procedure blev der alligevel anmodet om en beregning af Pearl-indeks for Stop & Go-armen, YAZ fixed extended-armen og YAZ 24+4-armen, jf. nedenstående tabel:

Tabel 2 Pearl-indeks i behandlingsarmene YAZ Stop & Go, YAZ fixed extended og YAZ 24 + 4

	YAZ Stop and Go	YAZ fixed Extended	YAZ 24 + 4	
	USA-undersøgelse A48294	EU-/Canada-undersøgelse A40196	EU-/Canada-undersøgelse A40196	USA-undersøgelse A48294
Pearl-indeks	3,52	0,00	1,07	1,20
95 % SI	1,29-7,67	0,00-3,47	0,13-3,85	0,15-4,35

Ved betragtning af resultaterne af Yaz Stop and Go-regimet blev det bemærket, at Pearl-indeks (PI) for Yaz Stop and Go-regimet var højere (3,52 med 95 % SI [1,29; 7,67]) end PI for Yaz Flex MB-regimet i samme undersøgelse (1,67 med 95 % øvre sikkerhedsgrense 2,67). Det blev imidlertid drøftet og bemærket, at det høje PI i YAZ Stop & Go-armen af USA-undersøgelsen A48294 var baseret på kun 170 kvindeårs (WY) anvendelse, hvilket medførte et bredt 95 % sikkerhedsinterval: 3,52 (95 % SI: [1,29; 7,67]). Denne høje PI-værdi er upålidelig og følger ikke CHMP's "Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women" (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), som kræver, at der undersøges et tilstrækkeligt antal cyklusser for at opnå den ønskede præcision af estimatet for den antikonceptive virkning. Hovedundersøgelserne skal være mindst så store, at det totale Pearl-indeks (antal graviditeter pr. 100 kvindeår) kan estimeres med et 95 % tosidet sikkerhedsinterval, hvis øvre grænse ikke overstiger punkttestimatet med mere end 1. Desuden er patientantallet i denne YAZ Stop & Go-arm meget lavere end i Flex MB-regimet (200 mod 1 400 patienter), hvilket vanskeliggør sammenligning. Som nævnt anses populationen i USA desuden ikke for at være repræsentativ for populationen i EU.

Dertil kommer, at der ifølge ansøgerens redegørelse kun blev iagttaget små forskelle i antallet af cyklusser (dvs. 4-dages pauser) og gennemsnitlig cykluslængde (antal dage med uafbrudt tabletindtag) mellem YAZ Flex MB-varianten og YAZ Stop & Go-regimet (se tabellerne nedenfor).

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

Tabel 1: Antal cyklusser (den komplette analysegruppe) – USA-undersøgelse (A48294)

Behandling	Antal deltagere	Gennemsnit	SD	Min.	Q1	Median	Q3	Maks.
YAZ Flex MB	1 317	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+	207	10,1	4,4	1	6,0	13,0	13,0	15

Kilde: Tabel 129 fra CSR A48294 – tabel 8-19 – side 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	
Not : The l a s t c	Cycle length (days)	n	4258	2214	368	799
	Mean	73	78.2	121.5	70.4	
	SD	40	39.8	27.9	38.7	

Tabel 2: Cykluslængde – USA-undersøgelse (A48294) og EU-undersøgelse (A40196) – den komplette analysegruppe

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ Extended A40196	YAZ stop & Go A48294
Cykluslængde (dage)	n	4 258	2 214	368	799
	Gennemsnit	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Der er kun små forskelle mellem YAZ Flex MB og YAZ Stop & Go i det gennemsnitlige antal cyklusser (4,2 mod 4,6 pauser/år) og cykluslængden (73-78,2 mod 70,4 dage med uafbrudt tabletindtagelse pr. behandlingscyklus). Disse forventes ikke at ville føre til relevant forskel i antikonceptiv virkning. Sædvanligvis har årsagen til pausen (optræden af blødning eller kvindens eget valg) ingen betydning for den antikonceptive virkning, så længe de generelle regler for indtag overholdes, dvs. regelmæssig uafbrudt dagligt tabletindtag i mindst 24 dage og tabletfrie intervaller på højst 4 dage mellem cyklusser med tabletindtag. Med væsentligt færre 4-dages tabletfrie intervaller og længere perioder med aktiv behandling i begge varianter vil virkningen desuden højst sandsynligt være mindst lige så god som påvist for YAZ 24+4. I den konventionelle YAZ 24+4-arm er der 10,1 tabletfrie 4-dages intervaller i løbet af et år, da de tabletfrie intervaller er obligatoriske (dvs. 24 dages tabletindtag efterfulgt af en 4-dages pause (YAZ 24+4)). Dette skal sammenholdes med 4,2 og 4,6 pauser for henholdsvis YAZ Flex MB og YAZ Stop & Go, jf. tabel 1. På ovennævnte grundlag konkluderedes det, at den antikonceptive virkning er tilstrækkeligt godtgjort med YAZ Flex MB-varianten af regimet (Pearl-indeks 0,63, 95 % øvre sikkerhedsgrænse 1,24), som anses for repræsentativ for det ansøgte doseringsregime for Yvidually hvad angår antikonceptiv virkning.

- Interimanalyse af den europæiske undersøgelse 14701

Virkningen af YAZ Stop & Go-regimet blev yderligere dokumenteret ved en interimanalyse af den supplerende igangværende europæiske, randomiserede, åbne multicenterundersøgelse 14701, hvor dispenserens anvendelse med det ansøgte doseringsregime for Yvidually. Eksponeringen var her kun 357 kvindeår (wy), men det beregnede PI var 0 med en øvre 95 % sikkerhedsgrænse på 1,0 og opfylder således kravene til nøjagtighed i CHMP's "Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women" (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). De endelige resultater vil først være tilgængelige i 2013, men denne PI-værdi anses for konklusiv hvad nøjagtighed angår.

Sammenfattende er Yvidually udviklet til kvinder, som ved at forlænge indtagscyklus i indtil 120 dage ønsker at udsætte den månedlige bortfaldsblødning, der optræder med det markedsførte kombinerede

orale antikonceptivum YAZ 24+4. Som konklusion er den antikonceptive virkning af Yvidually tilfredsstillende godtgjort for det ansøgte doseringsregime for Yvidually, hvor kvinden selv kan vælge at tage et 4-dages tablet frit interval eller ikke under den fleksible fase.

Dokumentationen bygger primært på de tilfredsstillende værdier af Pearl-indekset, der blev opnået i EU-/Canada-undersøgelsen, som omfattede en europæisk population og tillod et 4-dages tablet frit interval i tilfælde af 3 på hinanden følgende dage med blødning og/eller pletblødning (Flex MB-regime). Grunden til pausen (optræden af blødning eller kvindens eget valg) har ingen indflydelse på den antikonceptive virkning, så længe de generelle regler for indtag er overholdt, dvs. regelmæssigt uafbrudt dagligt tabletindtag i mindst 24 dage og tabletfrie intervaller på højst 4 dage mellem cyklusserne med tabletindtag. Der var ingen væsentlige forskelle i cyklusantal eller gennemsnitlig cykluslængde, når der blev givet mulighed for et 4-dages tablet frit interval uafhængigt af blødning og/eller pletblødning (Stop & Go-regime). Med betydeligt færre tabletfrie intervaller og længere perioder med aktiv behandling i begge varianter vil virkningen desuden være mindst lige så god som dokumenteret for det godkendte YAZ 24+4. På ovenstående grundlag bestemte CHMP, at resultaterne for YAZ Flex MB-regimet kan ekstrapoleres til et regime, hvor kvinderne gives mulighed for at planlægge deres bortfaldsblødning uafhængigt af blødning og/eller pletblødning. Den antikonceptive virkning af Yvidually blev yderligere dokumenteret ved interimanalyse af en igangværende undersøgelse med Yvidually, hvor det beregnede PI var 0 med en øvre 95 % sikkerhedsgrænse på 1,0, hvilket anses for konklusivt hvad angår nøjagtigheden af Pearl-indekset.

Blødningsmønsteret for doseringsregimet

I YAZ Flex MB-regimet svarede antallet af dage med intracyklisk blødning (5 dage/år) til det konventionelle YAZ 24+4-doseringsregime (6 dage/år), hvorimod der var flere i YAZ Stop & Go (14,8 dage/år).

På den anden side aftog antallet af bortfaldsblødninger fra 12 gange årligt (YAZ 24+4) til 4,6 og 4,5 gange årligt (YAZ Stop & Go og YAZ Flex MB).

Gennemsnitsvarigheden af bortfaldsblødning var længere i regimerne med forlænget cyklus, og gennemsnitsvarigheden af de intracykliske blødningsepisoder var længere end med YAZ 24+4 (7-8 dage mod 5 dage).

Desuden aftog det årlige antal blødningsdage fra 66 (YAZ 24+4) til 41-47 dage (YAZ Stop & Go og YAZ Flex MB).

Udsættelse af en bortfaldsblødning medfører højere risiko for intracyklisk blødning hos de fleste kvinder. Dette er velkendt og beskrives i produktresuméerne for alle kombinerede orale antikonceptionsmidler. Jo længere udsættelse, desto højere risiko, hvilket klart ses af fixed extended-armen, hvor der ikke blev tilladt nogen pause – bortfaldsblødning blev ikke tilladt (33 dage med intracyklisk blødning pr. år).

Den konstaterede lille stigning i antal dage med intracyklisk blødning eller andre blødningsproblemer resulterede imidlertid ikke i et øget antal seponeringer: 8/888 (0,8 %) i EU-/CAN-undersøgelsen og 12/1 406 (0,9 %) i USA-undersøgelsen. De foreliggende data tyder derfor ikke på, at de iagttagne blødningsmønstre havde negativ indvirkning på tolerabiliteten hos kvinder, der valgte et fleksibelt doseringsregime for at udskyde bortfaldsblødning.

Sammenfattende viser oplysningerne, at produktet i forhold til YAZ 24+4 giver færre bortfaldsepisoder og samlet færre blødningsdage på 1 år, hvilket er hensigten. Udsættelse af en bortfaldsblødning giver højere risiko for intracyklisk blødning hos de fleste kvinder, således som det allerede kendes fra de nuværende kombinerede orale antikonceptionsmidler. De foreliggende oplysninger tyder dog ikke på, at de konstaterede blødningsmønstre for Yvidually havde negativ indvirkning på tolerabiliteten hos kvinderne.

I den supplerende europæiske undersøgelse 14701 undersøgtes blødningsmønsteret ved det ansøgte regime, herunder anvendelse af tabletdispenseren. Der blev imidlertid kun forelagt rå data om blødningsmønstre, og der foreligger ingen analyser heraf.

Tabletdispenser

Dispenseren er en integreret del af Yvidually og skal sikre, at tabletterne tages i henhold til det ansøgte dosisregime. Den blev ikke anvendt i hovedundersøgelserne. Dispenseren er kun afprøvet for ydeevne i overensstemmelse med direktiv 93/42 om medicinske anordninger. Dette anses for acceptabelt, da en medicinsk anordning til administration af et lægemiddel er underlagt direktiv 93/42, medmindre andet er fastsat i direktiv 2001/83 for det pågældende lægemiddel.

Ansøgeren har desuden forelagt interimresultater at den supplerende undersøgelse 14701 med Yvidually og tabletdispenseren. I denne undersøgelse sammenlignedes to versioner af dispenseren – med og uden akustisk alarm. På nuværende tidspunkt foreligger der kun meget begrænsede data fra interimanalyserne. Størstedelen af kvinderne bedømmer dispenseren til at være let at bruge og har ikke vanskeligt ved at forstå den kortfattede vejledning, brugsanvisningen eller symboloversigten. Der er ingen tegn på, at kompliance er ringere end i de første kliniske undersøgelser, hvor der blev brugt papir og blyant til at sikre overholdelse af dosisregimet. CHMP anmodede ansøgeren om at forelægge de endelige resultater af undersøgelse 14701, når de foreligger, for at bekræfte, at anvendelsen af dispenseren har positiv indflydelse på compliance for Yvidually.

Sammenfattende anses brugbarheden af dispenseren for at være acceptabel og bekræftet af interimdata fra den supplerende undersøgelse med dispenser.

Samlet konklusion

Yvidually er udviklet til kvinder, der ved at forlænge indtagscyklus i indtil 120 dage ønsker at udsætte den månedlige bortfaldsblødning, som optræder med det markedsførte kombinerede orale antikonceptionsmiddel YAZ 24+4.

Som konklusion er den antikonceptive virkning af Yvidually tilfredsstillende godtgjort for det ansøgte doseringsregime for Yvidually, hvor kvinden selv kan vælge at tage et 4-dages tabletfrit interval eller ej under den fleksible fase. Dokumentation bygger primært på det opnåede Pearl-indeks i EU-/Canada-undersøgelsen, der tillod et 4-dages tabletfrit interval i tilfælde af 3 på hinanden følgende dage med blødning og/eller pletblødning (Flex MB-regime). Grunden til pausen (optræden af blødning eller kvindens eget valg) har ingen indflydelse på den antikonceptive virkning, så længe de generelle regler for indtag er overholdt, dvs. regelmæssigt uafbrudt dagligt tabletindtag i mindst 24 dage og tabletfrie intervaller på højst 4 dage mellem cyklusserne med tabletindtag. Når deltagerne blev anbefalet et 4-dages tabletfrit interval uafhængigt af blødning og/eller pletblødning (Stop & Go-regime), medførte dette ingen væsentlige forskelle i cyklusantal eller gennemsnitlig cykluslængde. Begge varianter har desuden betydeligt færre tabletfrie intervaller og længere perioder med aktiv behandling, hvorfor virkningen vil være mindst ligeså god som den, der er dokumenteret for det godkendte YAZ 24+4. På ovennævnte grundlag godtog CHMP, at resultaterne for YAZ Flex MB-regimet ekstrapoleres til det ansøgte dosisregime for Yvidually.

Den antikonceptive virkning af Yvidually blev yderligere dokumenteret ved interimanalyse af en igangværende undersøgelse med Yvidually, hvor det beregnede PI var 0 med en øvre 95 % sikkerhedsgrænse på 1,0, hvilket anses for konklusivt hvad angår nøjagtigheden af Pearl-indekset.

Det er tilfredsstillende godtgjort, at der er færre bortfaldsepisoder og lavere samlet antal blødningsdage i løbet af et år end med YAZ 24+4 (konventionelt regime), hvilket er hensigten med produktet. Som forventeligt med et udvidet doseringsregime er der iagttaget forskellige blødningsmønstre, men de

foreliggende oplysninger tyder ikke på, at de konstaterede blødningsmønstre for Yvidually havde negativ indvirkning på tolerabiliteten hos kvinderne.

Interimanalyser af den supplerende undersøgelse 14701 med Yvidually og tabletdispenseren viser, at kvinderne bedømmer dispenserens let at bruge, og at intet tyder på, at den har negativ indflydelse på kompliance. Ansøgeren forelægger de endelige resultater af undersøgelse 14701 for de nationale kompetente myndigheder senest den 28. februar 2013.

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der er indledt af Frankrig i henhold til artikel 29, stk. 4, i Rådets direktiv 2001/83/EF
- udvalget gennemgik alle data, der er forelagt af ansøgeren vedrørende den potentielle alvorlige risiko for den offentlige sundhed, navnlig den antikonceptive virkning af det ansøgte udvidede doseringsregime
- udvalget fandt den overordnede virkning tilfredsstillende godtgjort med de forelagte undersøgelser, navnlig EU-/Canada-undersøgelsen, og udvalget anså benefit/risk-forholdet for Yvidually og tilknyttede navne til den ansøgte indikation og det udvidede doseringsregime for at være positivt

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelse på de anbefalede betingelser vedrørende sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet som angivet i bilag IV. Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er uændrede svarende til de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III for Yvidually og tilknyttede navne (se bilag I).