

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für das befürwortende Gutachten

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Yvidually und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Der vorliegende Antrag betrifft Yvidually und zugehörige Bezeichnungen für die Indikation orale Empfängnisverhütung. Das verlängerte Dosisregime von Yvidually wurde auf der Grundlage des bereits in Verkehr gebrachten, kombinierten oralen Kontrazeptivums Yaz 24+4 für Frauen entwickelt, die die Abbruchblutung durch Verlängerung des Einnahmezyklus bis zu 120 Tage verschieben möchten. Jede Filmtablette Yvidually enthält 3 mg Drospirenon (DRSP) + 20 Mikrogramm Ethinylestradiol (EE). Yvidually soll mit einem innovativen Tablettenspender mit Erinnerungsfunktion vertrieben werden. Die Zusammensetzung von Yvidually ist mit der des zugelassenen kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) Yaz 24+4 identisch.

Dieser Antrag wurde gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG (Vollantrag) eingereicht und gemäß dem dezentralisierten Verfahren beurteilt, mit den Niederlanden als Referenzmitgliedstaat (NL/H/2041/001/DC). Im Rahmen der Befassung der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel wurde das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 an den CHMP geleitet, da kein Übereinkommen erzielt werden konnte.

Kontrazeptive Wirksamkeit des Dosierungsschemas

Dosisempfehlungen

Bei dem beantragten Regime ist ein tablettenfreies Intervall jederzeit zwischen Tag 25 und 120 des Behandlungszyklus erlaubt. Dies bedeutet, dass eine 4-tägige Pause immer nur dann eingelegt werden kann, wenn die Tablette vorher durchgehend über 24 Tage eingenommen wurde. Nach jedem 4-tägigen tablettenfreien Intervall beginnt ein neuer obligatorischer Einnahmezyklus von mindestens 24 Tagen.

Die Dosisempfehlung umfasst zwei Phasen:

1. Obligatorische Phase (Tag 1 bis Tag 24):

Bei Beginn eines neuen Einnahmezyklus von Yvidually müssen die Tabletten durchgehend über mindestens 24 Tage eingenommen werden.

2. Flexible Phase (Tag 25 bis Tag 120)

Von Tag 25 bis Tag 120 können die Tabletten durchgehend bis maximal 120 Tage lang eingenommen werden. Innerhalb dieses Zeitraums kann die Anwenderin selber entscheiden, ob sie eine 4-tägige Pillenpause einlegt. Dies bedeutet, dass 3 Optionen möglich sind:

- Von Tag 25 bis Tag 120 hat die Anwenderin die Möglichkeit, die Tabletten durchgehend bis über maximal 120 Tage einzunehmen. Sie plant keine Abbruchblutung und folglich auch keine Pillenpause.

Oder:

- Von Tag 25 bis Tag 120 darf sie im Fall einer Blutung über 3 aufeinanderfolgende Tage ein 4-tägiges tablettenfreies Intervall einplanen (Einleitung der Abbruchblutung).

Oder:

- Von Tag 25 bis Tag 120 darf die Anwenderin zu jeder beliebigen Zeit und unabhängig von Blutungen eine 4-tägige Pillenpause einlegen (sie plant eine Abbruchblutung).

Allgemeine Regeln zur Dosierung:

- Ein 4-tägiges tablettenfreies Intervall kann immer nur dann eingeleitet werden, wenn die Tabletten vorher durchgehend über 24 Tage eingenommen wurden, d. h. nach Abschluss der obligatorischen Phase.
- Nach jedem 4-tägigen tablettenfreien Intervall beginnt eine neue obligatorische Phase, d. h. die Tabletten müssen mindestens 24 Tage lang eingenommen werden, bevor eine neue Pause festgelegt werden kann.

Klinische Studien

Die beiden Phase-III-Studien (Studie A40196 in Europa und Kanada und Studie A48294 in den USA) wurden zwischen 2005 und 2009 durchgeführt. Beide wurden als zentrale Studien hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung von Yvidually vorgelegt.

Diese Studien bewerteten die kontrazeptive Wirksamkeit, d. h. die Anzahl der ungewollten Schwangerschaften mithilfe des Pearl-Index, PI (berechnet als die Schwangerschaftsrate der Population geteilt durch 100 Anwendungsjahre), und die kumulative Schwangerschaftsrate in den YAZ Flex-MB-Armen [MB = „managed bleeding“ = behandelte Blutung] sowie Blutungsmuster und Zykluskontrollparameter in allen Behandlungsarmen beider Studien.

Zusätzlich wurde eine dritte Studie (A47505) bei Frauen mit mittelschwerer bis schwerer primärer Dysmenorrhö durchgeführt und wird als eine unterstützende klinische Prüfung hinsichtlich Informationen über Blutungsmuster während der Anwendung des verlängerten Dosisregimes vorgelegt.

Die folgenden Dosisregime wurden in zwei zentralen, 3-armigen, klinischen Phase-III-Studien untersucht (die Studie A47505 wurde nicht bewertet, da in dieser Studie YAZ Flex_{MB} der Behandlung von Dysmenorrhö statt kontrazeptiver Wirksamkeit dienen sollte):

- **Regime YAZ Flex Managed Bleeding (YAZ Flex_{MB}) [Regime YAZ Flex Behandelte Blutung]:** Jeder Zyklus besteht aus 120 Tagen beabsichtigter Behandlung, gefolgt von einer 4-tägigen Pillenpause zur Einleitung der Abbruchblutung. Wenn während eines Behandlungszyklus eine Blutung und/oder Schmierblutung über 3 aufeinanderfolgende Tage auftrat, wurde zu einem 4-tägigen tablettenfreien Intervall geraten (d. h. eine „behandelte Blutung“ = MB). Dieser Behandlungsarm war sowohl in der EU/Kanada-Studie als auch der USA-Studie eingeschlossen und wurde als repräsentativ für die kontrazeptive Wirksamkeit von Yvidually betrachtet. Er diente auch einem Vergleich des Blutungsmusters mit den Blutungsmustern von YAZ 24+4 und anderen Dosisregimen.
- **Regime YAZ Stop & Go:** Jeder Zyklus besteht aus 120 Tagen beabsichtigter Behandlung, gefolgt von einer 4-tägigen Pillenpause zur Einleitung der Abbruchblutung. Unabhängig von Blutungen und/oder Schmierblutungen kann die Anwenderin ihre Abbruchblutung (d. h. das 4-tägige tablettenfreie Intervall) jederzeit zwischen Tag 25 und Tag 120 des Behandlungszyklus einplanen. Die Anwenderinnen hatten zudem die Möglichkeit, die Blutungsregeln von YAZ Flex_{MB} einzuhalten. Dieser Arm wurde in der US-Studie zum Vergleich des Blutungsmusters mit Blutungsmustern von YAZ 24+4 und YAZ Flex_{MB} eingeschlossen.
- **Regime YAZ fixed extended [festes verlängertes YAZ-Regime]:** 120 Tage durchgehende Tabletteneinnahme (ohne irgendeine Pause) gefolgt von einer 4-tägigen Pillenpause. Dieser Arm

war in der EU/Kanada-Studie eingeschlossen, um einen Vergleich mit Blutungsmustern der anderen Behandlungsarme durchzuführen.

- **Regime YAZ 24+4 (YAZ):** 24 Tage durchgehende Tabletteneinnahme gefolgt von einer 4-tägigen Pillenpause (in Europa zugelassenes Regime); in beiden Studien eingeschlossen, um Blutungsmuster zu vergleichen.

Außer beim Regime YAZ fixed extended betrug die minimale Behandlungsdauer zwischen den tablettenfreien Intervallen (d. h. minimale Dauer des Zyklus) bei jedem Regime 24 Tage (zur Aufrechterhaltung der kontrazeptiven Wirkung).

Tabelle 1 Überblick über die unterschiedlichen Regime, die in den zentralen Studien untersucht wurden

US-Studie A48294 (3 Arme)	EU/CAN-Studie A40196 (3 Arme)
YAZ Flex MB bei 1400 Frauen, über 1 Jahr (kontrazeptive Wirksamkeit + Blutung)	YAZ flex MB bei 880 Frauen, über 2 Jahre (kontrazeptive Wirksamkeit + Blutung)
YAZ Stop & Go bei 200 Frauen, über 1 Jahr (Blutung)	YAZ fixed extended bei 200 Frauen, über 1 Jahr (Blutung)
YAZ 24+4 bei 200 Frauen, über 1 Jahr (Blutung)	YAZ 24+4 bei 200 Frauen, über 1 Jahr (Blutung)

Kontrazeptive Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit wurde in beiden zentralen Studien im Regimearm YAZ Flex MB untersucht. Der Arm YAZ Stop & Go (nur in der US-Studie), der Arm YAZ fixed extended (in der EU/Kanada-Studie) und der Arm YAZ 24+4 (beide Studien) waren in den zwei Studien eingeschlossen, um verschiedene Blutungsmuster zu vergleichen. Der Pearl-Index (PI), berechnet als die Schwangerschaftsrate in der Studienpopulation geteilt durch 100 Anwendungsjahre, wurde verwendet, um die kontrazeptive Wirksamkeit zu beurteilen.

- Regime YAZ Flex MB

Die kontrazeptive Wirksamkeit wurde für das Regime YAZ Flex MB in der zentralen EU/Kanada-Studie A40196 nachgewiesen, mit einem PI von 0,63 und einem entsprechenden oberen Grenzwert des 95% Konfidenzintervalls (KI) von 1,24 bei Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren und einem PI für Methodenfehler (korrigierter PI_A) von 0,59 (oberer Grenzwert 95% Konfidenzintervall 1,22), wie in der nachfolgenden Tabelle gezeigt. In dieser Studie standen die erzielten Pearl-Indizes in Einklang mit jenen, die in der Originaldatei von YAZ 24+4 erzielt wurden. Da die Differenz zwischen dem Schätzwert und dem oberen Grenzwert des 95 % KI kleiner als 1 ist, kann geschlossen werden, dass diese EU-Kanada-Studie für sich allein hinsichtlich der Anforderungen an die Genauigkeit des Schätzwertes ausreichend groß ist, wie in der Leitlinie des CHMP zur klinischen Untersuchung von kontrazeptiven Steroiden bei Frauen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1) empfohlen, und wird deswegen als zuverlässig betrachtet.

Höhere PI-Werte ergaben sich in der anderen zentralen Studie A48294, die in den USA durchgeführt wurde. Höhere PI-Werte wurden auch für andere KOK in Studien beobachtet, die in den USA durchgeführt wurden, was wahrscheinlich in Zusammenhang mit Problemen bei der Compliance steht.

Deswegen betrachtete der CHMP nur die EU-Kanada-Studie, also die Studie, die Frauen in Europa umfasste (n=880), als relevant für die Bewertung der kontrazeptiven Wirksamkeit von Yvidually.

- Regime YAZ Stop & Go

Der Arm YAZ Stop & Go (nur in der US-Studie), der Arm YAZ fixed extended (in der EU/Kanada-Studie) und der Arm YAZ 24+4 (in beiden Studien) waren in den zwei Studien eingeschlossen, um verschiedene Blutungsmuster zu vergleichen. Sie waren allerdings nicht zur Beurteilung der kontrazeptiven Wirksamkeit ausgelegt. Dennoch wurde während des anfänglichen dezentralisierten Verfahrens eine Berechnung des PI für den Arm Stop & Go, den Arm YAZ fixed extended und den Arm YAZ 24+4 erbeten, siehe nachfolgende Tabelle:

Tabelle 2 Pearl-Index in den Behandlungsarmen YAZ Stop & Go, YAZ fixed extended und YAZ 24+4

	YAZ Stop & Go	YAZ fixed extended	YAZ 24+4	
	US-Studie A48294	EU/Kanada-Studie A40196	EU/Kanada-Studie A40196	US-Studie A48294
Pearl-Index	3,52	0,00	1,07	1,20
95 % KI	1,29 - 7,67	0,00 – 3,47	0,13 – 3,85	0,15 – 4,35

Bei Betrachtung der Ergebnisse des Regimes YAZ Stop & Go stellte man fest, dass der PI höher war (3,52; 95% KI: 1,29 - 7,67) im Vergleich zum Regime YAZ Flex MB in der gleichen Studie (1,67; 95 % KI: oberer Grenzwert 2,67). Allerdings wurde diskutiert und zur Kenntnis genommen, dass der hohe PI im Arm YAZ Stop & Go der US-Studie A48294 auf nur 170 Frauenjahren (FJ) basierte und zu einem breiten 95 % KI führte (3,52; 95 % KI: 1,29 - 7,67). Dieses hohe Ergebnis für den PI ist unzuverlässig und steht nicht in Einklang mit der Leitlinie des CHMP zur klinischen Untersuchung von kontrazeptiven Steroiden bei Frauen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), welche erfordert, dass eine ausreichende Anzahl von Zyklen untersucht werden sollte, um die gewünschte Genauigkeit bei der Schätzung der kontrazeptiven Wirksamkeit zu erzielen. Die Schlüsselstudien sollten wenigstens groß genug sein, um den Gesamt-PI (Zahl der Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre) mit einem zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall zu liefern, sodass die Differenz zwischen der Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls und dem Schätzwert die Zahl 1 nicht überschreitet. Darüber hinaus ist die Zahl der Patientinnen im Arm YAZ Stop & Go im Vergleich zum Regime Flex MB viel niedriger (200 gegenüber 1400 Patientinnen), was jeden Vergleich erschwert. Auch wird, wie bereits erwähnt, die US-Population nicht als repräsentativ für die EU-Population betrachtet.

Zusätzlich wurden, wie vom Antragsteller vorgelegt, nur geringe Unterschiede bei der Anzahl der Zyklen (d. h. 4-tägige Pausen) und der mittleren Zyklusdauer (Zahl der Tage durchgehender Tabletteneinnahme) zwischen den Regimen YAZ Flex MB variant und YAZ Stop & Go beobachtet (siehe nachfolgende Tabellen).

Tabelle 1: Anzahl der Zyklen (Voller Analysensatz) – US-Studie (A48294)

Behandlung	Zahl der Probandinnen	MW	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+	207	10,1	4,4	1	6,0	13,0	13,0	15

Quelle: Tabelle 129 aus CSR A48294 – Tabelle 8-19 – Seite 97

Tabelle 2: Zyklusdauer – US-Studie (A48294) und EU-Studie (A40196) - FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ Extended A40196	YAZ Stop & Go A48294
Zyklusdauer (Tage)	n	4258	2214	368	799
	MW	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Es wird nicht erwartet, dass diese geringen Unterschiede bei der mittleren Anzahl der Zyklen (4,2 gegenüber 4,6 Pausen/Jahr) und der Zyklusdauer (73-78,2 gegenüber 70,4 Tage durchgehender Tabletteneinnahme pro Behandlungszyklus) zwischen YAZ Flex MB und YAZ Stop & Go zu einem relevanten Unterschied bei der kontrazeptiven Wirksamkeit führen werden. Im Allgemeinen wird der Grund für die Pause (Blutungsaufreten oder persönliche Entscheidung der Anwenderin) die kontrazeptive Wirksamkeit nicht beeinflussen, solange die allgemeinen Einnahmeregeln eingehalten werden, das heißt regelmäßige, ununterbrochene, tägliche Tabletteneinnahme wenigstens 24 Tage lang, und tablettenfreie Intervalle von höchstens 4 Tagen zwischen den Einnahmezyklen. Des Weiteren ist es bei beträchtlich selteneren 4-tägigen Pillenpausen und längeren Zeiträumen der aktiven Behandlung bei beiden Regimen höchst wahrscheinlich, dass die Wirksamkeit wenigstens so gut sein wird wie bei YAZ 24+4 nachgewiesen. Im konventionellen Arm YAZ 24+4 beträgt die Anzahl der 4-tägigen tablettenfreien Intervalle innerhalb eines Jahres 10,1, da die tablettenfreien Intervalle obligatorisch sind (d. h. 24 Tage Tabletteneinnahme gefolgt von einer 4-tägigen Pause [YAZ 24+4]) gegenüber 4,2 und 4,6 Pausen für YAZ Flex MB beziehungsweise YAZ Stop & Go, siehe Tabelle 1. Aus diesen Gründen wurde geschlossen, dass die kontrazeptive Wirksamkeit beim Regime YAZ Flex MB variant ausreichend nachgewiesen wurde (Pearl-Index von 0,63, oberer Grenzwert des 95 % KI 1,24), was als repräsentativ für das vorgeschlagene Dosierungsschema von Yvidually hinsichtlich der kontrazeptiven Wirksamkeit betrachtet wird.

- Zwischenanalyse der europäischen Studie 14701

Ein weiterer Beweis für die Wirksamkeit des Regimes YAZ Stop & Go wurde erzielt, als die Ergebnisse einer Zwischenanalyse der zusätzlichen, laufenden, europäischen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie 14701 verfügbar wurden. In dieser Studie wurde der Tablettenspender mit dem vorgeschlagenen Dosierungsschema von Yvidually angewendet. Die Exposition war auf 357 Frauenjahre begrenzt, aber der errechnete PI betrug 0, mit einem oberen Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls von 1,0, und erfüllte so die Anforderungen an die Genauigkeit der Leitlinie des CHMP zur klinischen Untersuchung von kontrazeptiven Steroiden bei Frauen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). Obwohl die Endergebnisse erst im Jahr 2013 zur Verfügung stehen werden, wird dieser PI als beweiskräftig hinsichtlich der Genauigkeit betrachtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Yvidually für Frauen entwickelt wurde die durch eine Verlängerung des Einnahmezyklus auf bis zu 120 Tage die monatliche Abbruchblutung verschieben möchten, die bei Anwendung des in Verkehr befindlichen, kombinierten oralen Kontrazeptivums YAZ

24+4 auftritt. Es wird geschlossen, dass die kontrazeptive Wirksamkeit von Yvidually für das vorgeschlagene Dosierungsschema von Yvidually ausreichend nachgewiesen wurde, welches der Frau erlaubt, selber zu entscheiden, ob sie während der flexiblen Phase eine 4-tägige Pillenpause einlegt.

Der Nachweis basiert hauptsächlich auf den adäquaten Pearl-Indizes, die in der EU/Kanada-Studie erzielt wurden und eine europäische Population einschließen, die eine 4-tägige Pillenpause im Falle von 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit Blutungen und/oder Schmierblutungen erlaubte (Regime Flex MB). Der Grund für die Pause (Blutungsaufreten oder persönliche Entscheidung der Anwenderin) wird die kontrazeptive Wirksamkeit nicht beeinflussen, solange die allgemeinen Einnahmeregeln eingehalten werden, das heißt regelmäßige, ununterbrochene, tägliche Tabletteneinnahme wenigstens 24 Tage lang, und tablettentfreie Intervalle von höchstens 4 Tagen zwischen den Einnahmezyklen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Zahl der Zyklen und der mittleren Zyklusdauer beobachtet, wenn ein 4-tägiger tablettentfreier Intervall unabhängig von Blutung und/oder Schmierblutung erlaubt war (Regime Stop & Go). Des Weiteren, bei beträchtlich selteneren 4-tägigen Pillenpausen und längeren Zeiträumen der aktiven Behandlung bei beiden Regimen, wird die Wirksamkeit wenigstens so gut sein wie für das gegenwärtig zugelassene YAZ 24+4 nachgewiesen. Aus diesen Gründen stimmte der CHMP zu, dass die Ergebnisse des Regimes YAZ Flex MB auf ein Regime extrapoliert werden könnten, das den Anwenderinnen die Möglichkeit gibt, ihre Abbruchblutung unabhängig von Blutung und/oder Schmierblutung zu planen. Weitere unterstützende Beweise für eine adäquate kontrazeptive Wirksamkeit von Yvidually wurden aus der Zwischenanalyse einer laufenden Prüfung mit Yvidually gewonnen, bei der der errechnete PI 0 betrug, mit einem oberen Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls von 1,0, was als beweiskräftig hinsichtlich der Genauigkeit des Pearl-Index betrachtet wird.

Blutungsmuster des Dosierungsschemas

Verglichen mit dem konventionellen YAZ 24+4 Dosierungsschema (6 Tage/Jahr) war die Anzahl der Tage einer Zwischenblutung vergleichbar beim Regime YAZ Flex MB (5 Tage/Jahr), sie lag aber bei YAZ Stop & Go höher (14,8 Tage/Jahr).

Andererseits sank die Zahl der Abbruchblutungen von 12 Mal pro Jahr (YAZ 24+4) auf 4,6 beziehungsweise 4,5 Mal pro Jahr (YAZ Stop & Go beziehungsweise YAZ Flex MB).

Die mittlere Dauer der Abbruchblutung war bei den Regimen mit verlängertem Zyklus höher und die mittlere Dauer der Zwischenblutungsepisoden war im Vergleich zu YAZ 24+4 höher (7-8 Tage gegenüber 5 Tagen).

Weiterhin sank die Gesamtzahl der Blutungstage pro Jahr von 66 (YAZ 24+4) auf 41-47 Tage (YAZ Stop & Go und YAZ Flex MB).

Es ist bekannt und in den Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel aller KOK beschrieben, dass die Verschiebung einer Abbruchblutung bei den meisten Frauen ein höheres Risiko für Zwischenblutungen herbeiführt. Je länger die Verschiebung desto höher das Risiko, was im Arm YAZ fixed extended eindeutig gezeigt wird, in dem keine Pause / keine Abbruchblutung erlaubt war (33 Tage mit Zwischenblutung pro Jahr).

Allerdings wurde nicht gezeigt, dass die festgestellte leichte Zunahme der Tage mit Zwischenblutung oder sonstigen Blutungsproblemen zu einer großen Anzahl von Abbrüchen geführt hat: 8/888 (0,8 %) in der EU/Kanada-Studie und 12/1406 (0,9 %) in der US-Studie. Die verfügbaren Daten deuten daher nicht auf eine negative Auswirkung der festgestellten Blutungsmuster auf die Toleranz der Anwenderinnen hin, die ein flexibles Dosierregime zur Verschiebung der Abbruchblutung gewählt hatten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Daten zeigten, dass im Vergleich zu YAZ 24+4 über einen Zeitraum von 1 Jahr sowohl die Anzahl der Abbruchepisoden abnimmt als auch die Gesamtzahl der Blutungstage, was das Ziel dieses Präparates ist. Die Verschiebung einer Abbruchblutung wird bei den meisten Frauen ein höheres Risiko für Zwischenblutungen herbeiführen, wie dies von gegenwärtig in Verkehr befindlichen KOK bereits bekannt ist. Die verfügbaren Daten deuten daher nicht auf eine negative Auswirkung der festgestellten Blutungsmuster von Yvidually auf die Toleranz der Anwenderinnen hin, die ein flexibles Dosierregime zur Verschiebung der Abbruchblutung gewählt hatten. In der zusätzlichen europäischen Studie 14701 wurde das Blutungsmuster des angewendeten Regimes einschließlich der Anwendung des Tablettenspenders untersucht. Allerdings wurden nur Rohdaten der Blutungsmuster vorgelegt und es stehen in dieser Hinsicht keine Analysen zur Verfügung.

Tablettenspender

Der Spender, der als ein Ergänzungsteil von Yvidually konzipiert wurde, um die Tabletten gemäß dem vorgeschlagenen Dosisregime freizugeben, wurde in den zentralen Studien nicht verwendet. Es wurde nur die in der Richtlinie zu Medizinprodukten 93/42 geforderte Überprüfung der Gebrauchstauglichkeit durchgeführt, was als annehmbar betrachtet wird, zumal ein Medizinprodukt, das für die Verabreichung eines Arzneimittels bestimmt ist, der Richtlinie 93/42/EWG unterliegt, unbeschadet der Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG bezüglich des Arzneimittels.

Der Antragssteller legte zudem Zwischenergebnisse aus der Zusatzstudie 14701 zu Yvidually und dem Tablettenspender vor. In dieser Studie werden zwei Versionen des Spenders – mit oder ohne akustischen Alarm – verglichen. Derzeit stehen nur sehr begrenzte Daten aus der Zwischenanalyse zur Verfügung. Die meisten Frauen bewerten den Spender als leicht anzuwenden und haben keine Schwierigkeiten beim Verstehen von Schnellübersichts-Karte, Bedienungsanleitung und Symbolanleitung. Es gehen keine Anhaltspunkte für eine verringerte Compliance im Vergleich zu den anfänglichen klinischen Studien hervor, in denen zur Einhaltung des Dosisregimes Bleistift und Papier herangezogen wurden. Der CHMP bat den Antragssteller, die Endergebnisse der Studie 14701 vorzulegen, wenn diese zur Verfügung stehen, um zu bestätigen, dass die Anwendung des Spenders die Compliance von Yvidually positiv beeinflusst.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gebrauchstauglichkeit des Spenders als annehmbar betrachtet wird und durch die vorläufigen Daten aus der zusätzlichen Studie zu dem Spender bestätigt wird.

Gesamtschlussfolgerung

Yvidually wurde für Frauen entwickelt, die durch eine Verlängerung des Einnahmezyklus auf bis zu 120 Tage die monatliche Abbruchblutung verschieben möchten, die bei Anwendung des in Verkehr befindlichen, kombinierten oralen Kontrazeptivums YAZ 24+4 auftritt.

Es wird geschlossen, dass die kontrazeptive Wirksamkeit von Yvidually für das vorgeschlagene Dosierungsschema von Yvidually ausreichend nachgewiesen wurde, welches der Frau erlaubt, selber zu entscheiden, ob sie während der flexiblen Phase eine 4-tägige Pillenpause einlegt. Der Nachweis basiert hauptsächlich auf den Pearl-Indizes, die in einer EU/Kanada-Studie erzielt wurden, die eine 4-tägige Pillenpause im Falle von 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit Blutungen und/oder Schmierblutungen erlaubte (Regime Flex MB). Der Grund für die Pause (Blutungsauftreten oder persönliche Entscheidung der Anwenderin) wird die kontrazeptive Wirksamkeit nicht beeinflussen, solange die allgemeinen Einnahmeregeln eingehalten werden, das heißt regelmäßige, ununterbrochene, tägliche Tabletteneinnahme wenigstens 24 Tage lang, und tabletteneinnahme freie Intervalle von höchstens 4 Tagen zwischen den Einnahmezyklen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei

der Zahl der Zyklen und der mittleren Zyklusdauer beobachtet, wenn ein 4-tägiger tablettenfreier Intervall unabhängig von Blutung und/oder Schmierblutung empfohlen wurde (Regime Stop & Go). Des Weiteren, bei beträchtlich selteneren 4-tägigen Pillenpausen und längeren Zeiträumen der aktiven Behandlung bei beiden Regimen, wird die Wirksamkeit wenigstens so gut sein wie für das gegenwärtig zugelassene YAZ 24+4 nachgewiesen. Aus diesen Gründen stimmte der CHMP zu, dass die Ergebnisse des Regimes YAZ Flex MB auf das vorgeschlagene Dosierungsschema von Yvidually extrapoliert werden könnten.

Weitere unterstützende Beweise für eine adäquate kontrazeptive Wirksamkeit von Yvidually wurden aus der Zwischenanalyse einer laufenden Prüfung mit Yvidually gewonnen, bei der der errechnete PI 0 betrug, mit einem oberen Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls von 1,0, was als beweiskräftig hinsichtlich der Genauigkeit des Pearl-Index betrachtet wird.

Die Daten zeigten adäquat, dass im Vergleich zu YAZ 24+4 (konventionelles Regime) über einen Zeitraum von 1 Jahr sowohl die Anzahl der Abbruchepisoden abnimmt als auch die Gesamtanzahl der Blutungstage, was das Ziel dieses Präparates ist. Wie bei einem verlängerten Dosierschema erwartet, wurden verschiedene Blutungsmuster beobachtet, aber die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass die festgestellten Blutungsmuster von Yvidually eine negative Auswirkung auf die Toleranz der Anwenderinnen hatten.

Die Zwischenanalyse der zusätzlichen Studie 14701 mit Yvidually und dem Tablettenspender zeigt, dass die Frauen den Spender als leicht anzuwenden bewerten und dass es keine Anhaltspunkte für eine nachteilig beeinflusste Compliance gibt. Der Antragssteller muss den zuständigen nationalen Behörden die Endergebnisse der Studie 14701 bis zum 28. Februar 2013 vorlegen.

Begründung für das befürwortende Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Bekanntmachung des Verfahrens, das von Frankreich gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG des Rates eingeleitet wurde.
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten, die vom Antragssteller vorgelegt wurden, um dem potenziellen ernstesten Risiko für die öffentliche Gesundheit, insbesondere der kontrazeptiven Wirksamkeit des vorgeschlagenen verlängerten Dosierungsschemas, Rechnung zu tragen.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Wirksamkeit insgesamt ausreichend durch die vorgelegten Studien nachgewiesen wurde, insbesondere durch die EU/Kanada-Studie. Der Ausschuss war der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Yvidually und zugehörige Bezeichnungen in der beantragten Indikation und bei dem verlängerten Dosierungsschema als positiv zu betrachten ist –

empfohl der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorbehaltlich der in Anhang IV dargelegten empfohlenen Auflagen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage bleiben wie in der im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbarten endgültigen Version, die in Anhang III für Yvidually und zugehörige Bezeichnungen enthalten ist (siehe Anhang I).