

## **Παράρτημα ΙΙ**

***Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης που  
παρασιιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων***

## Επιστημονικά πορίσματα

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Yvidually και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)**

Η παρούσα αίτηση αφορά το Yvidually και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του για την ένδειξη της αντισύλληψης που χορηγείται από το στόμα. Το παρατεταμένο δοσολογικό σχήμα του Yvidually αναπτύχθηκε με βάση το ήδη διαθέσιμο στην αγορά συνδυασμένο αντισυλληπτικό Yaz 24+4 που χορηγείται από το στόμα για γυναίκες οι οποίες επιθυμούν μείωση της συχνότητας αιμορραγίας εκ διακοπής μέσω αύξησης της διάρκειας του κύκλου αγωγής έως τις 120 ημέρες. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Yvidually περιέχει 3 mg δροσπιρενόνης (DRSP) και 20 μικρογραμμάρια αιθινυλοιστραδιόλης (EE). Το Yvidually πρόκειται να διατεθεί στην αγορά εντός καινοτόμου διανομέα δισκίων με σύστημα υπενθύμισης. Η σύνθεση του Yvidually είναι πανομοιότυπη με τη σύνθεση του εγκεκριμένου συνδυασμένου αντισυλληπτικού Yaz 24+4 που χορηγείται από το στόμα (COC).

Η συγκεκριμένη αίτηση υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK – πλήρης αίτηση– και αξιολογήθηκε στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας, με κράτος μέλος αναφοράς τις Κάτω Χώρες (NL/H/2041/001/DC). Επειδή κατά την αξιολόγηση της αίτησης η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) δεν κατέληξε σε συμφωνία, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CHMP) σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4.

#### Αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του δοσολογικού σχήματος

##### Συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία

Στο πλαίσιο του αιτούμενου δοσολογικού σχήματος επιτρέπεται η διακοπή της λήψης των δισκίων ανά πάσα στιγμή μεταξύ της 25ης ημέρας και της 120ής ημέρας του κύκλου αγωγής, όπερ σημαίνει ότι η λήψη του δισκίου μπορεί να διακοπεί για 4 ημέρες μόνο εφόσον το δισκίο έχει ληφθεί συνεχόμενα για 24 ημέρες. Μετά από κάθε 4ήμερη διακοπή της λήψης του δισκίου, ξεκινά νέος υποχρεωτικός κύκλος αγωγής διάρκειας τουλάχιστον 24 ημερών.

Συνιστάται η δόση να χορηγείται σε δύο στάδια:

##### 1. Υποχρεωτικό στάδιο (1η ημέρα –24η ημέρα):

Κατά την έναρξη του κύκλου αγωγής με Yvidually, τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται συνεχόμενα για τουλάχιστον 24 ημέρες.

##### 2. Ευέλικοτο στάδιο (25η ημέρα έως 120ή ημέρα)

Κατά τις ημέρες 25 έως 120, τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται συνεχόμενα έως και την 120ή ημέρα κατά μέγιστο. Στη διάρκεια της εν λόγω περιόδου, η γυναίκα μπορεί να διακόψει η ίδια τη λήψη των δισκίων για 4 ημέρες. Σε αυτή την περίπτωση υπάρχουν 3 δυνατότητες:

- Κατά τις ημέρες 25 έως 120, η γυναίκα μπορεί να αποφασίσει να λαμβάνει συνεχόμενα τα δισκία έως και την 120ή ημέρα κατά μέγιστο. Δεν προγραμματίζεται αιμορραγία εκ διακοπής και, κατά συνέπεια, δεν χρειάζεται διακοπή της αγωγής.

ή

- Κατά τις ημέρες 25-120, και σε περίπτωση 3 διαδοχικών ημερών αιμορραγίας, δύναται να προγραμματίσει 4ήμερη διακοπή της λήψης του δισκίου (πρόκληση αιμορραγίας εκ διακοπής).

ή

- Κατά τις ημέρες 25-120, η γυναίκα μπορεί να διακόψει τη λήψη των δισκίων για 4 ημέρες (κατ' αυτόν τον τρόπο προγραμματίζεται αιμορραγία εκ διακοπής) οποτεδήποτε της είναι χρήσιμο και ανεξαρτήτως της αιμορραγίας.

#### *Γενικοί δοσολογικοί κανόνες:*

- Η 4ήμερη διακοπή της αγωγής μπορεί να ξεκινήσει μόνο εφόσον η γυναίκα έχει λάβει την αγωγή συνεχόμενα επί 24 ημέρες, δηλαδή μετά την ολοκλήρωση του υποχρεωτικού σταδίου.
- Μετά από την 4ήμερη διακοπή της λήψης του δισκίου, ξεκινά νέο υποχρεωτικό στάδιο, δηλαδή τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται επί τουλάχιστον 24 ημέρες προκειμένου να υπάρχει η δυνατότητα προγραμματισμού νέας διακοπής.

#### Κλινικές μελέτες

Οι 2 μελέτες σταδίου III διενεργήθηκαν μεταξύ 2005 και 2009 (μελέτη A40196 στην Ευρώπη και τον Καναδά και μελέτη A48294 στις ΗΠΑ). Αμφότερες προσκομίστηκαν ως βασικές μελέτες σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Yvidually.

Στο πλαίσιο των συγκεκριμένων μελετών αξιολογήθηκε η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα, δηλαδή ο αριθμός των ακούσιων κυήσεων, ο δείκτης Pearl (υπολογιζόμενος ως συχνότητα κυήσεων στον πληθυσμό ανά 100 έτη χρήσης του σχήματος) και η αθροιστική συχνότητα κύησης στα σκέλη YAZ Flex MB, καθώς και ο τρόπος εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων και οι παράμετροι ελέγχου του κύκλου σε όλα τα σκέλη αγωγής αμφοτέρων των μελετών.

Επιπλέον, διενεργήθηκε τρίτη μελέτη (A47505) σε γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή πρωτοπαθή δυσμηνόρροια, ως υποστηρικτική κλινική δοκιμή για την παροχή πληροφοριών σχετικά με τον τρόπο εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων κατά τη χρήση του παρατεταμένου δοσολογικού σχήματος.

Στις δύο βασικές κλινικές μελέτες σταδίου III 3 σκελών αξιολογήθηκαν τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα (η μελέτη A47505 δεν αξιολογήθηκε καθότι στη συγκεκριμένη μελέτη το YAZ Flex<sub>MB</sub> προοριζόταν για τη θεραπεία της δυσμηνόρροιας αντί της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας):

- **Δοσολογικό σχήμα YAZ Flex Managed Bleeding (YAZ Flex<sub>MB</sub>)** = κάθε κύκλος περιλαμβάνει 120 ημέρες αγωγής ακολουθούμενες από 4ήμερη διακοπή της αγωγής προκειμένου να προκληθεί αιμορραγία εκ διακοπής. Εάν κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αγωγής παρατηρηθεί αιμορραγία ή/και κηλίδες επί 3 συνεχόμενες ημέρες, συνιστάται διακοπή της αγωγής επί 4 ημέρες [«managed bleeding (MB)» = ελεγχόμενη αιμορραγία]. Το συγκεκριμένο σκέλος της αγωγής περιλήφθηκε τόσο στη μελέτη ΕΕ/Καναδά όσο και στη μελέτη στις ΗΠΑ και θεωρήθηκε αντιπροσωπευτικό της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας του Yvidually, χρησίμευσε μάλιστα και ως μέσο σύγκρισης του τρόπου εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων με τον αντίστοιχο τρόπο εκδήλωσης αιμορραγικών επεισοδίων του YAZ 24+4 και άλλων δοσολογικών σχημάτων.
- **Δοσολογικό σχήμα YAZ Stop & Go** = κάθε κύκλος περιλαμβάνει 120 ημέρες αγωγής ακολουθούμενες από 4ήμερη διακοπή της αγωγής προκειμένου να προκληθεί αιμορραγία εκ διακοπής. Ανεξαρτήτως της αιμορραγίας ή/και των κηλίδων, οι γυναίκες μπορούν να προγραμματίσουν την αιμορραγία εκ διακοπής (δηλαδή την 4ήμερη διακοπή της αγωγής) ανά πάσα στιγμή μεταξύ της 25ης και της 120ής ημέρας του κύκλου αγωγής. Ωστόσο, οι γυναίκες είχαν επίσης την επιλογή να ακολουθήσουν τις οδηγίες πρόκλησης αιμορραγίας σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα YAZ Flex<sub>MB</sub>. Το συγκεκριμένο σκέλος περιλήφθηκε στη μελέτη των ΗΠΑ για σύγκριση του τρόπου εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων με αυτούς των αιμορραγικών επεισοδίων των δοσολογικών σχημάτων YAZ 24+4 και YAZ Flex<sub>MB</sub>.
- **Δοσολογικό σχήμα YAZ fixed extended** = 120 ημέρες συνεχόμενης λήψης του δισκίου (άνευ διακοπής) ακολουθούμενες από 4ήμερη διακοπή της αγωγής. Το εν λόγω σκέλος περιλήφθηκε στη

μελέτη ΕΕ/Καναδά για σύγκριση με τους τρόπους εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων των άλλων σκελών της αγωγής.

- **Δοσολογικό σχήμα YAZ 24+4 (YAZ)** = 24 ημέρες συνεχόμενης λήψης του δισκίου ακολουθούμενες από 4ήμερη διακοπή της αγωγής (δοσολογικό σχήμα εγκεκριμένο στην Ευρώπη). Το εν λόγω δοσολογικό σχήμα περιλήφθηκε και στις δύο μελέτες για σύγκριση των τρόπων εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων.

Εκτός του δοσολογικού σχήματος YAZ fixed extended, σε κάθε δοσολογικό σχήμα η ελάχιστη διάρκεια της αγωγής μεταξύ των διαστημάτων διακοπής της αγωγής (δηλ. η ελάχιστη διάρκεια του κύκλου) ήταν 24 ημέρες (για να διατηρηθεί η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα).

**Πίνακας 1. Επισκόπηση των δοσολογικών σχημάτων που μελετήθηκαν στις βασικές δοκιμές**

| Μελέτη ΗΠΑ A48294 (3 σκέλη)                                                                         | Μελέτη ΕΕ/ΚΑΝΑΔΑΣ A40196 (3 σκέλη)                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| YAZ Flex MB σε <b>1.400</b> γυναίκες επί 1 έτος<br>(αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα + αιμορραγία) | YAZ flex MB σε <b>880</b> γυναίκες επί 2 έτη (αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα + αιμορραγία) |
| YAZ Stop & Go σε <b>200</b> γυναίκες επί 1 έτος (αιμορραγία)                                        | YAZ fixed extended σε <b>200</b> γυναίκες επί 1 έτος (αιμορραγία)                             |
| YAZ 24+4 σε <b>200</b> γυναίκες επί 1 έτος (αιμορραγία)                                             | YAZ 24+4 σε <b>200</b> γυναίκες επί 1 έτος (αιμορραγία)                                       |

### Αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα

Η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα διερευνήθηκε στο σκέλος δοσολογικού σχήματος YAZ Flex MB και στις δύο βασικές μελέτες. Τα σκέλη YAZ Stop & Go (μόνο στη μελέτη στις ΗΠΑ), YAZ fixed extended (στη μελέτη ΕΕ/Καναδάς) και YAZ 24+4 (σε αμφότερες τις μελέτες) περιλήφθηκαν στις δύο μελέτες για σύγκριση των διαφορετικών τρόπων εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων. Για την αξιολόγηση της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Pearl (PI), υπολογιζόμενος ως η συχνότητα κυήσεων στον πληθυσμό της μελέτης ανά 100 έτη χρήσης του σχήματος.

- Δοσολογικό σχήμα AZ Flex MB

Η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα καταδείχθηκε για το δοσολογικό σχήμα Yaz Flex MB στη βασική μελέτη A40196 που διενεργήθηκε σε ΕΕ/Καναδά. Όπως φαίνεται στον πίνακα παρακάτω, σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 18 και 35 ετών προέκυψε δείκτης Pearl 0,63, με αντίστοιχο άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95% ίσο με 1,24 και δείκτης Pearl για αστοχία της μεθόδου (προσαρμοσμένος  $PI_A$ ) ίσος με 0,59 (με άνω όριο διαστήματος εμπιστοσύνης 95% ίσο με 1,22). Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι τιμές των δεικτών Pearl που προέκυψαν ήταν αντίστοιχες των τιμών των δεικτών που περιλαμβάνονταν στο αρχικό αρχείο του YAZ 24+4. Δεδομένου ότι η διαφορά μεταξύ της σημειακής εκτίμησης και του άνω ορίου του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% δεν υπερβαίνει τη μονάδα, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η εν λόγω μελέτη ΕΕ/Καναδά είναι καθαυτή επαρκώς μεγάλη ώστε να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις ορθότητας της σημειακής εκτίμησης που ορίζονται στην κατευθυντήρια γραμμή της CHMP σχετικά με την κλινική έρευνα για τα στεροειδή αντισυλληπτικά σε γυναίκες [ΕΜΕΑ/CPMP/EWP/519/98 (αναθ. 1)] και, ως εκ τούτου, θεωρείται αξιόπιστη.

Στην άλλη βασική μελέτη A48294 που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ προέκυψαν υψηλότερες τιμές δεικτών Pearl. Υψηλότερες τιμές δεικτών Pearl έχουν επίσης παρατηρηθεί και για άλλα συνδυασμένα

αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα (COC) σε μελέτες που έχουν διενεργηθεί στις ΗΠΑ, γεγονός που οφείλεται πιθανώς σε προβλήματα συμμόρφωσης.

Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι μόνο η μελέτη σε ΕΕ/Καναδά [πρόκειται για τη μελέτη που περιλάμβανε γυναίκες στην Ευρώπη (n=880)] μπορεί να θεωρηθεί βασική για την αξιολόγηση της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας του Yvidually.

- Δοσολογικό σχήμα YAZ Stop & Go

Το σκέλος YAZ Stop & Go (μόνο στη μελέτη στις ΗΠΑ), το σκέλος YAZ fixed extended (στη μελέτη ΕΕ/Καναδάς) και το σκέλος YAZ 24+4 (σε αμφότερες τις μελέτες) περιλήφθηκαν στις δύο μελέτες για τη σύγκριση των διαφορετικών τρόπων εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων, αλλά δεν περιλάμβαναν επαρκή αριθμό συμμετεχόντων ώστε να αξιολογηθεί η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα. Παρά ταύτα, στο πλαίσιο της αρχικής αποκεντρωμένης διαδικασίας (DCP) ζητήθηκε ο υπολογισμός του δείκτη Pearl για τα σκέλη των δοσολογικών σχημάτων Stop & Go, YAZ fixed extended και YAZ 24+4, βλ. πίνακα κατωτέρω:

**Πίνακας 2 Δείκτης Pearl στα σκέλη της αγωγής YAZ Stop & Go, YAZ fixed extended και YAZ 24+4**

|                      | <b>YAZ Stop and Go</b> | <b>YAZ fixed Extended</b> | <b>YAZ 24+4</b>          |                   |
|----------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|
|                      | Μελέτη ΗΠΑ A48294      | Μελέτη ΕΕ/Καναδάς A40196  | Μελέτη ΕΕ/Καναδάς A40196 | Μελέτη ΗΠΑ A48294 |
| <b>Δείκτης Pearl</b> | <b>3,52</b>            | 0,00                      | 1,07                     | 1,20              |
| <b>ΔΕ 95%</b>        | 1,29 – 7,67            | 0,00 – 3,47               | 0,13 – 3,85              | 0,15 – 4,35       |

Από την εξέταση των αποτελεσμάτων του δοσολογικού σχήματος YAZ Stop and Go διαπιστώθηκε ότι ο δείκτης Pearl ήταν υψηλότερος [3,52, ΔΕ 95%, 1,29 – 7,67 σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα YAZ Flex MB στην ίδια μελέτη (1,67 ΔΕ 95%, άνω όριο 2,67)]. Παρ' όλα αυτά συζητήθηκε και επισημάνθηκε ότι ο υψηλός δείκτης Pearl στο σκέλος YAZ Stop & Go της μελέτης A48294 στις ΗΠΑ βασίστηκε μόνο σε 170 γυναίκες-έτη (WY) χρήσης, με αποτέλεσμα να προκύπτει ένα ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης 95%, της τάξεως του 3,52 (ΔΕ 95%: 1,29 – 7,67). Το συγκεκριμένο υψηλό αποτέλεσμα Pearl είναι αναξιόπιστο και δεν ικανοποιεί την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP σχετικά με την κλινική έρευνα για τα στεροειδή αντισυλληπτικά σε γυναίκες [EMEA/CPMP/EWP/519/98, (αναθ. 1)], βάσει της οποίας απαιτείται η μελέτη επαρκώς μεγάλου αριθμού κύκλων αγωγής για την επίτευξη της επιθυμητής ορθότητας εκτίμησης της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας. Οι βασικές μελέτες πρέπει να είναι τουλάχιστον επαρκώς μεγάλες ώστε να υπολογίζεται ο συνολικός δείκτης Pearl (αριθμός κυήσεων ανά 100 γυναίκες-έτη) με αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95% ώστε η διαφορά μεταξύ του άνω ορίου του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% και της σημειακής εκτίμησης να μην υπερβαίνει τη μονάδα. Επιπλέον, ο αριθμός των ασθενών στο συγκεκριμένο σκέλος YAZ Stop & Go είναι πολύ χαμηλότερος σε σύγκριση με αυτόν του δοσολογικού σχήματος Flex MB regimen (200 έναντι 1.400 ασθενών), γεγονός που εμποδίζει οποιαδήποτε σύγκριση. Επίσης, όπως προαναφέρθηκε, ο πληθυσμός των ΗΠΑ δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικός του πληθυσμού της ΕΕ.

Επιπλέον, σύμφωνα με τα στοιχεία που προσκόμισε ο αιτών, μεταξύ του δοσολογικού σχήματος YAZ Flex MB και του δοσολογικού σχήματος YAZ Stop & Go δεν παρατηρήθηκαν παρά ελάχιστες διαφορές

στον αριθμό των κύκλων (4ήμερα διαστήματα διακοπής) και στη μέση διάρκεια του κύκλου (αριθμός συνεχόμενης λήψης των δισκίων) (βλ. πίνακες κατωτέρω).

**Πίνακας 1: Αριθμός κύκλων (Πλήρης ανάλυση) – Μελέτη ΗΠΑ (A48294)**

| Αγωγή       | Αριθ.<br>συμμετεχόντων | Μέσος<br>όρος | Τυπική<br>απόκλιση | Ελάχ. | Q1  | Μέσος<br>όρος | Q3   | Μέγ. |
|-------------|------------------------|---------------|--------------------|-------|-----|---------------|------|------|
| 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   |

Πηγή: Πίνακας 129 της μελέτης A48294 – Πίνακας 8-19 – Σελίδα 97

**Πίνακας 2: Διάρκεια κύκλου – Μελέτη ΗΠΑ (A48294) και μελέτη ΕΕ (A40196) - FAS**

|                                |                    | YAZ Flex MB<br>A48294 | YAZ Flex MB<br>A40196 | YAZ Extended<br>A40196 | YAZ stop & Go<br>A48294 |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| Διάρκεια<br>κύκλου<br>(ημέρες) | n                  | 4.258                 | 2.214                 | 368                    | 799                     |
|                                | Μέσος όρος         | 73                    | 78,2                  | 121,5                  | 70,4                    |
|                                | Τυπική<br>απόκλιση | 40                    | 39,8                  | 27,9                   | 38,7                    |

Δεν αναμένεται οι εν λόγω ελάχιστες διαφορές στον μέσο αριθμό κύκλων (4,2 έναντι 4,6 διακοπές/έτος) και τη διάρκεια του κύκλου (73-78,2 έναντι 70,4 ημέρες συνεχόμενης λήψης δισκίων ανά κύκλο αγωγής) μεταξύ των YAZ Flex MB και YAZ Stop & Go να έχει ως αποτέλεσμα αντίστοιχες διαφορές στην αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα. Γενικά, ο λόγος διακοπής της θεραπείας (εμφάνιση αιμορραγίας ή εκούσια επιλογή της γυναίκας) δεν επηρεάζει την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι γενικές οδηγίες της αγωγής, δηλαδή η συνεχόμενη καθημερινή λήψη του δισκίου επί τουλάχιστον 24 ημέρες και η διακοπή της αγωγής για 4 ημέρες κατά το μέγιστο μεταξύ των κύκλων αγωγής. Επιπλέον, με αρκετά λιγότερα διαστήματα 4ήμερης διακοπής λήψης του δισκίου και μεγαλύτερες περιόδους δραστηκής θεραπείας σε αμφότερα τα σκέλη του δοσολογικού σχήματος, είναι πολύ πιθανό η αποτελεσματικότητα να είναι τουλάχιστον ίδια με αυτή που έχει διαπιστωθεί στο σκέλος YAZ 24+4. Στο συμβατικό σκέλος YAZ 24+4, ο αριθμός των 4ήμερων διαστημάτων διακοπής της αγωγής εντός ενός έτους είναι 10,1 καθότι τα διαστήματα διακοπής της αγωγής είναι υποχρεωτικά [δηλαδή 24 ημέρες λήψης του δισκίου ακολουθούμενες από 4ήμερο διάστημα διακοπής της αγωγής (YAZ 24+4)], έναντι διαστημάτων διακοπής της αγωγής 4,2 και 4,6 για τα σκέλη YAZ Flex MB και YAZ Stop & Go αντίστοιχα, βλ. πίνακα 1. Βάσει των ανωτέρω, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί επαρκώς για το σκέλος του δοσολογικού σχήματος YAZ Flex MB (δείκτης Pearl 0,63, άνω όριο με ΔΕ 95% ίσο με 1,24) το οποίο θεωρείται αντιπροσωπευτικό του προτεινόμενου δοσολογικού σχήματος του Ynidually ως προς την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα.

- Ενδιάμεση ανάλυση της ευρωπαϊκής μελέτης 14701

Περαιτέρω αποδείξεις της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος YAZ Stop & Go προέκυψαν από τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης της πρόσθετης εν εξελίξει τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ευρωπαϊκής μελέτης 14701, το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα του Yvidually και χρήση διανομέα. Αν και το σχήμα αφορούσε μόνο 357 γυναίκες-έτη, η τιμή του δείκτη Pearl ήταν 0, με άνω όριο του ΔΕ 95% της τάξης του 1,0, το οποίο ικανοποιεί τις απαιτήσεις ορθότητας της κατευθυντήριας γραμμής της CHMP σχετικά με την κλινική έρευνα για τα στεροειδή αντισυλληπτικά σε γυναίκες [ΕΜΕΑ/CPMP/EWP/519/98, (αναθ. 1)]. Αν και τα τελικά αποτελέσματα θα καταστούν διαθέσιμα το 2013, η ορθότητα του συγκεκριμένου δείκτη Pearl θεωρείται επαρκής.

Εν περιλήψει, το Yvidually αναπτύχθηκε για τις γυναίκες που επιθυμούν τη μείωση της μηνιαίας συχνότητας αιμορραγίας εκ διακοπής -η οποία επιτυγχάνεται με το ήδη διαθέσιμο στην αγορά χορηγούμενο από το στόμα συνδυασμένο αντισυλληπτικό YAZ 24+4- μέσω αύξησης της διάρκειας του κύκλου αγωγής έως τις 120 ημέρες. Εξήχθη το συμπέρασμα ότι η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του Yvidually έχει καταδειχθεί επαρκώς στο προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα του Yvidually που επιτρέπει στις γυναίκες να διακόπτουν αυτοβούλως επί 4 ημέρες την αγωγή κατά το ευέλικτο στάδιο.

Οι αποδείξεις βασίζονται κυρίως στην επάρκεια των δεικτών Pearl που προέκυψαν στο πλαίσιο της μελέτης ΕΕ/Καναδά στην οποία μετείχε ευρωπαϊκός πληθυσμός γυναικών και η οποία επέτρεπε την 4ήμερη διακοπή της αγωγής σε περίπτωση 3 διαδοχικών ημερών αιμορραγίας ή/και κηλίδων (δοσολογικό σχήμα Flex MB). Ο λόγος διακοπής της αγωγής (εμφάνιση αιμορραγίας ή εκούσια επιλογή της γυναίκας) δεν επηρεάζει την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι γενικές οδηγίες της αγωγής, δηλαδή η συνεχόμενη καθημερινή λήψη του δισκίου επί τουλάχιστον 24 ημέρες και η διακοπή της αγωγής για 4 ημέρες κατά το μέγιστο μεταξύ των κύκλων αγωγής. Όταν παρασχέθηκε η δυνατότητα 4ήμερης διακοπής της αγωγής, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των κύκλων και στη μέση διάρκεια του κύκλου, ανεξαρτήτως της εμφάνισης αιμορραγίας ή/και κηλίδων (δοσολογικό σχήμα Stop & Go). Επιπλέον, με αρκετά λιγότερα διαστήματα διακοπής της αγωγής και μεγαλύτερες περιόδους δραστικής θεραπείας σε αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα, η αποτελεσματικότητα είναι τουλάχιστον ίδια με αυτήν που έχει διαπιστωθεί για το επί του παρόντος εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα YAZ 24+4. Βάσει των ανωτέρω, η CHMP συμφώνησε ότι τα αποτελέσματα του δοσολογικού σχήματος YAZ Flex MB μπορούν να παρεκταθούν σε δοσολογικό σχήμα βάσει του οποίου επιτρέπεται στις γυναίκες να προγραμματίζουν την αιμορραγία εκ διακοπής ανεξαρτήτως της εμφάνισης αιμορραγίας ή/και κηλίδων. Πρόσθετες υποστηρικτικές αποδείξεις επαρκούς αποτελεσματικότητας του Yvidually προέκυψαν από την ενδιάμεση ανάλυση της εν εξελίξει δοκιμής με το Yvidually, στο πλαίσιο της οποίας η υπολογισθείσα τιμή Pearl 0, με άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% ίσο με 1,0, θεωρείται επαρκούς ορθότητας.

### **Τρόπος εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων στο πλαίσιο του δοσολογικού σχήματος**

Σε σύγκριση με το συμβατικό δοσολογικό σχήμα YAZ 24+4 (6 ημέρες/έτος), ο αριθμός των ημερών μεσοκυκλικής αιμόρροιας ήταν συγκρίσιμος με αυτόν του δοσολογικού σχήματος YAZ Flex MB (5 ημέρες/έτος), αλλά συχνότερος στο δοσολογικό σχήμα YAZ Stop & Go (14,8 ημέρες/έτος).

Από την άλλη μεριά, ο αριθμός των επεισοδίων αιμορραγίας εκ διακοπής μειώθηκε από 12 φορές/έτος (YAZ 24+4) σε 4,6 και 4,5 φορές/έτος (YAZ Stop & Go και YAZ Flex MB).

Η μέση διάρκεια της αιμορραγίας εκ διακοπής ήταν μεγαλύτερη στα δοσολογικά σχήματα με παρατεταμένο κύκλο αγωγής, η δε μέση διάρκεια των μεσοκυκλικών αιμορραγικών επεισοδίων ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα YAZ 24+4 (7-8 ημέρες έναντι 5 ημερών).

Επιπλέον, ο συνολικός αριθμός των ημερών αιμορραγίας ετησίως μειώθηκε από 66 (YAZ 24+4) σε 41-47 ημέρες (YAZ Stop & Go και YAZ Flex MB).

Είναι γνωστό και περιγράφεται στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος όλων των συνδυασμένων αντισυλληπτικών που χορηγούνται από το στόμα ότι η μείωση της αιμορραγίας εκ διακοπής συνεπάγεται στις περισσότερες γυναίκες υψηλότερο κίνδυνο μεσοκυκλικής αιμόρροιας. Όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση τόσο υψηλότερος ο κίνδυνος, γεγονός που καταδεικνύεται με σαφήνεια στο σταθερό παρατεταμένο δοσολογικό σχήμα στο πλαίσιο του οποίου δεν παρασχέθηκε η δυνατότητα καμίας διακοπής της αγωγής και καμίας αιμορραγίας εκ διακοπής (33 ημέρες μεσοκυκλικής αιμόρροιας/έτος).

Ωστόσο, από την παρατηρηθείσα ελαφρά αύξηση των ημερών μεσοκυκλικής αιμόρροιας ή άλλων αιμορραγικών διαταραχών δεν προκύπτει αύξηση των περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας: 8/888 (0,8%) στη μελέτη ΕΕ/Καναδά και 12/1406 (0,9%) στη μελέτη στις ΗΠΑ. Ως εκ τούτου, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ότι τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν επηρέασαν αρνητικά την ανεκτικότητα των γυναικών που επέλεξαν ευέλικτο δοσολογικό σχήμα για τη μείωση της συχνότητας των επεισοδίων αιμορραγίας εκ διακοπής.

Εν περιλήψει, τα δεδομένα κατέδειξαν ότι σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα YAZ 24+4 ο αριθμός των αιμορραγικών επεισοδίων εκ διακοπής μειώνεται όπως και ο συνολικός αριθμός των ημερών αιμορραγίας σε περίοδο 1 έτους, κάτι το οποίο αποτελεί και τον σκοπό του παρόντος προϊόντος. Η μείωση της αιμορραγίας εκ διακοπής ενέχει υψηλότερο κίνδυνο πρόκλησης μεσοκυκλικής αιμορραγίας στις περισσότερες γυναίκες, όπως είναι ήδη γνωστό από τα ήδη εγκεκριμένα συνδυασμένα αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ότι οι τρόποι εκδήλωσης αιμορραγικών επεισοδίων που παρατηρήθηκαν με το Yividually είχαν αρνητικές επιπτώσεις στην ανεκτικότητα των γυναικών.

Στη συμπληρωματική ευρωπαϊκή μελέτη 14701 διερευνήθηκε ο τρόπος εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων που παρατηρούνται στο πλαίσιο του δοσολογικού σχήματος που εφαρμόστηκε ώστε να συμπεριληφθεί ο διανομέας δισκίων. Όμως, υποβλήθηκαν μόνο ανεπεξέργαστα δεδομένα σχετικά με τους τρόπους εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων και δεν υπάρχουν διαθέσιμες αναλύσεις.

### **Διανομέας δισκίων**

Ο διανομέας που έχει σχεδιασθεί ως αναπόσπαστο μέρος του Yividually για τη χορήγηση των δισκίων σύμφωνα με το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα δεν χρησιμοποιήθηκε στις βασικές μελέτες. Διενεργήθηκαν μόνο δοκιμές χρησιμότητας όπως προβλέπεται στην οδηγία 93/42 για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, οι οποίες κρίθηκαν αποδεκτές δεδομένου ότι τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για τη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος διέπονται από την οδηγία 93/42, με την επιφύλαξη των διατάξεων της οδηγίας 2001/83 όσον αφορά το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο αιτών υπέβαλε επίσης τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της συμπληρωματικής μελέτης 14701 που διενεργήθηκε για το Yividually μαζί με τον διανομέα των δισκίων. Στην εν λόγω μελέτη, συγκρίνονται δύο εκδόσεις του διανομέα, με ή χωρίς ηχητική προειδοποίηση. Επί του παρόντος η ενδιάμεση ανάλυση παρέχει πολύ περιορισμένα δεδομένα. Στην πλειονότητά τους, οι γυναίκες θεωρούν τον διανομέα εύχρηστο εργαλείο και δεν αντιμετωπίζουν δυσκολίες όσον αφορά την κατανόηση της κάρτας με τις συνοπτικές πληροφορίες, του εγχειριδίου χρήστη και του οδηγού συμβόλων. Δεν προέκυψαν ενδείξεις μειωμένης συμμόρφωσης σε σύγκριση με τις αρχικές κλινικές δοκιμές στις οποίες, για την τήρηση του δοσολογικού σχήματος, χρησιμοποιήθηκε χαρτί και μολύβι. Η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης 14701, όταν αυτά καταστούν διαθέσιμα, προκειμένου να καταδείξει ότι η χρήση του διανομέα επηρεάζει θετικά τη συμμόρφωση προς την αγωγή με Yividually.

Συνοπτικά, η χρησιμότητα του διανομέα θεωρείται αποδεκτή και επιβεβαιώνεται από τα ενδιάμεσα δεδομένα της συμπληρωματικής μελέτης για τον διανομέα των δισκίων.

## **Γενικό πόρισμα**

Το Yvidually αναπτύχθηκε για τις γυναίκες που επιθυμούν τη μείωση της μηνιαίας συχνότητας αιμορραγίας εκ διακοπής -η οποία επιτυγχάνεται με το χορηγούμενο από το στόμα συνδυασμένο αντισυλληπτικό YAZ 24+4 που ήδη κυκλοφορεί στην αγορά- μέσω αύξησης της διάρκειας του κύκλου αγωγής έως τις 120 ημέρες.

Εξήχθη το συμπέρασμα ότι η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του Yvidually έχει καταδειχθεί επαρκώς για το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα του Yvidually το οποίο επιτρέπει στις γυναίκες να διακόπτουν αυτοβούλως επί 4 ημέρες την αγωγή κατά το ευέλικτο στάδιο. Οι αποδείξεις βασίζονται κυρίως στους δείκτες Pearl που προέκυψαν στο πλαίσιο της μελέτης EE/Καναδά, η οποία επέτρεπε την 4ήμερη διακοπή της αγωγής σε περίπτωση 3 διαδοχικών ημερών αιμορραγίας ή/και κηλίδων (δοσολογικό σχήμα Flex MB). Ο λόγος διακοπής της αγωγής (εμφάνιση αιμορραγίας ή εκούσια επιλογή της γυναίκας) δεν επηρεάζει την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι γενικές οδηγίες της αγωγής, δηλαδή η συνεχόμενη καθημερινή λήψη του δισκίου επί τουλάχιστον 24 ημέρες και η διακοπή της αγωγής για 4 ημέρες κατά το μέγιστο μεταξύ των κύκλων αγωγής. Η σύσταση περί της 4ήμερης διακοπής της αγωγής δεν επέφερε σημαντικές διαφορές στον αριθμό των κύκλων και στη μέση διάρκεια του κύκλου, ανεξαρτήτως της εμφάνισης αιμορραγίας ή/και κηλίδων (δοσολογικό σχήμα Stop & Go). Επιπλέον, με αρκετά λιγότερα διαστήματα διακοπής της αγωγής και μεγαλύτερες περιόδους δραστικής θεραπείας σε αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα, η αποτελεσματικότητα είναι τουλάχιστον ίδια με αυτήν που έχει διαπιστωθεί για το επί του παρόντος εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα YAZ 24+4. Βάσει των ανωτέρω, η CHMP συμφώνησε ότι τα αποτελέσματα του δοσολογικού σχήματος YAZ Flex MB μπορούν να παρεκταθούν στο προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα του Yvidually.

Πρόσθετες υποστηρικτικές αποδείξεις περί επαρκούς αποτελεσματικότητας του Yvidually προέκυψαν από την ενδιάμεση ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας εν εξελίξει δοκιμής με το Yvidually, στο πλαίσιο της οποίας η υπολογισθείσα τιμή Pearl 0, με άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% ίσο με 1,0, θεωρείται επαρκούς ορθότητας.

Τα δεδομένα κατέδειξαν επαρκώς ότι σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα YAZ 24+4 (συμβατικό δοσολογικό σχήμα), ο αριθμός των αιμορραγικών επεισοδίων εκ διακοπής μειώνεται όπως και ο συνολικός αριθμός των ημερών αιμορραγίας σε περίοδο 1 έτους, κάτι το οποίο αποτελεί και τον σκοπό του παρόντος προϊόντος. Όπως ήταν αναμενόμενο από τη χρήση παρατεταμένου δοσολογικού σχήματος, παρατηρήθηκαν διαφορετικοί τρόποι εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ότι οι σημειωθέντες τρόποι εκδήλωσης των αιμορραγικών επεισοδίων του Yvidually είχαν αρνητικές επιπτώσεις στην ανεκτικότητα των γυναικών.

Η ενδιάμεση ανάλυση της συμπληρωματικής μελέτης 14701 με το Yvidually και τον διανομέα δισκίων υποδεικνύει ότι οι γυναίκες θεωρούν τον διανομέα εύχρηστο εργαλείο και ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις αρνητικών επιπτώσεων στη συμμόρφωση. Ο αιτών πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης 14701 στις αρμόδιες εθνικές αρχές έως τις 28 Φεβρουαρίου 2013.

## **Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης**

Εκτιμώντας ότι:

- η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση της διαδικασίας παραπομπής που κινήθηκε από τη Γαλλία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK του Συμβουλίου
- η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα για τη αντιμετώπιση του δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία, ειδικότερα όσον αφορά την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του προτεινόμενου παρατεταμένου δοσολογικού σχήματος

- η επιτροπή έκρινε ότι η συνολική αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί επαρκώς από τα υποβληθέντα δεδομένα και, ειδικότερα, από τη μελέτη ΕΕ/Καναδά η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Υνidually και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του στο πλαίσιο της αιτούμενης ένδειξης και του παρατεταμένου δοσολογικού σχήματος είναι θετικά.

η CHMP εισηγείται τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τους συνιστώμενους όρους σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως αναφέρονται στο παράρτημα IV. Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν ως έχουν στις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της συντονιστικής ομάδας όπως αναφέρονται στο παράρτημα III για το Υνidually και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I).