

II lisa

***Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja positiivse
arvamuse alused***

Teaduslikud järeldused

Yvidually ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Käesolev taotlus puudutab ravimit Yvidually ja sarnaseid nimetusi suukaudse kontratseptsiooni näidustusel. Turustatava kombineeritud suukaudse rasestumisvastase ravimi Yaz 24+4 alusel on välja töötatud Yvidually pikendatud manustamisrežiim naistele, kes soovivad menstruatsioonitaolist veritsust (ärajäämaveritsust) tabletivõtmise tsükli pikendamisega kuni 120. päevani edasi lükata. Iga Yvidually õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg drospirenooni (DRSP) ja 20 µg etinüülöstradioli (EE). Yviduallyt kavatakse turustada koos uuendusliku tabletiannustiga, millel on meeldetuletusfunktsioon. Yvidually koostis on identne müügiloa saanud kombineeritud suukaudse rasestumisvastase ravimiga Yaz 24+4.

Täistaotlus esitati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõike 3 alusel ja seda hinnati detsentraliseeritud menetluse käigus, mille viiteliikmesriik oli Madalmaad (NL/H/2041/001/DC). Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmas ei jõutud kokkuleppele, tehti artikli 29 lõike 4 kohane esildis inimravimite komiteele.

Manustamisrežiimi rasestumisvastane toime

Manustamissoovitused

Taotletava manustamisrežiimi kohaselt tohib tabletivõtmise katkestada mis tahes ajal tabletikuuri 25. päevast 120. päevani, st 4-päevast pausi tohib alustada ainult siis, kui tablette on võetud järjest 24 päeva. Pärast iga 4-päevast tabletivaba perioodi algab jälle tabletivõtmise periood, mis peab kestma vähemalt 24 päeva.

Soovitatud manustamisviis koosneb kahest etapist.

1. Kohustuslik tabletivõtmine (1.–24. päev):

Yvidually võtmise alustamisel tuleb tablette võtta järjest vähemalt 24 päeva.

2. Paindlik tabletivõtmine (25.–120. päev).

Ajavahemikus 25. päevast kuni 120. päevani võib tablette võtta järjest kuni 120. päevani. Selle ajavahemiku vältel võib naine otsustada, kas teha 4-päevane tabletivaba periood või mitte. Võimalikud on kolm varianti:

- 25. päevast kuni 120. päevani võib naine otsustada võtta tablette järjest kuni 120. päevani, lükates edasi ärajäämaveritsuse ja seega mitte katkestades tabletivõtmist;

või

- 25. päevast kuni 120. päevani võib naine katkestada tabletivõtmise 4 päevaks (ärajäämaveritsuse tekitamine), kui veritsust esineb 3 päeva järjest;

või

- 25. päevast kuni 120. päevani võib naine katkestada tabletivõtmise 4 päevaks (ärajäämaveritsuse kavandamine) ükskõik millal, nagu talle sobib, sõltumata veritsuse esinemisest.

Üldised manustamisjuhised

- Tabletivõtmise tohib 4 päevaks katkestada üksnes siis, kui enne on tablette võetud järjest 24 päeva, st katkestada tohib alles pärast kohustusliku etapi lõppu.
- Pärast 4-päevast tabletivaba perioodi algab uus kohustuslik tabletivõtmine, st tablette tuleb võtta vähemalt 24 päeva järjest, enne kui võib kavandada uue tabletivaba perioodi.

Kliinilised uuringud

Aastatel 2005–2009 toimus kaks III faasi uuringut (Euroopa Liidu ja Kanada uuring A40196 ning Ameerika Ühendriikide uuring A48294). Mõlemad uuringud esitati kui Yvidually efektiivsuse ja ohutuse hindamise põhiuuringud.

Nendes uuringutes hinnati rasestumisvastast efektiivsust (st soovimatute raseduste arv, Pearl indeks (raseduste arv populatsioonis jagatud 100-aastase ekspositsioonijaga) ja kumulatiivne raseduste arv) Yazi paindliku kontrollitud veritsuse raviskeemi harudes, samuti veritsussagedust ja tsükli juhitavuse parameetreid mõlema uuringu kõigis harudes.

Nende kõrval viidi läbi veel kolmas uuring (A47505) naistel, kellel oli mõõduka raskusega kuni raske primaarne düsmenorröa. Uuring esitati toetava kliinilise uuringuna veritsussageduse kohta pikendatud manustamisrežiimi kasutamisel.

Kahes kolmeharulises III faasi kliinilises põhiuuringus (uuringut A47505 ei hinnatud, sest selles uuringus kasutati Yazi paindlikku kontrollitud veritsuse raviskeemi düsmenorröa ravis, mitte ei uuritud selle rasestumisvastast efektiivsust) käsitleti järgmisi manustamisrežiime.

- **Yazi paindlik kontrollitud veritsuse režiim (Yaz Flex_{MB}):** iga tsükkel koosnes 120-päevasest kavakohasest tabletikuurist, millele järgnes 4-päevane tabletivaba periood, et kutsuda esile ärajäämaveritsus. Kui tabletikuuri ajal esines 3 päeva järjest veritsust ja/või määrimist, soovitati 4-päevast tabletivaba perioodi (st kontrollitud veritsust). Antud raviharu kasutati nii Euroopas ja Kanadas kui ka Ameerika Ühendriikides läbiviidud uuringus. Seda võib pidada Yvidually rasestumisvastase efektiivsuse näitajaks ning see võimaldab võrrelda antud režiimi korral esinevat veritsust Yaz 24+4 ja teiste manustamisrežiimide korral esineva veritsusega.
- **Yazi vahepausiga režiim:** iga tsükkel koosnes 120-päevasest kavakohasest tabletikuurist, millele järgnes 4-päevane tabletivaba periood, et kutsuda esile ärajäämaveritsus. Eelnevast veritsusest ja/või määrimisest olenemata võisid naised kavandada ärajäämaveritsuse (st 4-päevase tabletivaba perioodi) mis tahes ajal tsükli 25. ja 120. päeva vahel. Naistel oli ka võimalus järgida Yazi paindliku kontrollitud veritsuse režiimi. Seda raviharu kasutati Ameerika Ühendriikide uuringus, et võrrelda antud manustamisrežiimi korral esinevat veritsust Yaz 24+4 ja Yaz Flex_{MB} manustamisrežiimide korral esineva veritsusega.
- **Yazi pikendatud režiim:** 120 päeva pidevat (vaheaegadeta) tabletivõtmist ja selle järel 4-päevane tabletivaba periood. Seda raviharu kasutati Euroopa Liidu ja Kanada uuringus, et võrrelda veritsussagedust teiste raviharudega.
- **Yazi 24+4 režiim (Yaz):** 24 päeva pidevat tabletivõtmist ja selle järel 4-päevane tabletivaba periood (sellel režiimil on Euroopas müügiluba). Seda raviharu kasutati mõlemas uuringus veritsussageduse võrdlemiseks.

Iga režiimi korral oli lühim vajalik tabletivõtmise periood (välja arvatud Yazi pikendatud režiim) tabletivabade perioodide vahel (st minimaalne tsükli pikkus) 24 päeva (et säilitada rasestumisvastast toimet).

Tabel 1. Ülevaade põhiuuringute manustamisrežiimidest

Ameerika Ühendriikide uuring A48294 (3 haru)	Euroopa Liidu ja Kanada uuring A40196 (3 haru)
Yazi paindlik kontrollitud veritsuse režiim, 1400 naist , 1 aasta (rasestumisvastane efektiivsus + veritsus)	Yazi paindlik kontrollitud veritsuse režiim, 880 naist , 2 aastat (rasestumisvastane efektiivsus + veritsus)
Yazi vahepausiga režiim, 200 naist , 1 aasta (veritsus)	Yazi pikendatud režiim, 200 naist , 1 aasta (veritsus)
Yazi 24+4 režiim, 200 naist , 1 aasta (veritsus)	Yazi 24+4 režiim, 200 naist , 1 aasta (veritsus)

Rasestumisvastane efektiivsus

Rasestumisvastast efektiivsust uuriti Yaz Flex MB režiimi harus mõlemas põhiuuringus. Yazi vahepausiga haru (ainult Ameerika Ühendriikide uuringus), Yazi pikendatud režiimi haru (ainult Euroopa Liidu ja Kanada uuringus) ja Yaz 24+4 haru (mõlemas uuringus) kasutati mõlemas uuringus veritsussageduse võrdlemiseks. Rasestumisvastase efektiivsuse hindamiseks kasutati Pearli indeksit (PI): raseduste arv uuringupopulatsioonis jagatud 100-aastase ekspositsioonijaga.

- Yaz Flex MB režiim

Nagu nähtub allolevast tabelist, siis tõendas YAZ Flex MB režiimi rasestumisvastast efektiivsust Euroopa Liidu ja Kanada uuring A40196, milles Pearli indeksi väärtus oli 18–35-aastastel naistel 0,63 (95% usaldusvahemiku ülempiir: 1,24) ning rasestumisvastase meetodi ebaõnnestumise Pearli indeksi väärtus (PI_A , kohandatud) oli 0,59 (95% usaldusvahemiku ülempiir: 1,22). Nimetatud uuringus täheldatud Pearli indeksid on sarnased YAZ 24+4 originaaldokumentatsioonis esitatud indeksitega. Et erinevus punkthinnangu ja 95% usaldusvahemiku ülempiiri vahel on väiksem kui 1, siis võib järeldada, et juba ainuüksi Euroopa Liidu ja Kanada uuring on piisavalt suur, et vastata punkthinnangu täpsuse nõuetele, mida soovib inimravimite komitee naistele ettenähtud steroidsete rasestumisvastaste ravimite kliinilise uurimise juhend (EMA/CPMP/EWP/519/98, Rev 1), ning mida võib seetõttu pidada usaldusväärseks.

Ameerika Ühendriikides läbiviidud põhiuuringus A48294 täheldati kõrgemaid Pearli indeksi väärtusi. Kõrgemaid Pearli indeksi väärtusi täheldati ka teistes Ameerika Ühendriikides suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega tehtud uuringutes, mis tõenäoliselt on seotud probleemidega ravijuhiste järgimisel.

Seetõttu arvestas inimravimite komitee Yvidually rasestumisvastase efektiivsuse hindamisel põhiuuringuna üksnes Euroopa Liidu ja Kanada uuringut, milles osalesid Euroopa naised (n=880).

- Yazi vahepausiga režiim

Yazi vahepausiga haru (ainult Ameerika Ühendriikide uuringus), Yazi pikendatud režiimi haru (ainult Euroopa Liidu/Kanada uuringus) ja Yaz 24+4 haru (mõlemas uuringus) kasutati mõlemas uuringus veritsussageduse võrdlemiseks, aga neil ei olnud piisavat statistilist jõudu, et hinnata rasestumisvastast efektiivsust. Sellele vaatamata nõuti esialgses detsentraliseeritud menetluses Pearli indeksi arvutamist ka Yazi vahepausiga harus, Yazi pikendatud režiimi harus ja Yaz 24+4 harus, nagu on esitatud allolevas tabelis.

Tabel 2. Pearl'i indeksid Yaz'i vahepausiga harus, Yaz'i pikendatud režiimi harus ja Yaz 24+4 harus

	Yaz'i vahepausiga režiimi haru	Yaz'i pikendatud režiimi haru	Yaz 24+4 haru	
	Ameerika Ühendriikide uuring A48294	Euroopa Liidu ja Kanada uuring A40196	Euroopa Liidu ja Kanada uuring A40196	Ameerika Ühendriikide uuring A48294
Pearli indeks	3,52	0,00	1,07	1,20
95 % usaldusvahemik	1,29–7,67	0,00–3,47	0,13–3,85	0,15–4,35

Kui vaadata Yaz'i vahepausiga režiimi tulemusi, siis võib märkida, et Pearl'i indeksi väärtus oli kõrgem (3,52; 95% usaldusvahemik: 1,29–7,67) kui samas uuringus kasutatud Yaz Flex MB režiimi korral (1,67; 95% usaldusvahemiku ülempiir: 2,67). Siiski märgiti, et kõrge Pearl'i indeksi väärtus Yaz'i vahepausiga režiimi kasutamisel Ameerika Ühendriikide uuringus A48294 põhineb üksnes 170 naiseaasta kasutamisel, mistõttu 95% usaldusvahemik oli väga lai (95% usaldusvahemik: 1,29–7,67). See Pearl'i indeksi tulemus ei ole usaldusväärne ega vasta inimravimite komitee naistele ettenähtud steroidsete rasestumisvastaste ravimite kliinilise uurimise juhendile (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), mis nõuab, et rasestumisvastase toime punkthinnangu nõutava täpsuse saavutamiseks tuleb uurida küllaldast arvu tsükleid. Võtmeuuringud peavad olema piisavalt laialdased, et anda üldine Pearl'i indeksi väärtus (raseduste arv 100 naiseaasta kohta) koos kahepoolsete 95% usaldusvahemikega, mille korral erinevus 95% usaldusvahemiku ülempiiri ja punkthinnangu vahel ei ületa 1. Lisaks sellele oli patsientide arv käesolevas Yaz'i vahepausiga harus palju väiksem kui Flex MB režiimi harus (200 vs. 1400 patsienti), mis raskendab võrdlust. Samuti, nagu juba eespool märgitud, ei saa Ameerika Ühendriikide populatsiooni pidada representatiivseks Euroopa Liidu populatsiooni suhtes.

Taotleja esitatud andmete kohaselt täheldati tsüklite arvu (st 4-päevaste tabletivabade perioodide) ja tsüklite keskmise kestuse (tablettide pideva võtmise päevade arv tsükli kohta) osas Yaz Flex MB režiimi ning Yaz'i vahepausiga režiimi vahel üksnes väikseid erinevusi (vt allolevad tabelid).

Tabel 1. Tsüklite arv (täisanalüüsi populatsioon) – Ameerika Ühendriikide uuring (A48294)

Ravirežiim	Uuritavate arv	Keskmine	SD	Min	Q1	Mediaan	Q3	Max
Yaz Flex MB	1317	4,2	2,2	1	3,0	4,0	5,0	13
Yaz vahepausiga	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

Allikas: Kliinilise uuringu A48294 aruande tabel 129, tabelid 8–19, lk 97

Tabel 2. Tsükli pikkus – Ameerika Ühendriikide uuring (A48294) ja Euroopa Liidu uuring (A40196) – täisanalüüsi populatsioon

		Yaz Flex MB režiim A48294	Yaz Flex MB režiim A40196	Yazi pikendatud režiim A40196	Yazi vahepausiga režiim A48294
Tsükli pikkus (päevades)	arv	4258	2214	368	799
	keskmine	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Ei ole põhjust arvata, et need väikesed erinevused tsüklite keskmises arvus (4,2 vs. 4,6 tabletivaba perioodi aastas) ja tsükli keskmises pikkuses (73–78,2 vs. 70,4 järjestikust tabletivõtmise päeva tsükli kohta) Yaz Flex MB režiimi ning Yazi vahepausiga režiimi vahel võiks põhjustada rasestumisvastase efektiivsuse olulist erinevust. Üldiselt ei mõjuta tabletivaba perioodi põhjus (verejooksu teke või naise enda valik) rasestumisvastast efektiivsust, kui järgitakse üldiseid manustamisjuhiseid, st kui tablette võetakse ilma vahedeta iga päev vähemalt 24 päeva järjest ja tabletivabade perioodide pikkus tabletivõtmise tsüklite vahel on maksimaalselt 4 päeva. Pealegi, arvestades 4-päevaste tabletivabade perioodide oluliselt väiksemat arvu ja pikemaid aktiivravi perioode mõlema variandi korral, on väga tõenäoline, et nende režiimide efektiivsus on vähemalt sama suur kui müügiloa saanud Yaz 24+4 režiimil. Konventsionaalses Yaz 24+4 harus oli 4-päevaste tabletivabade perioodide keskmine arv ühe aasta vältel 10,1, sest tabletivabad perioodid on kohustuslikud (st 24-päevasele tabletivõtmisele järgneb alati 4-päevane tabletivaba periood (Yaz 24+4 režiim)), võrreldes vastavalt keskmiselt 4,2 ja 4,6 tabletivaba perioodiga Yaz Flex MB ja Yazi vahepausiga režiimide korral (vt tabel 1). Eelöeldut arvesse võttes järeldati, et Yaz Flex MB režiimi rasestumisvastane efektiivsus on piisaval määral tõendatud (Pearli indeks 0,63, 95% usaldusvahemiku ülempiir: 1,24), mida võib Yvidually väljapakutud manustamisrežiimi korral pidada rasestumisvastase efektiivsuse osas representatiivseks.

- Euroopa uuringu 14701 vaheanalüüs

Lisatõendeid Yazi vahepausiga režiimi efektiivsuse kohta saadi Euroopas poolelioleva täiendava mitmekeskuselise, randomiseeritud, avatud uuringu 14701 vaheanalüüsist, milles kasutatakse tabletiannustit koos väljapakutud Yvidually manustamisrežiimiga. Ravimi ekspositsioon piirdus 357 naiseaastaga, aga arvutatud Pearli indeksi väärtus oli 0 ja 95% usaldusvahemiku ülempiir 1,0, mis vastab inimravimite komitee naistele ettenähtud steroidsete rasestumisvastaste ravimite kliinilise uurimise juhendile (EMA/CPMP/EWP/519/98 (Rev 1)). Ehkki uuringu lõpptulemused tehakse kättesaadavaks alles 2013. aastal, võib seda Pearli indeksi väärtust täpsuse osas veenvaks pidada.

Kokkuvõttes võib öelda, et Yvidually on välja töötatud naistele, kes soovivad turustatava suukaudse rasestumisvastase ravimi Yaz 24+4 kasutamisel esinevat igakuist ärajäämaveritsust edasi lükata, pikendades tabletivõtmise tsüklit kuni 120. päevani. Esitatud andmete alusel võib järeldada, et Yvidually väljapakutud manustamisrežiimi rasestumisvastane efektiivsus on piisaval määral tõendatud, mis võimaldab naisel paindliku tabletivõtmise perioodil otsustada, kas teha 4-päevane tabletivaba periood või mitte.

Ravimi efektiivsuse tõendus pärineb eelkõige Euroopa Liidu ja Kanada uuringus täheldatud Pearl indeksitel. Selles uuringus osales Euroopa patsientide populatsioon ja naistel oli lubatud teha 4-päevane tabletivaba periood pärast seda, kui neil oli 3 järjestikusel päeval esinenud veritsus ja/või määrimine (Flex MB režiim). Tabletivaba perioodi põhjus (verejooksu teke või naise enda valik) ei mõjuta rasestumisvastast efektiivsust, kui järgitakse üldiseid manustamisjuhiseid, st kui tablette võetakse ilma vahedeta iga päev vähemalt 24 päeva järjest ja tabletivabade perioodide pikkus tabletivõtmise tsüklite vahel on maksimaalselt 4 päeva. 4-päevase tabletivaba perioodi lubamisel sõltumata veritsusest ja/või määrimisest (Yazi vahepausiga režiim) ei täheldatud tsüklite arvu ja tsüklite keskmises kestuses olulisi erinevusi. Pealegi, arvestades 4-päevaste tabletivabade perioodide oluliselt väiksemat arvu ja pikemaid aktiivravi perioode mõlema variandi korral, on väga tõenäoline, et nende efektiivsus on vähemalt sama suur kui müügiloo saanud Yaz 24+4 režiimil. Üaltpoolt arvesse võttes nõustus inimravimite komitee, et Yaz Flex MB režiimi tulemused võib ekstrapoleerida manustamisrežiimile, mille korral naisel on võimalik sõltumatult veritsusest ja/või määrimisest kavandada ärajäämaveritsuse teke. Lisatõendeid Yvidually rasestumisvastase efektiivsuse kohta saadi Euroopas käimasoleva Yvidually uuringu vaheanalüüsist, milles arvutatud Pearl indeksi väärtus oli 0 ja 95% usaldusvahemiku ülempiir 1,0. Seda võib Pearl indeksi täpsuse osas pidada veenvaks.

Manustamisrežiim ja veritsus

Võrreldes konventsionaalse Yaz 24+4 manustamisrežiimiga (6 päeva aastas) oli tsüklisest veritsuspäevade arv Yaz Flex MB režiimi korral sarnane (5 päeva aastas), aga suurem Yaz vahepausiga režiimi korral (14,8 päeva aastas).

Teiselt poolt vähenes ärajäämaveritsuste arv 12 korralt aastas (Yaz 24+4) vastavalt 4,6 ja 4,5 korralt aastas (Yazi vahepausiga režiim ja Yaz Flex MB režiim).

Ärajäämaveritsuse keskmine kestus oli pikendatud tsükliga manustamisrežiimide korral pikem ja tsüklisest verejooksude keskmine kestus oli võrreldes Yaz 24+4 režiimiga suurem (7–8 päeva vs. 5 päeva).

Veritsuspäevade üldine arv aastas vähenes 66 päevalt (Yaz 24+4 režiim) 41–47 päevale (Yazi vahepausiga režiim ja Yaz Flex MB režiim).

Kõigi suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kohta on teada (seda on kirjeldatud ka nende ravimite omaduste kokkuvõttes), et ärajäämaveritsuse edasilükkamine toob enamiku naiste puhul kaasa suurema tsüklisest veritsuse riski. Mida pikem on edasilükkamine, seda suurem on ka vastav risk, mida näitab selgelt ka tulemus pikendatud harus, milles ei olnud tabletivaba periood lubatud ja ärajäämaveritsusi ei esinenud (33 tsüklisest veritsuse päeva aastas).

Samas ei toonud tsüklisest veritsuse päevade arvu napp suurenemine ega teised veritsusprobleemid kaasa ravi katkestamist: see näitaja oli 8/888 (0,8%) Euroopa Liidu ja Kanada uuringus ning 12/1406 (0,9%) Ameerika Ühendriikide uuringus. Seega ei näita olemasolevad andmed, et eelnimetatud veritsussagedusel oleks negatiivne mõju ravimi talutavusele, kui naine otsustab ärajäämaveritsuse edasilükkamiseks kasutada paindlikku manustamisrežiimi.

Kokkuvõttes näitavad andmed, et võrreldes Yaz 24+4 režiimiga väheneb 1 aasta vältel ärajäämaveritsuste arv ja üldine veritsuspäevade arv, mis ongi selle ravimi eesmärk.

Ärajäämaveritsuse edasilükkamine toob enamikul naistel kaasa tsüklisest veritsuse suurema riski, mis on praegu kasutatavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimite puhul teadaolev tõik, aga olemasolevad andmed ei näita, et eelmainitud Yvidually veritsussagedusel oleks negatiivne mõju ravimi talutavusele.

Käimasolevas Euroopa lisauuringus 14701 uuriti taotletava manustamisrežiimi veritsussagedust koos tabletiannusti kasutamisega. Samas esitati veritsussageduse kohta ainult esialgsed andmed ja vastavaid analüüse ei ole veel tehtud.

Tabletiannusti

Uuringutes ei kasutatud Yvidually lahutamatuks osaks kavandatud tabletiannustit, mis soodustab tablettide võtmist ettenähtud manustamisrežiimi järgi. Korraldati üksnes meditsiiniseadmete direktiivi 93/42/EMÜ alusel nõutav kasutatavuse katse, mida loetakse piisavaks, sest kui seade on ette nähtud ravimi manustamiseks, kuulub see direktiivi 93/42/EMÜ reguleerimisalasse, ilma et see piiraks direktiivi 2001/83/EÜ sätete kohaldamist ravimi suhtes.

Taotleja esitas ka Yvidually ja tabletiannusti lisauuringu 14701 vaheanalüüsi tulemused. Selles uuringus võrreldi kahte tabletiannusti varianti – koos helialarmiga ja ilma. Praeguseks on selle vaheanalüüsi kohta olemas üksnes väga piiratud andmed. Enamik naistest leidis, et tabletiannustit on hõlbus kasutada, ja neil ei olnud raskusi seadme lühitutvustusest, kasutusjuhendist ja sümbolite juhendist arusaamisel. Uuringust ei ilmnenud, et ravijuhiste järgimine oleks olnud halvem kui esialgsetes kliinilistes uuringutes, kus patsiendid kasutasid manustamisrežiimi järgimiseks pliiatsit ja paberit. Inimravimite komitee palus taotlejal esitada uuringu 14701 lõplikud tulemused, kui need on kättesaadavad, näitamaks, et tabletiannusti kasutamine soodustab Yvidually manustamisrežiimi järgimist.

Kokkuvõttes peetakse tabletiannusti kasutatavust vastuvõetavaks, mida kinnitavad ka annusti lisauuringu esialgsed andmed.

Üldised järeldused

Kokkuvõttes on Yvidually välja töötatud naistele, kes soovivad turustatava suukaudse rasestumisvastase ravimi Yaz 24+4 kasutamisel esinevat igakuist ärajäämaveritsust edasi lükata, pikendades tableti võtmise tsüklit kuni 120. päevani.

Esitatud andmete alusel võib järeldada, et Yvidually väljapakutud manustamisrežiimi rasestumisvastane efektiivsus on piisaval määral tõendatud, mis võimaldab naisel paindlikul tableti võtmise perioodil otsustada, kas teha 4-päevane tableti vaba periood või mitte. Tõendus ravimi efektiivsuse kohta pärineb eelkõige Euroopa Liidu ja Kanada uuringus täheldatud Pearli indeksitel. Selles uuringus oli naistel lubatud teha 4-päevane tableti vaba periood pärast seda, kui neil oli 3 järjestikusel päeval esinenud veritsus ja/või määrimine (Flex MB režiim). Tableti vaba perioodi põhjus (verejooksu teke või naise enda valik) ei mõjuta rasestumisvastast efektiivsust, kui järgitakse üldiseid manustamisjuhiseid, st kui tablette võetakse ilma vahedeta iga päev vähemalt 24 päeva järjest ja tableti vabade perioodide pikkus tableti võtmise tsüklite vahel on maksimaalselt 4 päeva. 4-päevase tableti vaba perioodi lubamisel sõltumata veritsusest ja/või määrimisest (Yazi vahepausiga režiim) ei täheldatud tsüklite arvu ja tsüklite keskmises kestuses olulisi erinevusi. Pealegi, arvestades 4-päevaste tableti vabade perioodide oluliselt väiksemat arvu ja pikemaid aktiivravi perioode mõlema variandi korral, on väga tõenäoline, et nende efektiivsus on vähemalt sama suur kui müügiloo saanud Yaz 24+4 režiimil. Eelöeldut arvesse võttes nõustus inimravimite komitee, et Yaz Flex MB režiimi tulemused võib ekstrapoleerida manustamisrežiimile, mille korral naisel on võimalik sõltumatult veritsusest ja/või määrimisest kavandada ärajäämaveritsuse teke.

Lisatõendeid Yvidually rasestumisvastase efektiivsuse kohta saadi Euroopas käimasoleva Yvidually uuringu vaheanalüüsist, milles arvutatud Pearli indeksi väärtus oli 0 ja 95% usaldusvahemiku ülempiir 1,0, mida võib Pearli indeksi täpsuse osas veenvaks pidada.

Andmed näitavad veenvalt, et võrreldes Yaz 24+4 režiimiga (konventsionaalne manustamisrežiim) väheneb 1 aasta vältel ärajäämaveritsuste arv ja üldine veritsuspäevade arv, mis ongi selle ravimi eesmärk. Nagu pikendatud manustamisrežiimide puhul võib oodata, täheldati erinevat veritsussagedust, aga olemasolevad andmed ei näita, et eelmainitud Yvidually veritsussagedustel oleks negatiivne mõju ravimi talutavusele.

Yvidually ja tabletiannusti lisauuringu 14701 vaheanalüüs näitas, et naiste hinnangul oli tabletiannusti kasutamine lihtne. Puudusid märgid, et annusti võiks negatiivselt mõjutada ravijuhiste järgimist. Taotleja peab uuringu 14701 lõpptulemused esitama riiklikele pädevatele asutustele 28. veebruariks 2013.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas Prantsusmaa poolt nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel algatatud esildismenetlust;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik taotleja esitatud andmed rahvatervisele avalduva võimaliku ohu kohta, eelkõige kavandatava pikendatud manustamisrežiimi rasestumisvastase toime kohta;
- inimravimite komitee leidis, et üldine efektiivsus on esitatud andmetega, eriti Euroopa Liidu ja Kanada uuringu andmetega piisavalt tõestatud. Komitee järeldas, et Yvidually ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on taotletaval näidustusel ja pikendatud manustamisrežiimi järgimisel positiivne.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee anda Yvidually ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa ohutu ja efektiivse kasutuse tingimustel, mis on sätestatud IV lisas. Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht jäävad lõppversioonide kujule, milles lepiti kokku kooskõlastusrühma menetluses ning mis on esitatud III lisas.