

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset päätelmät

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Yvidually ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Käsiteltävänä oleva myyntilupahakemus koskee valmistetta nimeltä Yvidually ja muita kauppanimiä, joiden käyttöaihe on raskauden ehkäisy suun kautta otettavien ehkäisytablettien avulla. Yviduallyn pidennetty annostusohjelma on kehitetty markkinoilla olevien Yaz 24+4 -ehkäisytablettien perusteella, ja se on tarkoitettu naisille, jotka haluavat siirtää tyhjennysvuotoa jatkamalla tablettien ottamista 120 päivän ajan. Kukin kalvopäällysteinen Yvidually-tabletti sisältää 3 mg drospirenonia (DRSP:tä) ja 20 mikrogrammaa etinyyliestradiolia (EE:tä). Yviduallya on tarkoitus myydä uudenlaisen, muistutustoiminnon sisältävän tablettiannostelijan kanssa. Yviduallyn koostumus on sama kuin myyntiluvan saaneen suun kautta otettavien Yaz 24+4 -yhdistelmäehkäisytablettien koostumus.

Tämä hakemus toimitettiin direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaisesti – täydellinen hakemus arvioitiin hajautetussa menettelyssä, ja viitejäsenvaltiona oli Alankomaat (NL/H/2041/001/DC). Koska ihmislääkevalmisteiden tunnustamismenettelyn ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmässä (CMDh) ei päästy yksimielisyyteen, CMDh siirsi asian lääkevalmistekomitean (CHMP) käsiteltäväksi 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti.

Annostusohjelman ehkäisyteho

Annossuositukset

Haetussa annostuksessa voidaan pitää tablettitauko milloin hyvänsä jakson 25. ja 120. päivän välisenä aikana, eli neljän päivän pituinen tauko voidaan aloittaa vasta, kun tabletteja on otettu päivittäin vähintään 24 päivän ajan. Jokaisen neljän päivän tablettitauon jälkeen on aloitettava uusi vähintään 24 päivän pituinen tablettien ottamisen jakso.

Annostussuosituksessa on kaksi vaihetta:

1. Pakollinen vaihe (päivät 1–24):

Kun Yviduallyn käyttö aloitetaan, tabletteja on otettava päivittäin vähintään 24 päivän ajan.

2. Joustava vaihe (päivät 25–120):

Päivinä 25–120 tabletteja voidaan ottaa keskeytyksettä enintään 120 päivän ajan. Tämän jakson aikana nainen voi päättää itse, pitääkö hän neljän päivän tablettitauon vai ei. Valittavana on kolme vaihtoehtoa:

- Päivinä 25–120 nainen voi päättää ottaa tabletteja keskeytyksettä enintään 120 päivän ajan. Hän ei halua tyhjennysvuotoa, joten hän ei pidä tablettitaukoa.

Tai:

- Päivinä 25–120 nainen voi pitää neljän päivän tablettitauon (joka aiheuttaa tyhjennysvuodon), jos hänellä esiintyy välivuotoa kolmena perättäisenä päivänä.

Tai:

- Päivinä 25–120 nainen voi pitää neljän päivän tablettitauon (jos hän haluaa tyhjennysvuodon) itselleen parhaiten sopivana ajankohtana välivuodosta riippumatta.

Yleiset annostussäännöt:

- Neljän päivän tablettitauko voidaan aloittaa vain, jos tabletteja on otettu keskeytyksettä 24 päivän ajan; tablettitauko voidaan siis aloittaa pakollisen vaiheen jälkeen.
- Kunkin neljän päivän tablettitauon jälkeen alkaa uusi pakollinen vaihe, eli tabletteja on otettava vähintään 24 päivän ajan, ennen kuin uusi tablettitauko voidaan aloittaa.

Kliiniset tutkimukset

Vaiheen III tutkimukset tehtiin vuosina 2005–2009 (tutkimus A40196 Euroopassa ja Kanadassa (EU-Kanada-tutkimus) sekä tutkimus A48294 Yhdysvalloissa (US-tutkimus)). Molemmat esitettiin Yviduallyn tehokkuuden ja turvallisuuden arvioinnin osalta päätutkimuksina.

Näissä tutkimuksissa arvioitiin ehkäisytehoa eli ei-toivottujen raskauksien lukumäärää, Pearl-in indeksiä (PI, laskettuna raskauksien lukumääränä 100 naisvuotta kohti) ja kumulatiivisena raskauslukuna YAZ Flex MB -hoitoryhmissä sekä vuotojen säännönmukaisuutta ja kierron hallinnan parametreja molempien tutkimuksien kaikissa hoitoryhmissä.

Lisäksi tehtiin kolmas tutkimus (A47505), johon osallistui kohtalaisesta tai vaikeasta primaarista dysmenorreasta kärsiviä naisia. Tutkimus on esitetty tukea antavana kliinisenä tutkimuksena pidennetyn annostuksen käyttämisen aikaisten vuotojen säännönmukaisuutta koskevien tietojen osalta.

Kyseisissä kahdessa keskeisessä vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimusta A47505 ei arvioitu, koska tässä tapauksessa YAZ Flex_{MB} oli tarkoitettu kivuliaiden kuukautisten hoitoon ehkäisytehon sijasta) tutkittiin seuraavia annostusohjelmia:

- **Yaz Flex Managed Bleeding (Yaz Flex MB) -ohjelma:** kunakin jaksona otetaan tabletteja 120 päivän ajan ja pidetään sen jälkeen neljän päivän tablettitauko tyhjennysvuodon käynnistämiseksi. Jos tablettien ottamisen aikana esiintyy välivuotoa ja/tai tiputtelua kolmena perättäisenä päivänä, neuvottiin pitämään neljän päivän tablettitauko (ts. ”hallittu vuoto” = managed bleeding, MB). Tämä hoitoryhmä kuului niin EU-Kanada-tutkimukseen kuin US-tutkimukseenkin, ja sitä pidetään edustavana Yviduallyn ehkäisytehon kannalta sekä verrattaessa vuotojen säännönmukaisuutta YAZ 24+4 -valmisteen ja muiden annostusohjelmien avulla aikaansaatuun vuotojen säännönmukaisuuteen.
- **Yaz Stop & Go -ohjelma:** kunakin jaksona otetaan tabletteja 120 päivän ajan ja pidetään sen jälkeen neljän päivän tablettitauko tyhjennysvuodon käynnistämiseksi. Riippumatta mahdollisista välivuodoista ja/tai tiputtelusta naiset saavat sijoittaa tyhjennysvuodon (eli neljän päivän tablettitauon) mihin tahansa kohtaan jaksoa päivien 25 ja 120 välisenä aikana. Naiset saivat halutessaan noudattaa myös Yaz Flex MB -ohjelmaa. Tämä ryhmä kuului US-tutkimukseen, ja siinä verrattiin vuotojen säännönmukaisuutta YAZ 24+4- ja YAZ Flex_{MB} -valmisteilla aikaansaatuun vuotojen säännönmukaisuuteen.
- **Yaz fixed extended -ohjelma** = 120 päivän tablettijakso (ilman tablettitaukoja), jonka jälkeen pidetään neljän päivän tablettitauko. Tämä ryhmä kuului EU-Kanada-tutkimukseen, ja siinä verrattiin vuotojen säännönmukaisuutta vuotojen säännönmukaisuuteen muissa hoitoryhmissä.
- **YAZ 24+4 (YAZ) -hoito-ohjelma:** 24 päivän tablettijakso, jonka jälkeen pidetään neljän päivän tablettitauko (Euroopassa hyväksytty annostusohjelma). Tämä ryhmä sisältyi kumpaankin tutkimukseen, ja siinä verrattiin vuotojen säännönmukaisuutta.

YAZ fixed extended -ohjelmaa lukuun ottamatta jokaisessa annostusohjelmassa lyhyin mahdollinen tablettitaukojen välinen tablettijakso (eli kierron vähimmäispituus) oli 24 päivää (ehkäisytehon ylläpitämiseksi).

Taulukko 1 Yhteenveto keskeisissä tutkimuksissa tutkituista hoito-ohjelmista

US A48294 -tutkimus (3 hoitoryhmää)	EU/CAN A40196 -tutkimus (3 hoitoryhmää)
1 400 naista noudatti YAZ Flex MB -ohjelmaa vuoden ajan (ehkäisyteho + vuodot)	880 naista noudatti YAZ Flex MB -ohjelmaa kahden vuoden ajan (ehkäisyteho + vuodot)
200 naista noudatti YAZ Stop and Go -ohjelmaa vuoden ajan (vuodot)	200 naista noudatti YAZ fixed extended -ohjelmaa vuoden ajan (vuodot)
200 naista noudatti YAZ 24+4 -ohjelmaa vuoden ajan (vuodot)	200 naista noudatti YAZ 24+4 -ohjelmaa vuoden ajan (vuodot)

Ehkäisyteho

Ehkäisytehoa tutkittiin molemmissa keskeisissä tutkimuksissa ainoastaan YAZ Flex MB -hoitoryhmässä. YAZ Stop and Go -ryhmä (vain US-tutkimuksessa), YAZ fixed extended -ryhmä (EU-Kanada-tutkimus) ja YAZ 24+4 -ryhmä (molemmat tutkimukset) lisättiin näihin kahteen tutkimukseen, jotta vuodoissa esiintyviä eroja oli mahdollista vertailla. Ehkäisytehoa arvioitiin käyttämällä Pearlín indeksä (PI), joka lasketaan raskauksien lukumääränä 100 naisvuotta kohti.

- YAZ Flex MB -ohjelmaEhkäisyteho osoitettiin ainoastaan keskeisen EU-Kanada A40196 -tutkimuksen Yaz Flex MB -ohjelman osalta, jonka Pearlín indeksi oli 0,63 ja vastaava 95 prosentin luottamusvälin (CI) ylempi raja 18–35-vuotiailla naisilla oli 1,24. Menetelmävirheen varalta laskettu Pearlín indeksi (mukautettu PI_A) oli 0,59 (95 prosentin luottamusvälin ylempi raja oli 1,22), kuten jäljempänä olevassa taulukossa on esitetty. Tässä tutkimuksessa saadut Pearlín indeksit olivat yhdenmukaisia YAZ 24+4 -valmistetta koskevien alkuperäisten tietojen kanssa. Koska piste-ennusteen ja 95 prosentin luottamusvälin ylemmän rajan välinen ero on pienempi kuin 1, voidaan päätellä, että tämä EU-Kanada-tutkimus on yksinään riittävän laaja lääkevalmistekomitean Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women -ohjeissa (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1) suositeltuihin piste-ennusteen tarkkuutta koskeviin vaatimuksiin nähden, joten sitä voidaan pitää luotettavana.

Suurempia Pearlín indeksejä saatiin toisessa keskeisessä tutkimuksessa (A48294), joka toteutettiin Yhdysvalloissa. Myös muissa Yhdysvalloissa tehdyissä yhdistelmäehkäisytablettitutkimuksissa on havaittu suurempia Pearlín indeksejä, mutta ne liittyvät luultavasti tutkimusmenetelmien vaatimustenmukaisuuden ongelmiin.

Näin ollen lääkevalmistekomitea piti Yvidualln ehkäisytehon arvioinnissa keskeisenä tutkimuksena ainoastaan EU-Kanada-tutkimusta, johon osallistui eurooppalaisia naisia (n = 880).

- YAZ Stop & Go -ohjelma

YAZ Stop and Go -ryhmä (vain Yhdysvaltojen tutkimuksessa), YAZ fixed extended -ryhmä (EU-Kanada-tutkimus) ja YAZ 24+4 -ryhmä (molemmat tutkimukset) lisättiin kahteen tutkimukseen, jotta oli mahdollista vertailla vuodoissa ilmeneviä eroja, mutta näissä tutkimuksissa ei arvioitu ehkäisytehoa. Siitä huolimatta alustavassa hajautetussa menettelyssä edellytettiin Pearlín indeksin laskemista Stop & Go -ryhmän, YAZ fixed extended -ryhmän ja YAZ 24+4 -ryhmän osalta. Tulokset on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa.

Taulukko 2 Pearl-indeksi hoitoryhmissä YAZ Stop & Go, YAZ fixed extended ja YAZ 24+4

	YAZ Stop and Go	YAZ fixed extended	YAZ 24+4	
	US A48294 - tutkimus	EU-Kanada A40196 - tutkimus	EU-Kanada A40196 - tutkimus	US A48294 - tutkimus
Pearlin indeksi	3,52	0,00	1,07	1,20
95 % CI	1,29–7,67	0,00–3,47	0,13–3,85	0,15–4,35

Yaz Stop and Go -ohjelman tuloksia tarkasteltaessa havaittiin, että Yaz Stop and Go -ohjelman PI oli suurempi (3,52; 95 % CI; 1,29–7,67), kun taas samassa tutkimuksessa Yaz Flex MB -ohjelman PI oli pienempi (1,67; 95 % CI; ylempi luottamusraja 2,67). Tuloksista keskusteltaessa havaittiin, että US A48294 -tutkimuksen Stop & Go -haaran suuri PI perustui vain 170 naiskäyttövuoteen (WY), mistä aiheutui leveä 95 prosentin luottamusväli; 3,52 (95 %:n CI:t 1,29–7,67). Näin suuri PI-lukema on epäluotettava, eikä se ole yhdenmukainen lääkevalmistekomitean ohjeen Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1) kanssa, jossa edellytetään, että on tutkittava riittävä määrä kiertoja, jotta saadaan riittävän tarkka arvio valmisteen ehkäisytehosta. Keskeisten tutkimusten on oltava vähintään niin laajoja, että niistä saadaan yleinen PI (raskauksien lukumäärä 100 naisvuotta kohti) ja kaksipuolinen 95 prosentin luottamusväli siten, että 95 prosentin luottamusvälin ylemmän rajan ja piste-ennusteen välien ero ei ole suurempi kuin 1. Lisäksi tässä YAZ Stop & Go -haarassa oli paljon vähemmän potilaita kuin Flex MB -ohjelmassa (200 vs. 1 400 potilasta), joten minkäänlaisia vertailuja ei voida tehdä. Kuten aiemmin on todettu, US-tutkimuksen tutkimusväestöä ei pidetä edustavana EU-tutkimusväestön kannalta.

Lisäksi – kuten hakija esitti – YAZ Flex MB -ohjelman ja YAZ Stop & Go -ohjelman välillä havaittiin vain pieniä eroja kiertojen määrässä (eli neljän päivän taukoja) ja kierron keskipituudessa (niiden päivien määrä, jona tabletteja on otettu päivittäin).

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

Taulukko 1: Kiertojen lukumäärä (täydellinen analyysisarja) – US-tutkimus (A48294)

Valmiste	Tutkimuspoti laiden määrä	Keskiarv o	SD	Min.	Q1	Mediaani	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

Lähde: Taulukko 129 tutkimuksesta CSR A48294 – taulukko 8–19 – sivu 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
Cycle length (days)	n	4258	2214	368	799
	Mean	73	78.2	121.5	70.4
	SD	40	39.8	27.9	38.7

Taulukko 2: Kierron pituus – US-tutkimus (A48294) ja EU-tutkimus (A40196) - FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ Extended A40196	YAZ Stop & Go A48294
Kierron pituus (päivää)	n	4 258	2 214	368	799
	Keskiarvo	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

YAZ Flex MB -ohjelman ja YAZ Stop & Go -ohjelman välillä kiertojen keskimääräisessä lukumäärässä (4,2 vs. 4,6 taukoa / vuosi) ja kierron pituudessa (tablettien jatkuva ottaminen 73–78,2 vs. 70,4 päivän ajan hoitokiertoa kohti) havaittujen pienten erojen ei odoteta aiheuttavan merkittävää eroa ehkäisytehossa. Yleensä ottaen tablettitauon syy (tyhjennysvuoto vai naisen oma valinta) ei vaikuta ehkäisytehoon, kunhan vain lääkkeen käyttämisen yleisiä sääntöjä noudatetaan: tabletteja on otettava säännöllisesti keskeytyksettä päivittäin vähintään 24 päivän ajan, ja lääkkeen ottamisjaksojen välillä voidaan pitää enintään neljän päivän tablettitaukoja. Mikäli neljän päivän tablettitaukoja pidetään huomattavasti vähemmän ja lääkkeen aktiivisen ottamisen jaksoja pidennetään molemmissa ohjelmissa, on erittäin todennäköistä, että ehkäisyteho on yhtä hyvä kuin YAZ 24+4 -valmisteen todettu ehkäisyteho. Tavanomaisessa YAZ 24+4 -ryhmässä neljän päivän tablettitaukojen määrä vuodessa on 10,1, koska tablettitauot ovat pakollisia (eli 24 päivän pakollisen tablettien ottamisjakson jälkeen seuraa neljän päivän tauko (YAZ 24+4)). YAZ Flex MB- ohjelmassa taukoja oli 4,2 ja YAZ Stop & Go -ohjelmassa niitä oli 4,6 (katso taulukko 1). Edellä esitetyn perusteella todettiin, että ehkäisyteho oli osoitettu riittävästi YAZ Flex MB -ohjelman osalta (Pearlin indeksi 0,63, 95 prosentin luottamusvälin ylempi raja 1,24). Tätä pidetään ehkäisytehon kannalta edustavana Yviduallyn ehdotetun annostusohjelman osalta.

- Eurooppalaisen 14701-tutkimuksen välianalyysi

Lisää näyttöä YAZ Stop & Go -ohjelman tehokkuudesta saatiin, kun tulokset meneillään olevasta eurooppalaisesta lisätutkimuksesta 14701 tulivat saataville. Tutkimus oli satunnaistettu avoin monikeskustutkimus, ja siinä käytettiin lääkeannostelijaa ehdotetulla annostuksella. Altistuminen rajoittui 357 naisvuoteen, mutta laskettu Pearlin indeksi oli 0 ja 95 prosentin luottamusvälin ylempi raja oli 1,0, mikä täytti lääkevalmistekomitean CHMP Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women -ohjeissa (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1) esitetyt vaatimukset tarkkuudesta. Vaikka lopulliset tulokset tulevat saataville vasta vuonna 2013, tätä Pearlin indeksiä pidetään todistusvoimaisena tarkkuuden osalta.

Yhteenvetona voidaan todeta, että Yvidually on kehitetty naisille, jotka haluavat siirtää myynnissä olevilla YAZ 24+4 -yhdistelmäehkäisytableteilla aikaansaataavaa kuukausittaista tyhjennysvuotoa jatkamalla tablettien ottamista 120 päivän ajan. Lääkevalmistekomitea totesi, että Yviduallyn ehkäisyteho on osoitettu riittävästi Yviduallyn ehdotetun annostusohjelman osalta; siinä nainen voi valita itse, pitääkö hän neljän päivän tablettitauon joustavan vaiheen aikana vai ei.

Näyttö perustuu pääasiassa EU-Kanada-tutkimuksessa saatuihin asianmukaisiin Pearlin indekseihin, sillä tutkimus sisälsi eurooppalaisen tutkimusväestön ja siinä oli mahdollista pitää neljän päivän tablettitauko, jos tablettien ottamisen aikana esiintyi välivuotoa ja/tai tiputtelua kolmen perättäisen päivän ajan (Flex MB -ohjelma). Tablettitauon syy (tyhjennysvuoto vai naisen oma valinta) ei vaikuta ehkäisytehoon, kunhan vain lääkkeen käyttämisen yleisiä sääntöjä noudatetaan: tabletteja on otettava säännöllisesti keskeytyksettä päivittäin vähintään 24 päivän ajan, ja lääkkeen ottamisjaksojen välillä on pidettävä enintään neljän päivän tablettitaukoja. Kiertojen lukumäärässä ja keskimääräisessä pituudessa ei havaittu merkittäviä eroja, kun neljän päivän tablettitauon pitäminen oli sallittua välivuodoista ja/tai tiputtelusta riippumatta (Stop & Go -ohjelma). Mikäli tablettitaukoja pidetään huomattavasti vähemmän ja lääkkeen ottamisjaksoja pidennetään molemmissa ohjelmissa, ehkäisyteho on vähintään yhtä hyvä kuin jo myyntiluvan saaneen YAZ 24+4 -valmisteen teho. Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että YAZ Flex MB -ohjelman tulokset voitiin ekstrapoloida ohjelmaan, jossa naiset saattoivat valita tyhjennysvuodon riippumatta välivuodoista ja/tai tiputtelusta. Yviduallyn riittävästä ehkäisytehosta saatiin lisää tukea antavaa näyttöä meneillään olevan Yvidually-tutkimuksen välianalyysistä, jonka mukaan laskettu Pearlin indeksi oli 0 ja 95 prosentin luottamusvälin ylempi raja oli 1,0. Näitä tuloksia pidetään todistusvoimaisena Pearlin indeksin tarkkuuden osalta.

Vuotojen säännönmukaisuudet annostusohjelmassa

Välivuotopäivien lukumäärä tavanomaiseen YAZ 24+4 -ohjelmaan (6 päivää / vuosi) nähden oli verrattavissa YAZ Flex MB -ohjelmaan (5 päivää / vuosi), mutta YAZ Stop & Go -ohjelmassa niitä oli enemmän (14,8 päivää / vuosi).

Toisaalta tyhjennysvuotojen lukumäärä pieneni 12 kerrasta vuodessa (YAZ 24+4) 4,6 kertaan (YAZ Stop & Go) ja 4,5 kertaan (YAZ Flex MB) vuodessa.

Tyhjennysvuodon keskimääräinen kesto oli pitempi pidennetyn kierron ohjelmissa, ja välivuotojaksojen kesto oli pitempi verrattuna YAZ 24+4 -ohjelmaan (7–8 päivää vs. 5 päivää).

Lisäksi vuotopäivien kokonaismäärä vuodessa pieneni 66 päivästä (YAZ 24+4) 41 päivään (YAZ Stop & Go) ja 47 päivään (YAZ Flex MB) vuodessa.

Kaikista yhdistelmäehkäisytableteista tiedetään, että tyhjennysvuodon siirtäminen suurentaa välivuotojen riskiä useimmilla naisilla, mitä kuvataan myös näiden tablettien valmisteyhteenvedoissa. Mitä pidempään tyhjennysvuotoa siirretään, sitä enemmän riski suurenee, mikä näkyy selvästi fixed extended -ryhmässä, jossa ei ollut tablettitaukoa eikä tyhjennysvuotoa (33 välivuotopäivää / vuosi).

Hieman lisääntyneet välivuotopäivät tai muut vuoto-ongelmat eivät kuitenkaan aiheuttaneet juurikaan hoidon keskeyttämistä: 8/888 (0,8 %) EU-Kanada-tutkimuksessa ja 12/1 406 (0,9 %) US-tutkimuksessa. Saatavilla olevat tulokset eivät siis viittaa siihen, että havaituilla säännönmukaisuuksilla olisi ollut kielteinen vaikutus hoidon jatkamiseen naisilla, jotka valitsivat joustavan hoito-ohjelman siirtääkseen tyhjennysvuotoa.

Yhteenvetona voidaan todeta tietojen osoittaneen, että YAZ 24+4 -valmisteeseen verrattuna tyhjennysvuotojen määrä sekä vuotopäivien kokonaismäärä vähenevät yhden vuoden aikana, mikä on tämän tuotteen tarkoitus. Tyhjennysvuodon siirtäminen lisää välivuotojen riskiä useimmilla naisilla, mikä tiedetään jo nykyisistä yhdistelmäehkäisytableteista, mutta saatavilla olevat tiedot eivät viittaa

siihen, että Yviduallyyn liittyvien vuotojen säännönmukaisuuksilla olisi kielteinen vaikutus valmisteen siedettävyyteen naisten keskuudessa.

Eurooppalaisessa 14701-lisätutkimuksessa tutkittiin vuotojen säännönmukaisuuksia haetulla annostusohjelmalla sekä tablettiannostelijan käyttöä. Vuotojen säännönmukaisuuksista toimitettiin kuitenkin vain raakatietoja, eikä analyyseja ole tältä osin saatavilla.

Tablettiannostelija

Tablettiannostelijan on suunniteltu olevan olennainen osa Yviduallya tablettien annostelemiseksi ehdotetun annostusohjelman mukaisesti, mutta sitä ei ole käytetty keskeisissä tutkimuksissa. Ainoastaan lääkintälaitedirektiivin 93/42 mukainen käytettävyytestaus on toteutettu. Tämä katsotaan riittäväksi, koska lääkevalmisteen antamiseen tarkoitetuista laitteista määrätään direktiivillä 93/42, tämän kuitenkin rajoittamatta direktiivin 2001/83 soveltamista lääkevalmisteseen.

Hakija on toimittanut myös Yvidually-valmistetta ja tablettiannostelijaa koskevan lisätutkimuksen 14701 välitulokset. Tässä tutkimuksessa verrataan kahta erilaista annostelijamallia: toisessa on akustinen hälytys ja toisessa ei. Välianalyysistä on tällä hetkellä saatavana vain hyvin vähän tietoa. Useimmat naiset pitivät annostelijaa helppokäyttöisenä eikä heillä ollut vaikeuksia ymmärtää pikaohjetta, käyttäjän ohjetta ja annostelijassa käytettyjä merkkejä selventävää opasta. Tässä tutkimuksessa ei ole havaittu merkkejä siitä, että lääkkeen annostusohjelman noudattaminen olisi heikompaa kuin mitä on raportoitu alkuperäisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa annostusohjelman noudattamisesta huolehdittiin kynän ja paperin avulla. Lääkevalmistekomitea pyysi hakijaa toimittamaan tutkimuksen 14701 lopulliset tulokset sen varmistamiseksi, että annostelija vaikuttaa myönteisesti Yvidually-valmisteen annostusohjelman noudattamiseen.

Yhteenvedona voidaan siis todeta, että annostelijan käytettävyyttä pidetään hyväksyttävänä, minkä vahvistavat annostelijaa koskevasta lisätutkimuksesta saadut välitulokset.

Johtopäätökset

Yvidually on kehitetty naisille, jotka haluavat siirtää myynnissä olevilla YAZ 24+4 -yhdistelmäehkäisytableteilla aikaansaataavaa kuukausittaista tyhjennysvuotoa jatkamalla tablettien ottamista 120 päivän ajan.

Lääkevalmistekomitea totesi, että Yviduallyn ehkäisyteho on osoitettu riittävästi Yviduallyn ehdotetun annostusohjelman osalta; siinä nainen voi valita itse, pitääkö hän neljän päivän tablettitauon joustavan vaiheen aikana vai ei. Näyttö perustuu pääasiassa EU-Kanada-tutkimuksessa saatuihin asianmukaisiin Pearl-in indekseihin. Tutkimuksessa oli mahdollista pitää neljän päivän tablettitauko, jos tablettien ottamisen aikana esiintyi välivuotoa ja/tai tiputtelua kolmen perättäisen päivän ajan (Flex MB -ohjelma). Tablettitauon syy (tyhjennysvuoto vai naisen oma valinta) ei vaikuta ehkäisytehoon, kunhan vain lääkkeen käyttämisen yleisiä sääntöjä noudatetaan: tabletteja on otettava säännöllisesti keskeytyksettä päivittäin vähintään 24 päivän ajan, ja lääkkeen ottamisjaksojen välillä on pidettävä enintään neljän päivän tablettitaukoja. Kiertojen lukumäärässä ja keskimääräisessä pituudessa ei havaittu merkittäviä eroja, kun neljän päivän tablettitauon pitämistä suositeltiin välivuodoista ja/tai tiputtelusta riippumatta (Stop & Go -ohjelma). Kun tablettitaukoja pidetään huomattavasti vähemmän ja lääkkeen ottamisjaksoja pidennetään molemmissa ohjelmissa, ehkäisyteho on vähintään yhtä hyvä kuin jo myyntiluvan saaneen YAZ 24+4 -valmisteen teho. Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että YAZ Flex MB -ohjelman tulokset voitiin ekstrapoloida Yviduallyn ehdotettuun annostusohjelmaan.

Yviduallyn riittävästä ehkäisytehosta saatiin lisää tukea antavaa näyttöä meneillään olevan Yviduallly-tutkimuksen välianalyysistä, jonka mukaan laskettu Pearlin indeksi oli 0 ja 95 prosentin luottamusvälin ylempi raja oli 1,0. Näitä tuloksia pidetään todistusvoimaisena Pearlin indeksin tarkkuuden osalta.

Tietojen avulla on siis osoitettu asianmukaisesti, että YAZ 24+4 -valmisteeseen (tavanomainen annostus) verrattuna tyhjennysvuotojen määrä sekä vuotopäivien kokonaismäärä vähenevät yhden vuoden aikana, mikä on tämän tuotteen tarkoitus. Kuten pidennetyistä annostusohjelmista on odotettavissa, vuotojen säännönmukaisuuksissa on havaittu eroja, mutta saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että Yvidualllyyn liittyvillä vuotojen säännönmukaisuuksilla olisi kielteinen vaikutus lääkkeen siedettävyyteen naisten keskuudessa.

Yvidualllyä ja tablettiannostelijaa käsitelleen 14701-lisätutkimuksen välianalyysi osoittaa, että naiset pitävät annostelijaa helppokäyttöisenä ja että ei ole merkkejä siitä, että se vaikuttaisi annostusohjelman noudattamiseen haitallisesti. Hakijan on toimitettava tutkimuksen 14701 lopulliset tulokset kansallisille toimivaltaisille viranomaisille 28. helmikuuta 2013 mennessä.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- komitea aloitti lausuntomenettelyn Ranskan tekemän ilmoituksen perusteella neuvoston direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti;
- komitea arvioi kaikki saatavilla olevat hakijan toimittamat tiedot kansanterveydelle aiheutuvaa mahdollista vakavaa riskiä ja erityisesti ehkäisytehoa ehdotetussa pidennetyssä annostusohjelmassa koskevien huolenaiheiden käsittelemiseksi;
- komitea katsoi, että esitetyt tiedot, etenkin EU-Kanada-tutkimus, riittävät osoittamaan valmisteen kokonaistehon. Komitea katsoi, että Yvidualllyn ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta haetussa käyttöaiheessa ja pidennetyssä annostusohjelmassa on pidettävä suotuisana.

Lääkevalmistekomitea on suositellut myyntiluvan myöntämistä edellyttäen, että liitteen IV sisältämät ehdot lääkevalmisteen turvallisesta ja tehokkaasta käytöstä täyttyvät. Liitteessä III olevat valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita Yvidualllyn ja muiden kauppanimien osalta (katso liite I).