

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique d'Yvidually et noms associés (voir Annexe I)

La présente demande concerne Yvidually et noms associés pour l'indication de contraception orale. La posologie prolongée d'Yvidually a été mise au point sur la base de celle du contraceptif oral d'association commercialisé, Yaz 24+4, destiné aux femmes qui souhaitent reporter la date de l'hémorragie de privation en augmentant la durée du cycle de prise de comprimés jusqu'à 120 jours. Chaque comprimé enrobé d'Yvidually contient 3 mg de drospirénone (DRSP) + 20 microgrammes d'éthinylestradiol (EE). Il est prévu de commercialiser Yvidually avec un distributeur de comprimés innovant, muni d'une fonction visant à éviter les oublis. La composition d'Yvidually est identique à celle du contraceptif oral d'association (COA) autorisé, Yaz 24+4.

La présente demande a été soumise au titre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE - demande complète - et évaluée dans le cadre de la procédure décentralisée, avec les Pays-Bas agissant en qualité d'État membre de référence (EMR) (NL/H/2041/001/DC). Au cours de la procédure de saisine du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain, les États membres n'étant pas parvenus à un accord, la procédure a été transmise au CHMP, conformément à l'article 29, paragraphe 4.

Efficacité contraceptive de la posologie

Doses recommandées

Avec la posologie faisant l'objet de la demande, une période sans prise de comprimés est autorisée à n'importe quel moment entre le jour 25 et le jour 120 du cycle de traitement – c'est-à-dire que toute interruption de 4 jours ne peut commencer que si les comprimés ont été pris en continu pendant 24 jours. Après chaque période de 4 jours sans prise de comprimés commence un nouveau cycle de prise obligatoire d'au moins 24 jours.

La posologie recommandée comprend deux phases.

1. Une phase obligatoire (du jour 1 au jour 24)

Au début de la prise d'Yvidually, les comprimés doivent être pris en continu pendant au moins 24 jours.

2. Une phase flexible (du jour 25 au jour 120)

Pendant les jours 25 à 120, les comprimés peuvent être pris en continu jusqu'à 120 jours au maximum. Durant cette période, la femme peut décider elle-même d'interrompre ou pas pendant 4 jours la prise de comprimés. Cela signifie que 3 options sont possibles:

- pendant les jours 25 à 120, la femme peut décider de prendre des comprimés en continu jusqu'à 120 jours au maximum. Elle prévoit de ne pas avoir une hémorragie de privation, donc pas de période sans prise de comprimés

ou

- pendant les jours 25 à 120, elle peut prévoir une interruption de 4 jours de la prise de comprimés (induction de l'hémorragie de privation), en cas de 3 jours consécutifs de saignements

ou

- pendant les jours 25 à 120, la femme peut décider d'interrompre pendant 4 jours la prise de comprimés (elle prévoit d'avoir une hémorragie de privation) à tout moment qui lui convient le mieux et sans tenir compte des saignements.

Règles posologiques générales

- Toute période de 4 jours sans prise de comprimés ne peut commencer que si les comprimés ont été pris en continu pendant 24 jours, c'est-à-dire après l'achèvement de la phase obligatoire.
- Après toute période de 4 jours sans prise de comprimés commence une nouvelle phase obligatoire, c'est-à-dire que les comprimés doivent être pris pendant au moins 24 jours avant de pouvoir programmer une nouvelle interruption.

Études cliniques

Les 2 études de phase III ont été menées de 2005 à 2009 (étude A40196 menée en Europe et au Canada et étude A48294 menée aux États-Unis). Toutes deux ont été présentées en tant qu'études pivots en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'Yvidually.

Ces études visaient à évaluer l'efficacité contraceptive, c'est-à-dire le nombre de grossesses non prévues, l'indice de Pearl (IP, correspondant au calcul du taux de grossesses dans une population, divisé par 100 années d'exposition des utilisatrices) et le taux cumulé de grossesses dans les bras GHP pendant Yaz Flex, ainsi que le schéma des saignements et les paramètres de contrôle du cycle dans tous les bras de traitement des deux études.

De plus, une troisième étude (A47505) a été menée chez des femmes présentant une dysménorrhée primaire modérée à sévère et présentée comme un essai clinique de support en ce qui concerne les informations sur le schéma des saignements pendant l'utilisation de la posologie prolongée.

Les posologies suivantes ont été étudiées dans les deux études cliniques pivots de phase III à 3 bras (l'étude A47505 n'a pas été évaluée, car dans cette étude, la posologie GHP pendant Yaz Flex était destinée au traitement de la dysménorrhée et non à l'évaluation de l'efficacité contraceptive):

- **posologie de gestion de l'hémorragie de privation (GHP) pendant la phase flexible de Yaz (GHP pendant Yaz Flex)**; chaque cycle comprend 120 jours de traitement intentionnel, suivis d'une interruption de 4 jours sans prise de comprimés, afin d'induire l'hémorragie de privation. En cas de survenue de saignements francs ou légers (spotting) pendant 3 jours consécutifs au cours d'un cycle de traitement, il a été conseillé de respecter une période de 4 jours sans prise de comprimés (c'est-à-dire une période de «gestion de l'hémorragie de privation» = GHP). Ce bras de traitement a été inclus dans les deux études menées l'une dans l'UE et au Canada et l'autre aux États-Unis; il a été considéré comme représentatif de l'efficacité contraceptive d'Yvidually et comme bras de comparaison du schéma des saignements avec celui de YAZ 24+4 et d'autres posologies;
- **posologie arrêt et reprise de Yaz** (= posologie d'Yvidually) = chaque cycle comprend 120 jours de traitement intentionnel, suivis d'une interruption de 4 jours sans prise de comprimés, afin d'induire l'hémorragie de privation. Indépendamment de la survenue de saignements ou de spotting, les femmes pouvaient programmer leur hémorragie de privation (c'est-à-dire la période de 4 jours sans prise de comprimés) à tout moment entre le jour 25 et le jour 120 du cycle de traitement. Cependant, les femmes pouvaient également choisir de suivre les modalités de la posologie GHP pendant Yaz Flex. Ce bras a été inclus dans l'étude menée aux États-Unis pour comparer le schéma des saignements avec ceux des posologies YAZ 24+4 et GHP pendant Yaz Flex;

- **posologie prolongée fixe de Yaz;** 120 jours de prise de comprimés en continu (sans aucune interruption), suivis d'une période de 4 jours sans prise de comprimés. Ce bras a été inclus dans l'étude menée dans l'UE et au Canada à des fins de comparaison avec les schémas des saignements des autres bras de traitement;
- **posologie 24+4 de Yaz;** 24 jours de prise de comprimés en continu, suivis d'une période de 4 jours sans prise de comprimés (posologie autorisée en Europe), incluse dans les deux études, afin de comparer les schémas des saignements.

Sauf pour la posologie prolongée fixe de YAZ, la durée minimale de traitement entre les périodes sans prise de comprimés (c'est-à-dire la durée minimale du cycle) pour chaque posologie était de 24 jours (pour maintenir l'efficacité contraceptive).

Tableau 1 Synthèse des différentes posologies étudiées dans les études pivots

Étude A48294 menée aux USA (3 bras)	Étude A40196 menée dans l'UE et au Canada (3 bras)
GHP pendant Yaz Flex chez 1 400 femmes pendant 1 an (efficacité contraceptive + hémorragie de privation)	GHP pendant Yaz Flex chez 880 femmes pendant 2 ans (efficacité contraceptive + hémorragie de privation)
arrêt et reprise de Yaz chez 200 femmes pendant 1 an (hémorragie de privation)	posologie prolongée fixe de Yaz chez 200 femmes pendant 1 an (hémorragie de privation)
Yaz 24+4 chez 200 femmes pendant 1 an (hémorragie de privation)	Yaz 24+4 chez 200 femmes pendant 1 an (hémorragie de privation)

Efficacité contraceptive

L'efficacité contraceptive a été évaluée dans le bras GHP pendant Yaz Flex dans les deux études pivots. Le bras arrêt et reprise de Yaz (uniquement dans l'étude menée aux États-Unis), le bras posologie prolongée fixe de Yaz (dans l'étude menée dans l'UE et au Canada) et le bras 24+4 (dans les deux études) ont été inclus dans les deux études pour comparer différents schémas des saignements. L'indice de Pearl (IP) correspondant au calcul du taux de grossesses dans la population de l'étude, divisé par 100 années d'exposition des utilisatrices, a été utilisé pour évaluer l'efficacité contraceptive.

- Posologie GHP pendant Yaz Flex

L'efficacité contraceptive a été démontrée pour la posologie GHP pendant Yaz Flex dans l'étude pivot A40196 menée dans l'UE et au Canada, par un IP de 0,63 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % correspondant de 1,24 chez des femmes âgées de 18 à 35 ans et par un IP pour échec de la méthode (IP_A ajusté) de 0,59 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 1,22), comme présenté dans le tableau ci-dessous. Dans cette étude, les indices de Pearl obtenus concordent avec ceux obtenus dans le dossier initial de YAZ 24+4. La différence entre la valeur du point estimé et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant inférieure à 1, il peut être conclu que cette étude menée dans l'UE et au Canada est à elle seule suffisamment vaste en ce qui concerne les exigences pour la précision du point estimé, recommandées dans la ligne directrice du CHMP relative à l'investigation clinique des contraceptifs stéroïdiens (*Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women* - EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1); elle est donc jugée fiable.

Des IP plus élevés ont été obtenus dans l'autre étude pivot, A48294, qui a été menée aux États-Unis, et ont également été observés pour d'autres COA dans des études réalisées aux États-Unis, ce qui est probablement lié à des problèmes de respect de la posologie.

Par conséquent, le CHMP a considéré que seule l'étude menée dans l'UE et au Canada, qui est celle qui incluait des femmes en Europe (n = 880), constituait une étude pivot pour l'évaluation de l'efficacité contraceptive d'Yvidually.

- Posologie arrêt et reprise de Yaz

Le bras arrêt et reprise de Yaz (uniquement dans l'étude menée aux États-Unis), le bras posologie prolongée fixe de Yaz (dans l'étude menée dans l'UE et au Canada) et le bras YAZ 24+4 (dans les deux études) ont été inclus dans les deux études pour comparer différents schémas des saignements, mais n'étaient pas conçus pour conférer aux études la puissance nécessaire pour évaluer l'efficacité contraceptive. Néanmoins, au cours de la procédure décentralisée initiale, il a été demandé de calculer l'IP pour le bras arrêt et reprise de Yaz, le bras posologie prolongée fixe de Yaz et le bras YAZ 24+4 (voir tableau ci-dessous):

Tableau 2 Indice de Pearl dans les bras de traitement arrêt et reprise de Yaz, le bras posologie prolongée fixe de Yaz et le bras YAZ 24+4

	arrêt et reprise de YAZ	posologie prolongée fixe de Yaz	YAZ 24+4	
	étude A48294 USA	étude A40196 UE/Canada	étude A40196 UE/Canada	étude A48294 USA
Indice de Pearl	3,52	0,00	1,07	1,20
IC à 95 %	1,29 - 7,67	0,00 - 3,47	0,13 - 3,85	0,15 - 4,35

Lors de l'examen des résultats de la posologie arrêt et reprise de Yaz, il a été noté que l'IP était plus élevé (3,52; IC à 95 %: 1,29 - 7,67) comparé à celui de la posologie GHP pendant Yaz Flex dans la même étude (1,67; limite supérieure de l'IC à 95 %: 2,67). Il a cependant été discuté et noté que l'IP élevé dans le bras arrêt et reprise de YAZ de l'étude A48294 menée aux États-Unis ne reposait que sur 170 femmes années (fa) d'utilisation, donnant un large intervalle de confiance à 95 %; 3,52 (IC à 95 %: 1,29 - 7,67). Ce résultat d'IP élevé n'est pas fiable et n'est pas conforme à la ligne directrice du CHMP relative à l'investigation clinique des contraceptifs stéroïdiens (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), qui requiert l'étude d'un nombre suffisant de cycles, afin d'obtenir la précision souhaitée pour l'estimation de l'efficacité contraceptive. Les études clés doivent être au moins suffisamment vastes pour donner l'IP global (nombre de grossesses pour 100 femmes années) avec un intervalle de confiance à 95 % à deux bornes, de façon à ce que la différence entre la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % et le point estimé ne dépasse pas 1. De plus, le nombre de patientes dans ce bras arrêt et reprise de YAZ est très inférieur par rapport à celui de la posologie GHP pendant Yaz Flex (200 vs 1400 patientes), empêchant toute comparaison. Par ailleurs, comme déjà mentionné précédemment, la population américaine n'est pas considérée comme étant représentative de la population de l'UE.

En outre, comme l'a présenté le demandeur, seules de faibles différences ont été observées dans le nombre de cycles (c'est-à-dire d'interruptions de 4 jours) et la durée moyenne des cycles (nombre de

jours de prise de comprimés en continu) entre la variante GHP pendant Yaz Flex et la posologie arrêt et reprise de YAZ (voir tableaux ci-dessous).

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

Tableau 1: Nombre de cycles (ensemble complet utilisé pour l'analyse) - Étude menée aux États-Unis (A48294)

Traitement	nombre de sujets	moyenne	écart type	min	Q1	médiane	Q3	max
GHP pendant Yaz Flex	1 317	4,2	2,2	1	3,0	4,0	5,0	13
arrêt/reprise de YAZ	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: Tableau 129 de CSR A48294 – Tableaux 8-19 – Page 97

Table 2: Cycle length – US Study (A48294) and EU Study (A40196) - FAS

Cycle length (days)	n	YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ Extended A40196	YAZ Stop&Go A48294
		4258	2214	368	799
		Mean	73	78.2	121.5
		SD	40	39.8	27.9

Tableau 2: Durée du cycle - Étude menée aux États-Unis (A48294) et étude menée dans l'UE (A40196) - FAS

		GHP pendant Yaz Flex A48294	GHP pendant Yaz Flex A40196	YAZ prolongé A40196	arrêt et reprise de YAZ A48294
durée du cycle (jours)	n	4 258	2 214	368	799
	moyenne	73	78,2	121,5	70,4
	écart type	40	39,8	27,9	38,7

Il n'est pas attendu que ces légères différences dans le nombre moyen de cycles (4,2 vs 4,6 interruptions/an) et la durée des cycles (73 à 78,2 vs 70,4 jours de prise de comprimés en continu par cycle de traitement) entre les posologies GHP pendant Yaz Flex et arrêt et reprise de YAZ entraîneront

une importante différence d'efficacité contraceptive. En général, la raison de l'interruption (survenue de saignements ou choix personnel de la femme) n'influera pas sur l'efficacité contraceptive, tant que les règles générales de prise du traitement seront respectées, à savoir une prise quotidienne régulière ininterrompue des comprimés pendant au moins 24 jours et des périodes sans prise de comprimés de 4 jours au maximum entre les cycles de prise de comprimés. De plus, avec un nombre considérablement plus faible de périodes de 4 jours sans prise de comprimés et des périodes plus longues de traitement actif dans les deux variantes, il est hautement probable que l'efficacité sera au moins aussi bonne que celle établie pour YAZ 24+4. Dans le bras YAZ 24+4 conventionnel, le nombre de périodes de 4 jours sans prise de comprimés en un an est de 10,1, car les périodes sans prise de comprimés sont obligatoires (soit 24 jours de prises des comprimés, suivis d'une interruption de 4 jours (YAZ 24+4)), contre 4,2 et 4,6 interruptions, respectivement pour la posologie GHP pendant Yaz Flex et la posologie arrêt et reprise de YAZ (voir tableau 1). Sur la base des éléments ci-dessus, il a été conclu que l'efficacité contraceptive avait été suffisamment démontrée pour la variante posologique GHP pendant Yaz Flex (indice de Pearl de 0,63, limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 1,24), ce qui est considéré comme étant représentatif de la posologie proposée pour Yvidually en ce qui concerne l'efficacité contraceptive.

- Analyse intermédiaire de l'étude européenne 14701

Des preuves supplémentaires de l'efficacité de la posologie arrêt et reprise de YAZ ont été fournies, lorsque les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude supplémentaire 14701 encore en cours, menée en Europe, ouverte et multicentrique, utilisant le distributeur de comprimés à la posologie d'Yvidually proposée, sont devenus disponibles. L'exposition était limitée à 357 femmes-années (fa), mais l'IP calculé était de 0, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 1,0 et répondait aux exigences de précision de la ligne directrice du CHMP relative à l'investigation clinique des contraceptifs stéroïdiens (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). Même si les résultats finals ne seront disponibles qu'en 2013, cet IP est considéré comme probant en termes de précision.

En résumé, Yvidually a été développé pour les femmes qui souhaitent retarder l'hémorragie de privation mensuelle, survenant avec le contraceptif oral d'association commercialisé YAZ 24+4, en prolongeant le cycle de prise de comprimés jusqu'à 120 jours. Il est estimé que l'efficacité contraceptive d'Yvidually a été suffisamment démontrée pour la posologie proposée pour Yvidually, qui permet à la femme de décider elle-même d'instaurer ou non une période de 4 jours sans prise de comprimés pendant la phase flexible.

La preuve repose essentiellement sur les indices de Pearl appropriés, obtenus dans l'étude menée dans l'UE et au Canada, qui incluait une population européenne et qui autorisait une période de 4 jours sans prise de comprimés en cas de saignements et/ou de spotting pendant 3 jours consécutifs (posologie GHP pendant YAZ Flex). La raison de l'interruption (survenue de saignements ou choix personnel de la femme) n'influera pas sur l'efficacité contraceptive, tant que les règles générales de prise du traitement seront respectées, à savoir une prise quotidienne régulière ininterrompue des comprimés pendant au moins 24 jours et des périodes sans prise de comprimés de 4 jours au maximum entre les cycles de prise de comprimés. Aucune différence significative dans le nombre de cycles et dans la durée moyenne des cycles n'a été observée, lorsqu'une période de 4 jours sans prise de comprimés était autorisée, indépendamment de la survenue de saignements et/ou de spotting (posologie arrêt et reprise). De plus, avec un nombre considérablement plus faible de périodes de 4 jours sans prise de comprimés et des périodes plus longues de traitement actif dans les deux variantes, l'efficacité sera au moins aussi bonne que celle établie pour YAZ 24+4 actuellement autorisé. Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP a convenu que les résultats de la posologie GHP pendant Yaz Flex pouvaient être extrapolés à une posologie dans laquelle les femmes peuvent programmer leur hémorragie de privation, indépendamment de la survenue de saignements et/ou de spotting. Des preuves supplémentaires étayant une efficacité contraceptive adéquate d'Yvidually ont été apportées par

l'analyse intermédiaire d'un essai en cours, mené avec Yvidually, dans lequel l'IP calculé était de 0 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 1,0, ce qui est considéré comme étant probant en termes de précision pour l'indice de Pearl.

Schéma des saignements avec les différentes posologies

Par comparaison avec la posologie YAZ 24+4 conventionnelle (6 jours/an), le nombre de jours de saignements intracycliques était comparable à celui observé pour la posologie GHP pendant YAZ Flex (5 jours/an), mais plus élevé pour la posologie arrêt et reprise de YAZ (14,8 jours/an).

D'autre part, le nombre d'hémorragies de privation avait diminué de 12 fois/an (YAZ 24+4) à 4,6 et 4,5 fois/an (arrêt et reprise de YAZ et GHP pendant YAZ Flex).

La durée moyenne de l'hémorragie de privation était plus longue dans les posologies à cycle prolongé et la durée moyenne des épisodes de saignements intracycliques était plus longue comparée à celle de YAZ 24+4 (7 à 8 jours vs 5 jours).

De plus, le nombre total de jours de saignements par an avait baissé de 66 (YAZ 24+4) à 41 à 47 jours (arrêt et reprise de YAZ et GHP pendant YAZ Flex).

Il est connu et décrit dans les RCP de tous les COA que le report d'une hémorragie de privation induira un risque plus élevé de saignements intracycliques chez la majorité des femmes. Plus le report est long, plus ce risque est élevé, ce que montre clairement le bras posologie prolongée fixe, dans lequel aucune interruption, aucune hémorragie de privation, n'était autorisée (33 jours de saignements intracycliques/an).

Cependant, il n'a pas été montré que la légère augmentation notée pour les jours de saignements intracycliques ou d'autres problèmes de saignements entraînait un nombre élevé de sorties d'étude: 8/888 (0,8 %) dans l'étude menée dans l'UE et au Canada et 12/1 406 (0,9 %) dans l'étude menée aux États-Unis. Par conséquent, les données disponibles n'indiquent pas que les schémas des saignements notés avaient eu un impact négatif sur la tolérabilité chez les femmes choisissant une posologie flexible, afin de reporter la date de l'hémorragie de privation.

En résumé, les données ont démontré que, par comparaison avec la posologie YAZ 24+4, le nombre d'épisodes d'hémorragie de privation diminue, tout comme le nombre total de jours de saignements sur une période d'un an, ce qui est le but recherché de ce produit. Le fait de retarder une hémorragie de privation introduira un risque plus élevé de saignements intracycliques chez la majorité des femmes, comme cela est déjà connu pour les COA actuels, mais les données disponibles n'indiquent pas que les schémas des saignements notés avec Yvidually avaient eu un impact négatif sur la tolérabilité des femmes.

L'étude européenne complémentaire 14701 a porté sur le schéma des saignements de la posologie faisant l'objet de la demande, avec utilisation du distributeur de comprimés. Toutefois, il n'a été présenté que des données brutes relatives au schéma des saignements et aucune analyse concernant cet aspect n'est disponible.

Distributeur de comprimés

Le distributeur, conçu pour faire partie intégrante d'Yvidually pour délivrer les comprimés conformément à la posologie proposée, n'a pas été utilisé dans les études pivots. Seul un test de sa bonne utilisation, requis par la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42, a été réalisé, dont le résultat est considéré comme étant acceptable, dans la mesure où un dispositif médical destiné à administrer un médicament est régi par la directive 93/42, sans préjudice des dispositions de la directive 2001/83 en ce qui concerne le médicament.

Le demandeur a également fourni des résultats intermédiaires de l'étude complémentaire 14701 menée avec Yvidually et le distributeur de comprimés. Dans cette étude, deux versions du distributeur, avec ou sans alarme sonore, ont été comparées. Seules des données très limitées fournies par l'analyse intermédiaire sont actuellement disponibles. La majorité des femmes notent le distributeur comme étant facile à utiliser et n'ont aucune difficulté à comprendre le mode d'emploi abrégé, le manuel de l'utilisateur et le guide des symboles. Il n'y a eu aucun signe d'un respect moindre de la posologie par rapport à celui rapporté dans les études cliniques initiales, dans lesquelles un papier et un stylo ont été utilisés pour se conformer à la posologie. Le CHMP a demandé au requérant de soumettre les résultats finals de l'étude 14701 dès qu'ils seraient disponibles, pour montrer que l'utilisation du distributeur a une influence positive sur le respect de la posologie d'Yvidually.

En résumé, la bonne utilisation du distributeur est jugée acceptable et a été confirmée par les résultats intermédiaires de l'étude complémentaire du distributeur.

Conclusion générale

Yvidually a été développé pour les femmes qui souhaitent retarder l'hémorragie de privation mensuelle, survenant avec le contraceptif oral d'association commercialisé, YAZ 24+4, en prolongeant le cycle de prise de comprimés jusqu'à 120 jours.

Il est estimé que l'efficacité contraceptive d'Yvidually a été suffisamment démontrée pour la posologie proposée pour Yvidually, qui permet à la femme de décider elle-même d'instaurer ou non une période de 4 jours sans prise de comprimés pendant la phase flexible. La preuve repose essentiellement sur les indices de Pearl obtenus dans une étude menée dans l'UE et au Canada, qui autorisait une période de 4 jours sans prise de comprimés en cas de saignements et/ou de spotting pendant 3 jours consécutifs (posologie GHP pendant YAZ Flex). La raison de l'interruption (survenue de saignements ou choix personnel de la femme) n'influera pas sur l'efficacité contraceptive, tant que les règles générales de prise du traitement seront respectées, à savoir une prise quotidienne régulière ininterrompue des comprimés pendant au moins 24 jours et une période sans prise de comprimés de 4 jours au maximum entre les cycles de prise du produit. Aucune différence significative dans le nombre de cycles et dans la durée moyenne des cycles n'a été observée, lorsqu'une période de 4 jours sans prise de comprimés était recommandée, indépendamment de la survenue de saignements et/ou de spotting (posologie arrêt et reprise). De plus, avec un nombre considérablement plus faible de périodes sans prise de comprimés et des périodes plus longues de traitement actif dans les deux variantes, l'efficacité sera au moins aussi bonne que celle établie pour YAZ 24+4 actuellement autorisé. Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP a convenu que les résultats de la posologie GHP pendant Yaz Flex pouvaient être extrapolés à la posologie proposée pour Yvidually.

Des preuves supplémentaires étayant une efficacité contraceptive adéquate d'Yvidually ont été apportées par l'analyse intermédiaire d'un essai en cours, mené avec Yvidually, dans lequel l'IP calculé était de 0 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 1,0, ce qui est considéré comme étant probant en termes de précision pour l'indice de Pearl.

Les données ont suffisamment démontré que, par comparaison avec YAZ 24+4 (posologie conventionnelle), le nombre d'épisodes d'hémorragie de privation diminue, tout comme le nombre total de jours de saignements sur une période d'un an, ce qui est le but recherché de ce produit. Comme prévu avec une posologie prolongée, différents schémas des saignements ont été observés, mais les données disponibles n'indiquent pas que les schémas des saignements notés avec Yvidually avaient eu un impact négatif sur la tolérabilité de femmes.

Une analyse intermédiaire de l'étude 14701 menée avec Yvidually et le distributeur de comprimés indique que les femmes notent le distributeur comme étant facile à utiliser et qu'il n'y a aucun signe

d'un effet négatif de son utilisation sur le respect de la posologie. Le demandeur doit présenter aux autorités nationales compétentes les résultats finals de l'étude 14701 au plus tard le 28 février 2013.

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- le comité a pris en considération la notification de la saisine formée par la France au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE du Conseil;
- le comité a examiné toutes les données disponibles présentées par le demandeur pour traiter le problème de risque potentiel grave pour la santé publique, concernant en particulier l'efficacité contraceptive de la posologie prolongée proposée;
- le comité a jugé que l'efficacité globale a été suffisamment démontrée par les données présentées, en particulier celles de l'étude menée dans l'UE et au Canada. Le comité a considéré que le rapport bénéfice/risque d'Yvidually et noms associés, dans l'indication et pour la posologie prolongée faisant l'objet de la demande, est jugé favorable,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, sous réserve de remplir les conditions recommandées telles qu'exposées dans l'Annexe IV, en ce qui concerne l'utilisation sûre et efficace du médicament. Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné dans l'annexe III pour Yvidually et noms associés (voir Annexe I).