

II. melléklet

Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott pozitív vélemény indoklása

Tudományos következtetések

Az Yvidually és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A jelen kérelem az Yvidually és kapcsolódó nevek orális fogamzásgátlásra vonatkozó javallatával kapcsolatos. Az Yvidually hosszabb ideig tartó adagolásának rendjét a forgalomban lévő Yaz 24+4 elnevezésű kombinált orális fogamzásgátló adagolása alapján fejlesztették ki olyan nők számára, akik a megvonásos vérzést a szedési ciklus legfeljebb 120 napra történő megnyújtása útján kívánják késleltetni. Az Yvidually filmtablettaként 3 mg drospirenont (DRSP) és 20 mikrogramm etinilösztadiolt (EE) tartalmaz. Az Yvidually-t rendeltetése szerint emlékeztető funkcióval ellátott, innovatív tablettadagolóban forgalmazza a gyártó. Az Yvidually összetétele megegyezik az engedélyezett kombinált orális fogamzásgátló, az Yaz 24+4 összetételével.

Ezt a kérelmet a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdésének értelmében nyújtotta be a gyártó – teljes körű kérelem, a decentralizált eljárás szerint felülvizsgálva, melynek során a referencia-tagállam Hollandia volt (NL/H/2041/001/DC). Mivel a CMDh (decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek [Co-ordination Group on the Mutual and Decentralised Procedures – Human]) beterjesztés során nem született megállapodás, ezért az eljárást a 29. cikke (4) bekezdésének értelmében a CHMP (Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága [Committee for Medicinal Products for Human Use]) elé terjesztették.

Az adagolási rend fogamzásgátló hatásossága

Adagolási ajánlások

A beterjesztett adagolási rendnek megfelelően a kezelési ciklus 25. és 120. napja között bármikor tartható szedési szünet – tehát a 4 napos szünet csak 24 napos folyamatos tablettaszedés után kezdhető el. Az egyes 4 napos szedési szünetek után kezdődik az új, kötelező szedési ciklus, amely legalább 24 napig tart.

Az adagolási ajánlás két fázisból áll:

1. Kötelező fázis (1–24. nap):

Az Yvidually ciklusának elkezdésekor a tablettákat legalább 24 napig folyamatosan kell szedni.

2. Rugalmas fázis (25–120. nap)

A 25–120. nap között a tablettákat folyamatosan lehet szedni legfeljebb 120 napig. Ebben az időszakban a nő saját maga döntheti el, hogy tart-e 4 napos szedési szünetet. Ez az jelenti, hogy 3 lehetőség közül lehet választani:

- A nő dönthet úgy, hogy a 25–120. nap között folyamatosan szedi a tablettákat legfeljebb 120 napig. Nem ütemez be megvonásos vérzést, tehát szedési szünetet sem.

Vagy:

- A 25. és a 120. nap között a nő beütemezhet egy 4 napos szedési szünetet (megvonásos vérzés indukciója), ha 3 egymást követő napon vérzése van.

Vagy:

- A 25–120. nap között a nő bármikor, amikor leginkább megfelelő számára és a vérzéstől függetlenül úgy dönthet, hogy 4 napos szedési szünetet tart (beütemezi a megvonásos vérzést).

Általános adagolási szabályok:

- A 4 napos szedési szünet csak 24 napos folyamatos tablettaszedés után, tehát a kötelező fázis befejezését követően kezdhető el.
- Minden 4 napos szedési szünet után egy új kötelező fázis kezdődik, tehát a tablettákat legalább 24 napig kell szedni, mielőtt új szünetet lehetne beütemezni.

Klinikai vizsgálatok

A 2 III. fázisú klinikai vizsgálatot 2005 és 2009 között végezték (az A40196 sz. vizsgálatot Európában és Kanadában, az A48294 sz. vizsgálatot pedig az Egyesült Államokban). Mindkettőt az Yvidually hatásosságának és biztonságosságának meghatározására irányuló pivotális vizsgálatként nyújtották be.

Ezekben a vizsgálatokban a fogamzásgátló hatásosságot értékelték, tehát a nem kívánt terhességek számát, a Pearl-indexet (PI, számítása: a populáció terhességi rátája elosztva 100 felhasználói expozíciós évvel) és a kumulatív terhességi rátát az Yaz Flex MB karokban, továbbá a vérzési jellemzőket és a menstruációs ciklus szabályozásának paramétereit mindkét vizsgálat valamennyi kezelési karjában.

Ezenkívül végeztek egy harmadik vizsgálatot (A47505 sz.) is olyan nőknél, akik mérsékelten súlyos vagy súlyos elsődleges dysmenorrhoeában szenvedtek, és ezt a klinikai vizsgálatot a gyártó a hosszabb ideig tartó adagolási rend használata folyamán jelentkező vérzések jellemzőivel kapcsolatos adatok alátámasztására nyújtotta be.

A két pivotális, 3 karú, III. fázisú klinikai vizsgálatban a következő adagolási rendeket vizsgálták (az A47505 sz. vizsgálatot nem értékelték, mivel ebben a vizsgálatban az YAZ Flex_{MB} adagolási rendet a dysmenorrhoea kezelésére alkalmazták, és nem a fogamzásgátló hatásosság megítélése céljából):

- **YAZ Flex Managed Bleeding (YAZ Flex_{MB}) adagolási rend;** az egyes ciklusok 120 napos tervezett kezelésből, és az azt követő, a megvonásos vérzést indukáló, 4 napos szedési szünetből állnak. Ha a kezelési ciklus közben 3 egymást követő napon vérzés és/vagy pecsételő vérzés volt, 4 napos szedési szünetet (vagyis „irányított vérzést” = MB) javasoltak. Ezt a kezelési kart az EU/Kanada vizsgálat és az USA vizsgálat egyaránt magába foglalta, és reprezentatívnak tekintették az Yvidually fogamzásgátló hatásossága, valamint az YAZ 24+4 és egyéb adagolási rendek vérzési jellemzőivel történő összehasonlítás szempontjából;
- **YAZ Stop & Go adagolási rend;** az egyes ciklusok 120 napos tervezett kezelésből, és az azt követő, a megvonásos vérzést indukáló, 4 napos szedési szünetből állnak. A vérzéstől és/vagy pecsételő vérzéstől függetlenül a nők saját maguk ütemezhetik be a megvonásos vérzést (tehát a 4 napos szedési szünetet) a kezelési ciklus 25. és 120. napja között bármikor. A nőknek arra is lehetőségük volt azonban, hogy az Yaz Flex_{MB} rendnek a vérzésre vonatkozó szabályait kövessék. Ezt a kart a célból adták hozzá az USA vizsgálatához, hogy a vérzési jellemzőket összehasonlíthassák az YAZ 24+4 és az YAZ Flex_{MB} adagolási rendek vérzési jellemzőivel;
- **Yaz fixed extended adagolási rend** = 120 napos folyamatos (szünet közbeiktatása nélküli) tablettaszedés, majd 4 napos szedési szünet. Ezt a kart a célból adták hozzá az EU/Kanada vizsgálatához, hogy összehasonlítsák a többi kezelési kar vérzési jellemzőivel;
- **YAZ 24+4 (YAZ) adagolási rend** = 24 nap folyamatos tablettaszedés, majd 4 napos szedési szünet (az Európában engedélyezett adagolás rend), amelyet mindkét vizsgálat részeként a vérzési jellemzők összehasonlítására szolgált;

Az YAZ fixed extended adagolási rend kivételével az egyes adagolási rendekben a szedési szünetek közötti minimális kezelési időszak (tehát a ciklus minimális hossza) 24 nap volt (a fogamzásgátló hatásosság megőrzése céljából).

1. táblázat: A pivotális vizsgálatokban tanulmányozott különféle adagolási rendek áttekintése

USA vizsgálat, A48294 (3 ág)	EU/KAN vizsgálat, A40196 (3 ág)
YAZ Flex MB, 1400 nőnél 1 évig (fogamzásgátló hatásosság + vérzés)	YAZ Flex MB, 880 nőnél, 2 évig (fogamzásgátló hatásosság + vérzés)
YAZ Stop & Go, 200 nőnél, 1 évig (vérzés)	Yaz fixed extended, 200 nőnél, 1 évig (vérzés)
YAZ 24+4, 200 nőnél, 1 évig (vérzés)	YAZ 24+4, 200 nőnél, 1 évig (vérzés)

Fogamzásgátló hatásosság

A fogamzásgátló hatásosságot az YAZ Flex MB adagolási karban vizsgálták mindkét pivotális vizsgálatban. Az YAZ Stop & Go kar (csak az USA vizsgálatban), az YAZ fixed extended kar (az EU/Kanada vizsgálatban) és az YAZ 24+4 kar (mindkét vizsgálatban) a két vizsgálat különböző vérzési jellemzőinek összehasonlítására szolgált. A Pearl-index (PI), melynek kiszámításához a populáció terhességi rátáját el kell osztani 100 felhasználói expozíciós évvel, a fogamzásgátló hatásosság meghatározására szolgált.

- YAZ Flex MB adagolási rend

Az A40196 sz. EU/Kanada vizsgálat YAZ Flex MB adagolási rendje esetében a fogamzásgátló hatásosságot jelző Pearl-index (PI) értéke 0,63, a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallum felső határértéke 1,24 volt 18–35 éves nőknél, a módszer sikertelensége esetén a PI (módosított PI_A) értéke 0,59 volt (a 95%-os konfidenciaintervallum felső határértéke 1,22 volt), amint az alábbi táblázat mutatja. Ebben a vizsgálatban a kapott Pearl-indexek összhangban voltak az YAZ 24+4 eredeti dokumentációjában található indexekkel. Mivel a becsült érték és a 95%-os konfidenciaintervallum felső határértéke közötti különbség nem éri el az 1-et, megállapítható, hogy az EU/Kanada vizsgálat önmagában megfelelően nagy méretű a becsült érték precizitásával kapcsolatos, a szteroid fogamzásgátlók nőknél végzett klinikai vizsgálatára vonatkozó CHMP irányelv (Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women, EMEA/CPMP/EWP/519/98 [Rev 1]) által ajánlott követelmények szempontjából, és ezért megbízhatónak tekinthető.

Az USA-ban végzett másik (A48294 sz.) pivotális vizsgálat ennél magasabb PI értékeket adott. Szintén magasabb PI értékeket figyeltek meg az Egyesült Államokban más kombinált orális fogamzásgátlókkal végzett klinikai vizsgálatokban, ami feltehetően együttműködési problémákkal volt kapcsolatos.

Ezért a CHMP csak az európai nőket (n=880) magában foglaló EU/Kanada vizsgálatot tekintette pivotálisnak az Yvidually fogamzásgátló hatásosságának megítéléséhez.

- YAZ Stop & Go adagolási rend

A két vizsgálatban szereplő YAZ Stop & Go kar (csak az USA vizsgálatban), YAZ fixed extended kar (az EU/Kanada vizsgálatban) és YAZ 24+4 kar (mindkét vizsgálatban) a különböző vérzési jellemzők összehasonlítására szolgált, de nem arra tervezték, hogy értékelje a fogamzásgátló hatásosságot. Ettől függetlenül az eredeti decentralizált eljárás (DCP) folyamán a kérelmezőt felkérték, hogy számítsa ki a PI értékeket a Stop & Go karban, az YAZ fixed extended karban és YAZ 24+4 karban (lásd az alábbi táblázatot):

2. táblázat Pearl-index az YAZ Stop & Go, YAZ fixed extended és YAZ 24+4 karokban

	Yaz Stop and Go	Yaz fixed Extended	YAZ 24+4	
	USA vizsgálat A48294	EU/Kanada vizsgálat A40196	EU/Kanada vizsgálat A40196	USA vizsgálat A48294
Pearl-index	3.52	0.00	1.07	1.20
95%-os KI	1.29 - 7.67	0,00 – 3,47	0,13 – 3,85	0,15 – 4,35

Az YAZ Stop and Go adagolási rend eredményeit megvizsgálva kiemelték, hogy a PI érték magasabb volt (3,52; 95%-os KI = 1,29–7,67), mint az ugyanabban a vizsgálatban az YAZ Flex MB adagolási rend esetében kapott érték (1,67; 95%-os KI; felső határ = 2,67). A CHMP azonban megvitatta és megállapította, hogy az A48294 sz. USA vizsgálatban talált magas PI érték csak 170 nőév (WY) tablettaszedésen alapult, ennek eredménye a széles 95%-os KI; 3,52 (95% KI-k: 1,29-7,67). Ez a magas PI érték nem megbízható és nem felel meg a szteroid fogamzásgátlók nőknél végzett klinikai vizsgálatára vonatkozó CHMP irányelvnek (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), amely szerint elegendő számú ciklust kell tanulmányozni ahhoz, hogy a becsült fogamzásgátló hatásosság precizitása a kívánt mértékű legyen. A kulcsfontosságú vizsgálatoknak legalább eléggé kiterjedteknek kellene lenniük ahhoz, hogy a belőlük számított, kétoldalú 95%-os konfidenciaintervallumos általános PI (100 nőévenkénti terhességek száma) értéke olyan legyen, hogy a 95%-os konfidenciaintervallum felső határa és a becsült érték közötti különbség ne haladja meg az 1-et. Ezenkívül az ebben az YAZ Stop & Go karban vizsgált betegek száma sokkal alacsonyabb volt, mint a Flex MB adagolási rendet alkalmazó karé (200 vs. 1400 beteg), emiatt nehéz összehasonlítást végezni. Továbbá, amint azt korábban már leírtuk, az egyesült államokbeli populáció nem tekinthető reprezentatívnak az EU populációra nézve.

Ráadásul a kérelmező által bemutatott adatok alapján csupán kis különbségek figyelhetők meg az YAZ Flex MB változat és az YAZ Stop & Go adagolási rend között a ciklusok számát (vagyis a 4 napos szüneteket) és az átlagos ciklushosszt (a folyamatos tablettaszedés napjainak számát) illetően.

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

1. táblázat: Ciklusok száma (teljes elemzési csoport) – USA vizsgálat (A48294)

Kezelés	Alanyok száma	Átlag	SD	Min.	Q1	Medián	Q3	Max.
Yaz Flex MB	1317	4.2	2.2	1	3.0	4.0	5.0	13
YAZ S&G	222	4.6	2.5	1	3.0	4.0	6.0	14
YAZ 24+	207	10.1	4.4	1	6.0	13.0	13.0	15

Forrás: 129. táblázat az A48294 klinikai vizsgálat jelentéséből (CSR) – 8-19. táblázat – 97. oldal

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	
Note: The last c	Cycle length (days)	n	4258	2214	368	799
	Mean	73	78.2	121.5	70.4	
	SD	40	39.8	27.9	38.7	

2. táblázat: Ciklushossz – USA vizsgálat (A48294) és EU vizsgálat (A40196) - teljes elemzési csoport

		Yaz Flex MB A48294	Yaz Flex MB A40196	Yaz Extended A40196	YAZ Stop & Go A48294
Ciklushossz (nap)	n	4258	2214	368	799
	Átlag	73	78.2	121.5	70.4
	SD	40	39.8	27.9	38.7

Ezek az átlagos ciklusszámot (4,2 vs. 4,6 szünet/év) és ciklushosszt (73–78,2 vs. 70,4 napos folyamatos tablettaszedés kezelési ciklusonként) érintő csekély különbségek az YAZ Flex MB és YAZ Stop & Go adagolási rendek között várhatóan nem fognak jelentős különbséghez vezetni a fogamzásgátló hatásosságban. Általánosságban véve, a szedési szünet oka (vérzés jelentkezése vagy a nő saját választása) nem befolyásolja a fogamzásgátló hatásosságot mindaddig, amíg a nő betartja a szedés általános szabályait, vagyis legalább 24 napon át szedi megszakítás nélkül naponta a tablettát, és a ciklusok között legfeljebb 4 napos szedési szünetet tart. Mi több, a mindkét változatra jellemző jelentősen kevesebb 4 napos szedési szünet és hosszabb aktív kezelési időszakok mellett a hatásosság nagy valószínűséggel legalább ugyanolyan jó lesz, mint az YAZ 24+4 esetében igazolt. A hagyományos YAZ 24+4 karban az egy éven belül előforduló 4 napos szedési szünetek száma 10,1, mivel a szedési szünetek beiktatása kötelező (tehát a 24 napos tablettaszedési időszak után 4 napos szünet következik [YAZ 24+4]), szemben az YAZ Flex MB adagolási rend mellett kimutatott 4,2-es, illetve az YAZ Stop & Go adagolási rend mellett kimutatott 4,6-os értékkel (lásd az 1. táblázatot). A fentiek alapján a bizottság megállapította, hogy a fogamzásgátló hatás kellőképpen igazolt az YAZ Flex MB kezelési rend variáns mellett (Pearl-index = 0,63, a 95%-os KI felső határa = 1,24), amely a fogamzásgátló hatásosság tekintetében reprezentatívnak tekinthető az Yvidually javasolt adagolási rendjére nézve.

- A 14701 sz. európai vizsgálat időközi elemzése

Az YAZ Stop & Go adagolási rend hatásosságára utaló további bizonyítékok kerültek napvilágra, amikor elérhetővé váltak egy további, folyamatban lévő, az Yvidually ajánlott adagolási rendje szerinti tablettaadagolót alkalmazó, európai multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálat (14701. sz.) eredményei. Az expozíció 357 nőre (wy) korlátozódott, de a számított PI 0 volt, a 95%-os konfidenciaintervallum felső határának 1,0-es értéke pedig megfelelt a szteroid fogamzásgátlók nőknél végzett klinikai vizsgálatára vonatkozó CHMP irányelv (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1) pontosságra vonatkozó követelményeinek. Bár a végleges eredmények csak 2013-ban lesznek elérhetőek, ez a PI érték meggyőzőnek tekinthető a precizitás szempontjából.

Összefoglalva, az Yvidually-t olyan nők számára fejlesztették ki, akik késleltetni kívánják a forgalomban lévő YAZ 24+4 kombinált orális fogamzásgátló szedése mellett bekövetkező havi megvonásos vérzést, a szedési ciklus legfeljebb 120 napra történő megnyújtása útján. A bizottság megállapította, hogy az Yvidually fogamzásgátló hatásossága megfelelő bizonyítást nyert az Yvidually azon ajánlott adagolási rendjére vonatkozóan, amely lehetővé teszi, hogy a nő saját maga döntse el, tart-e 4 napos szedési szünetet a rugalmas fázisban.

A bizonyíték elsősorban az EU/Kanada vizsgálatban kapott megfelelő Pearl-indexeken alapul. A vizsgálat európai populációjában lehetőség volt a 4 napos szedési szünet közbeiktatására 3 egymást követő napon jelentkező vérzés és/vagy pecsételő vérzés esetén (Flex MB adagolási rend). A szedési szünet oka (vérzés jelentkezése vagy a nő saját választása) nem befolyásolja a fogamzásgátló hatásosságot mindaddig, amíg a nő betartja a szedés általános szabályait, vagyis legalább 24 napon át szedi megszakítás nélkül naponta a tablettát, és a ciklusok között legfeljebb 4 napos szedési szünetet tart. Nem figyeltek meg jelentős különbséget a ciklusok számában és az átlagos ciklushosszban, amikor a 4 napos szedési szünetet a vérzéstől és/vagy pecsételő vérzéstől függetlenül közbe lehetett iktatni (Stop & Go adagolási rend). Mi több, a mindkét változatra jellemző kevesebb szedési szünet és hosszabb aktív kezelési időszakok mellett a hatásosság legalább ugyanolyan jó lesz, mint a jelenleg engedélyezett YAZ 24+4 esetében igazolt. A fentiek alapján a CHMP egyetértett azzal, hogy az YAZ Flex MB kezelési rend eredményeit extrapolálni lehet egy olyan adagolási rendre, amelyben a nők saját maguk ütemezhetik be a megvonásos vérzést a vérzéstől és/vagy pecsételő vérzéstől függetlenül. Egy Yvidually-vel végzett folyamatban lévő vizsgálat időközi elemzése az Yvidually megfelelő fogamzásgátló hatásosságát támogató további bizonyítékokkal szolgált. Ebben az elemzésben a számított PI érték 0, a 95%-os konfidenciaintervallum felső határértéke pedig 1,0 volt, ami meggyőzőnek tekinthető a Pearl-index precizitása szempontjából.

Az adagolási rend vérzési jellemzői

A hagyományos YAZ 24+4 adagolási rendhez viszonyítva (6 nap/év) a cikluson belüli vérzés napjainak száma hasonló volt az YAZ Flex MB adagolási rend mellett (5 nap/év), az YAZ Stop & Go adagolási rend mellett azonban gyakrabban fordult elő cikluson belüli vérzés (14,8 nap/év).

Másrészt, a megvonásos vérzések száma 12 alkalom/évről (YAZ 24+4) 4,6 alkalom/évre (YAZ Stop & Go), illetve 4,5 alkalom/évre csökkent (YAZ Flex MB).

A megvonásos vérzés átlagos időtartama hosszabb volt a megnyújtott ciklust használó adagolási rendek esetében, és a cikluson belüli vérzési epizódok átlagos időtartama meghaladta az YAZ 24+4 adagolási rendét (7-8 nap vs. 5 nap).

Mi több, éves szinten az összes vérzési napok száma 66-ról (YAZ 24+4) 41–47 napra csökkent (YAZ Stop & Go és YAZ Flex MB).

Köztudott és valamennyi kombinált orális fogamzásgátló alkalmazási előírásában szerepel, hogy a megvonásos vérzés késleltetése a legtöbb nő esetében fokozza a cikluson belüli vérzés kockázatát. Ez a kockázat annál magasabb, minél hosszabb a késleltetés; ez egyértelműen kitűnik a fix megnyújtott adagolási rendet követő karban, amelyben nem volt megengedett a szedési szünet – megvonásos vérzés (33 cikluson belüli vérzési nap/év).

A cikluson belüli vérzési napok vagy egyéb vérzési problémák megfigyelt kismértékű emelkedése azonban az eredmények szerint nem vezetett nagy számban a kezelés abbahagyásához: 8/888 (0,8%) az EU/KAN vizsgálatban és 12/1406 (0,9%) az USA vizsgálatban. Ezért a rendelkezésre álló adatok szerint az említett vérzési jellemzők nem gyakoroltak negatív hatást a tolerálhatóságra azoknál a nőknél, akik a megvonásos vérzés késleltetése érdekében a rugalmas adagolási rendet választották.

Összefoglalva, az adatok arra utalnak, hogy az YAZ 24+4-hez hasonlítva a megvonásos epizódok száma és az 1 év alatt jelentkező vérzéses napok összes száma is csökken, ami a jelen készítmény célja. Amint az már ismert a jelenlegi kombinált orális fogamzásgátlók használata nyomán, a megvonásos vérzés késleltetése fokozza a cikluson belüli vérzés kockázatát a legtöbb nőnél, de a rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az Yvidually megfigyelt vérzési jellemzői negatívan hatnának a nők toleranciájára.

Az 14701 sz. további európai vizsgálat a kérvényezett adagolási rend (beleértve a tablettaadagoló használatát) vérzési jellemzőit vizsgálta. A gyártó azonban csupán a vérzési jellemzőkkel kapcsolatos nyers adatokat nyújtotta be, és nem állnak rendelkezésre az ezzel kapcsolatos elemzések.

Tablettaadagoló

Az Yvidually szerves részét képező és a javasolt adagolási rend szerinti tablettaadagolásra kialakított adagolót nem használták a pivotális vizsgálatokban. Kizárólag az orvostechikai eszközökről szóló 93/42 irányelv által megkövetelt használhatósági teszteket végezték el, ami elfogadhatónak tekinthető, mivel a gyógyszerkészítmény alkalmazására szánt orvostechikai eszközök a 93/42 irányelv hatálya alá tartoznak, a gyógyszerkészítményre vonatkozó 2001/83 irányelv sérelme nélkül.

A kérelmező ugyancsak rendelkezésre bocsátotta az Yvidually és a tablettaadagoló további, 14701 sz. vizsgálatának időközi eredményeit. Ebben a vizsgálatban az adagoló két (hangriasztásos, illetve anélküli) változatát hasonlítják össze. Jelenleg csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre az időközi elemzésből. A legtöbb nő megítélése szerint az adagolót könnyű használni, és a gyors referencia kártya, a felhasználói kézikönyv és szimbólumok magyarázata is könnyen érthető. Nincs jele annak, hogy az együttműködés kisebb mértékű lenne a kezdeti klinikai vizsgálatokban mértnél, amelyekben a betegek papír és ceruza segítségével tartották be az adagolási rendet. A CHMP felkérte a kérelmezőt, hogy amint rendelkezésre állnak, nyújtsa be a 14701 sz. vizsgálat végeredményeit annak megerősítése céljából, hogy az adagoló használata pozitív hatással van az Yvidually-t használó nők együttműködésére.

Összefoglalva, az adagoló használhatósága elfogadhatónak tekinthető, amit az adagolóval kapcsolatos további vizsgálat időközi adatai is alátámasztanak.

Általános következtetések

Az Yvidually-t olyan nők számára fejlesztették ki, akik a forgalomban lévő YAZ 24+4 kombinált orális fogamzásgátló szedése mellett bekövetkező havi megvonásos vérzést a szedési ciklus legfeljebb 120 napra történő megnyújtása útján kívánják késleltetni.

A bizottság megállapította, hogy az Yvidually fogamzásgátló hatásossága megfelelő bizonyítást nyert az Yvidually azon ajánlott adagolási rendjére vonatkozóan, amely lehetővé teszi, hogy a nő saját maga döntse el, tart-e 4 napos szedési szünetet a rugalmas fázisban. A bizonyíték elsősorban az EU/Kanada vizsgálatban kapott Pearl-indexeken alapul. A vizsgálatban lehetőség volt a 4 napos szedési szünet közbeiktatására 3 egymást követő napon jelentkező vérzés és/vagy pecsételő vérzés esetén (Flex MB adagolási rend). A szedési szünet oka (vérzés jelentkezése vagy a nő saját választása) nem befolyásolja a fogamzásgátló hatásosságot mindaddig, amíg a nő betartja a szedés általános szabályait, vagyis legalább 24 napon át szedi megszakítás nélkül naponta a tablettát, és a ciklusok között legfeljebb 4 napos szedési szünetet tart. Nem figyeltek meg jelentős különbséget a ciklusok számában és az átlagos ciklushosszban, amikor a 4 napos szedési szünetet a vérzéstől és/vagy pecsételő vérzéstől függetlenül javasolták közbeiktatni (Stop & Go adagolási rend). Mi több, a mindkét változatra jellemző kevesebb szedési szünet és hosszabb aktív kezelési időszakok mellett a hatásosság legalább ugyanolyan jó lesz, mint a jelenleg engedélyezett YAZ 24+4 esetében igazolt. A fentiek

alapján a CHMP egyetértett azzal, hogy az YAZ Flex MB kezelési rend eredményeit extrapolálni lehet az Yvidually javasolt adagolási rendjére.

Egy Yvidually-vel végzett folyamatban lévő vizsgálat időközi elemzése az Yvidually megfelelő fogamzásgátló hatásosságát támogató további bizonyítékokkal szolgált. Ebben az elemzésben a számított PI érték 0, a 95%-os konfidenciaintervallum felső határértéke pedig 1,0 volt, ami meggyőzőnek tekinthető a Pearl-index precizitása szempontjából.

Az adatok megfelelően bizonyították, hogy az YAZ 24+4-hez (hagyományos kezelési rend) hasonlítva a megvonásos epizódok száma és az 1 év alatt jelentkező vérzéses napok összes száma is csökken, ami a jelen készítmény célja. A megnyújtott adagolási rend mellett várható módon különféle vérzési jellemzőket figyeltek meg, de a rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az Yvidually-val kapcsolatosan megfigyelt vérzési jellemzők negatívan befolyásolnák a nők toleranciáját.

Az Yvidually és a tablettaadagoló 14701 sz. kiegészítő vizsgálatának időközi elemzése arra utal, hogy a nők megítélése szerint az adagolót könnyű használni, és nincsenek arra utaló jelek, hogy használata hátrányosan befolyásolná az együttműködési készséget. A kérelmezőnek 2013. február 28-ig kell benyújtania a nemzeti illetékes hatóságok felé a 14701 sz. vizsgálat végeredményeit.

A pozitív vélemény indoklása

Mivel:

- A bizottság megfontolta a Franciaország által a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerint indított betérjesztést.
- A bizottság áttekintette a kérelmező által a súlyos potenciális közegészségügyi kockázat kivizsgálása céljából benyújtott valamennyi rendelkezésre álló adatot, különösképpen a javasolt megnyújtott adagolási rend fogamzásgátló hatásosságát.
- A bizottság megállapította, hogy a bemutatott adatok, különösen az EU/Kanada vizsgálat adatai, kellőképpen igazolják az általános hatásosságot. A bizottság úgy ítélte meg, hogy az Yvidually és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja az alkalmazott javallatban és a megnyújtott adagolási rend mellett kedvezőnek tekinthető.

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását a gyógyszerkészítmény biztonságos és hatásos használatára vonatkozó, és a IV. mellékletben meghatározott javasolt feltételekkel. Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató nem változnak a koordinációs csoport eljárás során elfogadott végleges változathoz képest, az Yvidually és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) III. mellékletében említettek szerint.