

## **Allegato II**

***Conclusioni scientifiche e motivi per il parere favorevole presentati  
dall'Agenzia europea per i medicinali***

## Conclusioni scientifiche

### ***Riassunto generale della valutazione scientifica di Yvidually e denominazioni associate (vedere Allegato I)***

La presente richiesta riguarda Yvidually e denominazioni associate nell'indicazione di contraccettivo orale. Il regime di dosaggio esteso di Yvidually è stato elaborato in base al contraccettivo orale combinato commercializzato YAZ 24+4, concepito per donne che vogliono ritardare l'emorragia da sospensione estendendo il ciclo di assunzione fino a 120 giorni. Ciascuna compressa rivestita con film di Yvidually contiene 3 mg di drospirenone (DRSP) + 20 microgrammi di etinilestradiolo (EE). Yvidually è destinato a essere commercializzato con un innovativo dispenser per compresse dotato di una funzione di promemoria. La composizione di Yvidually è identica a quella del contraccettivo orale combinato (COC) autorizzato YAZ 24+4.

Questa richiesta è stata presentata ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE (domanda completa) e valutata ai sensi della procedura decentrata. I Paesi Bassi erano lo Stato membro di riferimento (NL/H/2041/001/DC). Durante il deferimento al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano, poiché non era stato raggiunto un accordo, la procedura è stata deferita al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4.

#### Efficacia contraccettiva del regime di dosaggio

##### Raccomandazioni per il dosaggio

Con il regime richiesto, è consentito un intervallo libero da compressa in qualunque momento durante i giorni da 25 a 120 del ciclo di trattamento. In altri termini, è possibile interrompere il trattamento per 4 giorni solo se l'assunzione della compressa è stata continua per 24 giorni. Dopo ciascun intervallo di 4 giorni liberi da compressa inizia un nuovo ciclo di assunzione obbligatorio della durata minima di 24 giorni.

La raccomandazione per il dosaggio consiste di due fasi.

1. Fase obbligatoria (giorno 1 – giorno 24):

quando si inizia l'assunzione di Yvidually, le compresse devono essere assunte senza interruzioni per un minimo di 24 giorni.

2. Fase flessibile (giorno 25 – giorno 120):

durante i giorni 25-120 le compresse possono essere assunte senza interruzioni fino a un massimo di 120 giorni. Entro questo periodo la donna può decidere autonomamente se fare o meno un intervallo di 4 giorni liberi da compressa. Questo significa che sono possibili 3 opzioni:

- durante i giorni 25-120 la donna può decidere di assumere le compresse senza interruzioni fino a un massimo di 120 giorni. Non programma alcuna emorragia da sospensione, quindi nessun intervallo libero da compressa;

oppure:

- durante i giorni 25-120 la donna può programmare un intervallo di 4 giorni liberi da compressa (induzione di un'emorragia da sospensione) nel caso di 3 giorni consecutivi di sanguinamento;

oppure:

- durante i giorni 25-120 la donna può decidere di fare un intervallo di 4 giorni liberi da compressa (programma un'emorragia da sospensione) in qualunque momento che meglio si adatta alle sue esigenze, indipendentemente dall'emorragia.

#### *Regole generali per il dosaggio*

- Un intervallo di 4 giorni liberi da compressa può essere iniziato solo se l'assunzione della compressa è stata continua per 24 giorni, cioè dopo il completamento della fase obbligatoria.
- Dopo un intervallo di 4 giorni liberi da compressa, inizia una nuova fase obbligatoria, cioè le compresse devono essere assunte per un minimo di 24 giorni prima che possa essere programmato un nuovo intervallo.

#### Studi clinici

I due studi clinici di fase III sono stati condotti tra il 2005 e il 2009 (studio A40196 in Europa e Canada e studio A48294 negli Stati Uniti). Entrambi erano stati presentati come studi cardine per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di Yvidually.

Questi studi hanno valutato l'efficacia contraccettiva, cioè il numero di gravidanze indesiderate, l'indice di Pearl (Pearl Index, PI) – calcolato come il tasso di gravidanza nella popolazione diviso per 100 anni di esposizione dell'utilizzatrice – e il tasso cumulativo di gravidanza nei bracci con regime YAZ Flex MB, oltre al pattern di sanguinamento e ai parametri di controllo del ciclo in tutti i bracci di trattamento degli studi.

Inoltre, è stato condotto un terzo studio (A47505) in donne con dismenorrea primaria da moderata a grave, presentato come sperimentazione clinica di supporto riguardante le informazioni sul pattern di sanguinamento durante l'uso del regime di dosaggio esteso.

Nei due studi clinici cardine di fase III, a 3 bracci, sono stati esaminati i seguenti regimi di dosaggio (lo studio A47505 non è stato valutato poiché in questo studio YAZ Flex<sub>MB</sub> era destinato al trattamento della dismenorrea invece che all'efficacia contraccettiva).

- **Regime di sanguinamento regolato da YAZ Flex (YAZ Flex<sub>MB</sub>);** ciascun ciclo comprende 120 giorni di trattamento seguiti da un intervallo di 4 giorni liberi da compressa per indurre l'emorragia da sospensione. Se durante un ciclo di trattamento si presentavano 3 giorni consecutivi di sanguinamento e /o macchie, veniva consigliato un periodo di 4 giorni liberi da compressa, cioè "sanguinamento regolato" (managed bleeding, MB). Questo braccio di trattamento era presente sia nello studio UE/Canada sia in quello statunitense ed era considerato rappresentativo per l'efficacia contraccettiva di Yvidually, nonché come confronto del pattern di sanguinamento con quello di YAZ 24+4 e di altri regimi di dosaggio.
- **Regime YAZ Stop & Go;** ciascun ciclo comprende 120 giorni di trattamento seguiti da un intervallo di 4 giorni liberi da compressa per indurre l'emorragia da sospensione. Indipendentemente da sanguinamento e/o macchie, alle donne veniva consentito di programmare la propria emorragia da sospensione (cioè l'intervallo di 4 giorni liberi da compressa) in qualunque momento tra i giorni 25 e 120 del ciclo di trattamento. Tuttavia, le donne avevano anche la possibilità di seguire le regole di sanguinamento di YAZ Flex<sub>MB</sub>. Questo braccio è stato incluso nello studio statunitense per il confronto del pattern di sanguinamento con i pattern di sanguinamento dei regimi YAZ 24+4 e YAZ Flex<sub>MB</sub>.
- **Regime YAZ fisso esteso;** 120 giorni di assunzione continua della compressa (senza intervalli) seguiti da un intervallo di 4 giorni liberi da compressa. Questo braccio era incluso nello studio UE/Canada per confrontare il pattern di sanguinamento con quello degli altri bracci di trattamento.

- **Regime YAZ 24+4 (YAZ)**; 24 giorni di assunzione continua della compressa seguiti da un intervallo di 4 giorni liberi da compressa (regime autorizzato in Europa) in entrambi gli studi per confrontare i pattern di sanguinamento.

Ad eccezione del regime YAZ fisso esteso, il periodo di trattamento minimo tra gli intervalli liberi da compressa (cioè la lunghezza minima del ciclo) in ciascun regime era di 24 giorni (per conservare l'efficacia contraccettiva).

**Tabella 1: panoramica dei diversi regimi studiati nelle sperimentazioni cardine**

| <b>Studio USA A48294 (3 bracci)</b>                                                              | <b>Studio UE/CAN A40196 (3 bracci)</b>                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| YAZ Flex MB in <b>1 400</b> donne per 1 anno ( <b>efficacia contraccettiva + sanguinamento</b> ) | YAZ Flex MB in <b>880</b> donne per 2 anni ( <b>efficacia contraccettiva + sanguinamento</b> ) |
| YAZ Stop & Go in <b>200</b> donne per 1 anno ( <b>sanguinamento</b> )                            | YAZ fisso esteso in <b>200</b> donne per 1 anno ( <b>sanguinamento</b> )                       |
| YAZ 24+4 in <b>200</b> donne per 1 anno ( <b>sanguinamento</b> )                                 | YAZ 24+4 in <b>200</b> donne per 1 anno ( <b>sanguinamento</b> )                               |

### **Efficacia contraccettiva**

L'efficacia contraccettiva è stata esaminata nel braccio a regime YAZ Flex MB in entrambi gli studi cardine. Il braccio YAZ Stop & Go (solo nello studio USA), il braccio YAZ fisso esteso (nello studio UE/Canada) e il braccio YAZ 24+4 (in entrambi gli studi) sono stati inclusi nei due studi per confrontare i diversi pattern di sanguinamento. Al fine di valutare l'efficacia contraccettiva è stato impiegato l'indice di Pearl (PI), calcolato come il tasso di gravidanza nella popolazione dello studio diviso per 100 anni di esposizione dell'utilizzatrice.

#### • Regime YAZ Flex MB

L'efficacia contraccettiva è stata dimostrata per il regime YAZ Flex MB nello studio cardine UE/Canada A40196. Il PI era pari a 0,63, con un corrispondente limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% di 1,24 nelle donne di età compresa tra i 18 e i 35 anni e un PI per fallimento del metodo (PI<sub>A</sub> corretto) pari a 0,59 (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% di 1,22), come mostrato nella tabella sottostante. In questo studio, gli indici di Pearl ottenuti erano in linea con quelli del file originale di YAZ 24+4. Poiché la differenza tra la stima puntuale e il limite superiore dell'IC 95% è inferiore a 1, si può concludere che questo studio UE-Canada è da solo sufficientemente ampio per quanto riguarda i requisiti di precisione della stima puntuale, come raccomandato dalle linee guida del CHMP relative alle indagini cliniche sui contraccettivi steroidei nelle donne (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), e può pertanto essere considerato attendibile.

Nell'altro studio cardine A48294, svolto negli Stati Uniti, i PI ottenuti sono stati più alti. PI più elevati sono stati osservati anche per altri COC in studi condotti negli Stati Uniti, il che è probabilmente connesso a problemi di *compliance*.

Pertanto, il CHMP ha preso in considerazione soltanto lo studio UE-Canada, che è lo studio che ha incluso donne in Europa (n=880), come cardine per stabilire l'efficacia contraccettiva di Yvidually.

#### • Regime YAZ Stop & Go

Il braccio YAZ Stop & Go (solo nello studio USA), il braccio YAZ fisso esteso (nello studio UE/Canada) e il braccio YAZ 24+4 (in entrambi gli studi) sono stati inclusi nei due studi per confrontare i diversi

pattern di sanguinamento, ma non avevano potere statistico per valutare l'efficacia contraccettiva. Tuttavia, durante la procedura DCP iniziale era richiesto un calcolo del PI per il braccio Stop & Go, per il braccio YAZ fisso esteso e per il braccio YAZ 24+4 (vedere tabella sottostante):

**Tabella 2: indice Pearl nei bracci di trattamento YAZ Stop & Go, YAZ fisso esteso e YAZ 24+4**

|                        | YAZ Stop and Go   | YAZ fisso esteso        | YAZ 24+4                |                   |
|------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                        | Studio USA A48294 | Studio UE/Canada A40196 | Studio UE/Canada A40196 | Studio USA A48294 |
| <b>Indice di Pearl</b> | <b>3,52</b>       | 0,00                    | 1,07                    | 1,20              |
| <b>IC 95 %</b>         | 1,29 - 7,67       | 0,00 - 3,47             | 0,13 - 3,85             | 0,15 - 4,35       |

Osservando i risultati del regime YAZ Stop & Go, si è rilevato che il PI era più alto (3,52; IC 95%; 1,29 - 7,67), rispetto al regime YAZ Flex MB nello stesso studio (1,67, limite superiore IC 95% di 2,67). È stato comunque discusso e osservato che il PI alto nel braccio YAZ Stop & Go dello studio USA A48294 si basava solo su 170 donne-anni di uso, il che aveva come risultato un ampio IC 95%, pari a 3,52 (IC 95%: 1,29 - 7,67). Questo risultato è inaffidabile e non in linea con le linee guida del CHMP per le indagini cliniche sui contraccettivi steroidei nelle donne (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), secondo le quali deve essere studiato un numero sufficiente di cicli per ottenere la precisione desiderata nella stima dell'efficacia contraccettiva. Gli studi chiave devono essere almeno abbastanza ampi da dare un PI complessivo (numero di gravidanze per 100 donne-anni) con un intervallo di confidenza al 95% a due code tale che la differenza tra il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% e la stima puntuale non sia superiore a 1. Inoltre, il numero di pazienti in questo braccio YAZ Stop & Go è di molto inferiore a quello del regime Flex MB (200 pazienti contro 1 400), il che inficia qualunque confronto. In aggiunta, come già detto, la popolazione degli Stati Uniti non è considerata rappresentativa della popolazione dell'UE.

Inoltre, come rilevato dal richiedente, sono state osservate solo lievi differenze nel numero di cicli (cioè intervalli di 4 giorni) e nella lunghezza media del ciclo (numero di giorni di assunzione ininterrotta di compresse) tra la variante YAZ Flex MB e il regime YAZ Stop & Go (vedere tabelle sottostanti).

**Tabella 1: numero di cicli (serie dell'analisi completa) - studio USA (A48294)**

| Trattamento | Numero di soggetti | Media | DS  | Min | Q1  | Mediana | Q3   | Max |
|-------------|--------------------|-------|-----|-----|-----|---------|------|-----|
| 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+4    | 207                | 10,1  | 4,4 | 1   | 6,0 | 13,0    | 13,0 | 15  |

Fonte: tabella 129 da CSR A48294 – tabella 8-19 – pagina 97

| <b>Tabella 2: lunghezza del ciclo - studio USA (A48294) e studio UE (A40196) - FAS</b> |       |                       |                       |                      |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|
|                                                                                        |       | YAZ Flex MB<br>A48294 | YAZ Flex MB<br>A40196 | YAZ esteso<br>A40196 | YAZ Stop & Go<br>A48294 |
| Lunghezza del<br>ciclo (giorni)                                                        | n     | 4 258                 | 2 214                 | 368                  | 799                     |
|                                                                                        | Media | 73                    | 78,2                  | 121,5                | 70,4                    |
|                                                                                        | DS    | 40                    | 39,8                  | 27,9                 | 38,7                    |

Questi modesti scostamenti nel numero medio di cicli (4,2 contro 4,6 intervalli/anno) e nella lunghezza del ciclo (73-78,2 contro 70,4 giorni di assunzione ininterrotta di compresse per ciclo di trattamento) tra YAZ Flex MB e YAZ Stop & Go non dovrebbero determinare differenze rilevanti quanto all'efficacia contraccettiva. In generale, il motivo dell'intervallo (verificarsi del sanguinamento o scelta personale della donna) non influenza l'efficacia contraccettiva, fintanto che siano rispettate le regole generali di assunzione, cioè assunzione giornaliera regolare ininterrotta della compressa per almeno 24 giorni e intervalli liberi da compressa di un massimo di 4 giorni tra i cicli di assunzione. Inoltre, in entrambe le varianti, con un numero considerevolmente inferiore di intervalli di 4 giorni liberi da compressa e periodi più lunghi di trattamento attivo, è molto probabile che l'efficacia sia almeno pari a quella stabilita per YAZ 24+4. Nel braccio convenzionale YAZ 24+4, il numero di intervalli di 4 giorni liberi da compressa in un anno è di 10,1 poiché gli intervalli liberi da compressa sono obbligatori (cioè 24 giorni di assunzione della compressa seguiti da 4 giorni di intervallo (YAZ 24+4)), contro 4,2 e 4,6 intervalli nel regime YAZ Flex MB e YAZ Stop & Go rispettivamente (vedere tabella 1). In base a quanto sopra, si è concluso che l'efficacia contraccettiva sia stata sufficientemente dimostrata con la variante YAZ Flex MB del regime (Indice di Pearl 0,63, limite superiore di IC 95% 1,24), che è considerata rappresentativa del regime di dosaggio proposto di Yvidually in merito all'efficacia contraccettiva.

- Analisi provvisoria dello studio europeo 14701

Ulteriori evidenze dell'efficacia del regime YAZ Stop & Go sono state ottenute quando sono divenuti disponibili i risultati di un'analisi provvisoria dello studio aggiuntivo europeo in corso, multi centrico, randomizzato, in aperto 14701, che usa il dispenser con il regime di dosaggio proposto di Yvidually. L'esposizione era limitata a 357 donne-anni ma il PI calcolato era pari a 0, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% di 1,0, che soddisfa i requisiti di precisione delle linee guida del CHMP per le indagini cliniche sui contraccettivi steroidei nelle donne (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). Anche se i risultati finali saranno disponibili solo nel 2013, questo PI è considerato conclusivo in termini di precisione.

In sintesi, Yvidually è stato elaborato per donne che vogliono ritardare l'emorragia da sospensione mensile, che si verifica con il contraccettivo orale combinato commercializzato YAZ 24+4, estendendo il ciclo di assunzione fino a 120 giorni. In base alle conclusioni, l'efficacia contraccettiva di Yvidually è stata sufficientemente dimostrata per il regime di dosaggio proposto, secondo il quale la donna può decidere autonomamente se fare o meno, durante la fase flessibile, un intervallo di 4 giorni liberi da compressa.

Le evidenze si basano principalmente sugli indici di Pearl adeguati ottenuti nello studio UE/Canada, comprendente una popolazione europea, che permetteva un intervallo di 4 giorni liberi da compressa in caso di 3 giorni consecutivi di sanguinamento e/o macchie (regime Flex MB). Il motivo dell'intervallo (verificarsi del sanguinamento o scelta personale della donna) non influenza l'efficacia contraccettiva, purché siano rispettate le regole generali di assunzione, cioè assunzione giornaliera regolare

ininterrotta della compressa per almeno 24 giorni e intervalli liberi da compressa di un massimo di 4 giorni tra i cicli di assunzione. Non sono state osservate differenze significative nel numero di cicli e nella lunghezza media del ciclo quando era consentito un intervallo di 4 giorni liberi da compressa, indipendentemente da sanguinamento e/o macchie (regime Stop & Go). Inoltre, con un numero considerevolmente inferiore di intervalli liberi da compressa e con periodi più lunghi di trattamento attivo in entrambe le varianti, l'efficacia sarà almeno pari a quella stabilita per il regime attualmente autorizzato YAZ 24+4. Sulla base di quanto sopra, il CHMP ha convenuto che i risultati del regime YAZ Flex MB possano essere estrapolati a un regime in cui alle donne sia permesso di programmare l'emorragia da sospensione indipendentemente da sanguinamento e/o macchie. Ulteriori evidenze a supporto di un'adeguata efficacia contraccettiva di Yvidually sono state ottenute dall'analisi provvisoria della sperimentazione in corso con Yvidually, in cui il PI calcolato era 0 con un limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% pari a 1,0, considerato conclusivo in termini di precisione dell'indice di Pearl.

### **Pattern di sanguinamento del regime di dosaggio**

Rispetto al regime di dosaggio convenzionale YAZ 24+4 (6 giorni/anno), il numero di giorni di sanguinamento intraciclico era comparabile nel regime YAZ Flex MB (5 giorni/anno) ma era più frequente nel regime YAZ Stop & Go (14,8 giorni/anno).

D'altra parte, il numero di emorragie da sospensione diminuiva da 12 volte/anno (YAZ 24+4) a 4,6 e 4,5 volte/anno (YAZ Stop & Go e YAZ Flex MB).

La durata media dell'emorragia da sospensione era maggiore nei regimi di ciclo estesi e la durata media degli episodi di sanguinamento intraciclico era superiore in confronto a YAZ 24+4 (7-8 giorni contro 5 giorni).

Inoltre, il numero totale di giorni di sanguinamento all'anno diminuiva da 66 (YAZ 24+4) a 41-47 giorni (YAZ Stop & Go e YAZ Flex MB).

È noto, e menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti i COC, che ritardare un'emorragia da sospensione aumenta, nella maggior parte delle donne, il rischio di sanguinamento intraciclico. Più lungo è il ritardo, maggiore è il rischio, il che è chiaramente dimostrato nel braccio esteso fisso in cui non erano consentiti alcun intervallo - alcuna emorragia da interruzione (33 giorni di sanguinamento intraciclico/anno).

Tuttavia, non è stato dimostrato che il lieve aumento di giorni di sanguinamento intraciclico o di altri problemi di sanguinamento fosse correlato a un alto numero di interruzioni del trattamento: 8/888 (0,8%) nello studio UE/CAN e 12/1 406 (0,9%) nello studio USA. Pertanto, i dati disponibili non indicano che i pattern di sanguinamento osservati avessero un impatto negativo sulla tollerabilità nelle donne che avevano scelto un regime di dosaggio flessibile per ritardare l'emorragia da sospensione.

In sintesi, i dati hanno dimostrato che rispetto a YAZ 24+4, il numero di episodi sospensione diminuisce, così come il numero totale di giorni di sanguinamento in un periodo di 1 anno, che rappresenta lo scopo di questo prodotto. Ritardare un'emorragia da sospensione comporta un rischio più alto di sanguinamento intraciclico nella maggior parte delle donne, come già noto per gli attuali COC. Nondimeno, i dati disponibili non indicano che i pattern di sanguinamento osservati con Yvidually avessero un impatto negativo sulla tollerabilità nelle donne.

Nello studio aggiuntivo europeo 14701, è stato esaminato il pattern di sanguinamento del regime applicato per comprendere l'uso del dispenser per compresse. Tuttavia, sono stati presentati solo i dati grezzi sui pattern di sanguinamento, e non sono disponibili analisi al riguardo.

## **Dispenser per compresse**

Il dispenser, concepito come parte integrante di Yvidually per rilasciare le compresse secondo il regime di dosaggio proposto, non è stato usato negli studi cardine. È stato eseguito solo il test sull'utilizzabilità richiesto dalla direttiva sui dispositivi medici 93/42, che è considerato accettabile poiché un dispositivo medico destinato a somministrare un medicinale è disciplinato dalla direttiva 93/42, fatte salve le disposizioni della direttiva 2001/83 relative al medicinale.

Il richiedente ha anche fornito i risultati provvisori dello studio aggiuntivo 14701 con Yvidually e il dispenser per compresse. In questo studio vengono confrontate due versioni del dispenser, con o senza allarme acustico. I dati provenienti dall'analisi provvisoria attualmente disponibili sono solo molto limitati. La maggior parte delle donne giudica il dispenser facile da utilizzare e non ha difficoltà a comprendere la scheda rapida di riferimento, il manuale per l'utilizzatore e la guida dei simboli. Non c'è alcuna indicazione che la *compliance* sia inferiore a quella riportata negli studi clinici iniziali, in cui erano stati usati foglio e penna per attenersi al regime di dosaggio. Il CHMP ha chiesto al richiedente di presentare, quando disponibili, i risultati finali dello studio 14701 per confermare che l'utilizzo del dispenser ha un'influenza positiva sulla *compliance* di Yvidually.

In sintesi, l'utilizzabilità del dispenser è considerata accettabile, come confermato dai dati provvisori dello studio aggiuntivo sul dispenser.

## **Conclusioni generali**

Yvidually è destinato a donne che vogliono ritardare l'emorragia da sospensione mensile, che si verifica con il contraccettivo orale combinato commercializzato YAZ 24+4, estendendo il ciclo di assunzione fino a 120 giorni.

Secondo le conclusioni raggiunte, l'efficacia contraccettiva di Yvidually è stata sufficientemente dimostrata per il regime di dosaggio di Yvidually proposto, che permette alla donna di decidere autonomamente se fare o meno, durante la fase flessibile, un intervallo di 4 giorni liberi da compressa. Le evidenze si basano principalmente sugli indici di Pearl ottenuti nello studio UE/Canada, che permetteva un intervallo di 4 giorni liberi da compressa in caso di 3 giorni consecutivi di sanguinamento e/o macchie (regime Flex MB). Il motivo dell'intervallo (verificarsi del sanguinamento o scelta personale della donna) non influenza l'efficacia contraccettiva, purché siano rispettate le regole generali di assunzione, cioè assunzione giornaliera regolare ininterrotta della compressa per almeno 24 giorni e intervalli liberi da compressa di un massimo di 4 giorni tra i cicli di assunzione. Non sono state osservate differenze significative nel numero di cicli e nella lunghezza media del ciclo quando era raccomandato l'intervallo di 4 giorni liberi da compressa, indipendentemente dal sanguinamento e/o dalle macchie (regime Stop & Go). Inoltre, con un numero considerevolmente inferiore di intervalli liberi da compressa e con periodi più lunghi di trattamento attivo in entrambe le varianti, l'efficacia sarà almeno pari a quella stabilita per il regime attualmente autorizzato YAZ 24+4. In base a quanto sopra, il CHMP ha convenuto che i risultati del regime YAZ Flex MB potessero essere estrapolati al regime di dosaggio proposto di Yvidually.

Ulteriori evidenze a supporto di un'adeguata efficacia contraccettiva di Yvidually sono state ottenute dall'analisi provvisoria di una sperimentazione in corso con Yvidually in cui il PI calcolato era 0, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% pari a 1,0, che è considerato conclusivo in termini di precisione dell'indice di Pearl.

I dati hanno dimostrato in modo adeguato che, rispetto a YAZ 24+4 (regime convenzionale), il numero di episodi di sospensione diminuisce, così come il numero totale di giorni di sanguinamento in un periodo di 1 anno, che rappresenta lo scopo di questo prodotto. Come previsto per un regime di dosaggio esteso, sono stati osservati diversi pattern di sanguinamento, ma i dati disponibili non

indicano che i pattern di sanguinamento rilevati con Yvidually avessero un impatto negativo sulla tollerabilità nelle donne.

L'analisi provvisoria dello studio aggiuntivo 14701 con Yvidually e il dispenser per compresse indica che le donne considerano il dispenser facile da utilizzare e che non ci sono segnali che questo infici la *compliance*. Il richiedente deve presentare alle autorità nazionali competenti i risultati finali dello studio 14701 entro il 28 febbraio 2013.

### ***Motivi per il parere favorevole***

Considerando che

- il comitato ha esaminato la notifica della procedura di deferimento avviata dalla Francia ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE del Consiglio,
- il comitato ha analizzato tutti i dati disponibili presentati dal richiedente per affrontare potenziali gravi rischi per la salute pubblica, in particolare l'efficacia contraccettiva del regime di dosaggio esteso proposto,
- il comitato ha ritenuto che l'efficacia complessiva sia stata sufficientemente dimostrata dai dati presentati, in particolare lo studio UE/Canada. Il comitato ha considerato che il rapporto rischi/benefici di Yvidually e denominazioni associate, per l'indicazione richiesta e per il regime di dosaggio esteso, sia positivo,

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel rispetto delle condizioni raccomandate in relazione all'uso sicuro ed efficace del medicinale, come esposto nell'allegato IV. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo restano invariati rispetto alle versioni finali convenute durante la procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'allegato III per Yvidually e denominazioni associate (vedere allegato I).