

II pielikums

Eiropas Zāļu aģentūras iesniegtie zinātniskie secinājumi un pozitīvā atzinuma pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Yvidually un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pašreizējais pieteikums ir saistīts ar *Yvidually* un sinonīmisku nosaukumu zāļu indikāciju orālai kontracepcijai. Pamatojoties uz tirdzniecībā pieejamo orālās kontracepcijas kombināciju *Yaz 24+4*, *Yvidually* devas paplašinātā shēma ir paredzēta sievietēm, kuras, paildzinot lietošanas ciklu pat līdz 120 dienām, vēlas atlikt asiņošanu, kas rodas, pārtraucot zāļu lietošanu. Viena *Yvidually* apvalkotā tablete satur 3 mg drospirenona (*DRSP*) un 20 mikrogramus etinilestradiola (*EE*). *Yvidually* ir paredzēts tirgot kopā ar inovatīvu tablešu izsniegšanas ierīci, kurai ir atgādinājuma funkcija. *Yvidually* sastāvs ir tāds pats kā reģistrētam kombinētam perorālam kontracepcijas līdzeklim (PKL) *Yaz 24+4*.

Šis pieteikums bija iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktu – kā pilnīga piemērošana, un to vērtēja saskaņā ar decentralizēto procedūru, kurā atsaucies dalībvalsts bija Nīderlande (NL/H/2041/001/DC). Tā kā *CMDh* veiktās pārvērtēšanas laikā neizdevās panākt vienošanos, procedūru nodeva *CHMP* saskaņā ar 29. panta 4. punktu.

Dozēšanas shēmas kontraceptīvā efektivitāte

Ieteikumi par devu

Izmantojot pieteikumā norādīto shēmu, tablešu nelietošanas starplaiks var būt jebkurā laikā no ārstēšanas cikla 25. līdz 120. dienai, t. i., jebkuru četru dienu pārtraukumu drīkst sākt tikai tad, ja tabletes ir nepārtraukti lietotas 24 dienas. Pēc katra četru dienu tablešu nelietošanas starplaika noteikti jāsāk jauns obligāts, vismaz 24 dienu ilgs lietošanas cikls.

Ieteikumi par devām sastāv no divām fāzēm:

1. Obligātā fāze (1.–24. diena):

sākot jaunu *Yvidually* lietošanas ciklu, tabletes jālieto nepārtraukti vismaz 24 dienas.

2. Elastīgā fāze (25.–120. diena):

25.–120. dienas laikā tabletes var lietot nepārtraukti ne ilgāk par 120 dienām. Šajā laikā sieviete var nolemt, vai izmantot četras dienas ilgu tablešu nelietošanas starplaiku. Tas nozīmē, ka ir trīs iespējas:

- 25.–120. dienas laikā sieviete var nolemt lietot tabletes nepārtraukti ne ilgāk kā 120 dienu. Viņa neplāno zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu, tādēļ nav tablešu nelietošanas starplaiku.

Vai:

- 25.–120. dienas laikā sieviete var ieplānot četras dienas ilgu tablešu nelietošanas starplaiku (viņa plāno zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu), ja 3 dienas pēc kārtas ir asiņošana.

Vai:

- Neatkarīgi no asiņošanas 25.–120. dienas laikā sieviete jebkurā sev piemērotā laikā drīkst izmantot četras dienas ilgu tablešu nelietošanas starplaiku (viņa plāno zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu).

Vispārēji noteikumi attiecībā uz devu

- Jebkuru četru dienu tablešu nelietošanas pārtraukumu drīkst sākt tikai tad, ja tabletes ir lietotas nepārtraukti 24 dienas, t. i., pēc obligātās fāzes pabeigšanas.
- Pēc katra četru dienu tablešu nelietošanas starplaika jāsāk jauna obligātā fāze, t. i., pirms jauna pārtraukuma iepilnāšanas tabletes ir jālieto vismaz 24 dienas.

Klīniskie pētījumi

Laikā no 2005. līdz 2009. gadam veica divus III fāzes klīniskos pētījumus (A40196 pētījumu Eiropas Savienībā un Kanādā un A48294 pētījumu ASV). Abi tika veikti kā pivotāli pētījumi, un to ietvaros izvērtēja *Yvidually* efektivitāti un drošumu.

Šajos pētījumos izvērtēja kontraceptīvo efektivitāti, t. i., neplānotu grūtniecību skaitu, Perla indeksu (PI, ko aprēķina, kopējo iestājušos grūtniecību skaitu dalot ar 100 lietotājas apdraudējuma gadiem), un kumulatīvo grūtniecību biežumu *YAZ Flex MB* grupās, kā arī asiņošanas raksturu un cikla kontroles parametrus abu pētījumu visās ārstniecības grupās.

Papildus tika veikts trešais pētījums (A47505) sievietēm ar vidēju līdz nopietnu primāro dismenoreju. Tas tika veikts kā papildu klīniskais pētījums, un tajā tika novērtēta informācija par asiņošanas raksturu paplašinātās dozēšanas shēmas lietošanas laikā.

Divos pivotālos III fāzes trīs grupu klīniskajos pētījumos (A47505 pētījums netika novērtēts, jo šajā pētījumā *YAZ FlexMB* bija paredzēts lietot dismenorejas ārstēšanai, nevis kontraceptīvajai efektivitātei) pētīja šādas devas shēmas:

- **shēma "Ar *YAZ* elastīgi pārvaldīta asiņošana (*YAZ Flex_{MB}*)";** katrs cikls ietver 120 dienu ilgu plānotu terapiju, kam seko četras dienas ilgs tablešu nelietošanas pārtraukums, lai ierosinātu zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu. Ja terapijas cikla laikā trīs dienas pēc kārtas ir asiņošana un/vai smērēšanās, ieteica izmantot četras dienas ilgu tablešu nelietošanas periodu (t. i., "pārvaldīta asiņošana" = MB (managed bleeding)). Šī ārstniecības grupa ir iekļauta gan Eiropas Savienības/Kanādas, gan ASV pētījumā, un tā tiek uzskatīta par *Yvidually* kontraceptīvās efektivitātes rādītāju, kā arī tika novērtēts asiņošanas raksturs salīdzinājumā ar *YAZ 24+4* un citu dozēšanas shēmu asiņošanas raksturu;
- **shēma "Pārtrauc un atsāc *YAZ* lietošanu (*YAZ Stop & Go*)";** katrs cikls ietver 120 dienu ilgu plānotu terapiju, kam seko četras dienas ilgs tablešu nelietošanas pārtraukums, lai ierosinātu zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu. Neatkarīgi no asiņošanas un/vai smērēšanās, sievietes drīkst iepilnāt zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu (t. i., četras dienas ilgu tablešu nelietošanas starplaiku) jebkurā laikā no terapijas cikla 25. līdz 120. dienai. Taču sievietes varēja izmantot arī shēmas *YAZ Flex_{MB}* uz asiņošanu attiecināmos noteikumus. Šī grupa ir iekļauta ASV pētījumā, lai asiņošanas raksturu salīdzinātu ar shēmu *YAZ 24+4* un *YAZ Flex_{MB}* asiņošanas raksturu;
- ***YAZ* fiksēta paplašinātā shēma;** pēc 120 dienu ilgas nepārtrauktas tablešu lietošanas seko četras dienas ilgs tablešu nelietošanas starplaiks. Šī grupa ir iekļauta Eiropas Savienības/Kanādas pētījumā, lai salīdzinātu ar citu ārstniecības grupu asiņošanas raksturus;
- ***YAZ 24 + 4 (YAZ)* shēma;** pēc 24 dienas ilgas nepārtrauktas tablešu lietošanas seko četras dienas ilgs tablešu nelietošanas starplaiks (Eiropā apstiprināta shēma). Šī grupa ir iekļauta abos pētījumos, lai salīdzinātu asiņošanas raksturus;

Katrai shēmai, izņemot *YAZ* paplašināto shēmu, minimālais terapijas periods starp tablešu nelietošanas starplaikiem (t. i., minimālais cikla ilgums) bija 24 dienas (lai nodrošinātu kontraceptīvo efektivitāti).

1. tabula. Dažādu pivotālos pētījumos pētīto shēmu pārskats

ASV veiktais A48294 pētījums (trīs grupas)	Eiropas Savienībā/Kanādā veiktais A40196 pētījums (trīs grupas)
YAZ Flex MB 1400 sievietēm vienu gadu (kontraceptīvā efektivitāte + asiņošana)	YAZ flex MB 880 sievietēm divus gadus (kontraceptīvā efektivitāte + asiņošana)
YAZ Stop & Go 200 sievietēm vienu gadu (asiņošana)	YAZ fiksēta paplašinātā shēma 200 sievietēm vienu gadu (asiņošana)
YAZ 24+4 200 sievietēm vienu gadu (asiņošana)	YAZ 24+4 200 sievietēm vienu gadu (asiņošana)

Kontraceptīvā efektivitāte

Abos pivotālajos pētījumos kontraceptīvo efektivitāti novērtēja YAZ Flex MB shēmas grupā. YAZ Stop & Go grupa (tikai ASV pētījumā), YAZ fiksēta paplašinātā grupa (Eiropas Savienības/Kanādas pētījumā) un YAZ 24+4 grupa (abos pētījumos) tika iekļauta divos pētījumos, lai salīdzinātu atšķirīgus asiņošanas raksturus. Kontraceptīvās efektivitātes novērtēšanai tika izmantots Perla indekss (PI), ko aprēķina, kopējo iestājušos grūtniecību skaitu dalot ar 100 lietotājas apdraudējuma gadiem.

- YAZ Flex MB shēma

Kontraceptīvo efektivitāti pierādīja YAZ Flex MB shēmai Eiropas Savienībā/Kanādā veiktajā A40196 pētījumā, kurā PI 18–35 gadus vecām sievietēm bija 0,63 ar atbilstošu 95% ticamības intervāla augšējo robežu 1,24, bet metodes kļūdas PI (pielāgotais PI_A) 0,59 (95% ticamības intervāla augšējā robeža 1,22), kā redzams tālāk sniegtajā tabulā. Šajā pētījumā iegūtie Perla indeksi atbilda YAZ 24+4 shēmas indeksiem. Atšķirība starp aprēķinu punktu un 95% ticamības intervāla augšējo robežu ir mazāka par 1, tāpēc var secināt, ka šis Eiropas Savienības/Kanādas pētījums ir pietiekami apjomīgs attiecībā uz prasībām pret aprēķinu punkta precizitāti un tas atbilst CHMP vadlīnijai par steroīdus saturošu kontraceptīvo līdzekļu klīniskiem pētījumiem sievietēm (EMA/CPMP/EWP/519/98, Rev 1), tādējādi šo pētījumu var uzskatīt par uzticamu.

ASV pivotālajā A48294 pētījumā tika iegūti augstāki PI. Augstāki PI tika iegūti arī citos ASV veiktajos PKL pētījumos, kas, iespējams, ir saistīts ar līdzestības problēmām.

Tāpēc CHMP ņēma vērā tikai Eiropas Savienības/Kanādas pētījumu, kurā *Yvidually* kontraceptīvās efektivitātes novērtēšanā tika piesaistītas sievietes no Eiropas (n = 880).

- YAZ Stop & Go shēma

YAZ Stop & Go grupa (tikai ASV pētījumā), YAZ fiksēta paplašinātā grupa (Eiropas Savienības/Kanādas pētījumā) un YAZ 24+4 grupa (abos pētījumos) tika iekļauta divos pētījumos, lai salīdzinātu atšķirīgus asiņošanas raksturus, bet neveicot kontraceptīvās efektivitātes novērtēšanu. Tomēr sākotnējās DCP procedūras laikā Stop & Go grupai, YAZ fiksētai paplašinātajai grupai un YAZ 24+4 grupai bija jāaprēķina PI (sk. tabulu tālāk).

2. tabula. Ārstniecības grupās YAZ Stop & Go, YAZ fiksētā paplašinātā un YAZ 24+4 iegūtais Perla indekss

	YAZ Stop and Go	YAZ fiksētā paplašinātā	YAZ 24+4	
	ASV veikts pētījums A48294	ES/Kanādā veikts pētījums A40196	ES/Kanādā veikts pētījums A40196	ASV veikts pētījums A48294
Perla indekss	3,52	0,00	1,07	1,20
95% TI	1,29-7,67	0,00-3,47	0,13-3,85	0,15-4,35

Aplūkojot Yaz Stop & Go shēmas rezultātus, konstatēja, ka Perla indekss bija augstāks (3,52; 95% TI; 1,29–7,67) nekā Yaz Flex MB shēmas Perla indekss tajā pašā pētījumā (1,67 95% TI; augšējā robeža 2,67). Taču apsprieda un ņēma vērā, ka lielais Perla indekss YAZ Stop & Go grupā ASV veiktajā A48294 pētījumā ir pamatots tikai uz 170 lietošanas sieviešgadiem (*Woman Years; WY*), tādēļ 95% TI ir plašs; 3,52 (95% TI: 1,29-7,67). Iegūtais lielais Perla indekss nav uzticams un neatbilst CHMP vadlīnijai par steriodus saturošu kontraceptīvo līdzekļu klīniskiem pētījumiem sievietēm (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), kas nosaka, ka, lai iegūtu vēlamo kontraceptīvās efektivitātes aprēķinu precizitāti, ir jānovērtē pietiekams ciklu skaits. Galvenajiem pētījumiem ir jābūt pietiekami apjomīgiem, lai varētu iegūt vismaz vidēju PI (grūtniecību skaits uz 100 sieviešgadiem) un ar tādu divpusēju 95% ticamības intervālu, ka atšķirība starp aprēķinu punktu un 95% ticamības intervāla augšējo robežu nepārsniedz 1. Turklāt pacientu skaits šajā YAZ Stop & Go grupā ir daudz mazāks nekā Flex MB shēmas grupā (200 pacientu salīdzinājumā ar 1400 pacientēm), kas neļauj veikt salīdzināšanu. Turklāt, kā iepriekš jau tika norādīts, ASV iestājušos grūtniecību skaits nav raksturīgs ES iestājušos grūtniecību skaitam.

Saskaņā ar pieteikuma iesniedzēja sniegto informāciju, bija novērotas tikai nelielas ciklu (t. i., četru dienu starplaiku) skaita un vidējā cikla ilguma (nepārtrauktas tablešu lietošanas dienu skaits) atšķirības starp Yaz Flex MB variantu un Yaz Stop & Go shēmu (sk. tabulas tālāk).

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. tabula. Ciklu skaits (pilna analīze) – ASV pētījums (A48294)

Ārstēšana	Dalībnieču skaits	Vidēji	SD	Min.	Q1	Vidēji	Q3	Maks.
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

Avots: CSR A48294 pētījuma 129. tabula, 8.–19. tabula, 97. lpp.

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

Not e		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

2. tabula. Cikla ilgums – ASV pētījums (A48294) un ES pētījums (A40196) – FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ paplašinātā A40196	YAZ stop & Go A48294
Cikla ilgums (dienas)	n	4258	2214	368	799
	Vidēji	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Netiek paredzēts, ka šīs nelielās vidējā ciklu skaita (4,2 salīdzinājumā ar 4,6 starplaiku/gadiem) un cikla ilguma (73–78,2 salīdzinājumā ar 70,4 dienām nepārtrauktas tablešu lietošanas viena ārstnieciskā cikla ietvaros) atšķirības starp *YAZ Flex MB* un *YAZ Stop & Go* radīs būtiskas kontraceptīvās efektivitātes atšķirības. Kopumā pārtraukuma iemesls (asiņošanas sākšanās vai sievietes izvēle) neietekmē kontraceptīvo efektivitāti, ja tiek ievēroti vispārējie lietošanas noteikumi.

kas ir regulāra nepārtraukta tablešu lietošana katru dienu vismaz 24 dienas un tablešu nelietošanas starplaiks starp lietošanas cikliem ne ilgāks par četrām dienām. Turklāt ievērojami mazāks četru dienu pārtraukuma intervālu skaits un ilgāki aktīvas ārstēšanās periodi abiem variantiem palielina iespējamību, ka efektivitāte būs vismaz tik pat augsta kā YAZ 24+4 shēmai. YAZ 24+4 grupā četru dienu pārtraukuma intervālu skaits viena gada laikā ir 10,1, jo pārtraukuma intervāli ir obligāti (piemēram, 24 dienu ilgai tablešu lietošanai seko 4 dienu pārtraukums (YAZ 24+4)), salīdzinot attiecīgi ar 4,2 un 4,6 pārtraukumiem YAZ *Flex MB* un YAZ *Stop & Go* grupām (sk. 1. tabulu). Pamatojoties uz iepriekšminēto, tika secināts, ka pietiekama kontraktīvā efektivitāte bija novērota shēmas YAZ *Flex MB* variantā (Perla indekss 0,63, 95% TI augšējā robeža 1,24), kas tiek uzskatīts par raksturīgu plānotajai *Yvidually* devas shēmai attiecībā uz kontraktīvo efektivitāti.

- Eiropas 14701 pētījuma starpanalīze

Papildu YAZ *Stop & Go* shēmas efektivitātes apliecinājums tika iegūts pēc tam, kad kļuva pieejami papildu notiekošā Eiropas daudzcentru, nejaušināta, atklāta 14701 pētījuma (kurā plānotajai *Yvidually* devas shēmai izmantoja tablešu izsniegšanas ierīci) starpanalīzes rezultāti. Iedarbības ilgums ir tikai 357 sievietes (wy), bet aprēķinātais Perla indekss ir 0, un 95% ticamības intervāla augšējā robežu 1,0 var uzskatīt par atbilstošu *CHMP* vadlīnijas par steroīdus saturošu kontraktīvo līdzekli klīniskiem pētījumiem sievietēm (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1) prasībām. Lai arī galīgie rezultāti būs pieejami tikai 2013. gadā, šis PI ir uzskatāms par pārliecinošu attiecībā uz precizitāti.

Zāles *Yvidually* ir paredzētas sievietēm, kuras, pārdzinot lietošanas ciklu pat līdz 120 dienām, vēlas atlikt asiņošanu, kas rodas, pārtraucot zāļu lietošanu un lietojot tirdzniecībā pieejamo kombinēto orālo kontraktijas līdzekli YAZ 24+4. Tika secināts, ka *Yvidually* kontraktīvā efektivitāte ir pietiekama plānotajai *Yvidually* devas shēmai, kas ļauj sievietei pašai izlemt, vai elastīgās fāzes laikā izmantot četras dienas ilgu tablešu nelietošanas starplaiku.

Apliecinājums galvenokārt tiek balstīts uz atbilstošiem ES/Kanādas pētījuma laikā iegūtajiem Perla indeksiem, tostarp uz to Eiropas sieviešu ar iestājušos grūtniecību skaitu, kuras izmantoja četras dienas ilgu tablešu nelietošanas starplaiku, ja trīs dienas pēc kārtas ir asiņošana un/vai smērēšanās (*Flex MB* shēma). Pārtraukuma iemesls (asiņošanas sākšanās vai sievietes izvēle) neietekmē kontraktīvo efektivitāti, ja tiek ievēroti vispārējie lietošanas noteikumi, kas ir regulāra nepārtraukta tablešu lietošana katru dienu vismaz 24 dienas un tablešu nelietošanas starplaiks starp lietošanas cikliem ne ilgāks par četrām dienām. Izmantojot četru dienu starplaiku, neatkarīgi no asiņošanas un/vai smērēšanās netika novērotas ievērojamas atšķirības starp ciklu skaitu un vidējo cikla ilgumu (*Stop & Go* shēma). Turklāt ievērojami īsāki pārtraukuma intervāli un ilgāki aktīvas ārstēšanās periodi abiem variantiem palielina iespējamību, ka efektivitāte būs vismaz tik pat augsta kā pašreiz apstiprinātajai YAZ 24+4 shēmai. Pamatojoties uz iepriekšminēto, *CHMP* apstiprināja, ka YAZ *Flex MB* shēmas rezultātus var attiecināt uz tādu shēmu, kurā neatkarīgi no asiņošanas un/vai smērēšanās sieviete var plānot asiņošanu, kas rodas, pārtraucot zāļu lietošanu. Atbilstošas *Yvidually* kontraktīvās efektivitātes papildu apliecinājums tika iegūts no *Yvidually* izpētes starpanalīzes, kurā aprēķinātais PI ir 0 un 95% ticamības intervāla augšējā robeža ir 1,0, kas tiek uzskatīti par izšķirošajiem rādītājiem attiecībā uz Perla indeksa precizitāti.

Dozēšanas shēmas asiņošanas raksturs

Salīdzinot ar YAZ 24+4 dozēšanas shēmu (6 dienas/gads), asiņošanas cikla laikā dienu skaits bija salīdzināms ar YAZ *Flex MB* shēmu (5 dienas/gads), taču biežāks tas bija YAZ *Stop & Go* shēmai (14,8 dienas/gads).

No otras puses zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu skaits samazinājās no 12 reizēm/gadā (YAZ 24+4) līdz 4,6 un 4,5 reizēm/gadā (YAZ *Stop & Go* un YAZ *Flex MB*).

Salīdzinot ar YAZ 24+4 (7–8 dienas ar 5 dienām), paplašinātā cikla shēmām bija lielāks vidējais zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītais asiņošanas ilgums un vidējais asiņošanas cikla laikā gadījumu ilgums.

Turklāt kopējais asiņošanas dienu skaits gadā samazinājās no 66 (YAZ 24+4) līdz 41–47 dienām (YAZ Stop & Go un YAZ Flex MB).

Ir zināms (tas ir arī aprakstīts visu PKL zāļu aprakstā), ka, atliekot asiņošanu, kas rodas, pārtraucot zāļu lietošanu, lielākajai daļai sieviešu pieaug asiņošanas cikla laikā risks. Jo ilgāks ir atlikšanas laiks, jo lielāks ir šis risks, kas ir skaidri redzams fiksētajā paplašinātajā grupā, kurā netika atļauts neviens pārtraukums — neviena lietošanas pārtraukšanas izraisīta asiņošana (33 dienas asiņošana cikla laikā/gads).

Tomēr konstatēja, ka asiņošana cikla laikā vai cita veida ar asiņošanu saistītas problēmas nav biežs zāļu lietošanas pārtraukšanas iemesls: 8/888 (0,8%) Eiropas Savienībā/Kanādā veiktajā pētījumā un 12/1406 (0,9%) ASV veiktajā pētījumā. Pieejamie dati neliecina, ka konstatētais asiņošanas raksturs negatīvi ietekmētu panesamību sievietēm, kuras izvēlas elastīgu dozēšanas shēmu, lai atliktu zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu.

Kopumā dati liecina, ka, salīdzinot ar YAZ 24+4, zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīto asiņošanas gadījumu skaits ir samazinājies, tostarp ir samazinājies arī kopējais asiņošanas dienu skaits viena gada laika posmā, kas ir šī izstrādājuma mērķis. Atliekot zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu, lielākajai daļai sieviešu pieaug asiņošanas cikla laikā risks, kas ir zināms no pašreizējiem PKL. Tomēr pieejamie dati neliecina, ka konstatētais *Yvidually* asiņošanas raksturs negatīvi ietekmē panesamību sievietēm.

Eiropā papildu veiktajā 14701 pētījumā tika novērtēts lietotās shēmas asiņošanas raksturs un tablešu izsniegšanas ierīces lietošana. Tomēr tika iesniegti tikai sākotnējie dati par asiņošanas raksturu, kā arī nav pieejama neviena analīze.

Tablešu izsniegšanas ierīce

Tablešu izsniegšanas ierīce, kas veidota tā, lai būtu neatņemama *Yvidually* komplekta sastāvdaļa un nodrošinātu tablešu izsniegšanu saskaņā ar ierosināto dozēšanas shēmu, pivotālos pētījumos nav izmantota. Ir veiktas tikai lietojamības pārbaudes, ko pieprasa medicīnisko ierīču Direktīva 93/42, to uzskata par pieņemamu faktu, jo zāļu lietošanai paredzētās medicīniskās ierīces regulē Direktīva 93/42, neietekmējot Direktīvas 2001/83 nosacījumus, kas attiecināmi uz zālēm.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza arī papildu ar *Yvidually* un zāļu izsniegšanas ierīci veiktā 14701 pētījuma starprezultātus. Šajā pētījumā tika salīdzinātas divas zāļu izsniegšanas ierīces versijas — ar skaņas signālu un bez tā. Pašreiz ir pieejami tikai ierobežoti starppētījuma dati. Lielākā daļa sieviešu zāļu izsniegšanas ierīci novērtēja kā viegli lietojamu, bet ātro uzzīņu karti, lietošanas rokasgrāmatu un simbolu skaidrojumu — kā saprotamus. Nav konstatēti signāli, ka līdzestība būtu sliktāka, nekā konstatēts sākotnējos klīniskos pētījumos, kuros dozēšanas shēmas ievērošanai izmantoja papīru un zīmuli. CHMP lūdza pieteikuma iesniedzējam iesniegt 14701 pētījuma galīgos rezultātus, lai apstiprinātu, ka tablešu izsniegšanas ierīces izmantošana pozitīvi ietekmē *Yvidually* lietošanas norādījumu ievērošanu.

Kopumā tablešu izsniegšanas ierīces lietojamība tiek uzskatīta par pieņemamu, un to apliecina arī papildu ierīces pētījuma starpdatai.

Vispārējie secinājumi

Zāles *Yvidually* ir paredzētas sievietēm, kuras, paildzinot lietošanas ciklu pat līdz 120 dienām, vēlas atlikt asiņošanu, kas rodas, pārtraucot zāļu lietošanu un lietojot tirdzniecībā pieejamo kombinēto orālo kontracepcijas līdzekli YAZ 24+4.

Tika secināts, ka *Yvidually* kontrceptīvā efektivitāte ir pietiekama plānotajai *Yvidually* devas shēmai, kas ļauj sievietei pašai izlemēt, vai elastīgās fāzes laikā izmantot četras dienas ilgu tablešu nelietošanas starplaiku. Apliecinājums galvenokārt tiek balstīts uz atbilstošiem ES/Kanādas pētījuma laikā iegūtajiem Perla indeksiem, kas atļāva izmantot četras dienas ilgu tablešu nelietošanas starplaiku, ja trīs dienas pēc kārtas ir asiņošana un/vai smērēšanās (*Flex MB* shēma). Pārtraukuma iemesls (asiņošanas sākšanās vai sievietes izvēle) neietekmē kontrceptīvo efektivitāti, ja tiek ievēroti vispārējie lietošanas noteikumi, kas ir regulāra nepārtraukta tablešu lietošana katru dienu vismaz 24 dienas un tablešu nelietošanas starplaiks starp lietošanas cikliem ne ilgāks par četrām dienām. Iesakot izmantot četru dienu starplaiku, neatkarīgi no asiņošanas un/vai smērēšanās netika novērotas ievērojamas atšķirības starp ciklu skaitu un vidējo cikla ilgumu (*Stop & Go* shēma). Turklāt ievērojami īsāki pārtraukuma intervāli un ilgāki aktīvas ārstēšanās periodi abiem variantiem palielina iespējamību, ka efektivitāte būs vismaz tik pat augsta kā pašreiz apstiprinātajai YAZ 24+4 shēmai. Pamatojoties uz iepriekšminēto, CHMP apstiprināja, ka YAZ *Flex MB* shēmas rezultātus var attiecināt uz piedāvāto *Yvidually* dozēšanas shēmu.

Atbilstošas *Yvidually* kontrceptīvās efektivitātes papildu apliecinājums tika iegūts no *Yvidually* izpētes starpanalīzes, kurā aprēķinātais PI ir 0 un 95% ticamības intervāla augšējā robeža ir 1,0, kas tiek uzskatīti par izšķirošajiem rādītājiem attiecībā uz Perla indeksa precizitāti.

Dati liecina, ka, salīdzinot ar YAZ 24+4, zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīto asiņošanas gadījumu skaits ir samazinājies, tostarp ir samazinājies arī kopējais asiņošanas dienu skaits viena gada laika posmā, kas ir šī izstrādājuma mērķis. Kā tas tika paredzēts devas paplašinātā shēmas gadījumā, tika salīdzināti atšķirīgi asiņošanas raksturi, taču pieejamie dati neliecina, ka konstatētais *Yvidually* izraisītās asiņošanas raksturs negatīvi ietekmētu panesamību sievietēm.

Papildu veiktā 14701 pētījuma *Yvidually* un tablešu izsniegšanas ierīces starpanalīzes dati norāda, ka sievietes ierīci vērtē kā viegli lietojamu, un nav konstatēti signāli, ka tiek negatīvi ietekmēta līdzestība. Galīgie 14701 pētījuma rezultāti pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz valstu kompetentajām iestādēm līdz 2013. gada 28. februārim.

Pozitīvā atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Francijas saskaņā ar padomes Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārvērtēšanu;
- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus, ko pieteikuma iesniedzējs iesniedzis, lai skaidrotu iespējamo nopietno risku sabiedrības veselībai, īpaši ierosinātās paplašinātās dozēšanas shēmas kontrceptīvo efektivitāti;
- Komiteja ņēma vērā, ka vispārējā efektivitāte iesniegtajos pētījumos ir pietiekami pierādīta, jo īpaši ES/Kanādas veiktajā pētījumā; Komiteja ņēma vērā, ka ieguvumu un riska attiecība *Yvidually* un sinonīmisku nosaukumu zāļu vai paplašinātās dozēšanas shēmas atzīmētajai indikācijai tiek uzskatīta par labvēlīgu;

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību, ievērojot IV pielikumā izklāstītos ieteiktos nosacījumus attiecībā uz drošu un efektīvu zāļu lietošanu. Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas

instrukcija paliek tādi paši kā galīgās versijas, kas apstiprinātas Koordinācijas grupas procedūras laikā, kā minēts III pielikumā *Yvidually* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).