

Bijlage II

***Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het positieve advies,
opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau***

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Yvidually en verwante namen (zie bijlage I)

De huidige aanvraag betreft Yvidually en verwante namen voor de indicatie 'orale anticonceptie'. Het verlengde doseringsschema van Yvidually is ontwikkeld op basis van het gecombineerde orale anticonceptiemiddel Yaz 24+4, dat al in de handel is voor vrouwen die de dervingsbloeding willen uitstellen door de innamecyclus tot 120 dagen te verlengen. Elke film-omhulde Yvidually-tablet bevat 3 mg drospirenon (DRSP) + 20 microgram ethinylestradiol (EE). Het is de bedoeling om Yvidually in de handel te brengen met een innovatieve tabletdispenser met een herinneringsfunctie. De samenstelling van Yvidually is identiek aan die van het goedgekeurde gecombineerde orale anticonceptivum (combinatie-OAC) Yaz 24+4.

Deze aanvraag is ingediend in overeenstemming met artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG - volledige aanvraag en beoordeeld conform de gedecentraliseerde procedure, met Nederland als rapporterende lidstaat (NL/H/2041/001/DC). Omdat bij de behandeling door de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) geen overeenstemming werd bereikt, is de aanvraag overeenkomstig artikel 29, lid 4, verwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP).

Contraceptieve werkzaamheid van het doseringsschema

Aanbevolen dosis

Volgens het schema waarvoor de aanvraag is ingediend, is een pilvrij interval toegestaan op enig moment tussen dag 25 en dag 120 van de innamecyclus. Een vierdaagse onderbreking kan dus pas plaatsvinden nadat de pil gedurende 24 dagen ononderbroken is gebruikt. Na elk vierdaags pilvrij interval begint een nieuwe verplichte innamecyclus van ten minste 24 dagen.

De aanbevolen dosis bestaat uit twee fasen:

1. Verplichte fase (dag 1 t/m dag 24):

Wanneer met Yvidually wordt begonnen, moet de pil gedurende een periode van ten minste 24 dagen ononderbroken worden ingenomen.

2. Flexibele fase (dag 25 t/m dag 120):

Gedurende dag 25-120 kan de vrouw de pil tot ten hoogste 120 dagen ononderbroken blijven gebruiken. Binnen deze periode kan de vrouw zelf beslissen of ze wel of niet een pilvrij interval van 4 dagen neemt. Dit betekent dat er 3 opties zijn:

- Gedurende dag 25-120 kan de vrouw beslissen om de pil tot ten hoogste 120 dagen ononderbroken te blijven gebruiken. Ze plant geen dervingsbloeding en onderbreekt de innamecyclus dus niet.

Of:

- Gedurende dag 25-120 kan de vrouw een vierdaags pilvrij interval plannen (inductie van een dervingsbloeding) wanneer zich drie achtereenvolgende bleedingsdagen voordoen.

Of:

- Gedurende dag 25-120 kan de vrouw beslissen om een vierdaags pilvrij interval te nemen (ze plant een dervingsbloeding) op een moment dat het haar goed uitkomt, ongeacht of er bloedingen zijn opgetreden.

Algemene doseringsregels:

- Een vierdaags pilvrij interval mag pas worden ingelast nadat de pil gedurende een periode van 24 dagen ononderbroken is gebruikt, dat wil zeggen na afloop van de verplichte fase.
- Na elk vierdaags pilvrij interval begint een nieuwe verplichte fase, dat wil zeggen dat de pil ten minste 24 dagen achtereen moet worden gebruikt, voordat een nieuw interval kan worden gepland.

Klinische studies

De twee fase III-studies werden uitgevoerd tussen 2005 en 2009 (studie A40196 in Europa en Canada en studie A48294 in de VS). Beide studies werden gepresenteerd als hoofdstudies waarin onderzoek werd gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid van Yividually.

Deze studies evalueerden de contraceptieve werkzaamheid, dat wil zeggen het aantal ongewenste zwangerschappen, de Pearl-index of PI (berekend als het zwangerschapscijfer in de populatie, gedeeld door 100 jaar van blootstelling aan de pil) en het cumulatieve zwangerschapscijfer in de YAZ Flex MB-armen, alsmede parameters voor het bloedingspatroon en de cycluscontrole in alle behandelingsarmen van beide studies.

Daarnaast werd bij vrouwen met matige tot ernstige primaire dysmenorroe een derde studie (A47505) uitgevoerd. Deze studie werd gepresenteerd als een ondersteunende klinische studie waarin informatie werd verzameld over het bloedingspatroon bij toepassing van het verlengde doseringsschema.

In de twee klinische fase III-hoofdstudies met drie armen werden de volgende doseringsschema's bestudeerd (studie A47505 werd niet beoordeeld, omdat het YAZ Flex_{MB}-schema in deze studie was bedoeld om de behandeling van dysmenorroe in plaats van de contraceptieve werkzaamheid te bestuderen):

- **YAZ Flex Managed Bleeding (YAZ Flex_{MB})-schema:** elke cyclus bestaat uit een beoogde inname van 120 dagen, gevolgd door een vierdaagse pilvrije onderbreking voor de inductie van een dervingsbloeding. Als tijdens de innamecyclus op drie opeenvolgende dagen bloedingen en/of lichte doorbraakbloedingen ('spotting') optraden, werd een vierdaagse pilvrije periode geadviseerd (dat wil zeggen, een 'managed bleeding' [gecontroleerde bloeding] = MB). Deze behandelingsarm was zowel in de EU/Canadese als in de Amerikaanse studie opgenomen en werd geacht representatief te zijn voor de contraceptieve werkzaamheid van Yividually. Tevens werd het bloedingspatroon in deze behandelingarm vergeleken met het bloedingspatroon van YAZ 24+4 en andere doseringsschema's.
- **Yaz Stop & Go-schema:** elke cyclus bestaat uit een beoogde inname van 120 dagen, gevolgd door een vierdaagse pilvrije onderbreking voor de inductie van een dervingsbloeding. De vrouwen konden hun dervingsbloeding (dat wil zeggen het vierdaagse pilvrije interval) zelf plannen op enig moment tussen dag 25 en dag 120 van de innamecyclus, ongeacht of er sprake was van bloedingen en/of lichte doorbraakbloedingen. De vrouwen hadden echter ook de optie om de bloedingsregels van Yaz Flex MB te volgen. Deze arm was in de Amerikaanse studie opgenomen en was bedoeld om het bloedingspatroon te vergelijken met dat YAZ 24+4 en YAZ Flex_{MB}.
- **YAZ fixed extended-schema:** 120 dagen van continu pilgebruik (zonder onderbreking), gevolgd door een vierdaagse pilvrije onderbreking. Deze behandelingsarm was opgenomen in de

EU/Canadese studie en was bedoeld om het bloedingspatroon met dat van de andere behandelingsarmen te vergelijken.

- **YAZ 24+4 (YAZ)-schema:** 24 dagen van continu pilgebruik, gevolgd door een vierdaags pilvrij interval (het schema dat in Europa is goedgekeurd). Dit schema was in beide studies opgenomen en was bedoeld om de bloedingspatronen te vergelijken.

Voor elk schema, met uitzondering van het YAZ fixed extended-schema, was de minimale innameperiode tussen pilvrije intervallen (dat wil zeggen de minimale cyclusduur) 24 dagen (ter behoud van de contraceptieve werkzaamheid).

Tabel 1 Overzicht van de verschillende schema's die in de hoofdstudies werden onderzocht

VS-studie A48294 (drie armen)	EU/CAN-studie A40196 (drie armen)
Yaz Flex MB onder 1400 vrouwen gedurende 1 jaar (contraceptieve werkzaamheid + bloeding)	Yaz Flex MB onder 880 vrouwen gedurende 2 jaar (contraceptieve werkzaamheid + bloeding)
YAZ Stop & Go onder 200 vrouwen gedurende 1 jaar (bloeding)	YAZ fixed extended onder 200 vrouwen gedurende 1 jaar (bloeding)
YAZ 24+4 onder 200 vrouwen gedurende 1 jaar (bloeding)	YAZ 24+4 onder 200 vrouwen gedurende 1 jaar (bloeding)

Contraceptieve werkzaamheid

De contraceptieve werkzaamheid werd in de YAZ Flex MB-arm van beide hoofdstudies onderzocht. De YAZ Stop & Go-arm (alleen in de Amerikaanse studie), de YAZ fixed extended-arm (in de EU/Canadese studie) en de YAZ 24+4-arm (beide studies) waren in de twee studies opgenomen om de verschillende bloedingspatronen te vergelijken. Om de contraceptieve werkzaamheid te beoordelen werd de Pearl-Index (PI) gebruikt, die werd berekend als het zwangerschapscijfer in de studiepopulatie, gedeeld door 100 jaar van blootstelling aan de pil.

- YAZ Flex MB-schema

Voor het YAZ Flex MB-schema in de EU/Canadese hoofdstudie A40196 werd de contraceptieve werkzaamheid aangetoond met een PI van 0,63 en een bijbehorende bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,24 bij vrouwen in de leeftijd van 18 tot 35 jaar en een PI voor het falen van de methode ('adjusted' PI [PIA]) van 0,59 (bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,22), zoals in onderstaande tabel is weergegeven. De Pearl-indices die in deze studie werden berekend, waren in overeenstemming met de PI's die in het oorspronkelijke dossier van YAZ 24+4 werden aangegeven. Omdat het verschil tussen de puntschatting en de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval kleiner is dan 1, kan worden geconcludeerd dat deze EU/Canadese studie op zichzelf groot genoeg is voor de eisen ten aanzien van de nauwkeurigheid van de puntschatting, zoals aanbevolen in de CHMP-richtlijn voor onderzoeken naar hormonale anticonceptie bij vrouwen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Herz 1). Daarom wordt het resultaat van deze studie als betrouwbaar beschouwd.

In de andere hoofdstudie (A48294), die in de VS werd verricht, werden hogere PI's werden verkregen. Ook voor andere combinatie-OAC's werden in studies die in de VS werden gedaan hogere PI's gezien, waarschijnlijk door problemen met de therapietrouw.

Het CHMP beschouwde dan ook enkel de EU/Canadese studie (de studie waarin 880 Europese vrouwen waren opgenomen) als een hoofdstudie voor de beoordeling van de contraceptieve werkzaamheid van Yvidually.

- YAZ Stop & Go-schema

De YAZ Stop & Go-arm (alleen in de Amerikaanse studie), de YAZ fixed extended-arm (in de EU/Canadese studie) en de YAZ 24+4-arm (in beide studies) waren in de twee studies opgenomen om de verschillende bloedingsspatronen te vergelijken, maar hadden niet het onderscheidingsvermogen ('power') om de contraceptieve werkzaamheid te beoordelen. Desondanks werd tijdens de initiële gedecentraliseerde procedure om een berekening van de PI verzocht voor de Stop & Go-arm, YAZ fixed extended-arm en YAZ 24+4-arm; zie onderstaande tabel.

Tabel 2 Pearl-index in de behandelingsarmen YAZ Stop & Go, YAZ fixed extended en YAZ 24+4

	YAZ Stop and Go	YAZ fixed Extended	YAZ 24+4	
	US-studie A48294	EU/Canadese studie A40196	EU/Canadese studie A40196	US-studie A48294
Pearl-Index	3.52	0.00	1.07	1.20
95% -BI	1.29 - 7.67	0.00 – 3.47	0.13 – 3.85	0.15 – 4.35

Op basis van de resultaten werd geconstateerd dat de PI van het YAZ Stop and Go-schema hoger was (3,52; 95%-BI: 1,29 - 7,67) dan voor het Yaz Flex MB-schema in dezelfde studie (1,67; bovengrens van 95%-BI: 2,67). Er werd echter besproken en geconstateerd dat de hoge PI in de YAZ Stop & Go-arm van de Amerikaanse studie A48294 op gebruik tijdens slechts 170 vrouwjaren (Woman Years, WY) was gebaseerd, wat in een ruim 95%-BI resulteert (PI: 3,52; 95%-BI: 1,29 – 7,67). Dit hoge PI-resultaat is onbetrouwbaar en niet in overeenstemming met de CHMP-richtlijn voor onderzoeken naar hormonale anticonceptie bij vrouwen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Herz 1). Volgens deze richtlijn moet het aantal bestudeerde cycli voldoende groot zijn om de gewenste nauwkeurigheid voor de schatting van de contraceptieve werkzaamheid te verkrijgen. De hoofdstudies dienen op zijn minst zó groot zijn dat de totale PI (het aantal zwangerschappen per 100 vrouwjaren) een tweezijdig 95%-BI heeft waarbij het verschil tussen de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval en de puntschatting niet groter is dan 1. Daarnaast is het aantal patiënten in deze YAZ Stop & Go-arm veel lager dan in de Flex MB-arm (200 versus 1400 patiënten), waardoor de resultaten lastig te vergelijken zijn. Bovendien wordt de Amerikaanse populatie, zoals eerder opgemerkt, niet als representatief voor de Europese populatie beschouwd.

De aanvrager toonde tevens aan dat er met betrekking tot het aantal cycli (d.w.z. vierdaagse onderbrekingen) en de gemiddelde cyclusduur (aantal dagen van continu pilgebruik) slechts geringe verschillen bestonden tussen de YAZ Flex MB-variant en de YAZ Stop & Go-variant (zie onderstaande tabellen).

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

Tabel 1: Aantal cycli (volledige analyseset) – Amerikaanse studie (A48294)

Behandeling	Aantal proef- personen	Gemiddeld	SD	Min.	Kw1	Mediaan	Kw3	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

Bron: Tabel 129 van CSR A48294 – Tabel 8-19 – Pagina 97

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

Not e: The la s t		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	

Tabel 2: Cyclusduur – US-studie (A48294) en EU-studie (A40196) – volledige analyseset

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ Extended A40196	YAZ stop & Go A48294
Cyclusduur (dagen)	N	4258	2214	368	799
	Gemiddeld	73	78.2	121.5	70.4
	SD	40	39.8	27.9	38.7

Het is niet aannemelijk dat deze geringe verschillen in het gemiddelde aantal cycli (4,2 versus 4,6 onderbrekingen/jaar) en de cyclusduur (73-78,2 versus 70,4 dagen van continu pilgebruik per behandelingscyclus) tussen YAZ Flex MB en YAZ Stop & Go tot een relevant verschil in contraceptieve werkzaamheid zullen leiden. Doorgaans zal de reden voor de onderbreking (het optreden van een bloeding of de eigen keuze van de vrouw) geen invloed op de contraceptieve werkzaamheid hebben, zolang de algemene inname-regels worden gevolgd en de pil dus gedurende een periode van ten minste 24 dagen ononderbroken wordt gebruikt, terwijl de pilvrije intervallen tussen de innamecycli uit ten hoogste vier dagen bestaan. Gezien het fors lagere aantal vierdaagse pilvrije intervallen en de langere perioden van actieve behandeling in beide varianten, is het bovendien zeer waarschijnlijk dat de werkzaamheid minstens even goed zal zijn als voor YAZ 24+4 is vastgesteld. In de conventionele YAZ 24+4-arm is het aantal vierdaagse pilvrije intervallen in één jaar 10,1, omdat de pilvrije intervallen verplicht zijn (d.w.z. 24 dagen van pilgebruik, gevolgd door een vierdaagse onderbreking (YAZ 24+4)), versus 4,2 en 4,6 onderbrekingen voor respectievelijk YAZ Flex MB en YAZ Stop & Go; zie tabel 1. Op grond van het bovenstaande werd geconcludeerd dat de contraceptieve werkzaamheid toereikend is aangetoond voor de YAZ Flex MB-variant van het doseringsschema (Pearl-index: 0,63; bovengrens van 95%-BI: 1,24). Deze variant wordt wat de contraceptieve werkzaamheid betreft als representatief beschouwd voor het voorgestelde doseringsschema van Yvidually.

- Tussentijdse analyse van de Europese studie 14701

Meer bewijs voor de werkzaamheid van het YAZ Stop & Go-schema werd verkregen toen de resultaten beschikbaar kwamen van een tussentijdse analyse van een aanvullende, nog lopende, Europese, multicenter, gerandomiseerde, open studie (14701), waarin de dispenser met het voorgestelde doseringsschema van Yvidually werd gebruikt. De blootstelling was beperkt tot 357 vrouwen, maar de berekende PI was 0 met een bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,0, waarmee is voldaan aan de precisie-eisen die in de CHMP-richtlijn voor onderzoeken naar hormonale anticonceptie bij vrouwen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Herz 1) worden beschreven. Hoewel de definitieve resultaten pas in 2013 beschikbaar zullen zijn, wordt deze PI als overtuigend beschouwd wat de precisie betreft.

Samenvattend is Yvidually ontwikkeld voor vrouwen die de maandelijkse dervingsbloeding willen uitstellen die optreedt bij het reeds in de handel zijnde combinatie-OAC YAZ 24+4, door de innamecyclus tot 120 dagen te verlengen. Er werd geconcludeerd dat de contraceptieve werkzaamheid van Yvidually toereikend is aangetoond voor het voorgestelde doseringsschema van Yvidually, waarbij de vrouw zelf kan beslissen om tijdens de flexibele fase wel of geen vierdaags pilvrij interval te nemen.

Het bewijs is hoofdzakelijk gebaseerd op de goede Pearl-indices die in de EU/Canadese studie werden verkregen. Aan deze studie namen Europese vrouwen deel die een vierdaags pilvrij interval mochten nemen in geval op drie opeenvolgende dagen bloedingen en/of lichte doorbraakbloedingen optraden (Flex MB-schema). De reden voor de onderbreking (het optreden van een bloeding of de eigen keuze van de vrouw) zal geen invloed op de contraceptieve werkzaamheid hebben, zolang de algemene inname-regels worden gevolgd en de pil dus gedurende een periode van ten minste 24 dagen ononderbroken wordt gebruikt, terwijl de pilvrije intervallen tussen de innamecycli uit ten hoogste vier dagen bestaan. Wat het aantal cycli en de gemiddelde cyclusduur betreft werden geen significante verschillen gezien in geval een vierdaags pilvrij interval was toegestaan, ongeacht of er bloedingen en/of lichte doorbraakbloedingen waren opgetreden (Stop & Go-schema). Gezien het fors lagere aantal vierdaagse pilvrije intervallen en de langere perioden van actieve behandeling in beide varianten, zal de werkzaamheid bovendien minstens even goed zal zijn als voor het momenteel toegelaten YAZ 24+4 is vastgesteld. Op grond van het bovenstaande ging het CHMP ermee akkoord dat de resultaten van het YAZ Flex MB-schema kunnen worden geëxtrapoleerd naar een schema waarbij vrouwen hun dervingsbloeding mogen plannen, ongeacht of ze bloedingen en/of lichte doorbraakbloedingen hebben. Aanvullend ondersteunend bewijs voor de goede contraceptieve werkzaamheid van Yvidually werd

verkregen uit de tussentijdse analyse van een nog lopende Yvidually-studie, waarin de berekende PI 0 was met een bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,0; deze waarde wordt als overtuigend voor de nauwkeurigheid van de PI beschouwd.

Bloedingspatroon van het doseringsschema

In vergelijking met het conventionele YAZ 24+4-doseringsschema (zes dagen/jaar) kwamen er bij het YAZ Flex MB-schema evenveel dagen van intracyclische bloedingen voor (5 dagen/jaar), maar bij het YAZ Stop & Go-schema was dit aantal hoger (14,8 dagen/jaar).

Het aantal dervingsbloedingen per jaar nam echter af van 12 per jaar (YAZ 24+4) naar 4,6 en 4,5 per jaar (YAZ Stop & Go en YAZ Flex MB).

De gemiddelde duur van de dervingsbloeding was langer bij de 'verlengde cyclus'-schema's, terwijl de gemiddelde duur van de intracyclische bloedingsepisoden hoger was dan bij YAZ 24+4 (7-8 dagen versus 5 dagen).

Verder daalde het totale aantal bloedingsdagen per jaar van 66 (YAZ 24+4) naar 41-47 dagen (YAZ Stop & Go en YAZ Flex MB).

Het is bekend dat uitstel van de dervingsbloeding bij de meeste vrouwen tot een grotere kans op intracyclische bloedingen leidt. Dit wordt in de Samenvatting van de productkenmerken (SPC's) van combinatie-OAC's aangegeven. Hoe langer de dervingsbloeding wordt uitgesteld, des te groter is de kans op intracyclische bloedingen, wat duidelijk is aangetoond in de fixed extended-arm waarin geen onderbreking (dus geen dervingsbloeding) was toegestaan (33 dagen van intracyclische bloedingen per jaar).

De lichte toename van het aantal dagen met intracyclische bloedingen of andere bloedingsproblemen die werd gezien, bleek er echter niet toe te leiden dat meer vrouwen met de pil stopten: 8/888 (0,8%) in de EU/Canadese studie en 12/1406 (0,9%) in de Amerikaanse studie. De beschikbare gegevens wijzen er dan ook niet op dat de waargenomen bloedingspatronen een negatieve invloed hadden op de verdraagbaarheid door de vrouwen die een flexibel doseringsschema kozen om de dervingsbloeding uit te stellen.

Samenvattend toonden de gegevens aan dat zowel het aantal dervingsbloedingen als het totale aantal bloedingsperioden gedurende 1 jaar lager was dan bij YAZ 24+4 en dit is het doel van het product. Uitstel van een dervingsbloeding leidt bij de meeste vrouwen tot een grotere kans op intracyclische bloedingen, zoals al bekend is van de huidige combinatie-OAC's. De beschikbare gegevens wijzen er echter niet op dat de waargenomen bloedingspatronen van Yvidually een negatieve invloed hebben op de verdraagbaarheid door de vrouwen.

In de aanvullende Europese studie 4701 werd het bloedingspatroon onderzocht van het aangevraagde schema waarbij de tabletdispenser wordt gebruikt. Omdat alleen ruwe gegevens over de bloedingspatronen werden ingediend, zijn hier geen analyses voor beschikbaar.

Tabletdispenser

De dispenser, die een integraal onderdeel van Yvidually is en is ontworpen om de tabletten conform het voorgestelde doseringsschema vrij te geven, is in de hoofdstudies niet gebruikt.

Voor de dispenser is uitsluitend een bruikbaarheidstest uitgevoerd conform Richtlijn 93/42 inzake medische hulpmiddelen. Dit wordt aanvaardbaar geacht, omdat medische hulpmiddelen die voor het toedienen van een geneesmiddel zijn bedoeld onder Richtlijn 93/42 vallen, onverminderd de bepalingen van Richtlijn 2001/83 met betrekking tot het geneesmiddel.

De aanvrager diende tevens tussentijdse resultaten in van de aanvullende studie 14701 met Yvidually en de tabletdispenser. In deze studie zijn twee versies van de dispenser - met en zonder geluidsalarm - vergeleken. Op dit moment zijn nog niet veel gegevens uit de tussentijdse analyse beschikbaar. De meeste vrouwen geven aan dat de dispenser gemakkelijk is in het gebruik en hebben geen problemen met het begrijpen van de snelle naslagkaart, gebruikershandleiding en symbolengids. Er zijn geen signalen dat de therapietrouw lager is dan is gemeld in de initiële klinische studies waarin het doseringsschema met pen en papier werd bijgehouden. Het CHMP heeft de aanvrager verzocht de definitieve resultaten van studie 14701 in te dienen zodra die beschikbaar zijn, om aan te tonen dat het gebruik van de dispenser een positieve invloed heeft op de therapietrouw voor Yvidually.

Samenvattend wordt de bruikbaarheid van de dispenser acceptabel geacht. Dit wordt bevestigd door de tussentijdse gegevens van de aanvullende dispenser-studie.

Algehele conclusie

Yvidually is ontwikkeld voor vrouwen die de maandelijkse dervingsbloeding willen uitstellen die optreedt bij het reeds in de handel zijnde combinatie-OAC YAZ 24+4, door de innamecyclus tot 120 dagen te verlengen.

Er werd geconcludeerd dat de contraceptieve werkzaamheid van Yvidually toereikend is aangetoond voor het voorgestelde doseringsschema van Yvidually, waarbij de vrouw zelf kan beslissen om tijdens de flexibele fase wel of geen vierdaags pilvrij interval te nemen. Het bewijs is hoofdzakelijk gebaseerd op de goede Pearl-indices die werden verkregen in de EU/Canadese studie, waarin een vierdaags pilvrij interval was toegestaan in geval op drie opeenvolgende dagen bloedingen en/of lichte doorbraakbloedingen optraden (Flex MB-schema). De reden voor de onderbreking (het optreden van een bloeding of de eigen keuze van de vrouw) zal geen invloed op de contraceptieve werkzaamheid hebben, zolang de algemene inname-regels worden gevolgd en de pil dus gedurende een periode van ten minste 24 dagen ononderbroken wordt gebruikt, terwijl de pilvrije intervallen tussen innamecycli uit ten hoogste vier dagen bestaan. Er werden geen significante verschillen gezien in het aantal cycli en de gemiddelde cyclusduur in geval een vierdaags pilvrij interval werd geadviseerd, ongeacht of er sprake was van bloedingen en/of lichte doorbraakbloedingen (Stop & Go-schema). Gezien het fors lagere aantal vierdaagse pilvrije intervallen en de langere perioden van actieve behandeling in beide varianten, zal de werkzaamheid bovendien minstens even goed zal zijn als voor het momenteel toegelaten YAZ 24+4 is vastgesteld. Op grond van het bovenstaande ging het CHMP ermee akkoord dat de resultaten van het YAZ Flex MB-schema naar het voorgestelde doseringsschema van Yvidually kunnen worden geëxtrapoleerd.

Aanvullend ondersteunend bewijs voor de goede contraceptieve werkzaamheid van Yvidually werd verkregen uit de tussentijdse analyse van een nog lopende Yvidually-studie, waarin de berekende PI 0 was met een bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,0; deze waarde wordt als overtuigend voor de nauwkeurigheid van de PI beschouwd.

De gegevens hebben toereikend aangetoond dat zowel het aantal dervingsbloedingen als het totale aantal bloedingsdagen gedurende een periode van 1 jaar lager was dan bij YAZ 24+4 en dit is het doel van het product. Zoals te verwachten is bij een schema met verlengde toediening werden andere bloedingspatronen gezien, maar de beschikbare gegevens wijzen er niet op dat de waargenomen bloedingspatronen van Yvidually een negatieve invloed op de verdraagbaarheid door de vrouw hebben.

Een tussentijdse analyse van de aanvullende studie 14701 met Yvidually en de tabletdispenser wijst erop dat vrouwen de dispenser als gemakkelijk in het gebruik beoordelen en dat ze geen problemen hebben met het begrijpen van de snelle naslagkaart, gebruikershandleiding en symbolengids. De

aanvrager dient de definitieve resultaten van studie 4701 uiterlijk op 28 februari 2013 aan de nationale bevoegde autoriteiten te overleggen.

Redenen voor het positieve advies

Overwegende dat

- het Comité de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad, die door Frankrijk in gang werd gezet in aanmerking heeft genomen,
- het Comité alle beschikbare gegevens die door de aanvrager werden ingediend heeft bestudeerd om het potentieel ernstige risico voor de volksgezondheid te beoordelen, met name met betrekking tot de contraceptieve werkzaamheid van het voorgestelde verlengde doseringsschema,
- het Comité van mening was dat de werkzaamheid in het geheel genomen voldoende was bewezen door de gepresenteerde gegevens, met name de gegevens uit de EU/Canadese studie, en het Comité van mening was de baten-risicoverhouding voor Yvidually en verwante namen als positief kan worden beschouwd voor de aangevraagde indicatie en het verlengde doseringsschema,

adviseerde het Comité om de handelsvergunning te verlenen onder de aanbevolen voorwaarden met betrekking tot een veilig en effectief gebruik van het geneesmiddel, zoals beschreven in bijlage IV. De Samenvatting van de productkenmerken, etikettering de bijsluiter blijven ongewijzigd ten opzichte van de definitieve, tijdens de door de Coördinatiegroep gevolgde procedure verkregen versies, zoals vermeld in bijlage III voor Yvidually en verwante namen (zie bijlage I).