

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wydania opinii pozytywnej przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego Yvidually i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I)

Aktualny wniosek dotyczy leku Yvidually i nazw produktów związanych w zakresie wskazań antykoncepcji doustnej. Schemat przedłużonego dawkowania leku Yvidually opracowano na podstawie wprowadzonego do obrotu, skojarzonego doustnego środka antykoncepcyjnego Yaz 24+4, przeznaczonego dla kobiet pragnących przesunąć krwawienie z odstawienia przez przedłużenie czasu przyjmowania do maksymalnie 120 dni. Każda powlekana tabletka leku Yvidually zawiera 3 mg drospirenonu (DRSP) i 20 mikrogramów etynyloestradiolu (EE). Lek Yvidually ma zostać wprowadzony do obrotu z innowacyjnym dozownikiem tabletek wyposażonym w funkcję przypominania. Skład produktu leczniczego Yvidually jest identyczny z zatwierdzonym skojarzonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym Yaz 24+4.

Wniosek ten złożono zgodnie z art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE — pełny wniosek, i oceniono według procedury zdecentralizowanej z NL jako RMS (NL/H/2041/001/DC). Ponieważ w trakcie procedury arbitrażu prowadzonej przez CMDh nie osiągnięto zgody, procedura została przekazana do CHMP zgodnie z art. 29 ust. 4.

Antykoncepcyjna skuteczność schematu dawkowania

Zalecenia w zakresie dawek

Przy stosowanym schemacie okres beztabletkowy jest dozwolony w dowolnym momencie między 25 a 120 dniem cyklu leczenia — tj. dowolną przerwę 4-dniową można rozpocząć jedynie w przypadku przyjmowania tabletek ciągle przez 24 dni. Po każdej czterodniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek rozpoczyna się nowy cykl ich obowiązkowego przyjmowania przez przynajmniej 24 dni.

Zalecenia dotyczące dawki obejmują dwie fazy:

1. Faza obowiązkowa (dzień 1. — dzień 24.):

Rozpoczynając nowy cykl Yvidually tabletki należy przyjmować ciągle przez przynajmniej 24 dni:

2. Faza elastyczna (dzień 25. do dnia 120.)

W dniach 25.-120. tabletki można przyjmować w sposób ciągły maksymalnie przez 120 dni. W tym okresie kobieta może sama zdecydować, czy rozpocząć czterodniowy okres beztabletkowy, czy nie. Oznacza to 3 możliwości:

- W dniach 25.-120., kobieta może zdecydować się przyjmować tabletki w sposób ciągły maksymalnie przez 120 dni. Nie planuje krwawienia z odstawienia, dlatego też nie stosuje okresu beztabletkowego.

Lub:

- W dniach 25.-120. może ona zaplanować czterodniowy okres beztabletkowy (indukcja krwawienia z odstawienia) w przypadku 3 kolejnych dni krwawienia.

Lub:

- Między 25. a 120. dniem kobieta może zdecydować się na czterodniową przerwę w braniu tabletek (planuje krwawienie z odstawienia) w czasie, który najbardziej jej odpowiada i niezależnie od krwawienia.

Ogólne zasady dawkowania:

- Czterodniowy okres beztabletkowy należy rozpoczynać jedynie w przypadku ciągłego przyjmowania tabletek przez 24 dni tj. po zakończeniu fazy obowiązkowej.
- Po każdej czterodniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek rozpoczyna się nowa faza obowiązkowa, tzn. należy przyjmować tabletki przez co najmniej 24 dni, zanim będzie można zaplanować kolejną przerwę.

Badania kliniczne

W latach 2005-2009 przeprowadzono 2 badania fazy III (badanie A40196 w Unii Europejskiej i Kanadzie oraz badanie A48294 w Stanach Zjednoczonych). Obydwa przedstawiono jako badania pilotażowe w odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Yvidually.

W badaniach tych oceniano skuteczność antykoncepcji, tzn. liczbę niezamierzonych ciąż, wskaźnik PI (obliczany jako częstość ciąż w populacji podzieloną przez 100 lat ekspozycji użytkowników) oraz skumulowaną częstość ciąż w grupach leku YAZ Flex MB, a także parametry krwawienia i kontroli cyklu we wszystkich grupach terapeutycznych obydwu badań.

Dodatkowo przeprowadzono trzecie badanie (A47505) u kobiet z bolesnym miesiączkowaniem umiarkowanego i ciężkiego stopnia; badanie to jest przedstawiane jako pomocnicze badanie kliniczne, dostarczające informacji na temat przebiegu krwawienia podczas stosowania przedłużonego schematu dawkowania.

Poniższe schematy dawkowania oceniano w dwóch pilotażowych, trójgrupowych badaniach klinicznych fazy III (badanie A47505 nie było oceniane, gdyż w tym badaniu lek YAZ Flex_{MB} był stosowany w leczeniu bolesnego miesiączkowania, a nie w celu oceny skuteczności antykoncepcji):

- **Schemat kontrolowanego krwawienia YAZ Flex (YAZ Flex_{MB})** – każdy cykl obejmuje 120 dni zamierzonego leczenia, a następnie czterodniowy okres beztabletkowy w celu indukcji krwawienia z odstawienia. Jeżeli podczas cyklu leczenia występowały 3 kolejne dni krwawienia i/lub plamienia, zalecano 4-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek (tj. „kontrolowane krwawienie” – ang. MB). Zarówno badanie prowadzone w UE/Kanadzie, jak i w USA obejmowało grupę leczoną, którą uznano za reprezentatywną w badaniach skuteczności antykoncepcyjnej leku Yvidually, podobnie jak porównanie przebiegu krwawienia przy stosowaniu leku YAZ 24+4 i innych schematów dawkowania.
- **Schemat przerywania i kontynuowania (Yaz Stop & Go)** – każdy cykl obejmuje 120 dni zamierzonego leczenia, a następnie czterodniowy okres beztabletkowy w celu indukowania krwawienia z odstawienia. Niezależnie od krwawienia i/lub plamienia, kobietom pozwolono planować ich krwawienie z odstawienia (tj. czterodniowy okres beztabletkowy) w dowolnych dniach między 25. a 120. dniem cyklu leczenia. Kobiety miały także możliwość przestrzegania reguł dotyczących krwawienia przy stosowaniu leku YAZ Flex_{MB}. Tę grupę obejmowało badanie prowadzone w USA w celu porównania przebiegu krwawienia z przebiegami krwawienia przy stosowaniu leku YAZ 24+4 i YAZ Flex_{MB}.
- **Schemat sztywny rozszerzony** – 120 dni ciągłego przyjmowania tabletek (bez przerw), a następnie czterodniowy okres beztabletkowy. Tę grupę obejmowało badanie prowadzone w UE/Kanadzie w celu porównania przebiegu krwawienia w innych grupach terapeutycznych.
- **Schemat YAZ 24+4 (YAZ)** – 24 ciągłego przyjmowania tabletek, a następnie czterodniowy okres beztabletkowy (schemat zarejestrowany w Europie), włączony do obydwu badań w celu porównania przebiegu krwawienia.

Z wyjątkiem przedłużonego sztywnego schematu YAZ, najkrótszy okres przyjmowania leku między przerwami w przyjmowaniu tabletek (czyli najkrótsza długość cyklu) w każdym schemacie wynosił 24 dni (w celu zachowania skuteczności antykoncepcji).

Tabela 1. Przegląd różnych schematów badanych w ramach badań podstawowych

Badanie USA A48294 (3 grupy)	Badanie UE/Kanada A40196 (3 grupy)
YAZ Flex MB u 1400 kobiet przez 1 rok (skuteczność antykoncepcji + krwawienie)	YAZ Flex MB u 880 kobiet przez 2 lata (skuteczność antykoncepcji + krwawienie)
YAZ Stop & Go u 200 kobiet przez 1 rok (krwawienie)	YAZ sztywny rozszerzony u 200 kobiet przez 1 rok (krwawienie)
YAZ 24+4 u 200 kobiet przez 1 rok (krwawienie)	YAZ 24+4 u 200 kobiet przez 1 rok (krwawienie)

Skuteczność antykoncepcji

Skuteczność antykoncepcji oceniano w grupie ze schematem YAZ Flex MB w obydwu badaniach pilotażowych. W celu porównania różnic w przebiegu krwawienia do badań dołączono grupę YAZ Stop & Go (tylko w badaniu w USA), grupę ze schematem sztywnym przedłużonym YAZ (tylko w badaniu w UE/Kanadzie) oraz grupę YAZ 24+4 (w obydwu badaniach). Do oceny skuteczności antykoncepcji użyto wskaźnika Pearl (PI), obliczonego jako liczba ciąż w populacji badanej podzielona przez 100 lat ekspozycji.

- Schemat YAZ Flex MB

Skuteczność antykoncepcji wykazano dla schematu YAZ Flex MB w pilotażowym badaniu w UE/Kanadzie (A40196), w którym PI wynosił 0,63 przy odpowiedniej górnej granicy 95% przedziału ufności 1,24 u kobiet w wieku od 18 do 35 lat, a PI dla nieskuteczności metody (skorygowany PI_A) wynosił 0,59 (górna granica 95% przedziału ufności - 1,22), jak przedstawiono w poniższej tabeli. W tym badaniu uzyskane wskaźniki Pearl były porównywalne do wartości opisanych w oryginalnej dokumentacji leku YAZ 24+4. Ponieważ różnica pomiędzy estymatorem punktowym a górną granicą 95% CI jest mniejsza niż 1, można wnioskować, że to badanie w UE/Kanadzie samo w sobie jest wystarczająco duże pod względem wymogów odnośnie do precyzji estymatora punkowego według wytycznych CHMP dotyczących badań klinicznych w zakresie sterydowych środków antykoncepcyjnych u kobiet (EMA/CPMP/EWP/519/98 (Wer. 1)), a tym samym może być uważane za wiarygodne.

W drugim z badań pilotażowych, A48294, które przeprowadzono w USA, uzyskano wyższe wartości PI. Także w innych badaniach przeprowadzonych w USA dla innych COC obserwowano wyższe PI, co przypuszczalnie ma związek ze stopniem przestrzegania zaleceń przez pacjentki.

Dlatego też CHMP jako badanie pilotażowe do oceny skuteczności antykoncepcji leku Yvidually wziął pod uwagę tylko badanie europejsko-kanadyjskie, w którym uczestniczyły kobiety w Europie (n=880).

- Schemat YAZ Stop & Go

Do tych dwóch badań włączono grupę ze schematem YAZ Stop & Go (tylko w badaniu w USA), grupę ze schematem sztywnym przedłużonym (tylko badanie UE/Kanada) oraz grupę YAZ 24+4 (w obydwu badaniach) w celu oceny różnic w przebiegu krwawienia, jednakże nie wykorzystano ich do oceny skuteczności antykoncepcji. Niemniej jednak podczas pierwotnej procedury DCP zażądano obliczenia PI dla grupy ze schematem Stop & Go, schematem sztywnym przedłużonym oraz YAZ 24+4 – patrz tabela poniżej:

Tabela 2. Wskaźnik Pearl'a w grupach leczenia YAZ Stop & Go, schematem sztywnym przedłużonym YAZ i YAZ 24+4

	Yaz Stop and Go	YAZ sztywny przedłużony	YAZ 24+4	
	Badanie USA A48294	Badanie UE/Kanada A40196	Badanie UE/Kanada A40196	Badanie USA A48294
Wskaźnik Pearl'a	3,52	0,00	1,07	1,20
95% CI	1,29 - 7,67	0,00 – 3,47	0,13 – 3,85	0,15 – 4,35

Oceniając wyniki schematu YAZ Stop and Go zauważono, że w tym samym badaniu PI był wyższy (3,52; 95% CI 1,29 - 7,67) w porównaniu do schematu YAZ Flex MB (1,67; górna granica 95% CI 2,67). Jednakże przedyskutowano ten fakt i zauważono, że wysoka wartość PI w grupie Stop & Go badania USA (A48294) opierała się na jedynie 170 kobieto-lat stosowania powodując szeroką wartość 95% CI; 3,52 (95% CI: 1,29 – 7,67). Uzyskana wysoka wartość PI jest mało wiarygodna i nie spełnia wytycznych CHMP dotyczących badań klinicznych w zakresie sterydowych środków antykoncepcyjnych u kobiet (EMA/CPMP/EWP/519/98 Wer. 1), które wymagają oceny wystarczająco dużej liczby cykli, aby uzyskać żądaną precyzję estymatorów skuteczności antykoncepcji. Badania podstawowe powinny być co najmniej na tyle duże, aby uzyskać ogólną wartość PI (liczbę cięż na 100 kobieto-lat) z takim dwustronnym 95% przedziałem ufności, aby różnica między górną granicą 95% przedziału ufności a estymatorem punktowym nie przekraczała 1. Poza tym liczba pacjentek w tej grupie ze schematem YAZ Stop & Go jest o wiele niższa w porównaniu do grupy ze schematem Flex MB (200 wobec 1400 pacjentów), co uniemożliwia jakiegokolwiek porównanie. Dodatkowo, jak już stwierdzono poprzednio, populacji USA nie uważa się za reprezentatywną dla populacji UE.

Ponadto, jak przedstawił wnioskodawca, obserwowano jedynie nieznaczne różnice w liczbie cykli (tzn. przerw 4-dniowych) oraz średniej długości cyklu (liczby dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek) między schematami YAZ Flex MB a YAZ Stop & Go (patrz tabele poniżej).

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

Tabela 1: Liczba cykli (pełny zbiór analizowany) - Badanie USA (A48294)

Leczenie	Liczba pacjentek	Średnia	SD	Min.	1 kw.	Mediana	3 kw.	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+4	207	10,1	4,4	1	6,0	13,0	13,0	15

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
Number of cycles	n	4258	2214	368	799
Mean cycle length (days)	Mean	73	78.2	121.5	70.4
Standard deviation	SD	40	39.8	27.9	38.7

Tabela 2: Długość cyklu - Badanie USA (A48294) i badanie UE (A40196) - FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ przedłużony A40196	YAZ Stop & Go A48294
Długość cyklu (dni)	n	4258	2214	368	799
	Średnia	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Nie oczekuje się, że te niewielkie różnice średniej liczby cykli (4,2 wobec 4,6 przerw na rok) i długości cyklu (73-78,2 wobec 70,4 dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek w cyklu leczenia) między schematami YAZ Flex MB a YAZ Stop & Go spowodują istotną różnicę skuteczności antykoncepcji. Ogólnie biorąc, przyczyna przerwy (wystąpienie krwawienia lub decyzja kobiety) nie będzie wpływać na skuteczność antykoncepcji, dopóki przestrzegane będą ogólne zasady przyjmowania, polegające na regularnym, nieprzerwanym, codziennym przyjmowaniu tabletek przez przynajmniej 24 dni i beztabletkowych okresach, trwających do 4 dni między cyklami przyjmowania. Ponadto, przy znacząco mniejszej liczbie czterodniowych okresów beztabletkowych i dłuższych okresach aktywnego leczenia w obu wariantach, jest wysoce prawdopodobne, że skuteczność będzie co najmniej tak wysoka, jak w przypadku YAZ 24+4. W konwencjonalnej grupie YAZ 24+4 liczba czterodniowych okresów beztabletkowych w ciągu jednego roku wynosiła 10,1, gdyż przerwy w przyjmowaniu tabletek są obowiązkowe (tzn. po każdych 24 dniach przyjmowania tabletek następuje czterodniowa przerwa (YAZ 24+4) w porównaniu do 4,2 i 4,6 przerwy odpowiednio dla YAZ Flex MB i YAZ Stop & Go – patrz tabela 1. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, wyciągnięto wniosek, że w wystarczającym stopniu wykazano skuteczność antykoncepcji dla wariantu schematu dawkowania YAZ Flex MB (wskaźnik Pearl'a 0,63, górna granica 95% CI równego 1,24), który to schemat uważa się za reprezentatywny dla proponowanego schematu dawkowania leku Yvidually pod względem skuteczności antykoncepcji.

- Analiza tymczasowa badania europejskiego 14701

Kolejne dowody na skuteczność schematu YAZ Stop & Go uzyskano, gdy udostępniono wyniki analizy tymczasowej dodatkowego, toczącego się wieloośrodkowego badania europejskiego 14701 z randomizacją i próbą otwartą, w którym stosowano dozownik oraz proponowany schemat dawkowania leku Yvidually. Ekspozycja była ograniczona do 357 kobieto-lat, ale obliczona wartość PI była równa 0 przy górnej granicy 95% przedziału ufności równego 1,0, co spełnia wymogi precyzji wytycznych CHMP

dotyczących badań klinicznych w zakresie sterydowych środków antykoncepcyjnych u kobiet (EMA/CPMP/EWP/519/98 Wer. 1). Mimo iż wyniki ostateczne będą dostępne dopiero w 2013 r., tę wartość PI pod względem precyzji uważa się za wystarczającą do wyciągania wniosków.

Podsumowując, lek Yvidually opracowano dla kobiet pragnących odroczyć krwawienie miesięczne z odstawienia, występujące podczas przyjmowania skojarzonego doustnego środka antykoncepcyjnego YAZ 24+4, przez wydłużenie czasu przyjmowania do 120 dni. Wyciągnięto wniosek, że skuteczność antykoncepcji leku Yvidually przy proponowanym schemacie dawkowania, który umożliwia kobiecie samodzielne decydowanie o czterodniowym okresie beztabletkowym w fazie elastycznej, została dowiedziona w wystarczającym stopniu.

Dowody wynikają głównie ze stosownych wartości wskaźnika Pearl'a, uzyskanych z badania europejsko-kanadyjskiego, które dopuszczało 4-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek w razie 3 kolejnych dni krwawienia i/lub plamienia (schemat Flex MB). Przyczyna przerwy (wystąpienie krwawienia lub decyzja kobiety) nie będzie wpływać na skuteczność antykoncepcji, jeśli będą przestrzegane ogólne zasady przyjmowania polegające na regularnym, nieprzerwanym, codziennym przyjmowaniu tabletek przez przynajmniej 24 dni i stosowaniu przerw w przyjmowaniu leku, trwających najwyżej 4 dni między cyklami pobierania. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie liczby cykli i średniego czasu trwania cyklu przy dopuszczeniu stosowania czterodniowej przerwy w braniu tabletek niezależnie od krwawienia i/lub plamienia (schemat Stop & Go). Ponadto, z uwagi na istotnie mniejszą liczbę okresów beztabletkowych oraz dłuższych okresów aktywnego leczenia w obydwu wariantach, skuteczność będzie co najmniej porównywalna do skuteczności określonej dla aktualnie zarejestrowanego leku YAZ 24+4. Na podstawie powyższych wniosków, CHMP zgodził się z teorią, że wyniki schematu YAZ Flex MB można ekstrapolować na schemat, w którym kobieta ma dowolność w planowaniu krwawienia z odstawienia niezależnie od wystąpienia krwawienia i/lub plamienia. Dalsze dowody na poparcie adekwatnej skuteczności antykoncepcji leku Yvidually uzyskano z analizy tymczasowej toczącego się badania z zastosowaniem leku Yvidually. W badaniu tym wyliczona wartość PI była równa 0, a górna granica 95% przedziału ufności wynosiła 1,0, co uważa się za wystarczające do wnioskowania o precyzji wskaźnika Pearl'a.

Krwawienie w zależności od schematu dawkowania

Liczba dni krwawienia między cyklami w schemacie YAZ Flex MB (5 dni na rok) była porównywalna do konwencjonalnego schematu dawkowania YAZ 24+4 (6 dni na rok), natomiast w przypadku schematu YAZ Stop & Go liczba ta była większa (14,8 dni na rok).

Z drugiej strony, liczba krwawień z odstawienia spadła z 12 na rok (YAZ 24+4) do 4,6 i 4,5 na rok (YAZ Stop & Go i YAZ Flex MB).

Średni czas trwania krwawienia z odstawienia był dłuższy w schematach o przedłużonym cyklu, a średni czas trwania epizodów krwawienia pomiędzy cyklami był wyższy w porównaniu do YAZ 24+4 (7-8 dni wobec 5 dni).

Ponadto całkowita liczba dni krwawienia na rok spadła z 66 (YAZ 24+4) do 41-47 dni (YAZ Stop & Go i YAZ Flex_{MB}).

Wiadomo i opisano w SmPC wszystkich COC, że odroczenie krwawienia z odstawienia u większości kobiet zwiększa ryzyko krwawienia pomiędzy cyklami. Im dłuższe jest to odroczenie, tym wyższe jest ryzyko, co jednoznacznie wykazano w grupie ze schematem sztywnym przedłużonym, w którym przerwy – krwawienia z odstawienia nie były dozwolone (33 dni krwawień między cyklami na rok).

Niemniej jednak nie wykazano, aby ten niewielki wzrost liczby dni krwawienia między cyklami powodował wysoką liczbę zaprzestania terapii: 8/888 (0,8%) w badaniu europejsko-kanadyjskim i 12/1406 (0,9%) w badaniu amerykańskim. Tak więc dostępne dane nie wskazują, aby schemat

krwawienia miał negatywny wpływ na tolerancję u kobiet wybierających schemat elastycznego dawkowania w celu odroczenia krwawienia z odstawienia.

Podsumowując, dane wykazały, że liczba epizodów odstawienia w porównaniu do YAZ 24+4 jest mniejsza, podobnie jak całkowita liczba dni krwawienia w ciągu 1 roku, co w przypadku tego produktu jest założonym celem. Odroczenie krwawienia z odstawienia u większości kobiet zwiększa ryzyko krwawienia między cyklami, co jest zjawiskiem znanym ze stosowania innych COC, ale dostępne dane nie wskazują, aby stwierdzane przebiegi krwawienia dla leku Yvidually miały negatywny wpływ na tolerancję u kobiet.

W dodatkowym badaniu europejskim 14701 oceniano przebieg krwawienia przy schemacie dawkowania z użyciem dozownika tabletek. Jednakże dostępne są jedynie surowe dane dotyczące przebiegu krwawienia bez analiz przeprowadzonych pod tym kątem.

Dozownik tabletek

Dozownik, opracowany jako integralna część produktu leczniczego Yvidually w celu dostarczania tabletek zgodnie z proponowanym schematem dawkowania, nie był używany w badaniach podstawowych. Przeprowadzono jedyny test możliwości zastosowania wymagany przez dyrektywę dotyczącą wyrobów medycznych 93/42, co jest uważane za dopuszczalne, ponieważ wyrób medyczny przeznaczony do podawania produktu leczniczego podlega dyrektywie 93/42 bez naruszania warunków dyrektywy 2001/83 w odniesieniu do produktu leczniczego.

Wnioskodawca dostarczył także tymczasowe wyniki dodatkowego badania 14701 z zastosowaniem Yvidually i dozownika tabletek. W tym badaniu porównywano dwie wersje dozownika –z alarmem dźwiękowym i bez niego. Aktualnie dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane z analizy tymczasowej. Większość kobiet ocenia dozownik jako łatwy w użyciu i nie ma trudności w zrozumieniu skróconej instrukcji obsługi, pełnej instrukcji obsługi i wykazu symboli. Nie ma sygnałów wskazujących, aby przestrzeganie zaleceń było gorsze niż we wstępnych badaniach klinicznych, w których przestrzeganie schematu dawkowania kontrolowano metodą notatek na papierze. CHMP zażądał od wnioskodawcy przedstawienia ostatecznych wyników badania 14701 w celu potwierdzenia, że stosowanie dozownika pozytywnie wpływa na przestrzeganie zaleceń stosowania produktu leczniczego Yvidually.

Podsumowując, dozownik uważa się za użyteczny, co potwierdzają dane tymczasowe dodatkowego badania z użyciem dozownika.

Wnioski ogólne

Lek Yvidually opracowano dla kobiet pragnących odroczyć krwawienie miesięczne z odstawienia, występujące przy stosowaniu dopuszczonego do obrotu skojarzonego doustnego środka antykoncepcyjnego YAZ 24+4, poprzez wydłużenie cyklu przyjmowania do 120 dni.

Wyciągnięto wniosek, że skuteczność antykoncepcji leku Yvidually przy proponowanym schemacie dawkowania, który umożliwia kobiecie samodzielne decydowanie o momencie 4-dniowej przerwy beztabletkowej w fazie elastycznej, została dowiedziona w wystarczającym stopniu. Dowody opierają się przede wszystkim na wartościach wskaźnika Pearl, uzyskanych z badania europejsko-kanadyjskiego, w którym dopuszczano czterodniowy okres beztabletkowy w razie 3 kolejnych dni krwawienia i/lub plamienia (schemat Flex MB). Przyczyna przerwy (wystąpienie krwawienia lub decyzja kobiety) nie będzie wpływać na skuteczność antykoncepcji, jeśli będą przestrzegane ogólne zasady przyjmowania polegające na regularnym, nieprzerwanym, codziennym przyjmowaniu tabletek przez przynajmniej 24 dni i beztabletkowych okresach trwających najwyżej 4 dni między cyklami pobierania. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem liczby cykli i średniego czasu trwania cyklu przy

dopuszczeniu stosowania czterodniowego okresu beztabletkowego niezależnie od krwawienia i/lub plamienia (schemat Stop & Go). Ponadto, z uwagi na istotnie mniejszą liczbę przerw w przyjmowaniu tabletek oraz dłuższych okresów aktywnego leczenia w obydwu wariantach, skuteczność będzie co najmniej porównywalna do określonej dla aktualnie zarejestrowanego leku YAZ 24+4. Na podstawie powyższych wniosków CHMP uznał, że wyniki schematu YAZ Flex MB można ekstrapolować na proponowany schemat dawkowania leku Yvidually.

Dalsze dowody na poparcie odpowiedniej skuteczności antykoncepcji leku Yvidually uzyskano z analizy tymczasowej toczącego się badania z zastosowaniem leku Yvidually, w którym wyliczona wartość PI była równa 0, a górna granica 95% przedziału ufności wynosiła 1,0, co uważa się za wystarczające do wnioskowania o precyzji wskaźnika Pearl'a.

Dane wykazały, że liczba epizodów odstawienia w porównaniu do YAZ 24+4 (konwencjonalny schemat dawkowania) jest mniejsza, podobnie jak całkowita liczba dni krwawienia w ciągu 1 roku, co jest w przypadku tego produktu przyjętym celem. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku schematu z przedłużonym dawkowaniem obserwowano różne przebiegi krwawienia, ale dostępne dane nie wskazują, że zauważone przebiegi krwawienia przy stosowaniu leku Yvidually mają negatywny wpływ na tolerancję u kobiet.

Analiza tymczasowa dodatkowego badania 14701 z zastosowaniem Yvidually i dozownika tabletek wskazuje, że kobiety oceniają dozownik jako łatwy w użyciu i że brak jest sygnałów wskazujących na to, aby negatywnie wpływał on na przestrzeganie zaleceń. Wnioskodawca powinien przedstawić właściwym organom narodowym ostateczne wyniki badania 14701 do 28 lutego 2013 r.

Podstawy do wydania opinii pozytywnej

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył wniosek dotyczący procedury arbitrażu wszczętej przez Francję na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy Rady 2001/83/WE.
- Komitet przeanalizował wszystkie dostępne dane przedstawione przez wnioskodawcę w celu odniesienia się do poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego, a w szczególności skuteczności antykoncepcji proponowanego rozszerzonego schematu dawkowania.
- Komitet uznał, że przedstawione dane, a w szczególności dane europejsko-kanadyjskie, stanowią wystarczający dowód ogólnej skuteczności. Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku leku Yvidually i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami stosowanych we wskazaniu, o którym mowa we wniosku oraz zgodnie z przedłużonym schematem dawkowania jest dodatni.

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem zachowania zalecanych warunków dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wymienionych w aneksie IV. Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dołączona do opakowania pozostają zgodne z wersjami ostatecznymi opracowanymi w procedurze grupy koordynującej, jak to określono w aneksie III leku Yvidually i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I).