

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Yvidually și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Cererea de față se referă la Yvidually și denumirile asociate pentru indicația de contracepție orală. Schema de dozare extinsă cu Yvidually a fost dezvoltată pe baza contraceptivului oral combinat Yaz 24+4, care este deja comercializat, pentru femeile care doresc să amâne sângerarea de întrerupere prelungind ciclul de administrare a comprimatelor cu până la 120 de zile. Fiecare comprimat filmat de Yvidually conține 3 mg de drospirenonă (DRSP) + 20 micrograme de etinilestradiol (EE). Yvidually este conceput să fie comercializat împreună cu un dozator de comprimate inovator, prevăzut cu o funcție de memento. Compoziția Yvidually este identică cu cea a contraceptivului oral combinat (COC) Yaz 24+4, care este deja autorizat.

Această cerere a fost prezentată în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE – cerere completă – și a fost evaluată în conformitate cu procedura descentralizată, cu Țările de Jos acționând în calitate de stat membru de referință (SMR) (NL/H/2041/001/DC). Întrucât nu s-a ajuns la niciun acord în cursul sesizării grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere mutuală și procedura descentralizată – medicamente de uz uman, procedura a fost înaintată CHMP, în conformitate cu articolul 29 alineatul (4).

Eficacitatea contraceptivă a schemei de dozare

Recomandări privind doza

În cazul schemei care face obiectul cererii, în orice moment între ziua 25 și ziua 120 a ciclului de tratament se permite o perioadă fără administrarea comprimatelor – adică poate fi începută o pauză de 4 zile numai dacă administrarea comprimatelor a fost continuă timp de 24 de zile. După fiecare perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor, începe un nou ciclu de administrare obligatorie de cel puțin 24 de zile.

Recomandările privind doza includ două faze:

1. Faza obligatorie (ziua 1-ziua 24):

La începerea tratamentului cu Yvidually, administrarea comprimatelor trebuie să fie continuă timp de cel puțin 24 de zile.

2. Faza flexibilă (ziua 25-ziua 120):

Pe parcursul zilelor 25-120, administrarea comprimatelor poate fi continuă timp de cel mult 120 de zile. În această perioadă, femeia poate decide ea însăși să întrerupă sau nu administrarea comprimatelor timp de 4 zile. Aceasta înseamnă că sunt posibile trei opțiuni:

- Pe parcursul zilelor 25-120, femeia poate opta pentru o administrare continuă a comprimatelor timp de cel mult 120 de zile. Nu își planifică o sângerare de întrerupere, prin urmare nu întrerupe administrarea comprimatelor.

Sau:

- Pe parcursul zilelor 25-120, își poate planifica o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor (inducerea unei sângerări de întrerupere) în cazul unei sângerări pe parcursul a 3 zile consecutive.

Sau:

- Pe parcursul zilelor 25-120, femeia poate decide să întrerupă administrarea comprimatelor timp de 4 zile (își planifică o sângerare de întrerupere) oricând consideră oportun și indiferent de sângerare.

Reguli generale privind dozarea:

- Orice perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor poate fi începută doar dacă administrarea comprimatelor a fost continuă timp de 24 de zile, adică după finalizarea fazei obligatorii.
- După fiecare perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor începe o nouă fază obligatorie, și anume comprimatele trebuie administrate timp de cel puțin 24 de zile înainte ca o nouă pauză să poată fi planificată.

Studii clinice

Cele două studii de fază III au fost efectuate între 2005 și 2009 (studiul A40196 în Europa și Canada și studiul A48294 în SUA). Ambele au fost prezentate ca studii pivot cu privire la evaluarea eficacității și siguranței pentru Yvidually.

Aceste studii au evaluat eficacitatea contraceptivă, adică numărul de sarcini nedorite, indicele Pearl (IP - calculat ca rata de sarcini la nivelul populației împărțită la 100 de ani de expunere a utilizatorului) și rata cumulată de sarcini în grupurile YAZ Flex MB, precum și tipul de sângerare și parametrii controlului menstrual în toate grupurile de tratament ale ambelor studii.

În plus, a fost realizat un al treilea studiu (A47505) la femei cu dismenoree primară moderată până la severă, acesta fiind prezentat drept studiu clinic de susținere pentru informațiile privind tipul de sângerare pe parcursul utilizării schemei de dozare extinse.

În cele două studii clinice pivot, cu trei brațe, de fază III (studiul A47505 nu a fost evaluat întrucât, în acest studiu, YAZ Flex_{MB} a avut drept scop tratamentul dismenoreei, și nu determinarea eficacității contraceptive) au fost studiate următoarele scheme de dozare:

- **Schema flexibilă pentru controlul sângerărilor cu YAZ (YAZ Flex_{MB});** fiecare ciclu cuprinde 120 de zile de tratament planificat, urmat de o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor pentru a induce sângerarea de întrerupere. Dacă pe durata unui ciclu de tratament au existat 3 zile consecutive de sângerare și/sau spotting, s-a recomandat o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor (adică „controlul sângerării” = MB – managed bleeding). Acest grup de tratament a fost inclus atât în studiul din UE/Canada, cât și în studiul din SUA și este considerat reprezentativ pentru eficacitatea contraceptivă pentru Yvidually, precum și ca o comparație a tipului de sângerare cu tipul de sângerare pentru YAZ 24+4 și al celorlalte scheme de dozare;
- **Schema Stop & Go cu YAZ;** fiecare ciclu cuprinde 120 de zile de tratament planificat, urmat de o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor pentru a induce sângerarea de întrerupere. Indiferent de existența sau absența sângerărilor și/sau spotting, femeilor li se permite să își planifice sângerarea de întrerupere (adică perioada de 4 zile fără administrarea comprimatelor) în orice moment între ziua 25 și ziua 120 din cadrul ciclului de tratament. Totuși, femeile au avut, de asemenea, opțiunea de a respecta regulile de sângerare aferente schemei Yaz Flex_{MB}. Acest grup a fost inclus în studiul efectuat în SUA pentru compararea tipului de sângerare cu tipurile de sângerare aferente schemelor YAZ 24+4 și YAZ Flex_{MB};
- **Schema extinsă cu doză fixă Yaz;** 120 de zile de administrare continuă a comprimatelor (fără nicio pauză), urmată de o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor. Acest grup a fost inclus în studiul din UE/Canada pentru a face comparație cu tipurile de sângerare ale celorlalte brațe de tratament;

- **Schema Yaz 24+4 (Yaz);** 24 de zile de administrare continuă a comprimatelor, urmată de o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor (schemă autorizată în Europa), inclusă în ambele studii pentru a compara tipurile de sângerare;

Cu excepția schemei extinse cu doză fixă Yaz, perioada minimă de tratament între perioadele fără administrarea comprimatelor (adică durata minimă a ciclului) pentru fiecare schemă a fost de 24 de zile (pentru a menține eficacitatea contraceptivă).

Tabelul 1 Privire de ansamblu asupra diferitelor scheme studiate în cadrul studiilor pivot

Studiul A48294 din SUA (3 brațe)	Studiul A40196 din UE/Canada (3 brațe)
YAZ Flex MB la 1 400 de femei timp de 1 an (eficacitate contraceptivă + sângerare)	YAZ Flex MB la 880 de femei timp de 2 ani (eficacitate contraceptivă + sângerare)
YAZ Stop & Go la 200 de femei timp de 1 an (sângerare)	Schemă extinsă cu doză fixă Yaz la 200 de femei timp de 1 an (sângerare)
YAZ 24+4 la 200 de femei timp de 1 an (sângerare)	YAZ 24+4 la 200 de femei timp de 1 an (sângerare)

Eficacitate contraceptivă

Eficacitatea contraceptivă a fost analizată în brațul schemei de tratament YAZ Flex MB în ambele studii pivot. Brațul YAZ Stop & Go (numai în studiul din SUA), brațul schemei extinse cu doză fixă Yaz (în studiul din UE/Canada) și brațul YAZ 24+4 (în ambele studii) au fost incluse în cele două studii pentru a compara diferitele tipuri de sângerare. Pentru evaluarea eficacității contraceptive s-a utilizat indicele Pearl (IP), calculat ca rata de sarcini la populația studiată împărțită la 100 de ani de expunere a utilizatorului.

- Schema YAZ Flex MB

Eficacitatea contraceptivă a fost demonstrată pentru schema YAZ Flex MB în studiul pivot din UE/Canada A40196, de un IP de 0,63 cu o limită superioară a intervalului de încredere 95% de 1,24 la femeile cu vârsta cuprinsă între 18 și 35 de ani și un IP al eșecului metodei (IP_A ajustat) de 0,59 (limita superioară a intervalului de încredere 95% de 1,22), astfel cum este prezentat în tabelul de mai jos. În acest studiu, indicii Pearl obținuți au fost în concordanță cu cei obținuți în dosarul original pentru YAZ 24+4. Deoarece diferența dintre estimarea punctuală și limita superioară a ÎÎ 95% este mai mică de 1, se poate concluziona că acest studiu din UE-Canada singur este suficient de extins cu privire la cerințele referitoare la precizia estimării punctuale, astfel cum se recomandă în CHMP Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women (Ghidul CHMP privind investigarea clinică a contraceptivelor steroide la femei) (EMA/CPMP/EWP/519/98 (Rev 1), și, prin urmare, este considerat fiabil.

În celălalt studiu pivot A48294, realizat în SUA, s-au obținut IP-uri mai mari. De asemenea, s-au constatat IP-uri mai mari pentru alte COC-uri în studiile realizate în SUA, ceea ce se datorează probabil problemelor de conformitate.

Astfel, CHMP a ținut cont doar de studiul din UE-Canada, care a inclus femei din Europa (n=880), ca pivot pentru evaluarea eficacității contraceptive a Yvidually.

- Schema YAZ Stop & Go

Brațul YAZ Stop & Go (doar în studiul din SUA), brațul extins cu doză fixă Yaz (în studiul din UE/Canada) și brațul YAZ 24+4 (în ambele studii) au fost incluse în cele două studii pentru a compara diferitele tipuri de sângerare, dar nu au avut puterea statistică pentru a evalua eficacitatea contraceptivă. Cu toate acestea, în cursul procedurii descentralizate inițiale s-a solicitat calculul IP pentru brațul Stop & Go, brațul extins cu doză fixă YAZ și brațul YAZ 24+4 (vezi tabelul de mai jos):

Tabelul 2 Indice Pearl în brațele de tratament YAZ Stop & Go, extins cu doză fixă YAZ și YAZ 24+4

	YAZ Stop & Go	Extins cu doză fixă YAZ	YAZ 24+4	
	Studiul din SUA A48294	Studiul din UE/Canada A40196	Studiul din UE/Canada A40196	Studiul din SUA A48294
Indice Pearl	3,52	0,00	1,07	1,20
IÎ 95%	1,29 – 7,67	0,00 – 3,47	0,13 – 3,85	0,15 – 4,35

La analiza rezultatelor schemei YAZ Stop and Go, s-a constatat că IP-ul a fost mai mare (3,52; IÎ 95%; 1,29-7,67 în comparație cu schema YAZ Flex MB din cadrul aceluiași studiu (1,67 IÎ 95%; limită superioară 2,67). Totuși, s-a discutat și s-a constatat că IP-ul mare din brațul YAZ Stop & Go al studiului din SUA A48294 se bazase pe numai 170 de femei-ani de utilizare, rezultând un IÎ 95% extins; 3,52 (IÎ 95%: 1,29 – 7,67). Acest rezultat mare pentru IP nu este fiabil și nu respectă Ghidul CHMP privind investigarea clinică a contraceptivelor steroide la femei (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1) care impune studiarea unui număr suficient de cicluri pentru a se obține precizia dorită a estimării eficacității contraceptive. Studiile cheie trebuie să fie cel puțin suficient de extinse pentru a conferi IP-ul de ansamblu (număr de sarcini la 100 femei-ani) cu un interval de încredere 95% bilateral astfel încât diferența dintre limita superioară a intervalului de încredere 95% și estimarea punctuală să nu depășească valoarea 1. În plus, numărul pacienților din acest braț YAZ Stop & Go este mult mai mic în comparație cu schema Flex MB (200 față de 1 400 de pacienți), împiedicând orice comparație. De asemenea, așa cum s-a menționat anterior, populația SUA nu este considerată reprezentativă pentru populația UE.

În plus, astfel cum a fost prezentat de către solicitant, s-au observat doar diferențe mici ale numărului de cicluri (adică ale pauzelor de 4 zile) și ale duratei medii a ciclului (numărul de zile de administrare continuă a comprimatelor) în cazul schemelor Yaz Flex MB și Yaz Stop & Go (vezi tabelele de mai jos).

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

Tabelul 1: Număr de cicluri (eșantion de analiză complet) – studiul din SUA (A48294)

Tratament	Nr. de subiecți	Medie	SD	Min.	T1	Median	T3	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+	207	10,1	4,4	1	6,0	13,0	13,0	15

Sursă: Tabelul 129 din CSR A48294 – Tabelul 8-19 – Pagina 97

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

Statistic	Cycle length (days)	n	YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ Extended A40196	YAZ Stop&Go A48294	
			4258	2214	368	799	
			Mean	73	78.2	121.5	70.4
			SD	40	39.8	27.9	38.7

Tabelul 2: Durata ciclului – Studiul din SUA (A48294) și studiul din UE (A40196) - FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ extins A40196	YAZ Stop & Go A48294
Durata ciclului (zile)	n	4 258	2 214	368	799
	Medie	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Nu este de așteptat ca aceste diferențe mici ale numărului mediu de cicluri (4,2 față de 4,6 pauze/an) și ale duratei ciclului (73-78,2 față de 70,4 zile de administrare continuă a comprimatelor per ciclu de tratament) în cazul schemelor Yaz Flex MB și Yaz Stop & Go să conducă la o diferență semnificativă pentru eficacitatea contraceptivă. În general, motivul pauzei (ocurența sângerării sau propria alegere a femeii) nu va influența eficacitatea contraceptivă, atâta timp cât regulile generale de administrare a tratamentului vor fi respectate, adică administrarea zilnică neîntreruptă a comprimatelor timp de cel

puțin 24 de zile și perioade fără administrarea comprimatelor de cel mult 4 zile între ciclurile de administrare. Mai mult, la perioade fără administrarea comprimatelor considerabil mai mici de 4 zile și perioade de tratament activ mai îndelungate, în ambele variante, este foarte probabil ca eficacitatea să fie cel puțin la fel de bună cu cea determinată pentru YAZ 24+4. În brațul de tratament convențional YAZ 24+4, numărul de perioade de 4 zile fără administrarea comprimatelor pe parcursul unui an este de 10,1, deoarece perioadele fără administrarea comprimatelor sunt obligatorii [adică 24 de zile de administrare a comprimatelor urmate de o pauză de 4 zile (YAZ 24+4)], față de 4,2 și 4,6 pauze pentru YAZ Flex MB și YAZ Stop & Go, vezi tabelul 1. Pe baza celor de mai sus, s-a concluzionat că eficacitatea contraceptivă a fost demonstrată în mod suficient pentru varianta schemei YAZ Flex MB (indice Pearl de 0,63, limită superioară a ÎI 95% de 1,24), ceea ce se consideră ca fiind reprezentativ pentru schema de dozare propusă pentru Yvidually în ceea ce privește eficacitatea contraceptivă.

- Analiza intermediară a studiului european 14701

Au fost obținute dovezi suplimentare privind eficacitatea schemei YAZ Stop & Go atunci când au devenit disponibile rezultatele unei analize intermediare a studiului suplimentar 14701, studiu multicentric, randomizat, deschis, desfășurat în Europa, folosind dozatorul cu schema de dozare propusă pentru Yvidually. Expunerea s-a limitat la 357 femei-ani, însă IP-ul calculat era 0, cu o limită superioară a intervalului de încredere 95% de 1,0, îndeplinind cerințele de precizie ale Ghidului CHMP privind investigarea clinică a contraceptivelor steroide la femei (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). Deși rezultatele finale vor fi disponibile doar în 2013, acest IP este considerat concludent din punct de vedere al preciziei.

Pe scurt, Yvidually a fost dezvoltat pentru femeile care doresc să își amâne sângerarea lunară de întrerupere, care se produce la utilizarea contraceptivului oral combinat YAZ 24+4, care este deja comercializat, prelungind ciclul de administrare a comprimatelor cu până la 120 de zile. S-a concluzionat că eficacitatea contraceptivă pentru Yvidually a fost demonstrată în mod suficient pentru schema de dozare propusă cu Yvidually care permite femeii să decidă ea însăși dacă să ia sau nu o pauză de 4 zile în timpul fazei flexibile.

Dovada se bazează, în principal, pe indicii Pearl adecvați obținuți în studiul din UE/Canada, incluzând o populație europeană, care a permis o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor în cazul a 3 zile consecutive de existență a sângerărilor și/sau spotting (schema Flex MB). Motivul pauzei (ocurența sângerării sau propria alegere a femeii) nu va influența eficacitatea contraceptivă, atâta timp cât regulile generale de administrare a tratamentului vor fi respectate, adică administrarea zilnică periodică neîntreruptă a comprimatelor timp de cel puțin 24 de zile și perioade fără administrarea comprimatelor de cel mult 4 zile între ciclurile de administrare. Nu au fost observate diferențe semnificative în privința numărului de cicluri și a duratei medii a ciclului când a fost permisă o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor, indiferent de existența sau absența sângerărilor și/sau spotting (schema Stop & Go). Mai mult, la perioade fără administrarea comprimatelor considerabil mai mici și perioade de tratament activ mai îndelungate, în ambele variante, eficacitatea va fi cel puțin la fel de bună cu cea determinată pentru YAZ 24+4, care este în prezent autorizat. Pe baza celor de mai sus, CHMP a fost de acord cu faptul că rezultatele schemei YAZ Flex MB pot fi extrapolate la o schemă în care femeilor le este permis să își planifice sângerarea de întrerupere indiferent de existența sau absența sângerărilor și/sau spotting. Dovezi suplimentare în sprijinul eficacității contraceptive adecvate a Yvidually au fost obținute din analiza intermediară a unui studiu cu Yvidually, în curs de derulare, în care IP-ul calculat era 0, cu o limită superioară a intervalului de încredere 95% de 1,0, care se consideră concludent din punct de vedere al preciziei indicelui Pearl.

Tipul de sângerare aferent schemei de dozare

Comparativ cu schema de dozare convențională YAZ 24+4 (6 zile/an), numărul de zile de sângerare intra-ciclu a fost comparabil în cazul schemei YAZ Flex MB (5 zile/an), însă mai frecvent în cazul YAZ Stop & Go (14,8 zile/an).

Pe de altă parte, numărul de sângeri de întrerupere a scăzut de la 12 sângeri/an (YAZ 24+4) la 4,6 și 4,5 sângeri/an (YAZ Stop & Go și YAZ Flex MB).

Durata medie a sângerei de întrerupere a fost mai lungă în schemele cu ciclu extins, iar durata medie a episoadelor de sângerare intra-ciclu a fost mai mare comparativ cu YAZ 24+4 (7-8 zile față de 5 zile).

În plus, numărul total de zile de sângerare pe an a scăzut de la 66 (YAZ 24+4) la 41-47 zile (YAZ Stop & Go și YAZ Flex MB).

Este cunoscut și descris în RCP-urile tuturor COC faptul că amânarea sângerei de întrerupere va introduce, la majoritatea femeilor, un risc mai mare de sângerare intra-ciclu. Cu cât este mai mare amânarea, cu atât este mai mare riscul, ceea ce este clar arătat în cadrul brațului schemei extinse cu doză fixă în care nu a fost permisă nicio pauză - nicio sângerare de întrerupere (33 de zile de sângerare intra-ciclu/an).

Totuși, nu s-a arătat că ușoara creștere constatată a numărului de zile de sângerare intra-ciclu sau alte probleme de sângerare au condus la un număr mare de întreruperi: 8/888 (0,8%) în studiul din UE/Canada și 12/1406 (0,9%) în studiul din SUA. În consecință, datele disponibile nu indică faptul că tipurile de sângerare observate au avut un impact negativ asupra tolerabilității la femei în momentul alegerii unei scheme de dozare flexibile în vederea amânării sângerei de întrerupere.

Pe scurt, datele au demonstrat că, prin comparație cu YAZ 24+4, numărul de episoade de întrerupere a scăzut, ca de altfel și numărul total de zile de sângerare pe parcursul unei perioade de 1 an, ceea ce reprezintă chiar scopul acestui produs. Amânarea sângerei de întrerupere va introduce, la majoritatea femeilor, un risc mai mare de sângerare intra-ciclu, așa cum se cunoaște deja de la COC actuale, însă datele disponibile nu indică faptul că tipurile de sângerare constatate pentru Yvidually au avut un impact negativ asupra tolerabilității la femei.

În studiul european suplimentar 14701, a fost investigat tipul de sângerare al schemei care face obiectul cererii pentru includerea utilizării dozatorului de comprimate. Totuși, au fost prezentate numai date brute privind tipurile de sângerare și nu sunt disponibile analize în acest sens.

Dozatorul de comprimate

Dozatorul conceput pentru a fi parte integrantă din Yvidually, în vederea administrării comprimatelor în conformitate cu schema de dozare propusă, nu a fost utilizat în studiile pivot. S-a realizat numai testarea caracterului utilizabil, impusă de Directiva 93/42 privind dispozitivele medicale, fapt ce este considerat acceptabil întrucât un dispozitiv medical care este conceput pentru administrarea unui medicament intră sub incidența Directivei 93/42, fără a aduce atingere dispozițiilor Directivei 2001/83 referitoare la medicament.

Solicitantul a prezentat, de asemenea, rezultate intermediare ale studiului suplimentar 14701 cu Yvidually și dozatorul de comprimate. În acest studiu, sunt comparate două modele de dozatoare - cu și fără alarmă acustică. În prezent, din analiza intermediară, sunt disponibile numai date foarte limitate. Majoritatea femeilor apreciază dozatorul ca fiind ușor de utilizat și nu au dificultăți în a înțelege Fișa de referință rapidă, Manualul utilizatorului și Ghidul de simboluri. Nu există indicații ale unei conformități mai reduse decât cea raportată în studiile clinice inițiale, în care s-a apelat la utilizarea unei metode de tip creion-hârtie pentru a respecta schema de dozare. CHMP a cerut

solicitantului să prezinte rezultatele finale ale studiului 14701, de îndată ce vor fi disponibile, pentru a arăta că utilizarea dozatorului influențează în mod pozitiv conformitatea pentru Yvidually.

Pe scurt, caracterul utilizabil al dozatorului este considerat acceptabil și este confirmat de datele intermediare ale studiului suplimentar privind dozatorul.

Concluzie generală

Yvidually a fost dezvoltat pentru femeile care doresc să își amâne sângerarea lunară de întrerupere, care se produce la utilizarea contraceptivului oral combinat YAZ 24+4, care este deja comercializat, prelungind ciclul de administrare a comprimatelor cu până la 120 de zile.

S-a concluzionat că eficacitatea contraceptivă a Yvidually a fost demonstrată în mod suficient pentru schema de dozare propusă cu Yvidually care permite femeii să decidă ea însăși dacă întrerupe sau nu administrarea comprimatelor timp de 4 zile în timpul fazei flexibile. Dovada se bazează, în principal, pe indicii Pearl obținuți în studiul din UE/Canada, care a permis o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor în cazul a 3 zile consecutive de existență a sângerărilor și/sau spotting (schema Flex MB). Motivul pauzei (ocurența sângerării sau propria alegere a femeii) nu va influența eficacitatea contraceptivă, atâta timp cât regulile generale de administrare a tratamentului vor fi respectate, adică administrarea zilnică periodică neîntreruptă a comprimatelor timp de cel puțin 24 de zile și perioade fără administrarea comprimatelor de cel mult 4 zile între ciclurile de administrare. Nu au fost observate diferențe semnificative în privința numărului de cicluri și a duratei medii a ciclurilor când era recomandată o perioadă de 4 zile fără administrarea comprimatelor, indiferent de existența sau absența sângerărilor și/sau spotting (schema Stop & Go). Mai mult, la perioade fără administrarea comprimatelor considerabil mai mici și perioade de tratament activ mai îndelungate, în ambele variante, eficacitatea va fi cel puțin la fel de bună cu cea determinată pentru YAZ 24+4, care este deja autorizat. Pe baza celor de mai sus, CHMP a fost de acord ca rezultatele schemei YAZ Flex MB să poată fi extrapolate la schema de dozare propusă pentru Yvidually.

Dovezi suplimentare în sprijinul unei eficacități contraceptive adecvate a Yvidually au fost obținute din analiza intermediară a unui studiu cu Yvidually, în curs de derulare, în care IP-ul calculat era 0, cu o limită superioară a intervalului de încredere 95% de 1,0, ceea ce se consideră ca fiind concludent din punct de vedere al preciziei indicelui Pearl.

Datele au demonstrat în mod adecvat că, prin comparație cu YAZ 24+4 (schema convențională), numărul de episoade de întrerupere a scăzut, ca de altfel și numărul total de zile de sângerare pe parcursul unei perioade de 1 an, ceea ce reprezintă chiar scopul acestui produs. După cum era de așteptat în cazul unei scheme de dozare extinse, s-au constatat diferite tipuri de sângerare, însă datele disponibile nu indică faptul că tipurile de sângerare constatate pentru Yvidually au avut un impact negativ asupra tolerabilității la femei.

Analiza intermediară a studiului suplimentar 14701 cu Yvidually și dozatorul de comprimate indică faptul că femeile apreciază dozatorul ca fiind ușor de utilizat și că nu există dovezi că acesta ar avea un efect negativ asupra conformității. Solicitantul trebuie să prezinte autorităților naționale competente *rezultatele finale ale studiului 14701 până la 28 februarie 2013.*

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât

- comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Franța, în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE a Consiliului;

- comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate de către solicitant pentru a aborda potențialele riscuri grave pentru sănătatea publică, în special cel referitor la eficacitatea contraceptivă a schemei de dozare extinse propuse;
- comitetul a luat în considerare faptul că eficacitatea globală a fost demonstrată într-o măsură suficientă prin datele prezentate, în special de studiul din UE/Canada. Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru Yvidually și denumirile asociate în indicația și pentru schema de dozare extinsă care fac obiectul cererii este considerat favorabil,

CHMP recomandă acordarea autorizației de punere pe piață sub rezerva condițiilor recomandate cu privire la utilizarea eficace și în condiții de siguranță a medicamentului, astfel cum sunt prevăzute în Anexa IV. Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul se mențin în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III pentru Yvidually și denumirile asociate (vezi Anexa I).