

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie kladného stanoviska predložené Európskou agentúrou pre lieky

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Yvidually a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Súčasná žiadosť sa týka lieku Yvidually a súvisiacich názvov s indikáciou perorálnej antikoncepcie. Na základe predávanej kombinovanej perorálnej antikoncepcie Yaz 24+4 pre ženy, ktoré chcú posunúť krvácanie z vysadenia lieku predĺžením cyklu užívania až na 120 dní, bol vyvinutý liek Yvidually s rozšíreným režimom dávkovania. Každá filmom obalená tableta lieku Yvidually obsahuje 3 mg drospirenonu (DRSP) + 20 mikrogramov etinylestradiolu (EE). Liek Yvidually je určený na predaj s inovatívnym dávkovačom tabliet s funkciou pripomínania. Zloženie lieku Yvidually je identické so schválenou kombinovanou perorálnou antikoncepciou Yaz 24+4.

Táto žiadosť bola predložená podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES – úplná žiadosť a preskúmaná podľa decentralizovaného postupu s Holandskom ako referenčným členským štátom (NL/H/2041/001/DC). Počas predloženia podnetu v rámci CMDh nedošlo týmto postupom k dohode, preto bola žiadosť podľa článku 29 ods. 4 predložená výboru CHMP.

Antikoncepčná účinnosť režimu dávkovania

Odporúčania na dávkovanie

V režime uvedenom v žiadosti je povolený interval bez tabliet kedykoľvek počas obdobia medzi 25. až 120. dňom liečebného cyklu – t. j. akékoľvek 4-dňové prerušenie sa môže začať len po nepretržitom užívaní tabliet 24 dní. Po každom 4-dňovom intervale bez tabliet sa začne nový povinný cyklus užívania v trvaní minimálne 24 dní.

Odporúčané dávkovanie sa skladá z dvoch fáz:

1. Povinná fáza (deň 1 až deň 24):

Pri začatí užívania lieku Yvidually sa tablety musia nepretržite užívať minimálne 24 dní.

2. Flexibilná fáza (deň 25 až deň 120):

V období od 25. do 120. dňa možno tablety užívať nepretržite maximálne 120 dní. Počas tohto obdobia sa žena sama môže rozhodnúť využiť 4-dňový interval bez tabliet alebo nie. To znamená, že sú k dispozícii 3 možnosti:

- V období od 25. do 120. dňa sa žena môže rozhodnúť užívať tablety nepretržite maximálne 120 dní. Neplánuje si žiadne krvácanie z vysadenia lieku, teda žiadny interval bez tabliet.

alebo

- V období od 25. do 120. dňa si žena môže naplánovať 4-dňový interval bez tabliet (vyvolanie krvácania z vysadenia) v prípade 3 po sebe idúcich dní krvácania.

alebo

- V období od 25. do 120. dňa sa žena môže rozhodnúť mať 4-dňový interval bez tabliet (naplánuje si krvácanie z vysadenia) kedykoľvek, keď jej to najviac vyhovuje, a bez ohľadu na krvácanie.

Všeobecné pravidlá dávkovania:

- Akýkoľvek 4-dňový interval bez tabliet sa môže začať len vtedy, ak sa tablety užívali nepretržite počas 24 dní, čiže po dokončení povinnej fázy.
- Po dokončení akéhokoľvek 4-dňového intervalu bez tabliet začína nová povinná fáza, čiže tablety sa musia užívať minimálne 24 dní, kým bude možné naplánovať nové prerušenie.

Klinické štúdie

V období rokov 2005 až 2009 sa uskutočnili 2 štúdie fázy III (štúdia A40196 v Európe a Kanade a štúdia A48294 v USA). Obe boli predstavené ako pilotné štúdie, pokiaľ ide o hodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku Yvidually.

Tieto štúdie hodnotili antikoncepcnú účinnosť, teda počet neplánovaných tehotenstiev, hodnotu PI (vypočítanú ako miera výskytu tehotenstiev v populácii vydelená 100 rokmi vystavenia používateľiek) a kumulatívnu mieru výskytu tehotenstiev v ramenách YAZ Flex MB, ako aj model krvácania a parametre kontroly cyklu vo všetkých ramenách liečby v oboch štúdiách.

U žien so stredne závažnou až závažnou primárnou dysmenoreou sa navyše uskutočnila tretia štúdia (A47505), ktorá je predložená ako podporné klinické skúšanie zamerané na získanie informácií o modeli krvácania počas používania rozšíreného režimu dávkovania.

V dvoch pilotných 3-ramenných klinických štúdiách fázy III (štúdia A47505 sa nehodnotila, pretože v tejto štúdii bol režim YAZ Flex_{MB} určený na liečbu dysmenorey a nie na hodnotenie antikoncepcnej účinnosti) sa skúmali nasledujúce režimy dávkovania:

- **Režim kontrolovaného krvácania YAZ Flex (YAZ Flex_{MB}):** každý cyklus má 120 dní plánovanej liečby, po ktorej nasleduje 4-dňový interval bez tabliet na vyvolanie krvácania z vysadenia. Ak sa počas liečebného cyklu vyskytli 3 po sebe idúce dni krvácania alebo „špinenia“, odporúča sa 4-dňový interval bez tabliet (t. j. kontrolované krvácanie (managed bleeding, MB)). Toto rameno liečby bolo súčasťou štúdie v EÚ/Kanade i štúdie v USA a považovalo sa za reprezentatívne z hľadiska antikoncepcnej účinnosti lieku Yvidually i porovnania modelu krvácania s modelom krvácania v režime YAZ 24+4 a v iných režimoch dávkovania.
- **Režim YAZ Stop & Go:** každý cyklus má 120 dní plánovanej liečby, po ktorej nasleduje 4-dňový interval bez tabliet na vyvolanie krvácania z vysadenia. Bez ohľadu na krvácanie alebo „špinenie“ majú ženy možnosť naplánovať si krvácanie z vysadenia (t. j. 4-dňový interval bez tabliet) kedykoľvek medzi 25. a 120. dňom liečebného cyklu. Ženy však tiež mali možnosť riadiť sa pravidlami krvácania režimu YAZ Flex_{MB}. Toto rameno bolo súčasťou štúdie v USA zameranej na porovnanie modelu krvácania s modelmi krvácania v režimoch YAZ 24+4 a YAZ Flex_{MB}.
- **Fixný rozšírený režim YAZ:** 120 dní nepretržitého užívania tabliet (bez prerušenia), po ktorom nasleduje 4-dňový interval bez tabliet. Toto rameno bolo súčasťou štúdie v EÚ/Kanade zameranej na porovnanie s modelmi krvácania v iných ramenách liečby.
- **Režim YAZ 24+4 (YAZ):** 24 dní nepretržitého užívania tabliet, po ktorom nasleduje 4-dňový interval bez tabliet (režim schválený v Európe). Tento režim bol súčasťou oboch štúdií zameraných na porovnanie modelov krvácania.

S výnimkou fixného predĺženého režimu YAZ bolo minimálne obdobie liečby medzi intervalmi bez tabliet (t. j. minimálna dĺžka cyklu) v každom režime 24 dní (na zachovanie antikoncepcnej účinnosti).

Tabuľka 1 Prehľad rôznych režimov skúmaných v pilotných skúšaníach

Štúdia v USA A48294 (3 ramená)	Štúdia v EÚ/Kanade A40196 (3 ramená)
YAZ Flex MB u 1 400 žien počas 1 roka (antikoncepcná účinnosť + krvácanie)	YAZ flex MB u 880 žien počas 2 rokov (antikoncepcná účinnosť + krvácanie)
YAZ Stop & Go u 200 žien počas 1 roka (krvácanie)	YAZ fixný rozšírený u 200 žien počas 1 roka (krvácanie)
YAZ 24+4 u 200 žien počas 1 roka (krvácanie)	YAZ 24+4 u 200 žien počas 1 roka (krvácanie)

Antikoncepcná účinnosť

Antikoncepcná účinnosť sa skúmala v oboch pilotných štúdiách v ramene s režimom YAZ Flex MB. Rameno YAZ Stop & Go (len v štúdii v USA), rameno s fixným rozšíreným režimom YAZ (len v štúdii v EÚ/Kanade) a rameno YAZ 24+4 (obe štúdie) boli súčasťou dvoch štúdií zameraných na porovnanie rôznych modelov krvácania. Na vyhodnotenie antikoncepcnej účinnosti sa použil Pearlov index (PI) vypočítaný ako miera výskytu tehotenstiev v skúmanej skupine vydelená 100 rokmi vystavenia používateľiek.

- Režim YAZ Flex MB

V pilotnej štúdii v EÚ/Kanade A40196 sa potvrdila antikoncepcná účinnosť režimu YAZ Flex MB s hodnotou PI 0,63 a s príslušným horným limitom 95 % intervalu spoľahlivosti 1,24 u žien vo veku 18 až 35 rokov a s hodnotou PI pre zlyhanie metódy (upravená hodnota PI_A) 0,59 (horný limit 95 % intervalu spoľahlivosti 1,22), ako je uvedené v tabuľke nižšie. Zistené Pearlove indexy v tejto štúdii boli v súlade s tými, ktoré sa zistili v pôvodnom súbore YAZ 24+4. Keďže rozdiel medzi bodovým odhadom a horným limitom 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) je menší ako 1, možno dospieť k záveru, že táto štúdia v EÚ/Kanade je sama osebe dostatočne rozsiahla, pokiaľ ide o požiadavky na presnosť bodového odhadu podľa odporúčania v usmernení výboru CHMP o klinickom skúšaní hormonálnej antikoncepcie u žien (EMA/CPMP/EWP/519/98 (Rev 1), a preto sa považuje za spoľahlivú.

Vyššie hodnoty PI sa získali v druhej pilotnej štúdii A48294, ktorá sa uskutočnila v USA. Vyššie hodnoty PI sa tiež pozorovali v iných štúdiách s kombinovanou perorálnou antikoncepciou uskutočnených v USA, čo pravdepodobne súvisí s problémami s dodržiavaním liečby.

Výbor CHMP preto bral do úvahy len štúdiu v EÚ/Kanade, ktorá zahŕňala ženy v Európe (n = 880), ako rozhodujúcu z hľadiska hodnotenia antikoncepcnej účinnosti lieku Yvidually.

- Režim YAZ Stop & Go

Rameno YAZ Stop & Go (len v štúdii v USA), rameno s fixným rozšíreným režimom YAZ (len v štúdii v EÚ/Kanade) a rameno YAZ 24+4 (v oboch štúdiách) boli súčasťou dvoch štúdií zameraných na porovnanie rôznych modelov krvácania, ale neboli navrhnuté tak, aby bolo možné vyhodnotiť antikoncepcnú účinnosť. Počas počiatočného postupu DCP bol však vyžiadaný výpočet hodnoty PI pre rameno Stop & Go, rameno s fixným rozšíreným režimom YAZ a rameno YAZ 24+4 (pozri tabuľku uvedenú nižšie):

Tabuľka 2 Pearlov index v ramenách liečby YAZ Stop & Go, fixný rozšírený režim YAZ a YAZ 24+4

	YAZ Stop and Go	Fixný rozšírený režim YAZ	YAZ 24+4	
	Štúdia v USA A48294	Štúdia v EÚ/Kanade A40196	Štúdia v EÚ/Kanade A40196	Štúdia v USA A48294
Pearlov index	3,52	0,00	1,07	1,20
95 % IS	1,29 – 7,67	0,00 – 3,47	0,13 – 3,85	0,15 – 4,35

Pri pohľade na výsledky pre režim YAZ Stop and Go sa konštatovalo, že hodnota PI bola vyššia (3,52; 95 % IS; 1,29 – 7,67) ako v prípade režimu YAZ Flex MB v rovnakej štúdii (1,67 95 % IS; horný limit 2,67). Po diskusii sa však konštatovalo, že vysoká hodnota PI v ramene YAZ Stop & Go štúdie v USA A48294 bola založená len na hodnote 170 žien-rokov použitia, čo spôsobilo široký 95 % IS; 3,52 (95 % IS: 1,29 – 7,67). Tento vysoký výsledok hodnoty PI je nespoľahlivý a nie je v súlade s usmernením výboru CHMP o klinickom skúšaní hormonálnej antikoncepcie u žien (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), ktoré požaduje, aby sa skúmal dostatočný počet cyklov na získanie želanej presnosti odhadu antikoncepcnej účinnosti. Kľúčové štúdie musia byť aspoň dostatočne rozsiahle na to, aby poskytovali celkovú hodnotu PI (počet tehotenstiev na 100 žien-rokov) s takým dvojstranným 95 % intervalom spoľahlivosti, aby rozdiel medzi horným limitom 95 % intervalu spoľahlivosti a bodovým odhadom neprevyšoval 1. Počet pacientiek v tomto ramene YAZ Stop & Go je navyše nižší ako v režime Flex MB (200 oproti 1 400 pacientkám), čo znemožňuje akékoľvek porovnanie. Okrem toho, ako sa už konštatovalo vyššie, populácia v USA sa nepovažuje za reprezentatívnu z hľadiska populácie v EÚ.

Ako navyše uviedol žiadateľ, pozorovali sa len malé rozdiely v počte cyklov (t. j. 4-dňových prerušení) a v priemernej dĺžke cyklu (počet dní nepretržitého užívania tabliet) medzi variantom YAZ Flex MB a režimom YAZ Stop & Go (pozri tabuľky nižšie).

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

Tabuľka 1: Počet cyklov (celý súbor analýz) – štúdia v USA (A48294)

Liečba	Počet pacientiek	Priemer	SD	Min.	Q1	Medián	Q3	Max.
YAZ Flex MB	1 317	4,2	2,2	1	3,0	4,0	5,0	13
YAZ S&G	222	4,6	2,5	1	3,0	4,0	6,0	14

YAZ 24+	207	10,1	4,4	1	6,0	13,0	13,0	15
---------	-----	------	-----	---	-----	------	------	----

Zdroj: Tabuľka 129 z CSR A48294 – tabuľka 8 – 19 – strana 97

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
Cycle length (days)	n	4258	2214	368	799
Mean		73	78.2	121.5	70.4
SD		40	39.8	27.9	38.7

Tabuľka 2: Dĺžka cyklu – štúdia v USA (A48294) a štúdia v EÚ (A40196) – FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	Predĺžený režim YAZ A40196	YAZ stop & Go A48294
Dĺžka cyklu (dni)	n	4 258	2 214	368	799
	Priemer	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Neočakáva sa, že tieto malé rozdiely v priemernom počte cyklov (4,2 oproti 4,6 prerušenia/rok) a dĺžke cyklu (73 – 78,2 oproti 70,4 dňa nepretržitého užívania tabliet na liečebný cyklus) medzi režimami YAZ Flex MB a YAZ Stop & Go budú viesť k podstatnému rozdielu v antikoncepcnej účinnosti. Dôvod prerušenia (výskyt krvácania alebo vlastná voľba ženy) vo všeobecnosti neovplyvní antikoncepcnú účinnosť, pokiaľ sa dodržia všeobecné pravidlá užívania, teda pravidelné neprerušované každodenné užívanie tabliet aspoň 24 dní a intervaly bez tabliet maximálne 4 dni medzi cyklami užívania. Pri podstatne nižšom počte 4-dňových intervalov bez tabliet a dlhších obdobiach aktívnej liečby v oboch variantoch je navyše veľmi pravdepodobné, že účinnosť bude aspoň taká vysoká, ako je stanovená pre režim YAZ 24+4. V konvenčnom ramene YAZ 24+4 je počet 4-dňových intervalov bez tabliet v rámci jedného roka 10,1, pretože intervaly bez tabliet sú povinné (t. j. 24 dní užívania tabliet s následným 4-dňovým prerušením (YAZ 24+4)), oproti 4,2 a 4,6 prerušenia pre režimy YAZ Flex MB a YAZ Stop & Go (pozri tabuľku 1). Na základe týchto skutočností sa dospelo k záveru, že antikoncepcná účinnosť bola dostatočne preukázaná vo variante režimu YAZ Flex MB (Pearlov index 0,63, horný limit 95 % IS 1,24), ktorý sa považuje za reprezentatívny z hľadiska navrhovaného režimu dávkovania lieku Yvidually, pokiaľ ide o antikoncepcnú účinnosť.

- Predbežná analýza európskej štúdie 14701

Ďalšie dôkazy o účinnosti režimu YAZ Stop & Go sa získali sprístupnením údajov z predbežnej analýzy doplnkovej prebiehajúcej európskej multicentrickej randomizovanej otvorenej štúdie 14701 s použitím dávkovača s navrhovaným režimom dávkovania lieku Yvidually. Vystavenie bolo obmedzené na 357 žien-rokov, ale vypočítaná hodnota PI bola 0 s horným limitom 95 % intervalu spoľahlivosti 1,0, takže boli splnené požiadavky na presnosť podľa usmernenia výboru CHMP o klinickom skúmaní

hormonálnej antikoncepcie u žien (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). Hoci konečné výsledky budú dostupné až v roku 2013, táto hodnota PI sa považuje za presvedčivú, pokiaľ ide o presnosť.

Súhrnne možno povedať, že liek Yvidually bol vyvinutý pre ženy, ktoré chcú posunúť každomesačné krvácanie z vysadenia vyskytujúce sa pri užívaní predávanej kombinovanej perorálnej antikoncepcie YAZ 24+4 predĺžením cyklu užívania až na 120 dní. Dospelo sa k záveru, že antikoncepcná účinnosť lieku Yvidually bola dostatočne preukázaná pre navrhovaný režim dávkovania lieku Yvidually, ktorý umožňuje žene rozhodnúť sa, či chce mať počas flexibilnej fázy 4-dňový interval bez tabliet, alebo nie.

Dôkazy primárne vychádzajú z adekvátnych Pearlových indexov získaných v štúdiu v EÚ/Kanade vrátane európskej skupiny, v ktorej bol povolený 4-dňový interval bez tabliet v prípade 3 po sebe idúcich dní krvácania alebo „špinenia“ (režim Flex MB). Dôvod prerušenia (výskyt krvácania alebo vlastná voľba ženy) neovplyvní antikoncepcnú účinnosť, pokiaľ sa dodržia všeobecné pravidlá užívania, teda pravidelné neprerušované každodenné užívanie tabliet aspoň 24 dní a intervaly bez tabliet maximálne 4 dni medzi cyklami užívania. Žiadne významné rozdiely v počte cyklov a priemernej dĺžke cyklu sa nepozorovali, keď bol povolený 4-dňový interval bez tabliet bez ohľadu na výskyt krvácania alebo „špinenia“ (režim Stop & Go). Pri podstatne nižšom počte intervalov bez tabliet a dlhších obdobiach aktívnej liečby v oboch variantoch bude navyše účinnosť aspoň taká vysoká, ako je stanovená pre v súčasnosti schválený režim YAZ 24+4. Na základe týchto skutočností výbor CHMP súhlasil s tým, že výsledky pre režim YAZ Flex MB možno extrapolovať na režim, v ktorom si ženy môžu naplánovať krvácanie z vysadenia bez ohľadu na výskyt krvácania alebo „špinenia“. Ďalšie podporné dôkazy o dostatočnej antikoncepcnej účinnosti lieku Yvidually sa získali z predbežnej analýzy prebiehajúceho skúšania s liekom Yvidually, v ktorom vypočítaná hodnota PI bola 0 a horný limit 95 % intervalu spoľahlivosti bol 1,0, čo sa považuje za presvedčivé z hľadiska presnosti Pearlovho indexu.

Model krvácania režimu dávkovania

V porovnaní s konvenčným režimom dávkovania YAZ 24+4 (6 dní/rok) je počet dní intracyklického krvácania porovnateľný v režime YAZ Flex MB (5 dní/rok), ale častejší v režime YAZ Stop & Go (14,8 dňa/rok).

Na druhej strane klesol počet krvácaní z vysadenia z 12-krát za rok (YAZ 24+4) na 4,6-krát a 4,5-krát za rok (YAZ Stop & Go a YAZ Flex MB).

Priemerné trvanie krvácania z vysadenia bolo dlhšie v režimoch s predĺženým cyklom a priemerné trvanie epizód intracyklického krvácania bolo vyššie v porovnaní s režimom YAZ 24+4 (7 – 8 dní oproti 5 dňom).

Celkový počet dní krvácania za rok navyše klesol zo 66 (YAZ 24+4) na 41 – 47 dní (YAZ Stop & Go a YAZ Flex MB).

Je známe – a táto informácia je tiež uvedená vo všetkých súhrnoch charakteristických vlastností lieku pre všetku kombinovanú perorálnu antikoncepciu –, že posúvanie krvácania z vysadenia predstavuje u väčšiny žien vyššie riziko intracyklického krvácania. Čím výraznejšie je posunutie, tým vyššie je toto riziko, čo sa jednoznačne ukázalo vo fixnom predĺženom ramene, v ktorom nebolo povolené žiadne prerušenie, teda žiadne krvácanie z vysadenia (33 dní intracyklického krvácania/rok).

Zaznamenaný mierny nárast v počte dní intracyklického krvácania či iných problémov s krvácaním však nevedol k vyššiemu počtu prerušení užívania: 8/888 (0,8 %) v štúdiu v EÚ/Kanade a 12/1 406 (0,9 %) v štúdiu v USA. Dostupné údaje preto nenásvedčujú tomu, že zaznamenané modely krvácania mali negatívny vplyv na toleranciu u žien, ktoré si zvolili flexibilný režim dávkovania na posunutie krvácania z vysadenia.

Súhrnne možno povedať, že údaje preukázali, že v porovnaní s režimom YAZ 24+4 klesá počet epizód vysadenia, ako aj celkový počet dní krvácania počas obdobia 1 roka, čo je cieľom tohto lieku.

Posúvanie krvácania z vysadenia predstavuje u väčšiny žien vyššie riziko intracyklického krvácania, ako je už známe pri súčasnej kombinovanej perorálnej antikoncepcii, ale dostupné údaje nenasvedčujú tomu, že zaznamenané modely krvácania v prípade lieku Yvidually majú negatívny vplyv na toleranciu u žien.

V doplnkovej európskej štúdii 14701 sa skúmal model krvácania použitého režimu pri použití dávkovača tabliet. Boli však predložené len nespracované údaje o modeloch krvácania a v tejto súvislosti nie sú dostupné žiadne analýzy.

Dávkovač tabliet

Dávkovač, ktorý bol vyvinutý ako integrálna súčasť lieku Yvidually určená na dávkovanie tabliet v súlade s navrhovaným režimom dávkovania, sa v pilotných štúdiách nepoužíval. Vykonal sa len testovanie použiteľnosti vyžadované smernicou o zdravotníckych pomôckach 93/42, čo sa považuje za prijateľné, pretože zdravotnícka pomôcka určená na podávanie lieku sa riadi smernicou 93/42 bez ohľadu na ustanovenia smernice 2001/83 týkajúce sa lieku.

Žiadateľ tiež predložil predbežné výsledky doplnkovej štúdie 14701 s liekom Yvidually a dávkovačom tabliet. V tejto štúdii sa porovnávali dve verzie dávkovača – so zvukovým alarmom a bez neho. V súčasnosti sú dostupné len veľmi obmedzené údaje z predbežnej analýzy. Väčšina žien hodnotí dávkovač ako jednoduchý na používanie a nemala žiadne ťažkosti s pochopením stručnej referenčnej karty, používateľskej príručky a príručky symbolov. Nie sú žiadne signály v súvislosti s tým, že by úroveň dodržiavania liečby bola nižšia ako v prípade pôvodných klinických štúdií, v ktorých sa na sledovanie dodržiavania režimu dávkovania použili papier a ceruzka. Výbor CHMP požiadal žiadateľa, aby predložil konečné výsledky štúdie 14701, keď budú dostupné, aby tak preukázal, že používanie dávkovača pozitívne ovplyvňuje dodržiavanie liečby liekom Yvidually.

Súhrnne možno povedať, že použiteľnosť dávkovača sa považuje za prijateľnú, čo potvrdzujú predbežné údaje z doplnkovej štúdie s dávkovačom.

Celkový záver

Liek Yvidually bol vyvinutý pre ženy, ktoré chcú posunúť každomesačné krvácanie z vysadenia vyskytujúce sa pri užívaní predávanej kombinovanej perorálnej antikoncepcie YAZ 24+4 predĺžením cyklu užívania až na 120 dní.

Dospelo sa k záveru, že antikoncepcná účinnosť lieku Yvidually bola dostatočne preukázaná pre navrhovaný režim dávkovania lieku Yvidually, ktorý umožňuje žene rozhodnúť sa, či chce mať počas flexibilnej fázy 4-dňový interval bez tabliet, alebo nie. Dôkazy primárne vychádzajú z Pearlových indexov získaných v štúdii v EÚ/Kanade, v ktorej bol povolený 4-dňový interval bez tabliet v prípade 3 po sebe idúcich dní krvácania alebo „špinenia“ (režim Flex MB). Dôvod prerušenia (výskyt krvácania alebo vlastná voľba ženy) neovplyvní antikoncepcnú účinnosť, pokiaľ sa dodržia všeobecné pravidlá užívania, teda pravidelné neprerušované každodenné užívanie tabliet aspoň 24 dní a intervaly bez tabliet maximálne 4 dni medzi cyklami užívania. Žiadne významné rozdiely v počte cyklov a priemernej dĺžke cyklu sa nepozorovali, keď bol odporúčaný 4-dňový interval bez tabliet bez ohľadu na výskyt krvácania alebo „špinenia“ (režim Stop & Go). Pri podstatne nižšom počte intervalov bez tabliet a dlhších obdobiach aktívnej liečby v oboch variantoch bude navyše účinnosť aspoň taká vysoká, ako je stanovená pre v súčasnosti schválený režim YAZ 24+4. Na základe týchto skutočností výbor CHMP súhlasil s tým, že výsledky pre režim YAZ Flex MB možno extrapolovať na navrhovaný režim dávkovania lieku Yvidually.

Ďalšie podporné dôkazy o dostatočnej antikoncepcnej účinnosti lieku Yvidually sa získali z predbežnej analýzy prebiehajúceho skúšania s liekom Yvidually, v ktorom vypočítaná hodnota PI bola 0 a horný

limit 95 % intervalu spoľahlivosti bol 1,0, čo sa považuje za presvedčivé z hľadiska presnosti Pearlovho indexu.

Údaje dostatočne preukázali, že v porovnaní s režimom YAZ 24+4 (konvenčný režim) klesá počet epizód vysadenia, ako aj celkový počet dní krvácania počas obdobia 1 roka, čo je cieľom tohto lieku. Podľa očakávania sa v prípade predĺženého režimu dávkovania pozorovali rozdielne modely krvácania, ale dostupné údaje nenasvedčujú tomu, že zaznamenané modely krvácania v prípade lieku Yvidually mali negatívny vplyv na toleranciu u žien.

Predbežná analýza doplnkovej štúdie 14701 s liekom Yvidually a dávkovačom tabliet nasvedčuje tomu, že ženy hodnotia dávkovač ako jednoduchý na použitie a že neexistujú žiadne signály v súvislosti s tým, že negatívne ovplyvňuje dodržiavanie liečby. Žiadateľ má do 28. februára 2013 príslušným vnútroštátnym orgánom predložiť konečné výsledky štúdie 14701.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor zvážil oznámenie o predložení podnetu iniciovanom Francúzskom podľa článku 29 ods. 4 smernice Rady 2001/83/ES;
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje predložené žiadateľom s cieľom vyriešiť potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie, najmä pokiaľ ide o antikoncepčnú účinnosť navrhovaného predĺženého režimu dávkovania;
- výbor usúdil, že celková účinnosť bola dostatočne preukázaná predloženými údajmi najmä zo štúdie v EÚ/Kanade a že pomer prínosu a rizika lieku Yvidually a súvisiacich názvov pre požadovanú indikáciu a predĺžený režim dávkovania, ktorých sa týka táto žiadosť, sa považuje za priaznivý,

výbor CHMP odporučil udeliť povolenie na uvedenie na trh za predpokladu splnenia odporúčaných podmienok v súvislosti s bezpečným a účinným používaním lieku, ktoré sú stanovené v prílohe IV. Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov zostávajú rovnaké ako v konečných verziách schválených počas postupu koordinačnej skupiny, ktoré sú uvedené v prílohe III pre liek Yvidually a súvisiace názvy (pozri prílohu I).