

## Anexo I

*Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s) de administração do(s) medicamento(s), titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado nos estados-membros.*

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Delivrie 0,02 mg/3 mg Filmtabletten	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Yvidually	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Delivrie	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Yvidually	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Filândia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Delivrie	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Delivrie	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Yvidually	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	Bayer Pharma AG Müllerstrasse 170-178 D-13353, Berlin Germany	Yvidually 0,02 mg/3 mg apvalkotās tabletes	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Delivrie	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Malta	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Yvidually	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Bayer Portugal SA Ria Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Roméia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Yvidually	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslováquia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Flexyess	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Delivrie	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Suécia	Bayer B.V. Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht the Netherlands	Delivrie	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Bayer plc, Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA United Kingdom	Delivrie	etinilestradiol : 0,02 mg Drospirenona : 3 mg	comprimidos revestidos por película	Via oral

## **Anexo II**

*Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos*

## Conclusões científicas

### ***Resumo da avaliação científica do Yvidually e nomes associados (ver Anexo I)***

O pedido atual refere-se a Yvidually e nomes associados para a indicação de contraceção oral. O regime posológico alargado de Yvidually foi desenvolvido com base no contraceativo oral combinado comercializado Yaz 24+4 para mulheres que desejam adiar a hemorragia de privação por alargamento do ciclo de toma até 120 dias. Cada comprimido revestido por película do Yvidually contém 3 mg de drospirenona (DRSP) + 20 microgramas de etinilestradiol (EE). O Yvidually destina-se a ser comercializado com um dispensador de comprimidos inovador com uma função de lembrete. A composição do Yvidually é idêntica à do contraceativo oral combinado autorizado (COC) Yaz 24+4.

Este pedido foi apresentado nos termos do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE – pedido completo, e avaliado de acordo com o procedimento descentralizado, com os Países Baixos na qualidade de EMR (NL/H/2041/001/DC). Durante a consulta do CMDh, dado que não se chegou a qualquer acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP nos termos do n.º 4 do artigo 29.º.

Eficácia contraceativa do regime posológico

#### Recomendações de dose

Com o regime a que se refere o pedido, é permitido um intervalo sem comprimidos em qualquer altura, do dia 25 ao dia 120 do ciclo de tratamento – ou seja, só é possível iniciar qualquer intervalo de 4 dias se a toma dos comprimidos tiver sido contínua durante 24 dias. Após cada intervalo de 4 dias sem comprimidos, inicia-se um novo ciclo de toma obrigatória, composto por um mínimo de 24 dias.

A recomendação de dose é constituída por duas fases:

1. Fase obrigatória (dia 1 a dia 24):

Ao iniciar a toma de Yvidually, os comprimidos têm de ser tomados de forma contínua por um período mínimo de 24 dias.

2. Fase flexível (dia 25 a dia 120)

Durante os dias 25 a 120, os comprimidos podem ser tomados continuamente até um máximo de 120 dias. Dentro deste período, a mulher pode decidir se deseja manter ou não um intervalo de 4 dias sem comprimidos. Isto significa que existem 3 opções possíveis:

- Durante os dias 25 a 120, a mulher pode decidir tomar os comprimidos continuamente até um máximo de 120 dias. Como não planeia qualquer hemorragia de privação, também não faz qualquer intervalo sem comprimidos.

Ou:

- Durante os dias 25 a 120, a mulher pode planejar um intervalo de 4 dias sem comprimidos (indução da hemorragia de privação), na eventualidade de terem ocorrido 3 dias consecutivos com hemorragia.

Ou:

- Durante os dias 25 a 120, a mulher pode decidir introduzir um intervalo de 4 dias sem comprimidos (a mulher planeia um período de hemorragia de privação) na altura que lhe seja mais conveniente e independentemente da hemorragia.

#### *Regras gerais de administração:*

- Qualquer intervalo de 4 dias sem comprimidos só pode ser iniciado se a toma do comprimido tiver sido contínua durante 24 dias, ou seja, após o fim da fase obrigatória.
- Após qualquer intervalo de 4 dias sem comprimidos, inicia-se uma nova fase obrigatória, ou seja, os comprimidos têm de ser tomados por um período mínimo de 24 dias antes de ser possível planejar um novo intervalo.

#### Estudos clínicos

Os 2 estudos de Fase III foram realizados entre 2005 e 2009 (estudo A40196 na Europa e Canadá e estudo A48294 nos EUA). Foram ambos apresentados como estudos essenciais em termos de avaliação da eficácia e segurança do Yvidually.

Estes estudos avaliaram a eficácia contraceptiva, ou seja, o número de gravidezes acidentais, o índice de Pearl (IP) (calculado como a taxa de gravidez na população dividida por 100 anos de exposição das utilizadoras) e a taxa de gravidez cumulativa nos braços HC Flexível do YAZ, bem como o padrão hemorrágico e os parâmetros de controlo do ciclo em todos os braços de tratamento dos dois estudos.

Além disso, foi realizado um terceiro estudo (A47505) em mulheres com dismenorreia primária moderada a grave e que é apresentado como um ensaio clínico de suporte relativamente às informações sobre o padrão hemorrágico durante a utilização do regime posológico alargado.

Os seguintes regimes posológicos foram estudados nos dois estudos clínicos essenciais de Fase III de 3 braços (o estudo A47505 não foi avaliado dado que, neste estudo, o YAZ Flex<sub>HC</sub> tinha por finalidade o tratamento da dismenorreia e não a eficácia contraceptiva):

- **Regime de Hemorragia Controlada Flexível do Yaz (YAZ Flex<sub>HC</sub>):** cada ciclo é composto por 120 dias de tratamento previsto, ao qual se segue um intervalo de 4 dias sem comprimidos para indução da hemorragia de privação. No caso da ocorrência de 3 dias consecutivos de hemorragia e/ou *spotting* durante um ciclo de tratamento, era aconselhado um período de 4 dias sem comprimidos (ou seja, "hemorragia controlada" = HC). Este braço do tratamento foi incluído no estudo UE/Canadá e no estudo EUA e foi considerado como sendo representativo da eficácia contraceptiva do Yvidually, bem como uma comparação do padrão hemorrágico com o padrão hemorrágico do YAZ 24+4 e outros regimes posológicos.
- **Regime Parar/Recomeçar do Yaz:** cada ciclo é composto por 120 dias de tratamento previsto, ao qual se segue um intervalo de 4 dias sem comprimidos para indução da hemorragia de privação. Independentemente da hemorragia e/ou *spotting*, as mulheres podiam planejar a sua hemorragia de privação (ou seja, o intervalo de 4 dias sem comprimidos) em qualquer altura entre os dias 25 e 120 do ciclo de tratamento. Mas as mulheres tinham também a opção de seguir as regras relativas à hemorragia do regime YAZ Flex<sub>HC</sub>. Este braço foi incluído no estudo EUA para comparação do padrão hemorrágico com os padrões hemorrágicos do YAZ 24+4 e YAZ Flex<sub>HC</sub>.
- **Regime fixo alargado do Yaz:** 120 dias de toma contínua de comprimidos (sem qualquer intervalo) seguidos por um intervalo de 4 dias sem comprimidos. Este braço foi incluído no estudo UE/Canadá para comparação com os padrões hemorrágicos dos outros braços de tratamento.
- **Regime 24+4 do YAZ (YAZ):** 24 dias de toma contínua de comprimidos seguidos por um intervalo de 4 dias sem comprimidos (regime autorizado na Europa) incluído em ambos os estudos para comparar os padrões hemorrágicos.

Excetuando o regime fixo alargado do YAZ, o período de tratamento mínimo entre os intervalos sem comprimidos (ou seja, extensão mínima do ciclo) em cada regime foi de 24 dias (para manter a eficácia contraceptiva).



**Tabela 1. Apresentação dos diferentes regimes estudados nos ensaios essenciais**

<b>Estudo EUA A48294 (3 braços)</b>	<b>Estudo UE/CAN A40196 (3 braços)</b>
HC Flexível do YAZ em <b>1400</b> mulheres durante 1 ano ( <b>eficácia contraceptiva + hemorragia</b> )	HC Flexível do YAZ em <b>880</b> mulheres durante 2 anos ( <b>eficácia contraceptiva + hemorragia</b> )
Parar/Recomeçar do YAZ em <b>200</b> mulheres durante 1 ano ( <b>hemorragia</b> )	YAZ Fixo Alargado em <b>200</b> mulheres durante 1 ano ( <b>hemorragia</b> )
YAZ 24+4 em <b>200</b> mulheres durante 1 ano ( <b>hemorragia</b> )	YAZ 24+4 em <b>200</b> mulheres durante 1 ano ( <b>hemorragia</b> )

### **Eficácia contraceptiva**

A eficácia contraceptiva foi estudada no braço do regime HC Flexível do YAZ em ambos os estudos essenciais. O braço Parar/Recomeçar do YAZ (apenas no estudo dos EUA), o braço YAZ Fixo Alargado (no estudo UE/Canadá) e o braço YAZ 24+4 (ambos os estudos) foram incluídos nos dois estudos para comparação dos diferentes padrões hemorrágicos. O índice de Pearl (IP) calculado como a taxa de gravidez na população do estudo dividida por 100 anos de exposição das utilizadoras foi utilizado para avaliar a eficácia contraceptiva.

- Regime HC Flexível do YAZ

A eficácia contraceptiva foi demonstrada para o regime HC Flexível do YAZ no estudo essencial UE/Canadá A40196, com um IP de 0,63, com um limite superior correspondente do intervalo de confiança de 95% de 1,24, em mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos e um IP para a falha do método (IP<sub>A</sub> ajustado) de 0,59 (limite superior do intervalo de confiança de 95% de 1,22), conforme mostrado na tabela abaixo. Neste estudo, os índices de Pearl obtidos estiveram em conformidade com os obtidos no pedido original do YAZ 24+4. Como a diferença entre a estimativa pontual e o limite superior do intervalo de confiança de 95% é inferior a 1, é possível concluir que este estudo UE-Canadá é, por si só, suficientemente grande no que se refere aos requisitos relativos à precisão da estimativa pontual, conforme recomendado pela Norma orientadora do CHMP sobre a investigação clínica dos contraceptivos esteroides em mulheres (EMEA/CPMP/EWP/519/98 (Rev 1) e, por conseguinte, é considerado fiável.

Obtiveram-se IP mais elevados no outro estudo essencial A48294 que foi realizado nos EUA. Foram também observados IP mais elevados com outros COC em estudos realizados nos EUA, os quais estão provavelmente relacionados com problemas relativos à adesão.

Assim, o CHMP só teve em conta o estudo UE-Canadá, ou seja, o estudo que incluiu mulheres na Europa (n=880) como essencial para a avaliação da eficácia contraceptiva do Yvidually.

- Regime Parar/Recomeçar do YAZ

O braço Parar/Recomeçar do YAZ (apenas no estudo dos EUA), o braço YAZ Fixo Alargado (no estudo UE/Canadá) e o braço YAZ 24+4 (em ambos os estudos) foram incluídos nos dois estudos para comparação dos diferentes padrões hemorrágicos, mas não tinham potência suficiente para avaliar a eficácia contraceptiva. Não obstante, durante o procedimento descentralizado inicial, foi solicitado um cálculo do IP para o braço Parar/Recomeçar, o braço YAZ Fixo Alargado e o braço YAZ 24+4. Consulte a tabela abaixo:

**Tabela 2 Índice de Pearl nos braços de tratamento Parar/Recomeçar do YAZ, YAZ Fixo Alargado e YAZ 24+4**

	<b>Parar/Recomeçar do YAZ</b>	<b>YAZ fixo Alargado</b>	<b>YAZ 24+4</b>	
	Estudo EUA A48294	Estudo UE/Canadá A40196	Estudo UE/Canadá A40196	Estudo EUA A48294
<b>Índice de Pearl</b>	<b>3,52</b>	0,00	1,07	1,20
<b>IC 95%</b>	1,29 – 7,67	0,00 – 3,47	0,13 – 3,85	0,15 – 4,35

Ao analisar os resultados do regime Parar/Recomeçar do YAZ, constatou-se que o IP foi mais elevado (3,52; IC de 95%: 1,29 – 7,67 em comparação com o regime HC Flexível do YAZ no mesmo estudo (1,67; limite superior do IC de 95%: 2,67). Contudo, discutiu-se e constatou-se que o IP alto no braço Parar/Recomeçar do YAZ do estudo EUA A48294 se baseou somente em 170 mulheres-anos (MA) de utilização, o que resultou num IC de 95% mais amplo: 3,52 (IC de 95%: 1,29 – 7,67). Este resultado elevado do IP não é fiável e não está em conformidade com a Norma orientadora do CHMP sobre a investigação clínica dos contraceptivos esteroides em mulheres (EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), a qual exige o estudo de um número suficiente de ciclos para obter a precisão pretendida da estimativa da eficácia contraceptiva. Os estudos principais deverão, pelo menos, ter uma dimensão suficiente para proporcionar um IP global (número de gravidezes por 100 mulheres-anos) com um intervalo de confiança bilateral de 95% de tal forma que a diferença entre o limite superior do intervalo de confiança de 95% e a estimativa pontual não exceda 1. Além disso, o número de doentes neste braço Parar/Recomeçar do YAZ é substancialmente inferior em comparação com o regime HC Flexível (200 *versus* 1400 doentes), o que impede qualquer comparação. Do mesmo modo, tal como referido previamente, a população dos EUA não é considerada representativa da população da UE.

Adicionalmente, tal como apresentado pelo requerente, observaram-se apenas diferenças ligeiras no número de ciclos (ou seja, intervalos de 4 dias) e na duração média do ciclo (número de dias de toma contínua de comprimidos) entre a variante HC Flexível do YAZ e o regime Parar/Recomeçar do YAZ (ver tabelas abaixo).

**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: Número de ciclos (Conjunto de Análise Completo) – Estudo EUA (A48294)**

Tratamento	N.º de participantes	Média	DP	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
HC Flexível do	1317	4,2	2,2	1	3,0	4,0	5,0	13

YAZ								
P/R do YAZ	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

Fonte: Tabela 129 do CSR A48294 – Tabela 8-19 – Página 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	
N o t e : T h e l a s t r y	Cycle length (days)	n	4258	2214	368	799
		Mean	73	78.2	121.5	70.4
		SD	40	39.8	27.9	38.7

Tabela 2: Duração do ciclo – Estudo EUA (A48294) e Estudo UE (A40196) - FAS

		HC Flexível do YAZ A48294	HC Flexível do YAZ A40196	YAZ Alargado A40196	Parar/Recomeçar do YAZ A48294
Duração do ciclo (dias)	n	4258	2214	368	799
	Média	73	78,2	121,5	70,4
	DP	40	39,8	27,9	38,7

Não se prevê que estas ligeiras diferenças em termos do número médio de ciclos (4,2 *versus* 4,6 intervalos/ano) e duração do ciclo (73-78,2 *versus* 70,4 dias de toma contínua de comprimidos por ciclo de tratamento) entre HC Flexível do YAZ e Parar/Recomeçar do YAZ causem uma diferença relevante em termos de eficácia contraceptiva. De um modo geral, o motivo do intervalo (ocorrência de hemorragia ou escolha da própria mulher) não influenciará a eficácia contraceptiva, desde que as regras gerais da toma sejam respeitadas, ou seja, toma habitual e sem interrupções do comprimido diário durante pelo menos 24 dias e intervalos sem comprimidos de um máximo de 4 dias entre os ciclos de toma. Além disso, com substancialmente menos intervalos de 4 dias sem comprimidos e períodos mais longos de tratamento ativo em ambas as variantes, é altamente provável que a eficácia seja pelo menos tão boa quanto a estabelecida para o regime YAZ 24+4. No braço convencional YAZ 24+4, o número de intervalos de 4 dias sem comprimidos no espaço de um ano é de 10,1, como os intervalos sem comprimidos são obrigatórios (ou seja, 24 dias de toma do comprimido seguidos por um intervalo de 4 dias (YAZ 24+4)), *versus* 4,2 e 4,6 intervalos no caso das variantes HC Flexível do YAZ e Parar/Recomeçar do YAZ, respetivamente (consulte a tabela 1). Com base no referido acima, concluiu-se que a eficácia contraceptiva fora demonstrada de forma suficiente com a variante HC Flexível do YAZ do regime (índice de Pearl de 0,63, limite superior do IC de 95%: 1,24), a qual é considerada representativa do regime posológico proposto do Yvidually em termos de eficácia contraceptiva.

- Análise provisória do estudo europeu 14701

Foram obtidas evidências adicionais relativamente à eficácia do regime Parar/Recomeçar do YAZ quando foram disponibilizados os resultados de uma análise provisória de um estudo europeu (14701) adicional aberto, aleatorizado e multicêntrico, ainda em curso, com a utilização do dispensador no regime posológico proposto do Yvidually. A exposição foi limitada a 357 mulheres-anos (ma), mas o IP calculado foi de 0, com um limite superior do intervalo de confiança de 95% de 1,0 que satisfaz os requisitos de precisão da Norma orientadora do CHMP sobre a investigação clínica dos contraceptivos esteroides em mulheres (EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). Apesar de os resultados finais só virem a ser disponibilizados em 2013, este IP é considerado conclusivo em termos de precisão.

Em resumo, o Yvidually foi desenvolvido para mulheres que desejam adiar a hemorragia de privação mensal, que ocorre com o contraceptivo oral combinado comercializado, YAZ 24+4, por alargamento do ciclo de toma até 120 dias. Concluiu-se que a eficácia contraceptiva do Yvidually foi demonstrada de forma suficiente para o regime posológico proposto do Yvidually que permite que a mulher decida sozinha se quer ou não fazer um intervalo de 4 dias sem comprimidos durante a fase flexível.

As evidências baseiam-se principalmente nos índices de Pearl adequados obtidos no estudo UE/Canadá, incluindo uma população europeia onde era possível um intervalo de 4 dias sem comprimidos no caso da ocorrência de 3 dias consecutivos de hemorragia e/ou *spotting* (regime HC Flexível). O motivo do intervalo (ocorrência da hemorragia ou escolha da própria mulher) não influenciará a eficácia contraceptiva, desde que as regras gerais da toma sejam respeitadas, ou seja, toma habitual e sem interrupções do comprimido diário durante pelo menos 24 dias e intervalos sem comprimidos de um máximo de 4 dias entre os ciclos de toma. Não se observaram diferenças significativas a nível do número de ciclos e duração média do ciclo quando foi autorizado um intervalo de 4 dias sem comprimidos, independentemente da ocorrência de hemorragia e/ou *spotting* (regime Parar/Recomeçar). Além disso, com substancialmente menos intervalos sem comprimidos e períodos mais longos de tratamento ativo em ambas as variantes, a eficácia será pelo menos tão boa quanto a estabelecida para o YAZ 24+4 atualmente autorizado. Com base no referido acima, o CHMP concordou que os resultados do regime HC Flexível do YAZ podiam ser extrapolados para um regime onde as mulheres são autorizadas a planejar a sua hemorragia de privação, independentemente da ocorrência de hemorragia e/ou *spotting*. Foram obtidas evidências adicionais que suportam a eficácia contraceptiva adequada do Yvidually na análise provisória de um ensaio em curso com o Yvidually no qual o IP calculado foi de 0 com um limite superior do intervalo de confiança de 95% de 1,0, considerado conclusivo em termos de precisão do índice de Pearl.

#### **Padrão hemorrágico do regime posológico**

Em comparação com o regime posológico convencional do YAZ 24+4 (6 dias/ano), o número de dias de hemorragia intracíclica foi comparável ao regime HC Flexível do YAZ (5 dias/ano), mas mais frequente no regime Parar/Recomeçar do YAZ (14,8 dias/ano).

Por outro lado, o número de hemorragias de privação diminuiu de 12 vezes/ano (YAZ 24+4) para 4,6 e 4,5 vezes/ano (Parar/Recomeçar do YAZ e HC Flexível do YAZ).

A duração média da hemorragia de privação foi mais extensa nos regimes de ciclo alargado e a duração média dos episódios hemorrágicos intracíclicos foi mais elevada em comparação com o YAZ 24+4 (7 a 8 dias *versus* 5 dias).

Além disso, o número total de dias por ano com hemorragia diminuiu, passando de 66 (YAZ 24+4) para 41 a 47 dias (Parar/Recomeçar do YAZ e HC Flexível do YAZ).

É sabido e descrito nos RCM de todos os COC que o adiamento de uma hemorragia de privação introduzirá um risco mais elevado de hemorragia intracíclica na maioria das mulheres. Quanto maior for o adiamento, maior será esse risco. Tal é claramente demonstrado no braço de ciclo fixo alargado

no qual não foi permitido qualquer intervalo – hemorragia de privação (33 dias de hemorragia intracíclica/ano).

Contudo, não se demonstrou que o ligeiro aumento observado a nível dos dias de hemorragia intracíclica ou outros problemas hemorrágicos resultassem num elevado número de interrupções: 8/888 (0,8%) no estudo UE/CAN e 12/1406 (0,9%) no estudo EUA. Por conseguinte, os dados disponíveis não indicam se os padrões hemorrágicos observados tiveram um impacto negativo na tolerabilidade das mulheres que escolheram um regime de dose flexível com o intuito de adiar a hemorragia de privação.

Em resumo, os dados demonstraram que, em comparação com o YAZ 24+4, tanto o número de episódios de privação como o número total de dias com hemorragia ao longo de um ano diminuem, sendo precisamente este o objetivo deste medicamento. O adiamento de uma hemorragia de privação introduzirá um risco mais elevado de hemorragia intracíclica na maioria das mulheres, tal como já é sabido com os atuais COC, mas os dados disponíveis não indicam que os padrões hemorrágicos registados do Yvidually tenham tido um impacto negativo na tolerabilidade das mulheres.

No estudo europeu adicional 14701, foi estudado o padrão hemorrágico do regime a que se refere o pedido, incluindo a utilização do dispensador de comprimidos. Contudo, só foram apresentados dados em bruto relativos aos padrões hemorrágicos, não existindo disponíveis análises relativas a este ponto.

### **Dispensador de comprimidos**

O dispensador, o qual foi concebido para ser uma parte integrante do Yvidually para fornecer os comprimidos de acordo com o regime posológico proposto, não foi utilizado nos estudos essenciais. Só foi realizado o teste de usabilidade exigido pela Diretiva 93/42 relativa aos dispositivos médicos, o qual é considerado aceitável, dado que um dispositivo médico que se destina a administrar um medicamento é regido pela Diretiva 93/42, sem prejuízo das disposições da Diretiva 2001/83 relativamente ao medicamento.

O requerente forneceu também os resultados provisórios do estudo adicional 14701 com o Yvidually e o dispensador de comprimidos. Neste estudo, são comparadas duas versões do dispensador – com ou sem alarme acústico. Atualmente, só existem disponíveis dados extremamente limitados provenientes da análise provisória. A maioria das mulheres classifica o dispensador como de utilização fácil e não refere quaisquer dificuldades a nível da compreensão do cartão de consulta rápida, do manual do utilizador e do guia de símbolos. Não existem sinais de que a adesão seja inferior à notificada nos estudos clínicos iniciais, onde se utilizou uma folha de papel + lápis para assegurar a adesão ao regime posológico. O CHMP solicitou ao requerente a apresentação dos resultados finais do estudo 14701, quando disponível, com o objetivo de confirmar se a utilização do dispensador influencia positivamente a adesão ao Yvidually.

Em resumo, a usabilidade do dispensador é considerada aceitável e confirmada pelos dados provisórios do estudo adicional com o dispensador.

### **Conclusão geral**

O Yvidually foi desenvolvido para mulheres que desejam adiar a hemorragia de privação mensal, que ocorre com o contraceptivo oral combinado comercializado, YAZ 24+4, por alargamento do ciclo de toma até 120 dias.

Concluiu-se que a eficácia contraceptiva do Yvidually foi demonstrada de forma suficiente para o regime posológico proposto do Yvidually que permite que a mulher decida sozinha fazer ou não um intervalo de 4 dias sem comprimidos durante a fase flexível. As evidências baseiam-se principalmente nos

índices de Pearl obtidos num estudo UE/Canadá onde era possível um intervalo de 4 dias sem comprimidos, no caso da ocorrência de 3 dias consecutivos de hemorragia e/ou *spotting* (regime HC Flexível). O motivo do intervalo (ocorrência da hemorragia ou escolha da própria mulher) não influenciará a eficácia contraceptiva, desde que as regras gerais da toma sejam respeitadas, ou seja, toma habitual e sem interrupções do comprimido diário durante pelo menos 24 dias e intervalos sem comprimidos de um máximo de 4 dias entre os ciclos de toma. Não se observaram diferenças significativas a nível do número de ciclos e duração média do ciclo quando foi recomendado um intervalo de 4 dias sem comprimidos, independentemente da ocorrência de hemorragia e/ou *spotting* (regime Parar/Recomeçar). Além disso, com substancialmente menos intervalos sem comprimidos e períodos mais longos de tratamento ativo em ambas as variantes, a eficácia será pelo menos tão boa quanto a estabelecida para o YAZ 24+4 atualmente autorizado. Com base no referido acima, o CHMP concordou que os resultados do regime HC Flexível do YAZ podiam ser extrapolados para o regime posológico proposto do Yvidually.

Foram obtidas evidências adicionais que suportam a eficácia contraceptiva adequada do Yvidually na análise provisória de um ensaio em curso com o Yvidually no qual o IP calculado foi de 0 com um limite superior do intervalo de confiança de 95% de 1,0, considerado conclusivo em termos de precisão do índice de Pearl.

Os dados demonstraram de forma adequada que, em comparação com o YAZ 24+4 (regime convencional), tanto o número de episódios de privação como o número total de dias com hemorragia ao longo de um ano diminuem, sendo precisamente este o objetivo deste medicamento. Tal como previsto com um regime posológico alargado, foram observados diferentes padrões hemorrágicos mas os dados disponíveis não indicam que os padrões hemorrágicos observados do Yvidually tenham tido um impacto negativo na tolerabilidade das mulheres.

A análise provisória do estudo adicional 14701 com o Yvidually e o dispensador de comprimidos indica que as mulheres classificam o dispensador como fácil de utilizar, sem sinais de que afete a adesão de forma adversa. O requerente deve apresentar às Autoridades Nacionais Competentes os resultados finais do estudo 14701 até 28 de fevereiro de 2013.

### ***Fundamentos para o parecer positivo***

Considerando que

- O Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pela França nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE do Conselho.
- O Comité reviu todos os dados disponíveis apresentados pelo requerente para abordar o potencial risco grave para a saúde pública, sobretudo relativamente à eficácia contraceptiva do regime posológico alargado proposto.
- O Comité considerou que a eficácia global foi suficientemente comprovada pelos estudos apresentados, sobretudo no estudo UE/Canadá. O Comité considerou que a relação risco-benefício do Yvidually e nomes associados na indicação a que se refere o pedido e no regime posológico alargado é considerada favorável.

o CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado sujeita às condições recomendadas relativamente à utilização segura e eficaz do medicamento, conforme estipulado no Anexo IV. O Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo mantêm-se de acordo com as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III relativamente ao Yvidually e nomes associados (ver Anexo I).

## **Anexo III**

***Resumo das características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo***

As versões finais do Resumo das características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo acordadas durante o procedimento de Arbitragem são as consideradas válidas.



## **Anexo IV**

### ***Condições da Autorização de Introdução no Mercado***

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência conforme aplicável, devem assegurar o seguinte:

- O requerente deve apresentar os resultados finais do estudo 14701 até 28 de fevereiro de 2013.