

Anexa II

Concluzii științifice și motivele avizului favorabil

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Tobramycin VVB și denumirile asociate (vezi anexa I)

Introducere

La 2 mai 2014, UAB „VVB” a înaintat o cerere de autorizare de introducere pe piață pentru Tobramycin VVB 300 mg/5 ml soluție de inhalat prin nebulizator (denumit în continuare „Tobramycin VVB”) sub forma unei cereri prescurtate în conformitate cu articolul 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, făcând trimitere la Nebcin soluție injectabilă (PL 13621/0059), în scopul exclusivității datelor, și la TOBI 300 mg/5 ml soluție de inhalat prin nebulizator (denumit în continuare „TOBI”; PL 00101/0935), în scopul RCP/comparatorului clinic.

Cererea a fost prezentată statului membru de referință (SMR): Lituania, precum și statelor membre interesate (SMI): Bulgaria, Estonia, Ungaria, Letonia, Polonia și România.

Procedura descentralizată LT/H/0112/001/DC a fost inițiată la 24 septembrie 2014.

În ziua 210, au fost exprimate probleme majore privind siguranța și eficacitatea, care au rămas nerezolvate; prin urmare, la 24 iulie 2015, Lituania a declanșat o procedură de sesizare a CMDh, în temeiul articolului 29 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE. Procedura CMDh, cu durata de 60 de zile, a fost inițiată la 3 august 2015.

Ziua 60 a procedurii CMDh a fost 1 octombrie 2015 și, întrucât statele membre nu au reușit să ajungă la un acord, procedura a fost înaintată către CHMP în conformitate cu articolul 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.

Notificarea către CHMP a unei sesizări în vederea unui arbitraj, în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, a fost transmisă de statul membru de referință, Lituania, la 14 octombrie 2015, pe baza motivelor de îngrijorare exprimate de statul membru interesat, Polonia. Polonia a considerat că nu a fost demonstrată superioritatea clinică a Tobramycin VVB față de medicamentul orfan TOBI Podhaler 28 mg pulbere de inhalat (denumit în continuare „TOBI Podhaler”), prin urmare nu au fost satisfăcute condițiile derogării prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 și nu poate fi acordată o autorizație de introducere pe piață astfel cum a propus SMR.

Medicamentul propus prezintă aceeași compoziție calitativă și cantitativă și are aceeași formă farmaceutică ca TOBI 300 mg/5 ml soluție de inhalat prin nebulizator, prin urmare se poate renunța la studiile clinice pentru demonstrarea echivalenței terapeutice în conformitate cu ghidurile științifice (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. și CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). SMR și SMI au fost de acord că Tobramycin VVB este comparabil cu TOBI 300 mg/5 ml soluție de inhalat prin nebulizator și, prin urmare, datele disponibile privind eficacitatea și siguranța pentru TOBI pot fi extrapolate la Tobramycin VVB.

Tobramicina este un antibiotic aminoglicozidic. Indicația terapeutică propusă pentru Tobramycin VVB 300 mg/5 ml soluție de inhalat prin nebulizator este aceeași ca pentru TOBI Podhaler (EU/1/10/652, tobramicină, pulbere de inhalat) și identică cu cea pentru TOBI 300 mg/5 ml soluție de inhalat prin nebulizator: „*tratamentul supresiv al infecției pulmonare cronice determinate de Pseudomonas aeruginosa la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și mai mare, care suferă de fibroză chistică.*”

Medicamentul TOBI Podhaler 28 mg pulbere de inhalat face obiectul unei desemnări ca medicament orfan în *tratamentul infecției pulmonare cu P. aeruginosa în fibroza chistică* (desemnare ca medicament orfan EU/3/03/140).

Pe parcursul evaluării cererii de autorizare de introducere pe piață pentru Tobramycin VVB și în contextul articolului menționat anterior a fost realizată o evaluare a similarității, care a concluzionat că Tobramycin VVB este similar cu Tobi Podhaler. Prin urmare, se poate acorda o autorizare de introducere pe piață pentru Tobramycin VVB pentru indicația propusă în prezent numai dacă este îndeplinit cel puțin unul dintre motivele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 pentru derogare.

Solicitantul pentru Tobramycin VVB a depus o cerere pentru o derogare de la exclusivitatea pe piață pentru TOBI Podhaler 28 mg pulbere de inhalat, afirmând că Tobramycin VVB 300 mg/5 ml soluție de inhalat prin nebulizator este superior medicamentului orfan autorizat (TOBI Podhaler 28 mg pulbere de inhalat) din punct de vedere clinic, prin faptul că asigură o siguranță mai mare pentru o parte substanțială a populației țintă.

Studiul EAGER

Afirmația solicitantului privind superioritatea clinică, bazată pe siguranța (tolerabilitatea) mai mare oferită de tobramicina soluție cu inhalare prin nebulizator (**TIS**) față de tobramicina pulbere de inhalat (**TIP**) la o parte substanțială a populației țintă, este susținută de datele clinice generate de studiul deschis EAGER¹ și de analizele *post hoc* întreprinse după acesta².

Acest studiu a evaluat siguranța, eficacitatea și confortul oferite de TIP față de TIS la pacienții cu fibroză chistică cu vârsta de cel puțin 6 ani, cu infecție cronică cauzată de *P. aeruginosa*. Deși criteriul final principal de evaluare a fost siguranța, studiul a fost orientat spre eficacitate (criteriu final secundar de evaluare), motiv pentru care non-inferioritatea a fost demonstrată numai din punct de vedere al eficacității.

Rata generală de întrerupere în studiul EAGER a fost mai mare în asociere cu TIP (26,9 %) decât în asociere cu TIS (18,2 %). Cele mai frecvente motive pentru întrerupere au fost evenimentele adverse (EA) – 40 (13,0 %) la pacienții tratați cu TIP comparativ cu 17 (8,1 %) la cei tratați cu TIS.

Referitor la afirmația privind superioritatea clinică, motivată printr-o siguranță mai mare pentru o parte substanțială a populației țintă, CHMP i-a cerut solicitantului următoarele, în timpul procedurii:

- să fundamenteze relevanța diferenței dintre Tobramycin VVB și medicamentul orfan TOBI Podhaler privind incidența evenimentelor adverse (de exemplu tuse, întreruperea tratamentului etc.) pe baza propriilor date și/sau a datelor publicate;
- ținând cont de cele de mai sus, solicitantul să justifice suplimentar de ce consideră Tobramycin VVB ca fiind superior din punct de vedere clinic pentru o parte substanțială a populației țintă față de medicamentul orfan TOBI Podhaler.

Diferența privind incidența evenimentelor adverse

Un procent mai mare de pacienți tratați cu TIP decât cei tratați cu TIS au raportat EA (90,3 % față de 84,2 %, $p < 0,05$). Tusea (cu excepția tusei productive) a fost EA cel mai frecvent raportat pe parcursul întregii perioade de studiu (TIP: 48,4 %; TIS: 31,1 %), în pofida faptului că a fost prezentă în aceeași proporție (42 %) la pacienții din ambele grupuri ca simptom de referință. Frecvența evenimentelor de tuse severă a fost, de asemenea, ridicată la grupul tratat cu TIP (2,6 % față de 1,9 %). În plus, 3,9 %

¹ Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G, He E, Geller DE (2011). Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. J Cyst Fibros. 10(1):54-61.

² Geller DE, Nasr SZ, Piggott S, He E, Angyalosi G, Higgins M (2014). Tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: response by age group. Respir Care. 59(3):388-98.

(12/308) dintre pacienții tratați cu TIP au întrerupt tratamentul din cauza tusei, față de 1 % (2/209) dintre pacienții tratați cu TIS. Evenimentele de tuse au fost suspectate de către investigator ca fiind asociate cu medicamentul studiat la 25,3 % și la 4,3 % dintre pacienții din grupul TIP și, respectiv, din grupul TIS.

Alte EA asociate cu tratamentul și raportate mai frecvent în grupul TIP au fost disfonia (13,6 % față de 3,8 %) și disgeuzia (3,9 % față de 0,5 %). Rezultatele testelor audiologice realizate pe un subgrup de pacienți [TIP: 78 (25,3 %); TIS: 45 (21,5%)] au evidențiat faptul că o proporție mai mare dintre pacienții tratați cu TIP (25,6 %; 20/78) față de cei tratați cu TIS (15,6 %; 7/45) a prezentat o valoare mai scăzută decât cea de referință la orice frecvență a testului audiologic, la oricare dintre vizite.

Analizele de subgrup *post hoc* ale datelor EAGER au comparat profilurile de siguranță pentru TIP și TIS la copii, adolescenți și adulți. Ratele generale de întrerupere a tratamentului cu TIP au fost 3,6 % la copii (≥ 6 până la < 13 ani), 18,2 % la adolescenți (≥ 13 până la < 20 ani) și 32,7 % la adulți (≥ 20 ani), în timp ce ratele de întrerupere a tratamentului asociate cu TIS au fost 16,7 % la copii și adolescenți și 18,9 % la adulți. Administrarea medicamentului studiat ca urmare a EA a fost întreruptă de mai puțini adolescenți și adulți tratați cu TIS, comparativ cu cei tratați cu TIP (9,1 % dintre cei tratați cu TIS au întrerupt, față de 17,3 % din cei tratați cu TIP). Deși copiii care primeau TIP și au întrerupt tratamentul au fost mai puțini, numărul total de copii din studiul EAGER a fost mic și astfel nu a putut fi formulată o concluzie clară cu privire la acest subgrup.

Analiza *post hoc* a profilului EA la diferite grupe de vârstă a confirmat rezultatele care au fost observate inițial în studiul EAGER, și anume că orice EA și tuse, disfonie și disgeuzie sunt mai frecvente în rândul pacienților tratați cu TIP pentru toate grupele de vârstă.

Este posibil ca frecvența mai mare a tusei observată în asociere cu TOBI Podhaler să se datoreze unei depuneri mai însemnate de pulbere în gât, comparativ cu produsele cu inhalare prin nebulizator. Importanța tusei ca EA pentru forma farmaceutică pulbere a fost deja recunoscută în cursul evaluării TOBI Podhaler și se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ cu soluție de inhalat prin nebulizator pentru pacienții care utilizează TOBI Podhaler și care prezintă tuse continuă indusă de terapie.

Prin urmare, s-a stabilit faptul că există o parte a populației țintă care nu poate utiliza inhalatorul cu pulbere din cauza dezvoltării intoleranței. Pentru acești pacienți, tobramicina sub formă de soluție de inhalat prin nebulizator reprezintă o alternativă.

Diferențele din punct de vedere al siguranței (sub aspectul tolerabilității) observate în studiul EAGER între soluția de inhalat prin nebulizator și pulberea de inhalat, care sunt în favoarea soluției de inhalat prin nebulizator datorită incidenței mai mici a tusei și a necesității de a întrerupe tratamentul, sunt relevante și susțin afirmația privind o siguranță mai mare (din punct de vedere al tolerabilității), conform articolului 8 alineatul (3) litera (c) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, a Tobramycin VVB la acei pacienți care dezvoltă intoleranță la TOBI Podhaler. Acest lucru este ilustrat în special prin diferențele existente în privința ratelor de întrerupere a tratamentului din cauza EA (13 % pentru pulberea de inhalat față de 8 % pentru soluția de inhalat prin nebulizator), prin dezvoltarea tusei ca eveniment advers asociat cu medicamentul (25 % pentru pulberea de inhalat față de 4 % pentru soluția de inhalat prin nebulizator) și prin frecvențele disfoniei (13 % pentru pulberea de inhalat față de 4 % pentru soluția de inhalat prin nebulizator). Aceste observații au fost reproduse în cadrul analizelor *post hoc* pe diferitele grupe de vârstă.

O siguranță mai mare pentru o parte substanțială a populației țintă

După ce a stabilit că există o parte a populației țintă care nu poate utiliza inhalatorul cu pulbere din cauză că dezvoltă o intoleranță și că pentru acești pacienți alternativa mai sigură este tobramicina sub formă de soluție de inhalat prin nebulizator, CHMP a trebuit să evalueze în ce măsură acești pacienți

corespund unei părți substanțiale a populației țintă, pentru a formula o concluzie cu privire la superioritatea clinică.

Analizând datele obținute din studiul EAGER și din analizele *post hoc* la acesta, diferența în privința totalului întreruperilor este de aproximativ 9 %, iar diferența în privința întreruperilor din cauza EA este de ~5 % în favoarea Tobramycin soluție de inhalat prin nebulizator. Diferența este chiar mai pronunțată la populația de pacienți adulți cu fibroză chistică (diferență de 14 % la totalul întreruperilor și de 8 % la întreruperile din cauza EA). În conformitate cu Registrul pacienților Societății Europene de Fibroză Chistică (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry), în cele 20 de țări europene care au prezentat date, 48,0 % din pacienții cu fibroză chistică au vârsta peste 18 ani³.

Intoleranța respiratorie locală la inhalarea pulberii uscate se poate manifesta prin simptome cum ar fi tusea și poate duce la întreruperea tratamentului. În studiul EAGER, tusea descrisă ca eveniment advers asociat cu medicamentul a fost observată la 25 % din pacienții tratați cu pulbere de inhalat, față de 4 % din pacienții tratați cu soluție de inhalat prin nebulizator. Analiza de subgrup *post hoc* a datelor obținute în studiul EAGER a confirmat diferențele în privința ratelor de incidență a tusei la toate grupele de vârstă. Cele mai mici diferențe au fost observate la populația adultă (45 % pulbere de inhalat față de 34 % soluție de inhalat prin nebulizator). Aceasta este în concordanță cu faptul că tusea este descrisă ca fiind o reacție adversă „foarte frecventă” în asociere cu TOBI Podhaler, ceea ce înseamnă că aceasta apare cu o frecvență de cel puțin 10 %.

Atunci când aceste elemente sunt analizate împreună, se poate estima că există posibilitatea ca cel puțin 10 % din populația țintă să nu poată utiliza TOBI Podhaler din cauza intoleranței. Pentru acești pacienți, soluția de inhalat prin nebulizator este o alternativă mai sigură (din punct de vedere al tolerabilității), iar CHMP consideră 10 % ca fiind o parte substanțială a populației țintă.

În general, în contextul revendicării superiorității clinice bazate pe o siguranță mai mare în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (c) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 coroborat cu articolul 3 alineatul (3) litera (d) punctul (2) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000, CHMP a considerat că o parte substanțială a populației țintă prezintă o siguranță mai mare (din punct de vedere al tolerabilității) în asociere cu Tobramycin VVB în ceea ce privește incidența tusei și întreruperea tratamentului, în comparație cu TOBI Podhaler.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că relevanța clinică a diferențelor menționate anterior între Tobramycin VVB și TOBI Podhaler demonstrează superioritatea clinică a Tobramycin VVB față de TOBI Podhaler, datorită siguranței mai mari oferite unei părți substanțiale a populației țintă.

În cursul dezbaterii, CHMP a remarcat, de asemenea, diferențele dintre Tobramycin VVB și Tobi Podhaler în ceea ce privește timpul de inhalare. Cu toate acestea, CHMP a concluzionat că aceste diferențe nu sunt relevante în contextul revendicării superiorității clinice în temeiul unei siguranțe mai mari, întrucât pacienții care constituie o parte substanțială a populației țintă prezintă intoleranță la Tobi Podhaler și, prin urmare, nu pot utiliza Tobi Podhaler.

³ European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Patient registry annual data report 2008-2009 v. 03.2012.

Motivele avizului favorabil

Întrucât:

- comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de statul membru de referință Lituania în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, în care statul membru interesat Polonia a ridicat obiecții la acordarea autorizației de introducere pe piață;
- comitetul a evaluat răspunsurile prezentate de solicitant, în scopul abordării problemelor ridicate cu privire la afirmația privind superioritatea clinică a Tobramycin VVB față de TOBI Podhaler;
- comitetul a considerat că datele analizate susțin afirmația privind superioritatea clinică a Tobramycin VVB față de TOBI Podhaler în temeiul unei siguranțe mai mari pentru o parte substanțială a populației țintă, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (c) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 coroborat cu articolul 3 alineatul (3) litera (d) punctul (2) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000;
- prin urmare, comitetul a considerat că, în contextul articolului 8 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, poate fi stabilită superioritatea clinică a Tobramycin VVB față de TOBI Podhaler la o parte substanțială a populației țintă.

CHMP a emis un aviz pozitiv, prin consens, recomandând acordarea autorizației de introducere pe piață și avizând Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul în conformitate cu versiunile finale realizate în timpul procedurii grupului de coordonare, după cum se menționează în anexa III la avizul CHMP.