

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Tobramycin VVB ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Johdanto

UAB "VVB" toimitti 2. toukokuuta 2014 Tobramycin VVB 300 mg / 5 ml -sumutinliuosta (jäljempänä "Tobramycin VVB") koskevan lyhennetyn myyntilupahakemuksen direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti ja viittasi tietosuojan osalta Nebcin-injektioliuokseen (PL 13621/0059) sekä valmisteyhteenvedon ja kliinisen vertailuvalmisteen osalta TOBI 300 mg / 5 ml -sumutinliuokseen (jäljempänä "TOBI", PL 00101/0935).

Hakemus toimitettiin viitejäsenvaltio Liettualle ja asianomaisille jäsenvaltioille Bulgarialle, Virolle, Unkarille, Latvialle, Puolalle ja Romanialle.

Hajautettu menettely LT/H/0112/001/DC alkoi 24. syyskuuta 2014.

Merkittäviä esille otettuja turvallisuuteen ja tehoon liittyviä huolenaiheita oli ratkaisematta päivänä 210, joten Liettua siirsi 24. heinäkuuta 2015 menettelyn tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) käsiteltäväksi direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 1 kohdan mukaisesti. CMDh:n 60 vuorokautta kestävä menettely aloitettiin 3. elokuuta 2015.

CMDh:n menettelyn päivä 60 oli 1. lokakuuta 2015, ja koska jäsenvaltiot eivät päässeet sopimukseen, menettely siirrettiin lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan nojalla.

Viitejäsenvaltio Liettua ilmoitti 14. lokakuuta 2015 direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan nojalla, että asia oli siirretty lääkevalmistekomitean ratkaistavaksi asianomaisen jäsenvaltion Puolan huolenaiheiden vuoksi. Puola katsoi, että Tobramycin VVB:n kliinistä paremmuutta harvinaislääkkeeksi määriteltyn TOBI Podhaler 28 mg -inhalaatiojauheeseen (jäljempänä "TOBI Podhaler") nähden ei ollut osoitettu, joten asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 3 kohdassa määritellyt poikkeuksen ehdot eivät täytyneet eikä myyntilupaa voitu myöntää viitejäsenvaltion esityksen mukaisesti.

Ehdotetun lääkevalmisteen laadullinen ja määrällinen koostumus sekä lääkekuoto ovat samat kuin TOBI 300 mg / 5 ml -sumutinliuoksen, joten terapeuttisen samanarvoisuuden osoittavia kliinisiä tutkimuksia ei tieteellisen ohjeistuksen (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. ja CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) mukaan tarvita. Viitejäsenvaltio ja asianomaiset jäsenvaltiot katsoivat, että Tobramycin VVB on verrattavissa TOBI 300 mg / 5 ml -sumutinliuokseen, joten TOBI-valmisteen saatavissa olevat teho- ja turvallisuustiedot voidaan ekstrapoloida Tobramycin VVB -valmisteeseen.

Tobramysiini on aminoglykosidiantibiootti. Tobramycin VVB 300 mg / 5 ml -sumutinliuoksen ehdotettu käyttöaihe on sama kuin TOBI Podhaler -valmisteen (EU/1/10/652, tobramysiini, inhalaatiojauhe) ja TOBI 300 mg / 5 ml -sumutinliuoksen: *"Pseudomonas aeruginosan aiheuttaman kroonisen keuhkoinfektion pitkäaikaishoito 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla kystistä fibroosia (KF) sairastavilla potilailla."*

TOBI Podhaler 28 mg -inhalaatiojauhe on nimetty harvinaislääkkeeksi *P. aeruginosan* aiheuttaman keuhkoinfektion hoitoon kystistä fibroosia sairastavilla potilailla (EU/3/03/140).

Tobramycin VVB -valmisteen myyntilupahakemuksen arvioinnin aikana ja edellä mainitun artiklan nojalla arvioitiin valmisteen samanlaisuutta, ja tuloksena oli, että Tobramycin VVB oli samanlainen

kuin Tobi Podhaler. Siksi Tobramycin VVB:lle voidaan myöntää myyntilupa ehdotettua käyttöaihetta varten vain, jos vähintään yksi asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 3 kohdassa määritelty poikkeuksen ehto täyttyy.

Tobramycin VVB:n myyntiluvan hakija haki poikkeusta TOBI Podhaler 28 mg -inhalaatiojauheen kaupalliseen yksinoikeuteen sillä perusteella, että Tobramycin VVB 300 mg / 5 ml -sumutinliuos on kliinisesti parempi kuin hyväksytty harvinaislääke (TOBI Podhaler 28 mg -inhalaatiojauhe), sillä se on turvallisempi kohdepotilasryhmän merkittävälle osalle.

EAGER-tutkimus

Hakijan väite kliinisestä paremmuudesta, koska tobramysiinisumutinliuos on turvallisempi (paremmin siedetty) kuin tobramysiini-inhalaatiojauhe kohdepotilasryhmän merkittävälle osalle, perustuu kliinisiin tietoihin, jotka ovat peräisin avoimesta EAGER-tutkimuksesta¹ ja sen post hoc -analyyseistä².

Tässä tutkimuksessa arvioitiin tobramysiini-inhalaatiojauheen ja tobramysiinisumutinliuoksen turvallisuutta, tehoa ja käytännöllisyyttä vähintään 6-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli krooninen *P. aeruginosa* -infektio. Turvallisuus oli tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, mutta koska tutkimuksen voima oli kohdistettu tehoon (toissijainen päätetapahtuma), tutkimus osoitti vertailukelpoisuuden ainoastaan tehon osalta.

EAGER-tutkimuksessa tobramysiini-inhalaatiojauheen käytön lopettamisaste (26,9 %) oli suurempi kuin tobramysiinisumutinliuoksen käytön lopettamisaste (18,2 %). Yleisimmät syyt hoidon lopettamiseen olivat haittavaikutukset – 40:llä tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneella potilaalla (13,0 %) ja 17:llä tobramysiinisumutinliuosta saaneella potilaalla (8,1 %).

Mitä tulee kliinistä paremmuutta koskevaan väitteeseen, joka perustui parempaan turvallisuuteen kohdepotilasryhmän merkittävässä osassa, lääkevalmistekomitea pyysi hakijalta menettelyn aikana seuraavia toimia:

- Vahvistamaan Tobramycin VVB:n ja harvinaislääke TOBI Podhalerin haittavaikutusten (esim. yskän ja hoidon lopettamisen) ilmaantuvuuden välisten erojen merkittävyyden omien tietojensa ja/tai julkaistujen tietojen perusteella.
- Perustelemaan edellä esitetyn valossa, miksi hakija katsoo, että Tobramycin VVB on kohdepotilasryhmän merkittävälle osalle kliinisesti parempi kuin harvinaislääke TOBI Podhaler.

Ero haittavaikutusten ilmaantuvuudessa

Haittavaikutuksia ilmoitti suurempi osuus tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneista potilaista (90,3 %) kuin tobramysiinisumutinliuosta saaneista potilaista (84,2 %, $p < 0,05$). Yskä (pois lukien produktiivinen yskä) oli yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus koko tutkimuskautena (tobramysiini-inhalaatiojauhe: 48,4 %, tobramysiinisumutinliuos: 31,1 %), vaikka sitä ilmeni yhtä suurella osalla potilaista (42 %:lla) kummassakin ryhmässä tutkimuksen lähtövaiheessa. Myös vaikeat yskänkohtaukset olivat yleisempiä tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneilla potilailla (2,6 % vs. 1,9 %). Lisäksi 3,9 prosenttia (12 potilasta 308:sta) tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneista potilaista lopetti hoidon yskän vuoksi, kun vastaava osuus tobramysiinisumutinliuosta saaneista potilaista oli 1 prosentti (2 potilasta 209:stä). Tutkija epäili yskänkohtausten liittyvän tutkimuslääkkeeseen 25,3 prosentilla tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneista potilaista ja 4,3 prosentilla tobramysiinisumutinliuosta saaneista potilaista.

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.

Muita tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneiden ryhmässä yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat dysfonia (13,6 % vs. 3,8 %) ja dysgeusia (3,9 % vs. 0,5 %). Audiologinen tutkimus tehtiin potilaiden alaryhmässä (tobramysiini-inhalaatiojauhe: 78 potilaalla [25,3 %], tobramysiinisumutinliuos: 45 potilaalla [21,5 %]), ja tulokset heikkenivät kaikissa audiologisissa tutkimuksissa lähtötasosta suuremmalla osalla tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneista potilaista (25,6 %:lla, 20 potilaalla 78:sta) kuin tobramysiinisumutinliuosta saaneista potilaista (15,6 %:lla, 7 potilaalla 45:stä).

EAGER-tutkimuksen tulosten post hoc -alaryhmäanalyysissä verrattiin tobramysiini-inhalaatiojauheen ja tobramysiinisumutinliuoksen turvallisuusprofiilia lapsilla, nuorilla ja aikuisilla. Tobramysiini-inhalaatiojauheen osalta lopettamisaste oli 3,6 prosenttia lapsilla (≥ 6 , < 13 vuotta), 18,2 prosenttia nuorilla (≥ 13 , < 20 vuotta) ja 32,7 prosenttia aikuisilla (≥ 20 vuotta). Tobramysiinisumutinliuoksen osalta lopettamisaste oli 16,7 prosenttia lapsilla ja nuorilla ja 18,9 prosenttia aikuisilla. Tutkimuslääkityksen lopetti haittavaikutusten vuoksi pienempi osuus tobramysiinisumutinliuosta saaneista nuorista ja aikuisista (9,1 %) kuin tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneista (17,3 %). Vaikka hoidon lopetti pienempi osuus tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneista lapsista, lasten määrä EAGER-tutkimuksessa oli pieni, joten tästä alaryhmästä ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä.

Haittavaikutusprofiilin post hoc -analyysit eri ikäryhmissä vahvistivat EAGER-tutkimuksessa havaitut tulokset eli sen, että kaikki haittavaikutukset sekä yskä, dysfonia ja dysgeusia olivat yleisempiä tobramysiini-inhalaatiojauhetta saaneilla potilailla kaikissa ikäryhmissä.

Se, että yskää havaittiin enemmän TOBI Podhaler -valmisteen käytön yhteydessä kuin sumutinvalmisteiden yhteydessä, saattaa johtua jauheen kerääntymisestä kurkkuun. Yskän merkitys jauhevalmisteen haittavaikutuksena pantiin merkille jo TOBI Podhaler -valmistetta arvioitaessa, ja on suositeltavaa harkita vaihtoehtoista sumutinliuoshoidoa potilaille, joille TOBI Podhaler aiheuttaa jatkuvaa yskää.

Tästä syystä katsottiin, että osa kohdepotilasryhmästä ei voi käyttää jauheinhalaattoria intoleranssin kehittymisen vuoksi. Tobramysiinisumutinliuos on vaihtoehto näille potilaille.

EAGER-tutkimuksessa havaitut erot sumutinliuoksen ja inhalaatiojauheen turvallisuudessa (eli siedettävyydessä) osoittivat, että sumutinliuos oli parempi vaihtoehto yskän yleisyyden ja hoidon lopettamisen kannalta. Tämä merkittävä havainto tukee asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan mukaisesti väitettä siitä, että Tobramycin VVB on turvallisempi (paremmin siedetty) vaihtoehto, jos potilaalle kehittyy intoleranssi TOBI Podhaler -valmisteele. Tätä kuvaavat erityisesti erot haittavaikutuksista johtuvassa hoidon lopettamisasteessa (13 % inhalaatiojauhetta saaneista potilaista ja 8 % sumutinliuosta saaneista potilaista), yskän yleisyydestä lääkkeeseen liittyvänä haittavaikutuksena (25 %:lla inhalaatiojauhetta saaneista potilaista ja 4 %:lla sumutinliuosta saaneista potilaista) ja dysfonian yleisyydessä (13 %:lla inhalaatiojauhetta saaneista potilaista ja 4 %:lla sumutinliuosta saaneista). Nämä havainnot toistuivat eri ikäryhmien post hoc -analyysissä.

Parempi turvallisuus kohdepotilasryhmän merkittävälle osalle

Todettuaan, että osa kohdepotilasryhmästä ei pysty käyttämään jauheinhalaattoria intoleranssin kehittymisen vuoksi ja että tobramysiinisumutinliuos on turvallisempi vaihtoehto näille potilaille, lääkevalmistekomitean oli arvioitava kliinisen paremmuuden osoittamisen vuoksi, muodostavatko kyseiset potilaat merkittävän osan kohdepotilasryhmästä.

EAGER-tutkimuksen tietojen ja tutkimuksen post hoc -analyysien perusteella ero lopettamisasteessa on lähes 9 prosenttia ja ero haittavaikutuksista johtuvassa lopettamisasteessa on noin 5 prosenttia tobramysiinisumutinliuoksen eduksi. Ero on vielä selvempi kystistä fibroosia sairastavien aikuisten potilasryhmässä (14 %:n ero lopettamisasteessa ja 8 %:n ero haittavaikutuksista johtuvassa

lopettamisasteessa). ECFS:n potilasrekisterin mukaan 48,0 prosenttia kystistä fibroosia sairastavista potilaista on yli 18-vuotiaita 20 Euroopan maassa, joista tiedot on saatu³.

Kuivan jauheen hengittämisen aiheuttama paikallinen intoleranssi voi ilmetä esimerkiksi yskänä ja voi johtaa hoidon lopettamiseen. EAGER-tutkimuksessa yskää, joka kuvattiin lääkkeeseen liittyvänä haittavaikutuksena, havaittiin 25 prosentilla inhalaatiojauhetta käyttäneistä potilaista ja 4 prosentilla sumutinliuosta käyttäneistä potilaista. EAGER-tutkimuksen post hoc -alaryhmäanalyysi vahvisti yskän ilmaantuvuuden erot kaikissa ikäryhmissä. Pienin ero havaittiin aikuisryhmässä (45 %:lla inhalaatiojauhetta käyttävistä potilaista ja 34 %:lla sumutinliuosta käyttävistä potilaista). Tämä on linjassa sen kanssa, että yskä on kuvattu TOBI Podhalerin hyvin yleiseksi haittavaikutukseksi, jolloin sitä ilmenee vähintään 10 prosentilla potilaista.

Näiden seikkojen perusteella voidaan arvioida, että vähintään 10 prosenttia kohderyhmästä ei välttämättä pysty käyttämään TOBI Podhalaria intoleranssin vuoksi. Sumutinliuos on turvallisempi (paremmin siedetty) vaihtoehto näille potilaille, ja lääkevalmistekomitea katsoi, että 10 % on merkittävä osuus kohdepotilasryhmästä.

Mitä tulee väitteeseen parempaan turvallisuuteen perustuvasta kliinisestä paremmuudesta asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan ja asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklan 3 kohdan d alakohdan 2 kohdan nojalla, lääkevalmistekomitea katsoi, että Tobramycin VVB on yskän yleisyyden ja hoidon lopettamisasteen kannalta TOBI Podhalaria turvallisempi (paremmin siedetty) vaihtoehto merkittävälle osalle kohdepotilasryhmästä.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että edellä mainittujen Tobramycin VVB:n ja TOBI Podhalerin erojen kliininen merkitys osoittaa, että Tobramycin VVB on turvallisempi kuin TOBI Podhaler merkittävälle osalle kohdepotilasryhmästä.

Lääkevalmistekomitea pani käsittelyn aikana merkille myös Tobramycin VVB:n ja TOBI Podhalerin inhalaatioaikojen erot. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että nämä erot eivät vaikuta väitteeseen parempaan turvallisuuteen perustuvasta kliinisestä paremmuudesta, sillä merkittävä osa kohderyhmän potilaista ei siedä Tobi Podhaler -hoitoa eikä siten voi käyttää Tobi Podhalaria.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- Lääkevalmistekomitea aloitti menettelyn viitejäsenvaltio Liettuan tekemän ilmoituksen perusteella direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti, koska asianomainen jäsenvaltio Puola esitti vastalauseen myyntiluvan myöntämiselle.
- Lääkevalmistekomitea tarkasteli hakijan toimittamia vastauksia, jotka koskivat Tobramycin VVB:n väitettyä kliinistä paremmuutta TOBI Podhaleriin nähden ja tähän väitteeseen liittyviä huolenaiheita.
- Lääkevalmistekomitea katsoi tietojen tukevan väitettä siitä, että Tobramycin VVB on turvallisempi kohdepotilasryhmän merkittävälle osalle ja siten kliinisesti parempi kuin TOBI Podhaler, asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan ja asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklan 3 kohdan d alakohdan 2 kohdan mukaisesti.
- Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että Tobramycin VVB:n voidaan osoittaa olevan asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 3 kohdan mukaisesti kliinisesti parempi kuin TOBI Podhaler kohdepotilasryhmän merkittävälle osalle.

³ Euroopan CF-yhdistyksen (ECFS) potilasrekisterin vuotuinen raportti 2008–2009, v. 03.2012.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi yksimielisesti lausunnon, jossa se suositteli myyntiluvan myöntämistä sekä valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopullisten koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittujen versioiden hyväksymistä. Lopulliset versiot on esitetty lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III.