

II. melléklet

Tudományos következtetések, valamint a pozitív vélemény indoklása

Tudományos következtetések

A Tobramycin VVB és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

Bevezetés

Az UAB „VVB” 2014. május 2-án egyszerűsített kérelem formájában, a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdésével összhangban a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be a Tobramycin VVB 300 mg/5 ml porlasztásra szánt oldatra (a továbbiakban „Tobramycin VVB”) , adatkizárólagosság céljából a Nebcin oldatos injekcióra (PL 13621/0059), az alkalmazási előírás/klinikai komparátor céljából pedig a TOBI 300 mg/5 ml porlasztásra szánt oldatra (a továbbiakban „TOBI”; PL 00101/0935) hivatkozva.

A kérelmet a referencia-tagállamnak (RMS), Litvániának nyújtották be, az érintett tagállamok (CMS) pedig a következők: Bulgária, Észtország, Magyarország, Lettország, Lengyelország és Románia.

Az LT/H/0112/001/DC számú decentralizált eljárás 2014. szeptember 24-én kezdődött.

A 210. napon jelentős biztonságossági és hatásossági problémák vetődtek fel, amelyek megoldatlanok maradtak, ezért 2015. július 24-én Litvánia a CMDh elé terjesztette az eljárást a 2001/83/EK irányelv 1. pontjának 29. cikke szerint. A CMDh 60 napos eljárása 2015. augusztus 3-án kezdődött.

A CMDh eljárás 60. napja 2015. október 1-ére esett, és mivel a tagállamok nem jutottak egyezsége, az eljárás betervezésre került a CHMP-hez a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése alapján.

A CHMP-nek a döntőbírósi eljárás betervezésére vonatkozó értesítését a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében a referencia-tagállam, Litvánia végezte 2015. október 14-én, az érintett tagállam, Lengyelország által felvetett aggályok alapján. Lengyelország véleménye szerint a Tobramycin VVB klinikailag nagyobb hatásosságát a ritka betegségek gyógyszerének minősülő TOBI Podhaler 28 mg inhalációs porral szemben (a továbbiakban „TOBI Podhaler”) nem igazolták, ezért a 141/2000/EK rendelet 8. cikkének (3) bekezdése szerinti derogációkat nem teljesítették, és a forgalomba hozatali engedély az RMS által javasoltak szerint nem adható ki.

Az ajánlott készítménynek ugyanaz a minőségi és mennyiségi összetétele és a gyógyszerformája, mint a TOBI 300mg/5 ml porlasztásra szánt oldatnak, ezért a terápiás egyenértékűséget igazoló klinikai vizsgálatoktól a tudományos iránymutatások értelmében el lehet tekinteni (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. és CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). Az RMS és a CMS-ek egyetértettek abban, hogy a Tobramycin VVB hasonló a TOBI 300 mg/5 ml porlasztásra szánt oldathoz, és ezért a TOBI biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok extrapolálhatók a Tobramycin VVB-re.

A tobramicin egy aminoglikozid típusú antibiotikum. A Tobramycin VVB 300 mg/5 ml porlasztásra szánt oldat ajánlott terápiás javallata ugyanaz, mint a TOBI Podhaler-é (EU/1/10/652, Tobramycin, inhalációs por), és megegyezik a TOBI 300 mg/5ml porlasztásra szánt oldatével: „*a Pseudomonas aeruginosa okozta krónikus pulmonális fertőzés szuppresszív kezelése felnőtteknél és 6 éves vagy idősebb, cisztikus fibrózisban szenvedő gyermekeknél.*”

A TOBI Podhaler 28 mg inhalációs por készítmény a ritka betegség gyógyszereként való minősítés hatálya alá tartozik a *P. aeruginosa* tüdőfertőzés kezelése esetén cisztikus fibrózisban (ritka betegség gyógyszerekénti minősítés EU/3/03/140).

A Tobramycin VVB forgalomba hozatali engedélye iránti kérelem értékelése során és a fent említett cikkel összefüggésben hasonlósági értékelést végeztek, amelyben arra a következtetésre jutottak, hogy a Tobramycin VVB hasonló a Tobi Podhaler-hez. Ezért a Tobramycin VVB-re forgalomba hozatali engedély csak akkor adható ki a jelenleg javasolt javallatban, ha a 141/2000/EK rendelet 8. cikkének (3) bekezdésében szereplő derogációs okok közül legalább egy teljesül.

A Tobramycin VVB kérelmezője a TOBI Podhaler 28 mg inhalációs por piaci kizárólagosságának derogációjáért folyamodott azt állítva, hogy a Tobramycin VVB 300 mg/5 ml porlasztásra szánt oldat klinikai hatásossága a célpopuláció jelentős részében a nagyobb biztonság nyújtását illetően nagyobb, mint a ritka betegségek engedélyezett gyógyszeré (TOBI Podhaler 28 mg inhalációs por).

Az EAGER vizsgálat

A kérelmezőnek a tobramicin porlasztásra szánt oldat (TIS) tobramicin inhalációs porhoz (TIP) viszonyított, a célpopuláció jelentős részében a nagyobb biztonságosság (tolerálhatóság) alapján állított klinikailag nagyobb hatásossága a nyílt elrendezésű EAGER vizsgálatból¹ és ennek post hoc elemzéseiből² nyert klinikai adatokon alapul.

Ez a vizsgálat értékelte a TIP TIS-hez viszonyított biztonságosságát, hatásosságát és kényelmét a 6 éves vagy annál idősebb, krónikus P. aeruginosa fertőzésben szenvedő CF betegeknél. Ennek a vizsgálatnak az elsődleges végpontja a biztonságosság volt, ugyanakkor ennek célja a hatásosság (másodlagos végpont) volt, és ezért a non-inferioritást csak a hatásosság tekintetében igazolták.

Az EAGER vizsgálatban a kezelést abbahagyók teljes aránya magasabb volt a TIP-vel (26,9%), mint a TIS-sel (18,2%). A kezelés abbahagyásának leggyakoribb okai a nemkívánatos események voltak – 40 (13,0%) a TIP-vel, míg 17 (8,1%) a TIS-sel kezelt betegek esetében.

A célpopuláció jelentős részében a nagyobb biztonságosság alapján állított nagyobb klinikai hatásosságot illetően a kérelmezőt a CHMP az eljárás során a következőre kérte:

- A különbség jelentőségének alátámasztására a nemkívánatos események (pl. köhögés, a kezelés abbahagyása stb.) előfordulási gyakoriságában a Tobramycin VVB és a ritka betegségek gyógyszerének minősülő TOBI Podhaler között, saját és/vagy publikált adatok alapján.
- A fentiek fényében annak további igazolására, hogy a kérelmező miért tartja a Tobramycin VVB-t klinikailag nagyobb hatásosságúnak a célpopuláció jelentős részében a ritka betegségek gyógyszerének minősülő TOBI Podhaler-nél.

Különbség a nemkívánatos események előfordulási gyakoriságában

A TIP-vel kezelt betegek TIS-sel kezelt betegekhez viszonyított nagyobb százaléka a jelentett nemkívánatos események terén (90,3%, illetve 84,2%, $p < 0,05$). A köhögés (nem ideértve a produktív köhögést) volt a leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény a teljes vizsgálati időszak alatt (TIP: 48,4%; TIS: 31,1%) annak ellenére, hogy a betegek mindkét csoportjában ugyanabban az arányban volt jelen (42%) kiindulási tünetként. A súlyos köhögéses események gyakorisága is nagyobb volt a TIP csoportban (2,6%, illetve 1,9%). Ezenkívül a TIP-vel kezelt betegek 3,9%-a (12/308) hagyta abba a kezelést köhögés miatt, míg a TIS-sel kezelt betegeknek ez az arány 1% (2/209) volt. A köhögéses eseményekről a vizsgálatot végző orvos a TIP csoport és a TIS csoport 25,3%-ánál, illetve 4,3%-ánál tételezte fel, hogy összefüggenek a vizsgálati gyógyszerrel.

A kezeléssel összefüggő más, gyakrabban jelentett nemkívánatos események a TIP csoportban a diszfónia (13,6%, illetve 3,8%) és a diszgeuzia (3,9%, illetve 0,5%) voltak. A betegek egy

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.

alpopulációjánál végzett audiológiai vizsgálatok eredményei (TIP: 78 [25,3%]; TIS: 45 [21,5%]) megmutatták, hogy a TIS-sel kezelt betegekhez képest (15,6%; 7/45) a TIP-vel kezelt betegek nagyobb százaléka (25,6%; 20/78) tapasztalt csökkenést a kiindulási értékhez képest bármely audiológiai vizsgálati frekvenciában, bármely vizit alkalmával.

Az EAGER adatok post hoc alcsoport-elemzése összehasonlították a TIP és a TIS biztonságossági profiljait gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél. A kezelést abbahagyók teljes aránya a TIP esetében 3,6% volt a gyermekeknél (≥ 6 és < 13 év), 18,2% a serdülőknél (≥ 13 és < 20 év), és 32,7% a felnőtteknél (≥ 20 év), míg ez az arány a TIS esetében 16,7% volt a gyermekeknél és a serdülőknél, és 18,9% a felnőtteknél. A TIS-sel kezelt serdülők és felnőttek közül kevesebben hagyták abba a vizsgálati gyógyszer szedését nemkívánatos események eredményeként, mint a TIP-vel kezelték (9,1%, illetve 17,3%). Bár a TIP-t kapó gyermekek közül kevesebben hagyták abba a kezelést, a gyermekek teljes száma az EAGER vizsgálat során kicsi volt, és így erről az alpopulációról nem lehet határozott következtetést levonni.

A nemkívánatos események profiljának post hoc elemzése a különböző korcsoportokban megerősítette azokat az eredményeket, amelyeket az EAGER vizsgálatban eredetileg megfigyeltek, azaz bármilyen nemkívánatos esemény és köhögés, diszfónia és diszgeuzia gyakoribb volt a TIP-vel kezelt betegek közt, minden korcsoportban.

A TOBI Podhaler esetében megfigyelt magasabb köhögési arány oka a magasabb porlerakódás lehet a torokban a porlasztásra szánt termékekhez képest. A köhögésnek mint nemkívánatos eseménynek a fontosságát a por gyógyszerforma esetében már elismerték a TOBI Podhaler értékelése során, így javasolt megfontolni az alternatív kezelést a porlasztásra szánt oldattal olyan betegek esetében, akik TOBI Podhaler-t alkalmaznak, és akiknél a kezelés által kiváltott folyamatos köhögés jelentkezik.

Ezért megállapították, hogy a célpopulációnak van egy része, akik intolerancia kialakulása miatt nem használhatnak porinhalátort. Ezeknek a betegeknek a számára a tobramicin porlasztásra szánt oldat jelenti az alternatívát.

A porlasztásra szánt oldat és az inhalációs por között az EAGER vizsgálat során a biztonságosság (tolerálhatóság) tekintetében megfigyelt különbségek jelentősek, ezek a porlasztásra szánt oldatra vonatkozóan kedvezőbbek a köhögés előfordulását és a kezelés abbahagyását illetően, és a 141/2000/EK rendelet 8. cikkének (3)(c) bekezdése értelmében alátámasztják a Tobramycin VVB nagyobb biztonságosságára vonatkozó állítást (a tolerálhatóság tekintetében) azoknál a betegeknél, akiknél intolerancia alakul ki a TOBI Podhaler-rel szemben. Ezt különösen jól illusztrálják a kezelések nemkívánatos események miatti abbahagyása arányának különbségei (13% az inhalációs por esetében, illetve 8% a porlasztásra szánt oldat esetében), a köhögés mint gyógyszerrel kapcsolatos nemkívánatos esemény kialakulásában tapasztalható különbségek (25% az inhalációs por esetében, illetve 4% a porlasztásra szánt oldat esetében), valamint a diszfónia arányában észlelt különbségek (13% az inhalációs por esetében, illetve 4% a porlasztásra szánt oldat esetében). Ezek a megfigyelések megismétlődtek különböző korcsoportok post hoc elemzéseiben.

Nagyobb biztonságosság a célpopuláció jelentős részében

Mivel megállapították, hogy a célpopulációnak van egy része, akik intolerancia kialakulása miatt nem használhatnak porinhalátort, és mivel ezen betegek számára a tobramicin porlasztásra szánt oldat biztonságosabb alternatíva, ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni a nagyobb klinikai hatásosságot illetően, a CHMP-nek meg kellett állapítania, hogy ezek a betegek megfelelnek-e a célpopuláció jelentős részének.

Figyelembe véve az EAGER vizsgálatból és annak post hoc elemzéseiből származó adatokat a kezelések abbahagyása teljes számának különbsége közel 9%, és a kezelések nemkívánatos események miatti abbahagyása számának különbsége ~5% a Tobramycin porlasztásra szánt oldat

javára. A különbség a cisztikus fibrózisban szenvedő felnőtt betegcsoportban még kifejezettebb (14%-os különbség a teljes kezelés-abbahagyásokban, és 8%-os – a nemkívánatos események miatti abbaahagyásokban). Az Európai Cisztikus Fibrózis Társaság betegregisztere alapján a cisztikus fibrózisban szenvedő betegek 48,0%-a az adatokat bemutató 20 európai országban 18 év feletti³.

A helyi légúti intolerancia a száraz por inhalációjára olyan tünetek formájában nyilvánulhat meg mint például a köhögés, és a kezelés abbaahagyását eredményezheti. Az EAGER vizsgálatban a köhögést mint gyógyszerrel kapcsolatos nemkívánatos eseményt az inhalációs port használó betegek 25%-ánál figyelték meg, míg a porlasztásra szánt oldatot használó betegeknél ez az arány 4% volt. Az EAGER vizsgálati adatok post hoc alcsoportok szerinti elemzése minden korcsoportban megerősítette a köhögés előfordulási gyakoriságában tapasztalható különbségeket. A legkisebb különbséget a felnőtt populációban figyelték meg (45% a porinhaláció, illetve 34% a porlasztásra szánt oldat esetében). Ez összhangban van azzal a ténnyel, hogy a köhögést mint a TOBI Podhaler-rel kapcsolatos „nagyon gyakori” mellékhatást határozták meg, ami azt jelenti, hogy legalább 10%-os az előfordulási gyakorisága.

Együttes alkalmazásuk esetén ezek az elemek lehetővé teszik azt a becslést, miszerint a célpopulációnak legalább 10%-a intolerancia miatt esetleg nem tudja használni a TOBI Podhaler-t. Ezen betegek számára a porlasztásra szánt oldat egy biztonságosabb alternatíva (a tolerálhatóság tekintetében), és a CHMP a 10%-ot a célpopuláció jelentős részének tartja.

Összességében a 847/2000/EK rendelet 3. cikkének (3)(d)(2) bekezdésével összefüggésben értelmezett 141/2000/EK rendelet 8. cikkének (3)(c) bekezdése értelmében a nagyobb biztonságosságon alapuló klinikailag nagyobb hatásosságra vonatkozó állítás összefüggésében a CHMP megállapította, hogy a célpopuláció jelentős része a Tobramycin VVB használata esetén nagyobb biztonságosságot tapasztal (a tolerálhatóság tekintetében) a köhögés és a kezelés abbaahagyása előfordulási gyakoriságát illetően, mint a TOBI Podhaler-rel.

Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Tobramycin VVB és a TOBI Podhaler közötti fent említett különbségek klinikai jelentősége a nagyobb biztonságosság alapján a célpopuláció jelentős részében igazolja a Tobramycin VVB klinikailag nagyobb hatásosságát a TOBI Podhaler-rel szemben.

A megbeszélések során a CHMP figyelembe vette a Tobramycin VVB és a Tobi Podhaler között az inhalációs idők tekintetében fennálló különbségeket is. A CHMP azonban arra a következtetésre jutott, hogy ezek a különbségek a nagyobb biztonságosságon alapuló klinikailag nagyobb hatásosságra vonatkozó állítás összefüggésében nem jelentősek, mivel a célpopuláció jelentős részét képező betegek nem tolerálják, és ezért nem használhatják a Tobi Podhaler-t.

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

A pozitív vélemény indokolása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a referencia-tagállam, Litvánia által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében benyújtott betejesztésre vonatkozó értesítést, amelyben az érintett tagállam, Lengyelország kifogásokat emelt a forgalomba hozatali engedély kiadásával kapcsolatban;
- A bizottság áttekintette a kérelmező által benyújtott válaszokat, amelyeket a Tobramycin VVB TOBI Podhaler-hez viszonyított klinikailag nagyobb hatásosságával kapcsolatosan felmerülő problémákra vonatkozóan adott;
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a 847/2000/EK rendelet 3. cikkének (3)(d)(2) bekezdésével összefüggésben értelmezett 141/2000/EK rendelet 8. cikkének (3)(c) bekezdése értelmében az adatok alátámasztják a Tobramycin VVB-nek a célpopuláció jelentős részében a nagyobb biztonságosság alapján állított klinikailag nagyobb hatásosságát a TOBI Podhaler-rel szemben;
- A bizottság ezért úgy vélte, hogy a 726/2004/EK rendelet 8. cikkének (3) bekezdésével összefüggésben a célpopuláció jelentős részében megállapítható a Tobramycin VVB TOBI Podhaler-rel szembeni klinikailag nagyobb hatásossága.

A CHMP konszenzussal pozitív véleményt adott ki, amelyben javasolta a forgalomba hozatali engedély, valamint az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatban történő megadását a CHMP véleménye III. mellékletében foglaltaknak megfelelően.