

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Tobramycin VVB u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Introduzzjoni

UAB "VVB" ippreżentat applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fit-2 ta' Mejju 2014 għal Tobramycin VVB 300 mg/5 ml soluzzjoni għan-nebulizzatur (minn hawn 'il quddiem "Tobramycin VVB") bħala applikazzjoni mqassra skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, li tirreferi għal soluzzjoni Nebcin għall-injezzjoni (PL 13621/0059) għall-finijiet ta' esklussività tad-data, u għal TOBI 300 mg/5 ml soluzzjoni għan-nebulizzatur (minn hawn 'il quddiem "TOBI"; PL 00101/0935) għall-finijiet ta' SmPC/komparatur kliniku.

L-applikazzjoni ġiet ippreżentata lill-Istat Membru ta' referenza (RMS): il-Litwanja, u l-Istati Membri kkonċernati (CMS): il-Bulgarija, l-Estonja, l-Ungerija, il-Latvja, il-Polonja u r-Rumanija.

Il-proċedura Decentralizzata LT/H/0112/001/DC bdiet fl-24 ta' Settembru 2014.

Fil-jum 210, tqajmu kwistjonijiet maġġuri dwar is-sigurtà u l-effikaċja li baqgħu ma ssolvewx; għaldaqstant il-proċedura ġiet riferuta lis-CMDh, skont l-Artikolu 29, il-paragrafu 1 tad-Direttiva 2001/83/KE mill-Litwanja fl-24 ta' Lulju 2015. Il-proċedura ta' 60 jum tas-CMDh inbdiet fit-3 ta' Awwissu 2015.

Il-jum 60 tal-proċedura tas-CMDh kien fl-1 ta' Ottubru 2015 u peress li l-Istati Membri naqsu milli jilhqqu qbil, il-proċedura ġiet riferuta lis-CHMP skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Saret notifika tar-riferiment għal arbitraġġ, taħt l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE, lis-CHMP mill-Istat Membru ta' Referenza, il-Litwanja, fl-14 ta' Ottubru 2015 abbażi ta' tħassib imqajjem mill-Istat Membru Kkonċernat, il-Polonja. Il-Polonja qieset li s-superjorità klinika ta' Tobramycin VVB kontra l-prodott mediċinali ddisinjat bħala orfni TOBI Podhaler 28 mg trab għall-inalazzjoni (minn hawn 'il quddiem "TOBI Podhaler") ma ntweritx, għaldaqstant deroga skont l-Artikolu 8(3) tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 ma ġietx issodisfata u l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq kif proposta mir-RMS ma setgħetx tingħata.

Il-prodott mediċinali propost fih l-istess kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva u l-istess għamla farmaċewtika bħal TOBI 300mg/5 ml soluzzjoni għan-nebulizzatur, għaldaqstant studji kliniċi sabiex juru l-ekwivalenza terapewtika jistgħu jiġu rinunzjati skont il-linji gwida xjentifiċi (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. u CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). Ir-RMS u s-CMS qablu li Tobramycin VVB huwa komparabbli ma' TOBI 300mg/5 ml soluzzjoni għan-nebulizzatur u għaldaqstant data dwar l-effikaċja u sigurtà disponibbli għal TOBI tista' tkun estrapolata għal Tobramycin VVB.

Tobramycin huwa antibijotiku aminoglikoside. L-indikazzjoni terapewtika proposta għal Tobramycin VVB 300mg/5 ml soluzzjoni għan-nebulizzatur hija l-istess bħal TOBI Podhaler (UE/1/10/652, Tobramycin, trab għall-inalazzjoni) u identika għal dik ta' TOBI 300 mg/5ml soluzzjoni għan-nebulizzatur: *"terapija ta' trazzin għal infezzjoni pulmonarja kronika minħabba Pseudomonas aeruginosa fl-adulti u fit-tfal fl-età ta' 6 snin u aktar bil-fibrozi ċistika."*

Il-prodott mediċinali TOBI Podhaler 28 mg trab għall-inalazzjoni huwa kopert minn deżinjazzjoni ta' orfni *fil-kura tal-kundizzjoni P. aeruginosa infezzjoni tal-pulmun fil-fibrozi ċistika* (deżinjazzjoni ta' orfni UE/3/03/140).

Waqf il-valutazzjoni tal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Tobramycin VVB u fil-kuntest tal-Artikolu msemmi hawn fuq, twettqet valutazzjoni ta' similarità li kkonkludiet li Tobramycin VVB huwa simili għal Tobi Podhaler. Għaldaqstant Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għal Tobramycin VVB tista' tingħata biss bl-indikazzjoni proposta attwali jekk mill-anqas waħda mir-raġunijiet tad-deroga stabbiliti fl-Artikolu 8(3) tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 hija ssodisfati.

L-applikant ta' Tobramycin VVB applika għal deroga mill-esklussività tas-suq ta' TOBI Podhaler 28 mg trab għall-inalazzjoni fejn saħaq li Tobramycin VVB 300mg/5 ml soluzzjoni għan-nebulizzatur huwa klinikament superjuri għall-prodott mediċinali orfni awtorizzat (TOBI Podhaler 28 mg trab għall-inalazzjoni) billi jipprova sigurtà akbar f'parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira.

L-istudju EAGER

L-istqarrija tal-Applikant ta' superjorità klinika abbażi ta' sigurtà akbar (tollerabbiltà) ta' tobramycin soluzzjoni għan-nebulizzatur (**TIS**) fuq tobramycin trab għall-inalazzjoni (**TIP**) f'parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira tiddependi minn data klinika ġġenerata mill-istudju open-label EAGER¹ u l-analiżi post hoc tagħha².

Dan l-istudju evalwa s-sigurtà, l-effikaċja u l-konvenjenza ta' TIP kontra TIS f'pazjenti bis-CF fl-età ta' 6 snin u aktar bl-infezzjoni kronika P. aeruginosa. Is-sigurtà kienet il-punt aħħari primarju tal-istudju, madankollu kien immirat għall-effikaċja (punt aħħari sekondarju) u għaldaqstant wera noninferjorità fir-rigward tal-effikaċja biss.

Fil-prova EAGER, ir-rata ġenerali ta' twaqqif kienet ogħla bit-TIP (26.9%) milli bit-TIS (18.2%). Ir-raġunijiet l-aktar komuni għat-twaqqif kienu avvenimenti avversi (AEs) – 40 (13.0%) ta' TIP meta mqabbla ma' 17-il pazjent (8.1%) kkurati b'TIS.

Fir-rigward tal-istqarrija ta' superjorità klinika għar-raġuni ta' sigurtà akbar f'parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira, l-applikant kien mitlub mis-CHMP waqt il-proċedura:

- Sabiex jissostanzja r-relevanza tad-differenza fl-inkidenza ta' avvenimenti avversi (eż. sogħla, twaqqif, eċċ.) bejn Tobramycin VVB u l-prodott mediċinali ddeżinjat orfni TOBI Podhaler abbażi ta' data proprja u/jew ippubblikata.
- Fid-dawl ta' hawn fuq, sabiex jiġġustifika aktar għaliex l-applikant iqis Tobramycin VVB klinikament superjuri f'parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira għall-prodott mediċinali ddeżinjat orfni TOBI Podhaler.

Differenza fl-inkidenza ta' avvenimenti avversi

Percentwal ogħla ta' pazjenti kkurati bit-TIP milli bit-TIS irrapportaw AEs (90.3% kontra 84.2%, $p < 0.05$). Sogħla (sogħla produttiva mhux inkluzja) kienet l-aktar AE rrapportat frekwenti matul il-perjodu kollu tal-istudju (TIP: 48.4%; TIS: 31.1%) minkejja li kienet preżenti fl-istess proporzjon ta' pazjenti (42%) fiż-żewġ gruppi bħala sintomu tal-linja bażi. Il-frekwenza ta' avvenimenti ta' sogħla severa kienet ukoll ogħla fil-grupp tat-TIP (2.6% kontra 1.9%). Barra minn hekk, 3.9% (12/308) tal-pazjenti kkurati bit-TIP waqfu minħabba s-sogħla kontra 1% (2/209) ta' pazjenti kkurati bit-TIS. Avvenimenti ta' sogħla kienu suspettati mill-investigatur bħala relatati mal-mediċina tal-istudju f'25.3% u f'4.3% tal-pazjenti fil-grupp tat-TIP u tat-TIS, rispettivament.

¹ Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G, He E, Geller DE (2011). Sigurtà, effikaċja u konvenjenza ta' tobramycin trab għall-inalazzjoni f'pazjenti bil-fibrozi ċistika: Il-prova EAGER. J Cyst Fibros. 10(1):54-61.

² Geller DE, Nasr SZ, Piggott S, He E, Angyalosi G, Higgins M (2014). Tobramycin trab għall-inalazzjoni f'pazjenti bil-fibrozi ċistika: rispons permezz tal-grupp tal-eetà. Respir Care. 59(3):388-98.

AEs oħrajn relatati mal-kura irrapportati b'mod aktar komuni fil-grupp tat-TIP kienu disfonija (13.6% kontra 3.8%) u disgewsja (3.9% kontra 0.5%). Riżultati ta' awdjoloġija mwettqa f'sottopopolazzjoni ta' pazjenti (TIP: 78 [25.3%]; TIS: 45 [21.5%]) żvelaw li proporzjon oġġla ta' pazjenti kkurati bit-TIP (25.6%; 20/78) minn pazjenti kkurati bit-TIS (15.6%; 7/45) esperjenzaw tnaqqis mil-linja bażi fi frekwenza tat-test tal-awdjoloġija fi kwalunkwe viżta.

Analizi post hoc tas-sottogrupp tad-data EAGER qabblat l-profil tas-sigurtà ta' TIP u TIS fit-tfal, fl-adolesxenti, u fl-adulti. Ir-rati ġenerali ta' twaqqif ta' TIP kienu 3.6% fit-tfal (≥ 6 sa < 13 -il sena), 18.2% fl-adolesxenti (≥ 13 sa < 20 sena), u 32.7% fl-adulti (≥ 20 sena), waqt li r-rati ta' twaqqif ta' TIS kienu 16.7% fit-tfal u l-adolesxenti, u 18.9% fl-adulti. Inqas adolesxenti u adulti fuq TIS waqqfu l-medicina ta' studju bħala riżultat ta' AEs, meta mqabbla ma' dawk fuq TIP (9.1% fuq TIS waqfu kontra 17.3% fuq TIP). Għalkemm anqas tfal li kienu qed jirċievu TIP waqqfu l-kura, in-numru ġenerali ta' tfal fl-istudju EAGER kien żgħir, u għaldaqstant ma tista' tinstilet l-ebda konklużjoni dwar din is-sottopopolazzjoni.

Analizi post hoc tal-profil tal-AEs fi gruppi tal-età differenti kkonfermat ir-riżultati li kienu osservati oriġinarjament fl-istudju EAGER, jiġifieri kwalunkwe AE u sogħla, disfonija u disgewsja kienu aktar frekwenti fost il-pazjenti kkurati bit-TIP tul il-gruppi tal-età kollha.

Ir-rata oġġla ta' sogħla osservata b'TOBI Podhaler tista' tkun minħabba depożizzjoni oġġla ta' trab fil-grizmejn meta mqabbla ma' prodotti tan-nebulizzatur. L-importanza tas-sogħla bħala AE għal formulazzjoni tat-trab kienet digà rikonossuta waqt il-valutazzjoni ta' TOBI Podhaler, u huwa rakkomandat li kura alternattiva bis-soluzzjoni għan-nebulizzatur titqies għal pazjenti li qed jużaw TOBI Podhaler li jesperjenzaw sogħla kontinwa minħabba l-kura.

Għaldaqstant huwa stabbilit li hemm parti tal-popolazzjoni fil-mira li ma tistax tuża inalatur tat-trab minħabba l-iżvilupp ta' intolleranza. Għal dawn il-pazjenti, tobramycin soluzzjoni għan-nebulizzatur huwa alternattiva.

Id-differenzi f'termini ta' sigurtà (f'termini ta' tollerabbiltà) osservati fil-prova EAGER bejn is-soluzzjoni għan-nebulizzatur u t-trab għall-inalazzjoni, li jiffavorixxu s-soluzzjoni għan-nebulizzatur rigward l-okkorrenza ta' sogħla u twaqqif tal-kura, huma relevanti u jappoġġjaw l-istqarrija ta' sigurtà akbar (f'termini ta' tollerabbiltà) skont l-Artikolu 8(3)(c) tar-Regolament (KE) Nru 141/2000, ta' Tobramycin VVB f'dawk il-pazjenti li jizviluppaw intolleranza għal TOBI Podhaler. Dan huwa muri b'mod partikolari mid-differenzi fir-rati ta' twaqqif minħabba l-AEs (13% għat-trab għall-inalazzjoni kontra 8% għas-soluzzjoni għan-nebulizzatur), l-iżvilupp tas-sogħla bħala avveniment avvers relatat mal-medicina (25% għat-trab għall-inalazzjoni kontra 4% għas-soluzzjoni għan-nebulizzatur) u rati tad-disfonija (13% għat-trab għall-inalazzjoni kontra 4% għas-soluzzjoni għan-nebulizzatur). Dawn l-osservazzjonijiet ġew replikati f'analizi post hoc ta' gruppi tal-età differenti.

Sigurtà akbar f'parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira

Wara li ġie stabbilit li hemm parti tal-popolazzjoni fil-mira li ma tistax tuża l-inalatur tat-trab minħabba l-iżvilupp ta' intolleranza u li għal dawn il-pazjenti tobramycin soluzzjoni għan-nebulizzatur huwa alternattiva aktar sigura, sabiex tinstilet konklużjoni dwar is-superjorità klinika, is-CHMP kellu bżonn jivvaluta jekk dawn il-pazjenti jikkorrispondux ma' parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira.

Wara li kkunsidra d-data mill-istudju EAGER u l-analizi post hoc tiegħu, id-differenza fit-twaqqif ġenerali hija ta' kważi 9% u d-differenza fit-twaqqif minħabba AEs hija ~5% favur Tobramycin soluzzjoni għan-nebulizzatur. Id-differenza hija aktar qawwiya fil-popolazzjoni tal-pazjenti adulti bil-fibrozi ċistika (14% differenza fi twaqqif ġenerali u 8% - fi twaqqif minħabba AEs). Skont ir-Registru tal-Pazjenti tas-Socjetà Ewropea dwar il-Fibrozi Ċistika (European Cystic Fibrosis Society Patient

Registry), 48.0% tal-pazjenti bil-fibrozi ċistika fl-20 pajjiż Ewropew li qed jipprezentaw id-data għandhom 'il fuq minn 18-il sena³.

Intollerabbiltà respiratorja lokali għall-inalazzjoni tat-trab xott tista' tidher permezz ta' sintomi bħas-sogħla, u tirriżulta fi twaqqif tal-kura. Fl-istudju EAGER, is-sogħla deskritta bħala avveniment avvers relatat mal-medicina kienet osservata f'25% tal-pazjenti fuq it-trab tal-inalazzjoni kontra 4% tal-pazjenti fuq is-soluzzjoni għan-nebulizzatur. L-analiżi post hoc tas-sottogrupp tad-data tal-prova EAGER ikkonfermat id-differenzi fir-rati tal-incidenza tas-sogħla fil-gruppi tal-età kollha. L-iżgħar differenza kienet osservata fil-popolazzjoni adulta (45% inalazzjoni tat-trab kontra 34% soluzzjoni għan-nebulizzatur). Dan huwa konformi mal-fatt li s-sogħla hija deskritta bħala reazzjoni avversa 'komuni ħafna' fir-rigward ta' TOBI Podhaler, li jfisser li s-seħħ bi frekwenza ta' mill-anqas 10%.

Meta jittieħdu flimkien, dawn l-elementi jippermettu li jiġi stmat li mill-anqas 10% tal-popolazzjoni fil-mira ma tkunx tista' tuża TOBI Podhaler minħabba l-intolleranza. Għal dawn il-pazjenti, is-soluzzjoni għan-nebulizzatur hija alternattiva aktar sigura (f'termini ta' tollerabbiltà) u 10% huwa meqjus mis-CHMP bħala parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira.

B'mod ġenerali, fil-kuntest tal-istqarrija ta' superjorità klinika abbażi ta' sigurtà akbar skont l-Artikolu 8(3)(c) tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 li jinqara flimkien mal-Artikolu 3(3)(d)(2) tar-Regolament (KE) Nru 847/2000, is-CHMP ikkunsidra li parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira tesperjenza sigurtà akbar (f'termini ta' tollerabbiltà) b'Tobramycin VVB f'termini tal-incidenza tas-sogħla u t-twaqqif tal-kura, meta mqabbel ma' TOBI Podhaler.

Għaldaqstant, is-CHMP ikkonkluda li r-relevanza klinika tad-differenzi imsemmija hawn fuq bejn Tobramycin VVB u TOBI Podhaler turi s-superjorità klinika ta' Tobramycin VVB fuq TOBI Podhaler abbażi tas-sigurtà akbar f'parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira.

Waqt id-diskussjoni, is-CHMP innota wkoll id-differenzi f'termini ta' ħin tal-inalazzjoni bejn Tobramycin VVB u Tobi Podhaler. Madankollu, is-CHMP ikkonkluda li dawn id-differenzi mhumiex relevanti fil-kuntest tal-istqarrija tas-superjorità klinika abbażi ta' sigurtà akbar minħabba li l-pazjenti li jikkostitwixxu parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira huma intolleranti għal Tobi Podhaler u għaldaqstant ma jistgħux jużaw Tobi Podhaler.

³ Ir-rapport annwali 2008-2009 v. 03.2012 tar-Registru tal-Pazjenti tas-Socjetà Ewropea dwar il-Fibrozi Ċistika (ECFS).

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi:

- II-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment li nbeda mill-Istat Membru ta' Referenza, il-Litwanja, skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE fejn l-Istat Membru Kkonċernat, il-Polonja, ressaq oġġezzjonijiet għall-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq;
- II-Kumitat irrieżamina r-risponsi sottomessi mill-applikant sabiex jindirizza l-kwistjonijiet imqajma fir-rigward tal-istqarrija ta' superjorità klinika ta' Tobramycin VVB kontra TOBI Podhaler;
- II-Kumitat kien tal-fehma li d-data tappoġġja l-istqarrija ta' superjorità klinika ta' Tobramycin VVB kontra TOBI Podhaler abbażi ta' sigurtà akbar f'parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira, skont l-Artikolu 8(3)(c) tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 li jinqara flimkien mal-Artikolu 3(3)(d)(2) tar-Regolament (KE) Nru 847/2000;
- Għaldaqstant il-Kumitat ikkunsidra li, fil-kuntest tal-Artikolu 8(3) tar-Regolament (KE) Nru 141/2000, is-superjorità klinika ta' Tobramycin VVB fuq TOBI Podhaler f'parti sostanzjali tal-popolazzjoni fil-mira tista' tkun stabbilita.

Is-CHMP ħareġ opinjoni pożittiva b'kunsens li tirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif skont il-verżjonijiet finali mil'huqa waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinament kif imsemmi fl-Anness III għall-Opinjoni tas-CHMP