

II lisa

Teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Tobramycin VVB ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Sissejuhatus

UAB „VVB” esitas 2. mail 2014 müügiloa taotluse Tobramycin BBV 300 mg / 5 ml nebuliseeritava lahuse (edaspidi Tobramycin BBV) lühendatud taotlusena kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõikega 3, viidates Nebcini süstelahusele (PL 13621/0059) andmete ainuõiguse osas ja TOBI 300 mg / 5 ml nebuliseeritavale lahusele (edaspidi TOBI; PL 00101/0935) ravimi omaduste kokkuvõtte / kliinilise võrdlusravimi osas.

Taotlus esitati viiteliikmesriigile Leedule ning asjaomastele liikmesriikidele Bulgaariale, Eestile, Lätile, Poolale, Rumeeniale ja Ungarile.

Detsentraliseeritud menetlus LT/H/0112/001/DC algas 24. septembril 2014.

210. päeval tõstatati olulised ohutus- ja efektiivsusprobleemid, mis jäid lahendamata; seetõttu suunas Leedu 24. juulil 2015 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 1 kohaselt menetluse inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmale. Kooskõlastusrühma 60-päevane menetlus algas 3. augustil 2015.

Kooskõlastusrühma menetluse 60. päev oli 1. oktoobril 2015 ja et liikmesriigid ei jõudnud kokkuleppele, suunati menetlus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt inimravimite komiteele.

14. oktoobril 2015 esitas viiteliikmesriik Leedu küsimuse lahendamiseks inimravimite komiteele direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt asjaomase liikmesriigi Poola tõstatatud probleemide alusel. Poola leidis, et Tobramycin VVB kliiniline paremus võrreldes harvikravimiga TOBI Podhaler 28 mg inhalatsioonipulber (edaspidi TOBI Podhaler) ei ole tõendatud, mistõttu määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 lõike 3 kohane erandi alus ei ole täidetud ja viiteliikmesriigi kavandatavat müügiluba ei saa anda.

Kavandataval ravimil on sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning sama ravimvorm kui nebuliseeritaval lahusel TOBI 300 mg / 5 ml, mistõttu tohib teaduslike suuniste kohaselt (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. ja CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1) loobuda terapeutilist ekvivalentsust tõendavatest kliinilistest uuringutest. Viiteliikmesriik ja asjaomased liikmesriigid nõustasid, et Tobramycin VVB on võrreldav nebuliseeritava lahusega TOBI 300 mg / 5 ml ning seetõttu tohib TOBI olemasolevad efektiivsus- ja ohutusandmed ekstrapoleerida ravimile Tobramycin VVB.

Tobramütsiin on aminoglükosiidantibiootikum. Tobramycin VVB 300 mg / 5 ml nebuliseeritava lahuse kavandatav terapeutiline näidustus on sama kui ravimil TOBI Podhaler (EU/1/10/652, tobramütsiin, inhalatsioonipulber) ja identne nebuliseeritava lahuse TOBI 300 mg / 5 ml omaga: „*Pseudomonas aeruginosa põhjustatud kroonilise kopsuinfektsiooni supressiivseks raviks tsüstilise fibroosiga täiskasvanutel ja vähemalt 6-aastastel lastel.*”

Ravim TOBI Podhaler 28 mg inhalatsioonipulber on nimetatud harvikravimiks järgmisel näidustusel: *P. aeruginosa põhjustatud kopsuinfektsiooni ravi tsüstilise fibroosi korral* (harvikravimiks nimetamine EU/3/03/140).

Ravimi Tobramycin VVB müügiloa taotluse hindamise ajal ja nimetatud artikli kontekstis hinnati ravimite sarnasust ja järeldati, et Tobramycin VVB sarnaneb ravimiga TOBI Podhaler. Praegusel

kavandataval näidustusel võib anda ravimi Tobramycin VVB müügiloa seega ainult siis, kui on täidetud vähemalt üks määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 lõike 3 erandi alus.

Tobramycin VVB müügiloa taotleja on taotlenud erandit ravimi TOBI Podhaler 28 mg inhalatsioonipulbri turustamise ainuõigusest, väites, et nebuliseeritav lahus Tobramycin VVB 300 mg / 5 ml on kliiniliselt parem kui müügiloaga harvikravim (inhalatsioonipulber TOBI Podhaler 28 mg), sest on olulisele osale sihtpopulatsioonist ohutum.

Uuring EAGER

Taotleja väide kliinilise paremuse kohta, mis põhineb tobramütsiini nebuliseeritava lahuse (**TIS**) suuremal ohutusel (talutavusel) võrreldes tobramütsiini inhalatsioonipulbriga (**TIP**) olulisel osal sihtpopulatsioonist, toetub kliinilistele andmetele, mis pärinevad avatud uuringust EAGER¹ ja selle järelanalüüsides².

Uuringus hinnati TIP-i ohutust, efektiivsust ja mugavust võrreldes TIS-iga vähemalt 6-aastastel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli krooniline *P. aeruginosa* infektsioon. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ohutus, siiski oli uuring piisava võimsusega efektiivsuse hindamiseks (teisene tulemusnäitaja) ja seetõttu näitas mittehalevust ainult efektiivsuse seisukohast.

Uuringus EAGER katkestati TIP-ravi üldiselt sagedamini (26,9%) kui TIS-ravi (18,2%). Kõige sagedamad ravi katkestamise põhjused olid kõrvalnähud – TIP-uuringurühmas 40 juhtu (13,0%) ja TIS-uuringurühmas 17 juhtu (8,1%).

Seoses väidetava kliinilise paremusega suurema ohutuse alusel sihtpopulatsiooni olulises osas palus inimravimite komitee taotlejal menetluse ajal

- põhjendada ravimi Tobramycin VVB ja harvikravimi TOBI Podhaleri kõrvalnähtude (nt köha, ravi katkestamine jne) tekkesageduse erinevuse tähtsust oma ja/või avaldatud andmete alusel;
- eelnimetatu valguses selgitada, miks taotleja peab ravimit Tobramycin VVB sihtpopulatsiooni olulise osa jaoks kliiniliselt paremaks kui harvikravimit TOBI Podhaler.

Kõrvalnähtude tekkesageduse erinevus

Kõrvalnähtudest teatanud patsiente oli uuringu TIP-rühmas rohkem kui TIS-rühmas (90,3% vs. 84,2%, $p < 0,05$). Köha (v.a produktiivne köha) oli kõige sagedamini teatatud kõrvalnäht kogu uuringuperioodi jooksul (TIP: 48,4%; TIS: 31,1%), kuigi uuringu alguses esines see mõlemas rühmas samal proportsioonil patsientidel (42%). Raske köha sagedus oli samuti suurem TIP-rühmas (2,6% vs. 1,9%). Lisaks oli patsiente, kes katkestas köha tõttu ravi, TIP-rühmas 3,9% (12/308) ja TIS-rühmas 1% (2/209). Uuringu tegijad oletasid, et patsiente, kelle köha olid seotud uuringuravimiga, oli TIP-rühmas 25,3% ja TIS-rühmas 4,3%.

Teised raviga seotud kõrvalnähud, millest teatati sagedamini TIP-i rühmas, olid düsfoonia (13,6% vs. 3,8%) ja düsgeusia (3,9% vs. 0,5%). Kuulmisuuringute tulemustest patsientide allpopulatsioonis (TIP: 78 (25,3%); TIS: 45 (21,5%)) selgus, et patsiente, kellel oli mis tahes kuulmisuuringus vähenenud kuulmine uuringueelsest tasemest mis tahes visiidil, oli TIP-rühmas rohkem (25,6%; 20/78) kui TIS-rühmas (15,6%; 7/45).

Uuringu EAGER andmete alarühmade järelanalüüsides võrreldi TIP-i ja TIS-i ohutusprofiile lastel, noorukitel ja täiskasvanutel. TIP-ravi katkestamise üldsagedus oli TIP-i korral 3,6% lastel (vanuses ≥ 6 kuni < 13 aastat), 18,2% noorukitel (vanuses ≥ 13 kuni < 20 aastat) ja 32,7% täiskasvanutel

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.

(vanuses ≥ 20 aastat) ning TIS-ravi katkestamise sagedus oli 16,7% lastel ja noorukitel ning 18,9% täiskasvanutel. Kõrvalnähtude tõttu katkestas uuringuravimi kasutamise noorukeid ja täiskasvanuid TIS-rühmas rohkem kui TIP-rühmas (ravi katkestas TIS-rühmas 9,1% ja TIP-rühmas 17,3%). Kuigi TIP-uuringurühmas katkestas ravi vähem lapsi, oli uuringus EAGER laste koguarv väike ja seetõttu ei saa selle allpopulatsiooni kohta teha lõplikke järeldusi.

Kõrvalnähtude profiili järelanalüüs eri vanuserühmades kinnitas uuringu EAGER esialgseid tulemusi, st mis tahes kõrvalnäht ja köha, düsfoonia ning düsgeusia esinesid TIP-uuringurühmas kõigis vanuserühmades sagedamini.

Ravimiga TOBI Podhaler täheldatud köha suurema esinemissageduse põhjuseks võib olla pulbri suurem sadestumine kurgus võrreldes nebuliseeritavate toodetega. Köha tähtsust pulbrilise ravimvormi kõrvalnähtuna tunnistati juba ravimi TOBI Podhaler hindamise ajal ja soovitatakse kaaluda alternatiivset ravi nebuliseeritava lahusega ravimit TOBI Podhaler kasutavatel patsientidel, kellel esineb püsiv ravist indutseeritud köha.

Seega on tõestatud, et on olemas oluline osa sihtpopulatsioonist, kes ei saa talumatuse tekkimise tõttu kasutada pulbriinhalaatorit. Nende patsientide jaoks on alternatiiv tobramütsiini nebuliseeritav lahus.

Ohutuse erinevused (talutavuse mõttes), mida täheldati uuringus EAGER nebuliseeritava lahuse ja inhalatsioonipulbri vahel ning mille tõttu oli parem nebuliseeritav lahus köha esinemise ja ravi katkestamise osas, olid asjakohased ja toetasid ravimi Tobramycin VVB suurema ohutuse väidet (talutavuse mõttes) määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 lõike 3 punkti c kohaselt patsientidel, kellel tekib ravimi TOBI Podhaler suhtes talumatus. Seda tõendavad eriti järgmiste ilmingute erinevused: ravi katkestamine kõrvalnähtude tõttu (inhalatsioonipulbri korral 13% ja nebuliseeritava lahuse korral 8%) ja tekkiva köha kui ravimiga seotud kõrvalnähtu tõttu (inhalatsioonipulbri korral 25% ja nebuliseeritava lahuse korral 4%) ning düsfoonia esinemissagedus (inhalatsioonipulbri korral 13% ja nebuliseeritava lahuse korral 4%). Need tähelepanekud kordusid eri vanuserühmade järelanalüüsides.

Suurem ohutus sihtpopulatsiooni olulises osas

Olles tõestanud, et on olemas sihtpopulatsiooni osa, kes ei saa talumatuse tekkimise tõttu kasutada pulberinhalaatorit ja et nende patsientide jaoks on tobramütsiini nebuliseeritav lahus ohutum alternatiiv, pidi inimravimite komitee kliinilise paremuse järeldamiseks hindama, kas need patsiendid moodustavad sihtpopulatsiooni suure osa.

Arvestades uuringust EAGER ja selle järelanalüüsides pärit andmeid, on erinevus kõigis ravi katkestamistes ligi 9% ja erinevus ravi katkestamistes kõrvalnähtude tõttu ligikaudu 5% tobramütsiini nebuliseeritava lahuse kasuks. Erinevus on veelgi enam väljendunud tsüstilise fibroosiga täiskasvanute populatsioonis (14% erinevus kõigis ravi katkestamistes ja 8% ravi katkestamistes kõrvalnähtude tõttu). Tsüstilise fibroosiga patsientide Euroopa registri järgi on 20 Euroopa riigi esitatud andmete kohaselt 48,0% tsüstilise fibroosiga patsientidest üle 18-aastased³.

Kuivpulbri inhalatsiooni paikne respiratoorne talumatus võib väljenduda sümptomitena, näiteks köhana, ja põhjustada ravi katkestamist. Uuringus EAGER oli patsiente, kellel esines köha kui ravimiga seotud kõrvalnäht, inhalatsioonipulbri uuringurühmas 25% ja nebuliseeritava lahuse uuringurühmas 4%. Uuringu EAGER andmete alarühmade järelanalüüs kinnitas köha esinemissageduse erinevust kõigis vanuserühmades. Kõige väiksemat erinevust täheldati täiskasvanute populatsioonis (inhalatsioonipulbri uuringurühmas 45% ja nebuliseeritava lahuse uuringurühmas 34%). See on kooskõlas asjaoluga, et köha sagedus ravimi TOBI Podhaler kõrvalnähtuna on „väga sage“, mis tähendab, et selle esinemissagedus on vähemalt 10%.

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

Kokkuvõttes saab nende asjaolude alusel hinnata, et sihtpopulatsioonist vähemalt 10% ei pruugi olla võimeline kasutama ravimit TOBI Podhaler talumatuse tõttu. Nende patsientide jaoks on nebuliseeritav lahus ohutum alternatiiv (talutavuse seisukohast) ja inimravimite komitee peab 10% oluliseks osaks sihtpopulatsioonist.

Üldiselt leidis inimravimite komitee kliinilise paremuse väite kontekstis, mis põhines suuremal ohutusel määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 lõike 3 punkti c ja määruse (EÜ) nr 847/2000 artikli 3 lõike 3 punkti d alapunkti 2 kohaselt, et olulisel osal sihtpopulatsioonist esineb suurem ohutus (talutavuse seisukohast) ravimiga Tobramycin VVB kõha esinemise ning ravi katkestamise osas kui ravimiga TOBI Podhaler.

Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et ravimite Tobramycin BBV ja TOBI Podhaler eelmainitud erinevuste kliiniline asjakohasus tõendab ravimi Tobramycin BBV kliinilist paremust võrreldes ravimiga TOBI Podhaler, mille aluseks on suurem ohutus sihtpopulatsiooni olulises osas.

Arutelu ajal märkis inimravimite komitee ka, et ravimite Tobramycin VVB ja TOBI Podhaler inhalatsiooniajad erinevad. Inimravimite komitee järeldas siiski, et need erinevused ei ole asjakohased kliinilise paremuse väite kontekstis suurema ohutuse alusel, sest patsiendid, kes moodustavad olulise osa sihtpopulatsioonist, ei talu ravimit TOBI Podhaler ega saa seetõttu seda kasutada.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas teadet esildise kohta, mille tegi viiteliikmesriik Leedu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt ja mille korral esitas asjaomane liikmesriik Poola vastuväited müügiloo andmisele;
- komitee vaatas läbi müügiloo taotleja vastused, et käsitleda küsimusi, mis tõstatati seoses väitega, et Tobramycin VVB on kliiniliselt parem kui ravim TOBI Podhaler;
- komitee oli arvamusel, et andmed toetavad väidet Tobramycin VVB kliinilise paremuse kohta võrreldes ravimiga TOBI Podhaler suurema ohutuse alusel sihtpopulatsiooni olulises osas määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 lõike 3 punkti 2 ja määruse (EÜ) nr 847/2000 artikli 3 lõike 3 punkti d alapunkti 2 kohaselt,
- järeldas inimravimite komitee seetõttu, et määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 lõike 3 kontekstis saab tõestada Tobramycin VVB kliinilise paremuse võrreldes ravimiga TOBI Podhaler sihtpopulatsiooni olulises osas.

Inimravimite komitee andis positiivse arvamuse konsensuse alusel, soovitades anda müügiloo, mille jaoks lepidi kooskõlastusrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, nagu on märgitud inimravimite komitee arvamuse III lisas.