

Dodatak II.

Znanstveni zaključci i razlozi za pozitivno mišljenje

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Tobramycin VVB i povezanih imena (vidi Prilog I.)

Uvod

Tvrtka UAB „VVB” podnijela je 2. svibnja 2014. zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Tobramycin VVB 300 mg/5 ml, otopine za nebulizator (u nastavku „Tobramycin VVB”) kao skraćeni zahtjev u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ, a u kojem se upućuje na otopinu za ubrizgavanje Nebcin (PL 13621/0059) radi zaštite podataka o lijeku te na otopinu za nebulizator TOBI 300 mg/5 ml (dalje u tekstu: „TOBI”; PL 00101/0935) u svrhu usporedbe sažetka opisa svojstava lijeka / kliničkih elemenata.

Zahtjev je dostavljen referentnoj državi članici (RDČ): Litvi te predmetnim državama članicama (PDČ): Bugarskoj, Estoniji, Mađarskoj, Latviji, Poljskoj i Rumunjskoj.

Decentralizirani postupak LT/H/0112/001/DC započeo je 24. rujna 2014.

Dana 210. izražena su velika pitanja u odnosu na sigurnost i učinkovitost, koja su ostala neriješena, stoga je 24. srpnja 2015. Litva postupak uputila CMDh-u, a u skladu s člankom 29. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ. CMDh-ov 60-dnevni postupak započeo je 3. kolovoza 2015.

Šezdeseti dan postupka CMDh-a bio je 1. listopada 2015., a s obzirom na to da države članice nisu postigle dogovor, postupak je upućen CHMP-u, a u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.

Obavijest o upućivanju na arbitražu u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ uputila je referentna država članica Litva 14. listopada 2015. na temelju zabrinutosti koje je izrazila predmetna država članica Poljska. Poljska je smatrala da nije dokazana klinička nadmoć lijeka Tobramycin VVB u odnosu na odobreni lijek za rijetke bolesti TOBI Podhaler 28 mg, prašak za udisanje (dalje u tekstu: „TOBI Podhaler”), stoga nije ispunjeno odstupanje u skladu s člankom 8. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000 i nije bilo moguće dati odobrenje za stavljanje u promet kako je predložio RDČ.

Predloženi lijek sadržava isti kvalitativni i kvantitativni sastav te isti farmaceutski oblik kao i otopina za nebulizator TOBI 300mg/5 ml, stoga klinička ispitivanja radi dokazivanja terapijske ekvivalencije mogu biti povučena u skladu sa znanstvenim smjernicama (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. i CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). RDČ i PDČ-ovi dogovorili su se da je lijek Tobramycin VVB usporediv s lijekom TOBI 300 mg/5 ml, otopinom za nebulizator te da je stoga dostupnu učinkovitost i podatke o sigurnosti lijeka TOBI moguće ekstrapolirati na lijek Tobramycin VVB.

Tobramycin je antibiotik aminoglikozoid. Predložena terapijska indikacija lijeka Tobramycin VVB 300 mg/5 ml, otopine za nebulizator ista je kao indikacija lijeka TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramycin, prašak za udisanje) te istovjetna indikaciji lijeka TOBI 300 mg/5ml otopini za nebulizator: „*supresivna terapija kronične upale pluća prouzročene bakterijom Pseudomonas aeruginosa u odraslih i djece u dobi od šest i više godina koji boluju od cistične fibroze.*”

Lijek TOBI Podhaler 28 mg, prašak za udisanje obuhvaćen je odobrenjem lijeka za rijetke bolesti u liječenju upale pluća *P. aeruginosa* u slučaju cistične fibroze (odobrenje lijeka za rijetke bolesti EU/3/03/140).

Tijekom procjene zahtjeva za stavljanje u promet lijeka Tobramycin VVB te u kontekstu spomenutog članka, provedena je procjena sličnosti u kojoj je zaključeno da je lijek Tobramycin sličan lijeku Tobi Podhaler. Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Tobramycin VVB moguće je stoga dati uz trenutnačno predloženu indikaciju pod uvjetom da se ispuni najmanje jedan razlog za odstupanje naveden u članku 8. stavku 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000.

Podnositelj zahtjeva za lijek Tobramycin VVB podnio je zahtjev za odstupanjem od tržišne ekskluzivnosti lijeka TOBI Podhaler 28 mg, praška za udisanje tvrdeći da je Tobramycin VVB 300 mg/5 ml otopina za nebulizator klinički nadmoćan u odnosu na odobreni lijek za rijetke bolesti (TOBI Podhaler prašak za udisanje od 28 mg) u smislu pružanja veće sigurnosti velikom udjelu ciljne populacije.

Ispitivanje EAGER

Tvrdnja podnositelja zahtjeva u odnosu na kliničku nadmoć na temelju veće sigurnosti (podnošljivosti) otopine za nebulizator tobramycin (TIS) u odnosu na prašak za udisanje tobramycin (TIP) u velikom udjelu ciljne populacije oslanja se na kliničke podatke prikupljene u otvorenom ispitivanju EAGER¹ te u analizama *post hoc*².

U navedenom ispitivanju ocijenjene su sigurnost, učinkovitost i praktičnost TIP-a u odnosu na TIS u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od šest godina naviše s kroničnom upalom prouzročenom bakterijom *P. aeruginosa*. Sigurnost je bila primarna krajnja točka navedenog ispitivanja, no bez obzira na to temeljila se na učinkovitosti (sekundarna krajnja točka) te je stoga dokazana neinferiornost jedino u smislu učinkovitosti.

U ispitivanju EAGER ukupna stopa prekida primjene lijeka bila je veća u slučaju TIP-a (26,9 %) nego TIS-a (18,2 %). Najčešći razlozi za prekid primjene bile su nepovoljni događaji (ND-ovi): 40 (13,0 %) kad je riječ o TIP-u u usporedbi sa 17 (8,1 %) kad je riječ o bolesnicima liječenima TIS-om.

U pogledu tvrdnje o kliničkoj nadmoći na temelju veće sigurnosti u velikom udjelu ciljne populacije CHMP je tijekom postupka od podnositelja zahtjeva zatražio sljedeće:

- potkrjepljivanje važnosti razlike u pojavi nepovoljnih događaja (npr. kašlja, prekida primjene lijeka itd.) između lijekova Tobramycin VVB i odobrenog lijeka TOBI Podhaler na temelju vlastitih i/ili objavljenih podataka.
- U svjetlu prethodno navedenoga, a kako bi se obrazložilo zašto podnositelj zahtjeva lijek Tobramycin VVB smatra klinički nadmoćnim u velikom udjelu ciljne populacije u odnosu na odobreni lijek za rijetke bolesti TOBI Podhaler.

Razlika u odnosu na pojavu neželjenih događaja

Veći postotak bolesnika liječenih TIP-om naveo je nepovoljne događaje u usporedbi s bolesnicima liječenima TIS-om (90,3 % u odnosu na 84,2 %, $p < 0,05$). Kašalj (ne uključujući produktivni kašalj) bio je najčešće naveden nepovoljni događaj tijekom cijelog trajanja ispitivanja (TIP: 48,4 %; TIS: 31,1 %) unatoč prisutnosti kao osnovni simptom u istom udjelu bolesnika (42 %) u objema skupinama. Učestalost pojave teškoga kašlja također je bila veća u skupini koja je uzimala TIP (2,6 % u odnosu na 1,9 %). Nadalje, 3,9 % (12/308) bolesnika liječenih TIP-om prekinulo je primjenu lijeka zbog kašlja u odnosu na 1 % (2/209) bolesnika liječenih TIS-om. Istražitelj je posumnjao da je kašalj povezan s ispitivanim lijekom u 25,3 % bolesnika u skupini koja je primala TIP, odnosno te 4,3 % u skupini koja je primala TIS.

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.

Ostali nepovoljni događaji povezani s liječenjem koji su češće spominjani u skupini koja je primala TIP jesu disfonija (13,6 % u odnosu na 3,8 %) te disgeuzija (3,9 % u odnosu na 0,5 %). Rezultati audiološkog ispitivanja izvedenog u podpopulaciji bolesnika (TIP: 78 [25,3 %]; TIS: 45 [21,5%]) otkrili su da je veći udio bolesnika liječenih TIP-om (25,6 %; 20/78) u odnosu na bolesnike liječene TIS-om (15,6 %; 7/45) doživio smanjenje u odnosu na početno stanje u bilo kojoj učestalosti audiološkog ispitivanja u bilo kojem posjetu.

Analizama *post hoc* podataka za skupinu u ispitivanju EAGER uspoređeni su sigurnosni profili lijekova TIP i TIS u djece, adolescenata i odraslih. Cjelokupne stope prekida primjene lijeka TIP iznosile su 3,6 % u djece (≥ 6 do < 13 godina), 18,2 % u adolescenata (≥ 13 do < 20 godina) te 32,7 % u odraslih (≥ 20 godina), dok su stope prekida primjene lijeka TIS iznosile 16,7 % u djece i adolescenata te 18,9 % u odraslih. Manji broj adolescenata i odraslih koji su uzimali TIS prekinuo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog nepovoljnih događaja, u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali TIP (9,1 % bolesnika koji su uzimali TIS prekinulo je primjenu u odnosu na 17,3 % bolesnika koji su uzimali TIP). Iako je manji broj djece koja su primala TIP prekinuo liječenje, ukupan broj djece u ispitivanju EAGER bio je mali, stoga nije moguće izvesti konačan zaključak o navedenoj podpopulaciji.

Analizom *post hoc* profila nepovoljnih događaja u različitim dobnim skupinama potvrđeni su rezultati koji su izvorno primijećeni u ispitivanju EAGER, tj. bilo koji nepovoljni događaj, i kašalj, disfonija i disgeuzija bili su češći među bolesnicima koji su primali TIP u svim dobnim skupinama.

Veća stopa pojave kašlja koja je zabilježena u skupini koja je primala TOBI Podhaler mogla bi biti posljedica većeg taloženja praška u grlu u odnosu na proizvode za nebulizator. Važnost kašlja kao neželjenog događaja za formulaciju u obliku praška već je primljena na znanje tijekom procjene lijeka TOBI Podhaler te se preporučuje da se u obzir uzme alternativno liječenje otopinom za nebulizator za bolesnike koji uzimaju lijek TOBI Podhaler, a koji imaju stalan kašalj prouzročen terapijom.

Stoga se utvrđuje da postoji udio ciljne populacije koji ne može upotrebljavati nebulizator s praškom zbog razvoja netolerancije. Tim bolesnicima alternativa je otopina tobramicina za nebulizator.

Razlike u pogledu sigurnosti (u odnosu na podnošljivost) primijećene u ispitivanju EAGER između otopine za nebulizator i praška za udisanje, koje prednost daju otopini za nebulizator u odnosu na pojavu kašlja i prekid primjene lijeka, važne su i potkrepljuju tvrdnju o većoj sigurnosti (u smislu podnošljivosti), a u skladu s člankom 8. stavkom 3. točkom (c) Uredbe (EZ) br. 141/2000, lijeka Tobramycin VVB u bolesnika koji razvijaju netoleranciju na lijek TOBI Podhaler. To se osobito prikazuje razlikama u stopama prekida primjene zbog nepovoljnih događaja (13 % za prašak za udisanje u odnosu na 8 % za otopinu za nebulizator), razvoja kašlja kao nepovoljnog događaja povezanog s lijekom (25 % za prašak za udisanje u odnosu na 4 % za otopinu za nebulizator) te stopama disfonije (13 % za prašak u odnosu na 4 % za otopinu za nebulizator). Ta su razmatranja ponovljena u analizama *post hoc* različitih dobnih skupina.

Veća sigurnost u znatnom udjelu ciljne populacije

Utvrdivši da postoji udio ciljne populacije koji ne može upotrebljavati inhalator za prah zbog razvoja netolerancije te da je za te bolesnike otopina tobramicina za nebulizator sigurnija alternativa, a kako bi se donio zaključak o kliničkoj nadmoći, CHMP je morao procijeniti odgovaraju li navedeni bolesnici znatnom udjelu ciljne populacije.

Uzimajući u obzir podatke iz ispitivanja EAGER te provedenih analiza *post hoc*, razlika u cjelokupnim prekidima primjene iznosi oko 9 %, a razlika u prekidu primjene zbog nepovoljnih događaja iznosi ~5 % u korist otopine za nebulizator Tobramycin. Razlika je još izraženija u populaciji odraslih pacijenata koji boluju od cistične fibroze (razlika od 14 % u općenitim prekidima primjene lijeka te 8 % u prekidima primjene zbog nepovoljnih događaja). Prema registru pacijenata Europske udruge oboljelih od cistične

fibroze, a na temelju podataka iz 20 europskih zemalja, 48 % bolesnika s cističnom fibrozom starije je od 18 godina³.

Lokalna netolerancija udisanja suhog praška povezana s respiratornim razlozima može se manifestirati pojavom simptoma kao što je kašalj te dovesti do prekida liječenja. U ispitivanju EAGER kašalj kao nepovoljan događaj povezan s lijekom primijećen je u 25 % bolesnika kad je riječ o uzimanju praška za udisanje u odnosu na 4 % bolesnika koji su uzimali otopinu za nebulizator. Analizom *post hoc* podataka podskupine iz ispitivanja EAGER potvrđene su razlike u stopama pojave kašlja u svim dobnim skupinama. Najmanja razlika primijećena je u populaciji odraslih (45 % prašak za udisanje u odnosu na 34 % otopina za nebulizator). To je u skladu s činjenicom da je kašalj opisan kao „vrlo česta“ nepovoljna reakcija u vezi s lijekom TOBI Podhaler, što znači da se javlja u najmanje 10 % slučajeva.

Uzimajući navedene elemente zajedno, možemo procijeniti da najmanje 10 % ciljne populacije možda neće biti u mogućnosti uzimati lijek TOBI Podhaler zbog netolerancije. Kad je riječ o tim bolesnicima, otopina za nebulizator sigurnija je alternativa (u smislu podnošljivosti), a CHMP smatra da je 10 % znatan udio ciljne populacije.

Sveukupno gledano, a u kontekstu tvrdnje o kliničkoj nadmoći na temelju veće sigurnosti u skladu s člankom 8. stavkom 3. točkom (c) Uredbe (EZ) br. 141/2000 koja se uzima u obzir zajedno s člankom 3. stavkom 3. točkom (d) podtočkom (2) Uredbe (EZ) br. 847/2000, CHMP je smatrao da znatan udio ciljne populacije doživljava veću sigurnost (u smislu podnošljivosti) s lijekom Tobramycin VVB u smislu pojave kašlja i prekida liječenja u usporedbi s lijekom TOBI Podhaler.

Stoga je CHMP zaključio da klinička važnost spomenutih razlika između lijekova Tobramycin VVB i TOBI Podhaler dokazuje kliničku nadmoć lijeka Tobramycin VVB u odnosu na TOBI Podhaler na temelju veće sigurnosti u znatnom udjelu ciljne populacije.

Tijekom rasprave CHMP je također primijetio razliku u smislu vremena udisanja između lijekova Tobramycin VVB i TOBI Podhaler. Međutim, CHMP je zaključio da navedene razlike nisu važne u kontekstu tvrdnje o kliničkoj nadmoći na temelju veće sigurnosti jer bolesnici koji čine znatan udio ciljne populacije ne podnose lijek Tobi Podhaler, stoga ga ne mogu upotrebljavati.

Razlozi za pozitivno mišljenje

Budući da:

- Odbor je razmotrio obavijest o upućivanju koje je inicirala referentna država članica Litva u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ u kojem je predmetna država članica Poljska izrazila prigovore na davanje odobrenja za stavljanje u promet;
- Odbor je pregledao odgovore koje je dostavio podnositelj zahtjeva kako bi riješio pitanja spomenuta u odnosu na tvrdnju o kliničkoj nadmoći lijeka Tobramycin VVB u odnosu na TOBI Podhaler;
- Odbor je smatrao da podaci potkrepljuju tvrdnju o kliničkoj nadmoći lijeka Tobramycin VVB u odnosu na lijek TOBI Podhaler na temelju veće sigurnosti u znatnom udjelu ciljne populacije, a u skladu s člankom 8. stavkom 3. točkom (c) Uredbe (EZ) br. 141/2000 koji se uzima u obzir zajedno s člankom 3. stavkom 3. točkom (d) podtočkom (2) Uredbe (EZ) br. 847/2000;
- Odbor je stoga smatrao da je, u kontekstu članka 8. stavka 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000, moguće ustanoviti kliničku nadmoć lijeka Tobramycin VVB u odnosu na lijek TOBI Podhaler u znatnom udjelu ciljne populacije.

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

CHMP je izdao pozitivno mišljenje na temelju konsenzusa te preporučio davanje odobrenja za stavljanje u promet, uz sažetak svojstava proizvoda, označivanje i upute o lijeku koji ostaju kao kod zadnje verzije utvrđene tijekom postupka Skupine za koordinaciju, kao što je spomenuto u Prilogu III. mišljenja CHMP-a.