

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīva atzinuma pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Tobramycin VVB un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējie secinājumi (skatīt I pielikumu)

Ievads

UAB „VVB” 2014. gada 2. maijā saīsinātā pieteikuma procedūras kārtībā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu iesniedza *Tobramycin VVB* 300 mg/5 ml izsmidzināmā šķīduma reģistrācijas apliecības pieteikumu, par atsaucē zālēm norādot *Nebcin* šķīdumu injekcijām (PL 13621/0059) datu ekskluzivitātes nolūkā un *TOBI* 300 mg/5 ml šķīdumu smidzināšanai (turpmāk — „TOBI”; PL 00101/0935) ZA/klīniskā salīdzinājuma nolūkā.

Pieteikums tika iesniegts, par atsaucē dalībvalsti (RMS) norādot: Lietuvu un iesaistītās dalībvalstis (CMS): Bulgāriju, Igauniju, Ungāriju, Latviju, Poliju un Rumāniju.

Decentralizētā procedūra LT/H/0112/001/DC sākās 2014. gada 24. septembrī.

210. dienā tika izvirzīti svarīgākie jautājumi par drošību un efektivitāti, kas uz doto brīdi nebija atrisināti; līdz ar to saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 1. punktu 2015. gada 24. jūlijā Lietuva iesniedza procedūras pārskatīšanu *CMDh*. 2015. gada 3. augustā *CMDh* uzsāka 60 dienu procedūru.

CMDh procedūras 60. diena bija 2015. gada 1. oktobris un, tā kā dalībvalstis nespēja panākt vienošanos, procedūra saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu tika nodota *CHMP*.

Paziņojumu par lietas nodošanu šķīrējtiesā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu atsaucē dalībvalsts Lietuva 2015. gada 14. oktobrī iesniedza *CHMP*, pamatojot to ar iesaistītās dalībvalsts Polijas izraisītajām bažām. Polija uzskatīja, ka *Tobramycin VVB* klīniskais pārākums salīdzinājumā ar *TOBI Podhaler* 28 mg inhalācijas pulveri reti sastopamo slimību ārstēšanai (turpmāk — „TOBI Podhaler”) netika pierādīts, tādēļ tirgus izņēmuma statusa piešķiršanas kritērijs atbilstoši Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. panta 3. punktam netika izpildīts, kā rezultātā atsaucē dalībvalsts ierosināto reģistrācijas apliecību nevarēja izsniegt.

Ierosinātajām zālēm ir tāds pats kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs un tāda pati zāļu forma kā *TOBI* 300mg/5 ml šķīdumam smidzināšanai, tāpēc klīniskos pētījumus ar nolūku pierādīt terapeitisko ekvivalenci saskaņā ar zinātniskajās pamatnostādņēs (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 lab. un CPMP/EWP/4151/00 1. red.) paredzētajām prasībām var atteikt. RMS un CMS vienojās, ka *Tobramycin VVB* ir salīdzināmas ar *TOBI* 300 mg/5 ml šķīdumu smidzināšanai un tāpēc pieejamos datus par *TOBI* efektivitāti un drošību var ekstrapolēt uz *Tobramycin VVB*.

Tobramicīns ir aminoglikozīdu grupas antibiotika. Terapeitiskā indikācija, kas ierosināta attiecībā uz *Tobramycin VVB* 300 mg/5 ml šķīdumu smidzināšanai ir tāda pati kā *TOBI Podhaler* (EU/1/10/652, tobramicīns, inhalācijas pulveris) un identiska *TOBI* 300 mg/5ml šķīdumam smidzināšanai: „*supresīvai hronisku plaušu infekciju, ko izraisa par Pseudomonas aeruginosa dēvēta baktērija, terapijai pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kas slimo ar cistisko fibrozi*”.

Zālēm *TOBI Podhaler* 28 mg (inhalācijas pulveris) piešķirts reto slimību zāļu apzīmējums *P. aeruginosa* izraisītas plaušu infekcijas ārstēšanai ar cistisko fibrozi (zāļu apzīmējums reti sastopamu slimību ārstēšanai EU/3/03/140).

Novērtējot reģistrācijas apliecības pieteikumu zālēm *Tobramycin VVB* un saistībā ar iepriekš minēto pantu, veica līdzības novērtējumu, kurā tika secināts, ka *Tobramycin VVB* bija līdzīgas *Tobi Podhaler*. Tādēļ *Tobramycin VVB* reģistrācijas apliecību var izsniegt tikai ar pašlaik ierosināto indikāciju, ja tiek izpildīts vismaz viens Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. panta 3. punktā norādītais tirgus izņēmuma kritērijs.

Tobramycin VVB pieteicējs iesniedza pieteikumu par tirgus izņēmuma statusa piešķiršanu *TOBI Podhaler* 28 mg (inhalācijas pulverim), apgalvojot, ka *Tobramycin VVB* 300 mg/5 ml šķīdums smidzināšanai ir klīniski pārāks par zālēm reto slimību ārstēšanai (*TOBI Podhaler* 28 mg inhalācijas pulveris), jo tas nodrošina lielāku zāļu lietošanas drošību būtiskai mērķa populācijas daļai.

EAGER pētījums

Pieteikuma iesniedzējs tobramicīna šķīduma smidzināšanai (**TIS**) klīnisko pārākumu, kura pamatā ir lielāka zāļu lietošanas drošība (panesamība) pār tobramicīna inhalācijas pulveri (**TIP**) būtiskai iedzīvotāju mērķa grupai pamato ar atklātajā pētījumā *EAGER* iegūtajiem klīniskajiem datiem¹ un *post-hoc* analizēm².

Šajā pētījumā veica *TIP* drošības, efektivitātes un ērtuma novērtējumu salīdzinājumā ar *TIS* CF pacientiem no 6 gadu vecuma ar hronisku *P. aeruginosa* izraisītu infekciju. Primārais vērtēšanas kritērijs šajā pētījumā bija lietošanas drošība, taču novērtēja efektivitāti (sekundārais vērtēšanas kritērijs) un tādējādi pārākumu nepierādīja tikai efektivitātei.

EAGER pētījuma kopējais lietošanas pārtraukšanas rādītājs bija augstāks *TIP* (26,9%) salīdzinājumā ar *TIS* (18,2%). Visbiežāk novērotie iemesli lietošanas pārtraukšanai bija nevēlamās blakusparādības (NB) — 40 (13,0%) ar *TIP* ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar *TIS* ārstētiem pacientiem, kuriem tās bija 17 (8,1%).

Attiecībā uz apgalvojumu par klīnisko pārākumu, pamatojot to ar lielāku lietošanas drošību būtiskai mērķa populācijas daļai, *CHMP* procedūras laikā lūdza pieteikuma iesniedzējam:

- pamatot nevēlamo blakusparādību atšķirību būtiskumu (piemēram, klepus, ārstēšanas pārtraukšana utt.) starp *Tobramycin VVB* un *TOBI Podhaler* reti sastopamu slimību ārstēšanai, pamatojot to ar savu un/vai publicētajiem datiem.
- Ņemot vērā iepriekš minēto, pamatot, kāpēc pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka būtiskai mērķa populācijas daļai *Tobramycin VVB* ir klīniski pārākas par *TOBI Podhaler* zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai.

Nevēlamo blakusparādību biežuma atšķirības

Lielāks ar *TIP* ārstēto pacientu procentuālais skaits nekā ar *TIS* ārstēto pacientu gadījumā attiecībā uz ziņošanu par NB (90,3% salīdzinājumā ar 84,2%, $p < 0,05$). visbiežāk ziņotā NB visā pētījumu periodā bija klepus (neieskaitot produktīvo klepu) (*TIP*: 48,4%; *TIS*: 31,1%), neskatoties uz to, ka novēroja tādā pašā pacientu daļā (42%) abās grupās no sākumstāvokļa simptomiem. Stipra klepus epizožu biežums bija augstāks *TIP* grupā (2,6% salīdzinājumā ar 1,9%). Turklāt 3,9% (12/308) ar *TIP* ārstēto pacientu pārtrauca lietošanu klepus dēļ salīdzinājumā ar 1% (2/209) ar *TIS* ārstēto pacientu. Pētniekiem radās aizdomas par klepus epizodēm saistībā ar pētāmajām zālēm 25,3% un 4,3% attiecīgi ar *TIP* un *TIS* ārstēto pacientu grupā.

¹ Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G, He E, Geller DE (2011). tobramicīna inhalācijas pulvera lietošanas drošums, efektivitāte un ērtums cistiskās fibrozes pacientiem: *EAGER* pētījums. *J Cyst Fibros*. 10(1):54-61.

² Geller DE, Nasr SZ, Piggott S, He E, Angyalosi G, Higgins M (2014). Tobramicīna inhalācijas pulveris cistiskās fibrozes pacientiem: reakcija pēc pacientu vecuma grupām *Respir Care*. 59(3):388-98.

Cita visbiežāk ziņotā ar *TIP* ārstēšanu saistītā NB bija disfonija (13,6% salīdzinājumā ar 3,8%) un disgeizija (3,9% salīdzinājumā ar 0,5%). Audioloģiskās pārbaudes rezultāti pacientu apakšgrupā (*TIP*: 78 [25,3%]; *TIS*: 45 [21,5%]) atklāja, ka lielākajā daļā ar *TIP* ārstētu pacientu (25,6%; 20/78) salīdzinājumā ar *TIS* ārstētiem pacientiem (15,6%; 7/45) novēroja simptomu samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli jebkurā audioloģiskās pārbaudes frekvencē ikvienas vizītes laikā.

EAGER datu *post-hoc* apakšgrupas analīzes salīdzināja ar *TIP* un *TIS* drošības profiliem bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem. Kopējie lietošanas pārtraukšanas rādītāji ar *TIP* ārstētiem pediatrijas pacientiem bija 3,6% (≥ 6 līdz <13 gadiem), 18,2% — pusaudžiem (≥ 13 līdz <20 gadiem) un 32,7% — pieaugušajiem pacientiem (≥ 20 gadi), bet pārtraukšanas rādītāji ar *TIS* ārstētiem pediatrijas pacientiem un pusaudžiem bija attiecīgi 16,7% un 18,9% — pieaugušajiem pacientiem. Ar *TIS* ārstēto pusaudžu un pieaugušo pacientu vidū pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanu saistībā ar NB novēroja mazāk, salīdzinot ar *TIP* ārstētos pacientos (ar *TIS* ārstēšanu saistīta pārtraukšana 9,1% salīdzinājumā ar *TIP* — 17,3%). Lai gan ar *TIP* ārstētos pediatrijas pacientos pārtraukšanu novēroja mazāk, kopējais pediatrijas pacientu skaits *EAGER* pētījumā bija neliels, tādēļ noteiktus secinājumus par šo apakšgrupu nav iespējams izdarīt.

NB profila *post-hoc* analīze dažādās vecuma grupās apstiprināja rezultātus, kādus sākotnēji novēroja *EAGER* pētījumā, proti, jebkuru NB un klepu, disfoniju un disgeiziju novērija biežāk ar *TIP* ārstētu pacientu vidū visās vecuma grupās.

Augstāks klepus epizožu rādītājs, ko novēroja ārstēšanā ar *TOBI Podhaler*, var būt saistīts ar lielāku pulvera nogulsnešanos rīklē salīdzinājumā ar izsmidzināmām zāļu formām. Klepus kā NB būtiskumu saistībā ar pulvera preparātu lietošanu apstiprināja jau *TOBI Podhaler* novērtēšanas laikā, un ieteica apsvērt alternatīvu izsmidzināmo šķīdumu ārstēšanu pacientiem, kas lieto *TOBI Podhaler*, kuriem ilgstošas medikamenta lietošanas laikā novēroja klepus rašanos.

Tāpēc tika konstatēts, ka ir noteikta mērķa populācijas daļa, kas nevar lietot inhalācijas pulveri sakarā ar nepanesības rašanos. Šiem pacientiem alternatīva ir izsmidzināmā tobramicīna šķīdums.

EAGER pētījumā novērotās zāļu lietošanas drošības atšķirības (attiecībā uz panesamību) salīdzinājumā ar izsmidzināmo šķīdumu un inhalācijas pulveri, kur klepus izraisīšanas un zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumus saistībā ar izsmidzināmā šķīduma lietošanu novēroja mazāk, ir būtiskas un atbilstoši Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. panta 3. punktam pierāda lielāku *Tobramycin VVB* lietošanas drošību (panesamību) tiem pacientiem, kuriem rodas *TOBI Podhaler* nepanesība. To īpaši raksturo ar NB saistīto pārtraukšanas rādītāju atšķirības (13% inhalācijas pulvera gadījumā un 8%, lietojot izsmidzināmo šķīdumu), zāļu blakusparādību izraisītās klepus epizodes (25% inhalācijas pulvera gadījumā un 4 %, lietojot izsmidzināmo šķīdumu) un disfonijas rādītāji (13% inhalācijas pulvera gadījumā un 4%, lietojot izsmidzināmo šķīdumu). Šie novērojumi tika replicēti *post-hoc* analīzēs dažādās vecuma grupās.

Lielāka drošība būtiskā mērķa populācijas daļā

Tā kā tika konstatēts, ka noteikta mērķa populācijas daļa, kas nevar lietot inhalācijas pulveri sakarā ar nepanesību, un kuriem izsmidzināmā tobramicīna šķīdums ir drošāka alternatīva, lai izdarītu secinājumus par klīnisko pārākumu, *CHMP* bija jāveic novērtējums, lai pārbaudītu, vai šo pacientu skaits ir uzskatāms par būtisku mērķa populācijas daļu.

Nemot vērā *EAGER* pētījuma datus un *post-hoc* analīzes, vispārējās lietošanas pārtraukšanas atšķirība ir gandrīz 9%, savukārt ar NB saistītas pārtraukšanas atšķirība ir $\sim 5\%$, norādot par labu izsmidzināmā tobramicīna šķīdumam. Pieaugušo cistiskās fibrozes pacientu grupā atšķirība ir izteiktāka (14% atšķirība vispārējās pārtraukšanas gadījumā un 8% ar NB saistītas pārtraukšanas gadījumos). Saskaņā

ar Eiropas Cistiskās fibrozes biedrības Pacientu reģistru 48,0% cistiskās fibrozes pacientu 20 Eiropas valstīs ir vecumā virs 18 gadiem³.

Lokāla elpošanas nepanesība no sausa inhalāciju pulvera var izpausties klepus veidā, kā rezultātā jāpārtrauc ārstēšana. *EAGER* pētījumā zāļu blakusparādību izraisītās klepus epizodes novēroja 25% pacientu, kuri lietoja inhalācijas pulveri salīdzinājumā ar 4% pacientu, kuri lietoja izsmidzināmu šķīdumu. *EAGER* pētījuma *post-hoc* apakšgrupas analīzes dati apstiprināja klepus biežuma atšķirības visās vecuma grupās. Vismazākās atšķirības novēroja pieaugušo pacientu grupā (45% inhalācijas pulvera gadījumā un 34%, lietojot izsmidzināmo šķīdumu). Minētais secinājums atbilst faktam, ka klepus tiek raksturots kā „ļoti bieža” blakusparādība saistībā ar *TOBI Podhaler* lietošanu, kas nozīmē, ka tas rodas vismaz 10%.

Kopumā šie elementi ļauj secināt, ka vismaz 10% mērķa populācijas pacientu, iespējams, nevarēs lietot *TOBI Podhaler* nepanesības dēļ. Šiem pacientiem drošāka alternatīva ir izsmidzināmais šķīdums (panesamības ziņā) un 10% saskaņā ar *CHMP* ir būtiska mērķa populācijas daļa.

Attiecībā uz apgalvojumu par klīnisko pārākumu, kas tiek pamatots ar lielāku zāļu lietošanas drošību saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 141/2000 kopā ar Regulas (EK) Nr. 847/20003 3. panta 3. punkta d) apakšpunktu un 2. punktu, *CHMP* uzskatīja, ka *Tobramycin VVB* lietošana kopumā rada lielāku drošību (panesamību) būtiskai mērķa populācijas daļai klepus biežuma un ārstēšanas pārtraukšanas ziņā, salīdzinot ar *TOBI Podhaler* ārstētos pacientos.

Tāpēc *CHMP* secināja, ka klīniskā nozīmība iepriekš minētajām atšķirībām starp *Tobramycin VVB* un *TOBI Podhaler* pierāda *Tobramycin VVB* klīnisko pārākumu pār *TOBI Podhaler*, ko pamatoja ar lielāku zāļu lietošanas drošību būtiskai mērķa populācijas daļai.

Diskusijas laikā *CHMP* atzīmēja arī inhalācijas laika atšķirības starp *Tobramycin VVB* and *TOBI Podhaler*. Tomēr *CHMP* secināja, ka šīs atšķirības nav nozīmīgas klīniskā pārākuma apgalvojuma kontekstā, kas tiek pamatots ar lielāku zāļu lietošanas drošību, jo būtiskai mērķa populācijas daļai nav *TOBI Podhaler* panesības, līdz ar ko tā nevar lietot *TOBI Podhaler*.

Pozitīvā atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja izskatīja atsauces dalībvalsts Lietuvas iesniegto paziņojumu par pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu sakarā ar iesaistītās dalībvalsts Polijas izvirzītajiem iebildumiem par reģistrācijas apliecības izsniegšanu;
- Komiteja izskatīja pieteicēja sniegtās atbildes par izvirzītajiem jautājumiem attiecībā uz *Tobramycin VVB* klīnisko pārākumu pār *TOBI Podhaler*;
- Komiteja uzskatīja, ka dati pamato apgalvojumu par *Tobramycin VVB* klīnisko pārākumu pār *TOBI Podhaler*, pamatojot to ar lielāku zāļu lietošanas drošību būtiskai mērķa populācijas daļai saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 141/2000 kopā ar Regulas (EK) Nr. 847/20003 3. panta 3. punkta d) apakšpunktu un 2. punktu;
- tāpēc Komiteja uzskatīja, ka saistībā ar Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. panta 3. punktu var konstatēt *Tobramycin VVB* klīnisko pārākumu pār *TOBI Podhaler* būtiskai mērķa populācijas daļai.

CHMP sniedza pozitīvu atzinumu, vienbalsīgi iesakot izsniegt reģistrācijas apliecību un zāļu aprakstu un lietošanas instrukcijas atbilstoši gala versijai, par ko Koordinācijas grupas procedūras laikā tika panākta vienošanās atbilstoši *CHMP* III pielikumā minētajam atzinumam.

³ Eiropas Cistiskās fibrozes biedrības (*ECFS*) Pacientu reģistra ikgadējais ziņojums par 2008.-2009.g. salīdzinājumā ar 2012. gada martu.