

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Tobramycín VVB a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Úvod

Spoločnosť UAB „VVB“ predložila 2. mája 2014 žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek Tobramycín VVB 300 mg/5 ml roztok v rozprašovači (ďalej „Tobramycín VVB“) ako skrátenú žiadosť v súlade s článkom 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES s odkazom na liek Nebcin injekčný roztok (PL 13621/0059) na účely výlučnosti údajov a na liek TOBI 300 mg/5 ml roztok v rozprašovači (ďalej „TOBI“; PL 00101/0935) na účely súhrnu charakteristických vlastností lieku/klinického porovnávacieho lieku.

Žiadosť bola predložená referenčnému členskému štátu: Litve a dotknutým členským štátom: Bulharsku, Estónsku, Maďarsku, Lotyšsku, Poľsku a Rumunsku.

Decentralizovaný postup LT/H/0112/001/DC sa začal 24. septembra 2014.

Na 210. deň boli vznesené závažné otázky týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti, ktoré ostali nevyriešené. Litva preto 24. júla 2015 predložila postup Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) podľa článku 29 ods. 1 smernice 2001/83/ES. Šesťdesiatdňový postup koordinačnej skupiny CMDh sa začal 3. augusta 2015.

Šesťdesiatym dňom postupu koordinačnej skupiny CMDh bol 1. október 2015 a keďže členské štáty nemohli dosiahnuť zhodu, postup bol predložený výboru CHMP v súlade s článkom 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.

Oznámenie o postúpení veci na arbitráž podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES zaslal výboru CHMP referenčný členský štát Litva 14. októbra 2015 na základe výhrad, ktoré vzniesol dotknutý členský štát Poľsko. Poľsko usúdilo, že sa nepreukázala vyššia klinická účinnosť lieku Tobramycín VVB v porovnaní s liekom TOBI Podhaler 28 mg inhalačný prášok, ktorý bol označený ako liek na zriedkavé choroby (ďalej „TOBI Podhaler“), a preto nebola splnená výnimka podľa článku 8 ods. 3 nariadenia (ES) č. 141/2000 a povolenie na uvedenie na trh navrhnuté referenčným členským štátom nemôže byť vydané.

Navrhnutý liek obsahuje rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie a má rovnakú liekovú formu ako liek TOBI 300 mg/5 ml roztok v rozprašovači, a preto sa môže upustiť od klinických štúdií na preukázanie terapeutickej rovnocennosti v súlade s vedeckými usmerneniami (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. a CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). Referenčný členský štát a dotknuté členské štáty súhlasili s tým, že liek Tobramycín VVB je porovnateľný s liekom TOBI 300 mg/5 ml roztok v rozprašovači a dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti pre liek TOBI sa preto môžu extrapolovať na liek Tobramycín VVB.

Tobramycín je aminoglykozidové antibiotikum. Navrhnutá terapeutická indikácia pre liek Tobramycín VVB 300 mg/5 ml roztok v rozprašovači je rovnaká ako pre liek TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramycín, inhalačný prášok) a rovnaká ako pre liek TOBI 300 mg/5 ml roztok v rozprašovači: „*supresívna liečba chronickej infekcie pľúc zapríčinennej mikroorganizmom Pseudomonas aeruginosa u dospelých a detí vo veku 6 rokov a starších s cystickou fibrózou.*“

Liek TOBI Podhaler 28 mg inhalačný prášok bol označený ako liek na zriedkavé choroby pre *liečbu infekcie pľúc zapríčinennej mikroorganizmom P. aeruginosa pri cystickej fibróze* (označenie ako liek na zriedkavé choroby EU/3/03/140).

Počas posudzovania žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre liek Tobramycín VVB a v kontexte uvedeného článku sa vykonalo hodnotenie podobnosti, pričom sa dospelo k záveru, že liek Tobramycín VVB je podobný ako liek Tobi Podhaler. Povolenie na uvedenie na trh pre liek Tobramycín VVB preto môže byť vydané len pre aktuálne navrhnutú indikáciu, ak je splnený aspoň jeden z dôvodov na výnimku uvedených v článku 8 ods. 3 nariadenia (ES) č. 141/2000.

Žiadateľ lieku Tobramycín VVB požiadal o výnimku z výhradného práva na trhu pre liek TOBI Podhaler 28 mg inhalačný prášok, pričom si nárokoval, že liek Tobramycín VVB 300 mg/5 ml roztok v rozprašovači je klinicky účinnejší ako povolený liek označený ako liek na zriedkavé choroby (TOBI Podhaler 28 mg inhalačný prášok), pokiaľ ide o väčšiu bezpečnosť v podstatnej časti cieľovej populácie.

Štúdia EAGER

Nárok žiadateľa na vyššiu klinickú účinnosť na základe väčšej bezpečnosti (znášanlivosti) tobramycínu, roztok v rozprašovači (**TIS**), v porovnaní s tobramycínom, inhalačný prášok (**TIP**), v podstatnej časti cieľovej populácie sa opiera o klinické údaje vygenerované v otvorenej štúdii EAGER¹ a v post hoc analýzach² tejto štúdie.

V tejto štúdii sa hodnotila bezpečnosť, účinnosť a výhody lieku TIP v porovnaní s liekom TIS u pacientov s cystickou fibrózou vo veku 6 rokov a starších s chronickou infekciou zapríčinenou mikroorganizmom *P. aeruginosa*. Primárnym parametrom tejto štúdie bola bezpečnosť, ale skúmala sa v nej aj účinnosť (sekundárny parameter), a preto bola preukázaná iba porovnateľná účinnosť.

V skúšaní EAGER bola celková miera prerušenia liečby vyššia pri použití lieku TIP (26,9 %) v porovnaní s liekom TIS (18,2 %). Najčastejším dôvodom prerušenia liečby boli nežiaduce udalosti – 40 (13,0 %) pri použití lieku TIP v porovnaní so 17 (8,1 %) u pacientov liečených liekom TIS.

Pokiaľ ide o nárok na vyššiu klinickú účinnosť na základe väčšej bezpečnosti v podstatnej časti cieľovej populácie, výbor CHMP počas postupu požiadal žiadateľa:

- Aby odôvodnil význam rozdielu vo výskyte nežiaducich udalostí (napr. kašeľ, prerušenie liečby atď.) medzi liekom Tobramycín VVB a liekom TOBI Podhaler označeným ako liek na zriedkavé choroby na základe vlastných a/alebo uverejnených údajov.
- Aby vzhľadom na uvedené skutočnosti podrobnejšie odôvodnil, prečo žiadateľ považuje liek Tobramycín VVB za klinicky účinnejší v podstatnej časti cieľovej populácie v porovnaní s liekom TOBI Podhaler označeným ako liek na zriedkavé choroby.

Rozdiel vo výskyte nežiaducich udalostí

Vyššie percento hlásených nežiaducich udalostí sa pozorovalo u pacientov liečených liekom TIP v porovnaní s pacientmi liečenými liekom TIS (90,3 % vs. 84,2 %, $p < 0,05$). Najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou počas celého obdobia štúdie bol kašeľ (okrem produktívneho kašľa) (TIP: 48,4 %; TIS: 31,1 %) napriek tomu, že sa vyskytoval u rovnakého počtu pacientov (42 %) v oboch skupinách ako východiskový symptóm. Frekvencia závažných udalostí súvisiacich s kašľom bola tiež vyššia v skupine pacientov liečených liekom TIP (2,6 % vs. 1,9 %). Liečbu v dôsledku kašľa prerušilo 3,9 % (12/308) pacientov liečených liekom TIP v porovnaní s 1 % (2/209) pacientov liečených liekom

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.

TIS. Skúšajúci mal podozrenie, že udalosti spojené s kašľom súvisia so skúšaným liekom u 25,3 % pacientov v skupine liečenej liekom TIP a u 4,3 % pacientov v skupine liečenej liekom TIS.

K ďalším častejšie hláseným nežiaducim udalostiam súvisiacim s liečbou v skupine užívajúcej liek TIP patrila dysfónia (13,6 % vs. 3,8 %) a dysgeúzia (3,9 % vs. 0,5 %). Výsledky audiológie vykonanej v subpopulácii pacientov (TIP: 78 [25,3 %]; TIS: 45 [21,5 %]) odhalili, že väčšia časť pacientov liečených liekom TIP (25,6 %; 20/78) v porovnaní s pacientmi liečenými liekom TIS (15,6 %; 7/45) mala zníženú frekvenciu akéhokoľvek audiologického testu pri každej návšteve v porovnaní s východiskovou hodnotou.

V post hoc analýzach podskupín z údajov štúdie EAGER sa porovnávali profily bezpečnosti liekov TIP a TIS u detí, dospievajúcich a dospelých. Celková miera prerušenia liečby pri použití lieku TIP bola 3,6 % u detí (≥ 6 až <13 rokov), 18,2 % u dospievajúcich (≥ 13 až <20 rokov) a 32,7 % u dospelých (≥ 20 rokov), zatiaľ čo miera prerušenia liečby pri použití lieku TIS bola 16,7 % u detí a dospievajúcich a 18,9 % u dospelých. Liečbu v rámci štúdie prerušilo v dôsledku nežiaducich udalostí menej dospievajúcich a dospelých užívajúcich liek TIS v porovnaní s pacientmi užívajúcimi liek TIP (liečbu prerušilo 9,1 % pacientov užívajúcich liek TIS v porovnaní so 17,3 % pacientmi užívajúcimi liek TIP). Aj keď liečbu prerušilo menej detí užívajúcich liek TIP, celkový počet detí v štúdii EAGER bol malý, a preto sa nemôže vyvodiť definitívny záver o tejto subpopulácii.

Post hoc analýza profilu nežiaducich udalostí v rôznych vekových skupinách potvrdila výsledky, ktoré sa pôvodne zistili v štúdii EAGER, t. j. že všetky nežiaduce udalosti a kašeľ, dysfónia a dysgeúzia boli častejšie u pacientov liečených liekom TIP vo všetkých vekových skupinách.

Vyšší výskyt kašľa pozorovaný pri použití lieku TOBI Podhaler môže byť zapríčinený väčším hromadením prášku v hrdle v porovnaní s liekmi v rozprašovači. Význam kašľa ako nežiaducej udalosti v prípade práškovej formy bol už známy počas hodnotenia lieku TOBI Podhaler a u pacientov užívajúcich liek TOBI Podhaler, ktorí majú pretrvávajúci kašeľ vyvolaný liečbou, treba zvážiť inú liečbu roztokom v rozprašovači.

Preto bolo stanovené, že časť pacientov v cieľovej populácii nemôže používať práškový inhalátor vzhľadom na vznik neznášanlivosti. Pre týchto pacientov je alternatívou tobramycín v rozprašovači.

Rozdiely v bezpečnosti (pokiaľ ide o znášanlivosť) pozorované v skúšaní EAGER medzi roztokom v rozprašovači a inhalačným práškom v prospech roztoku v rozprašovači, pokiaľ ide o výskyt kašľa a prerušenie liečby, sú významné a podporujú nárok na väčšiu bezpečnosť lieku Tobramycín VVB (pokiaľ ide o znášanlivosť) podľa článku 8 ods. 3 písm. c) nariadenia (ES) č. 141/2000 u pacientov, u ktorých sa vyvinula neznášanlivosť voči lieku TOBI Podhaler. Dokazujú to najmä rozdiely v miere prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí (13 % pre inhalačný prášok vs. 8 % pre roztok v rozprašovači), vznik kašľa ako nežiaducej udalosti súvisiacej s liekom (25 % pre inhalačný prášok vs. 4 % pre roztok v rozprašovači) a miera dysfónie (13 % pre inhalačný prášok vs. 4 % pre roztok v rozprašovači). Tieto pozorovania boli potvrdené v post-hoc analýzach rôznych vekových skupín.

Väčšia bezpečnosť v podstatnej časti cieľovej populácie

Keďže bolo stanovené, že časť pacientov v cieľovej populácii nemôže používať inhalačný prášok vzhľadom na vznik neznášanlivosti a že pre týchto pacientov je bezpečnejšou alternatívou tobramycín roztok v rozprašovači, na vyvodenie záveru o vyššej klinickej účinnosti výbor CHMP musel posúdiť, či títo pacienti zodpovedajú podstatnej časti cieľovej populácie.

Na základe údajov zo štúdie EAGER a následných post-hoc analýz je rozdiel v celkovej miere prerušenia liečby takmer 9 % a rozdiel v miere prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí je ~ 5 % v prospech lieku Tobramycín roztok v rozprašovači. Tento rozdiel je ešte výraznejší v populácii dospelých pacientov s cystickou fibrózou (14 % rozdiel v celkovej miere prerušenia liečby a 8 % rozdiel

v miere prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí). Podľa európskeho registra pacientov s cystickou fibrózou má 48,0 % pacientov s cystickou fibrózou v 20 európskych krajinách, ktorých údaje sú zaznamenané, viac ako 18 rokov³.

Lokálna neznášanlivosť suchého inhalačného prášku v dýchacích cestách sa môže prejavovať takými symptómami ako je kašeľ a vedie k prerušeniu liečby. V štúdií EAGER sa pozoroval kašeľ opísaný ako nežiaduca udalosť súvisiaca s liekom u 25 % pacientov používajúcich inhalačný prášok v porovnaní so 4 % pacientov používajúcich roztok v rozprašovači. Post hoc podskupinová analýza údajov zo skúšania EAGER potvrdila rozdiely v miere výskytu kašľa vo všetkých vekových skupinách. Najmenší rozdiel sa pozoroval v populácii dospelých (45 % pre inhalačný prášok v porovnaní s 34 % pre roztok v rozprašovači). To je v súlade so skutočnosťou, že kašeľ je opísaný ako veľmi častá nežiaduca reakcia súvisiaca s liekom TOBI Podhaler, to znamená, že sa vyskytuje vo frekvencii najmenej 10 %.

Na základe týchto údajov sa preto môže odhadnúť, že najmenej 10 % cieľovej populácie nebude môcť používať liek TOBI Podhaler vzhľadom na neznášanlivosť. Pre týchto pacientov je bezpečnejšou alternatívou (pokiaľ ide o znášanlivosť) roztok v rozprašovači a podľa výboru CHMP 10 % je podstatná časť cieľovej populácie.

V kontexte nároku na vyššiu klinickú účinnosť na základe väčšej bezpečnosti podľa článku 8 ods. 3 písm. c) nariadenia (ES) č. 141/2000 spolu s článkom 3 ods. 3 písm. d) bodom 2 nariadenia (ES) č. 847/2000 výbor CHMP usúdil, že podstatná časť cieľovej populácie zažíva väčšiu bezpečnosť (pokiaľ ide o znášanlivosť) pri použití lieku Tobramycín VVB, pokiaľ ide o výskyt kašľa a mieru prerušenia liečby v porovnaní s liekom TOBI Podhaler.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že klinický význam uvedených rozdielov medzi liekmi Tobramycín VVB a TOBI Podhaler dokazuje vyššiu klinickú účinnosť lieku Tobramycín VVB v porovnaní s liekom TOBI Podhaler na základe väčšej bezpečnosti v podstatnej časti cieľovej populácie.

Počas diskusie sa výbor CHMP zmienil aj o rozdieloch v čase inhalácie medzi liekmi Tobramycín VVB a Tobri Podhaler. Výbor CHMP však dospel k záveru, že tieto rozdiely nie sú významné v kontexte nároku na vyššiu klinickú účinnosť na základe väčšej bezpečnosti, keďže pacienti predstavujúci podstatnú časť cieľovej populácie neznášajú liek Tobri Podhaler, a preto nemôžu používať liek Tobri Podhaler.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže:

- výbor vzal na vedomie oznámenie o postúpení veci, ktoré inicioval referenčný členský štát Litva podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES, pričom dotknutý členský štát Poľsko vzniesol námietky voči vydaniu povolenia na uvedenie na trh,
- výbor preskúmal odpovede, ktoré predložil žiadateľ na vyriešenie otázok vznesených v súvislosti s nárokom na vyššiu klinickú účinnosť lieku Tobramycín VVB v porovnaní s liekom TOBI Podhaler,
- výbor dospel k názoru, že údaje podporujú nárok na vyššiu klinickú účinnosť lieku Tobramycín VVB v porovnaní s liekom TOBI Podhaler na základe väčšej bezpečnosti v podstatnej časti cieľovej populácie podľa článku 8 ods. 3 písm. c) nariadenia (ES) č. 141/2000 spolu s článkom 3 ods. 3 písm. d) bodom 2 nariadenia (ES) č. 847/2000,
- výbor preto usúdil, že v kontexte článku 8 ods. 3 nariadenia (ES) č. 141/2000 môže byť stanovená vyššia klinická účinnosť lieku Tobramycín VVB v porovnaní s liekom TOBI Podhaler v podstatnej časti cieľovej populácie,

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

výbor CHMP vydal na základe konsenzu pozitívne stanovisko odporúčajúce vydanie povolenia na uvedenie na trh a finálna verzia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov dosiahnutá počas postupu koordinačnej skupiny je uvedená v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.