

Приложение II

Научни заключения и основания за положително становище

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Tobramycin VVB и свързаните с него имена (вж. Приложение I)

Въведение

На 2 май 2014 г. UAB "VVB" подава заявление за разрешаване за употреба за Tobramycin VVB 300 mg/5 ml разтвор за небулизатор (наричан по-долу „Tobramycin VVB“), като съкратено заявление в съответствие с член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО, като използва Nebcin разтвор за инжекции (PL 13621/0059) по отношение на изключителните данни и TOBI 300 mg/5 ml разтвор за небулизатор (наричан от тук насетне „TOBI“; PL 00101/0935) по отношение на кратката характеристика на продукта/клиничното лекарство за сравнение.

Заявлението е подадено до референтната държава членка (РДЧ): Литва и засегнатите държави членки (ЗДЧ): България, Естония, Унгария, Латвия, Полша и Румъния.

Децентрализираната процедура LT/H/0112/001/DC започва на 24 септември 2014 г.

На ден 210 са повдигнати съществени въпроси по отношение на безопасността и ефикасността, които остават неразрешени; вследствие на което на 24 юли 2015 г. Литва отнася процедурата до CMDh по член 29, параграф 1 на Директива 2001/83/ЕО. На 3 август 2015 г. е започната 60 дневната процедура на CMDh.

Ден 60 от процедурата на CMDh е на 1 октомври 2015 г. и тъй като държавите членки не постигат съгласие, процедурата е отнесена до CHMP в съответствие с член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.

На 14 октомври 2015 г. референтната държава членка Литва подава известие за сезиране за арбитраж по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО до CHMP на базата на опасенията, повдигнати от засегнатата държава членка Полша. Полша счита, че клиничното превъзходство на Tobramycin VVB спрямо определения като лекарство сирак лекарствен продукт TOBI Podhaler 28 mg прах за инхалация (наричан по-долу „TOBI Podhaler“) не е демонстрирано, следователно изискването за използването на дерогация по член 8, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 141/2000 не е изпълнено и не може да бъде дадено разрешение за употреба, както е предложено от РДЧ.

Предложеният лекарствен продукт съдържа същия качествен и количествен състав и е в същата лекарствена форма като TOBI 300 mg/5 ml разтвор за небулизатор, следователно клиничните проучвания за демонстриране на терапевтична еквивалентност могат да бъдат отменени в съответствие с научните насоки (ЕМЕА/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. и CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). РДЧ и ЗДЧ се съгласяват, че Tobramycin VVB е сравним с разтвора за небулизатор TOBI 300 mg/5 ml и следователно наличните данни за ефикасността и безопасността за TOBI могат да бъдат екстраполирани за Tobramycin VVB.

Тобрамицин е аминокликозиден антибиотик. Предложеното терапевтично показание за разтвора за небулизатор Tobramycin VVB 300 mg/5 ml е същото като за TOBI Podhaler (EU/1/10/652, тобрамицин, прах за инхалация) и е идентично с това за TOBI 300 mg/5ml разтвор за небулизатор: *„супресивна терапия на хронична инфекция на белите дробове, причинена от Pseudomonas aeruginosa при възрастни и деца на възраст 6 и повече години с кистозна фиброза.“*

Лекарственият продукт TOBI Podhaler 28 mg прах за инхалация е обхванат от определение за лекарство сирак при състоянието „лечение на инфекция на белите дробове, причинена от *P. aeruginosa* при кистозна фиброза“ (определяне за лекарство сирак EU/3/03/140).

В хода на оценката на заявлението за разрешаване за употреба за Tobramycin VVB и в контекста на гореспоменатия член е извършена оценка на сходството, въз основа на която е направено заключението, че Tobramycin VVB е сходен на Tob Podhaler. Следователно разрешение за употреба за Tobramycin VVB може да бъде издадено за предложеното понастоящем показание, ако поне едно от основанията за дерогация, изложени в член 8, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 141/2000, е изпълнено.

Заявителят на Tobramycin VVB е подал искане за дерогиране на изключителните пазарни права на TOBI Podhaler 28 mg прах за инхалация, като заявява, че Tobramycin VVB 300 mg/5 ml разтвор за небулизатор е клинично по-добър от разрешените лекарствени продукти сирак (TOBI Podhaler 28 mg прах за инхалация) по отношение на предоставянето на по-голяма безопасност при значителна част от целевата популация.

Проучването EAGER

Твърдението за клинично превъзходство на заявителя на базата на по-голяма безопасност (поносимост) за тобрамицин разтвор за небулизатор (TIS) спрямо тобрамицин прах за инхалация (TIP) в значителна част от целевата популация се основава на клиничните данни, произведени в откритото проучване EAGER¹ и post-hoc анализите му².

Това проучване оценява безопасността, ефикасността и удобството на TIP спрямо TIS при пациентите с кистозна фиброза на възраст 6 и повече години с хронична инфекция, причинена от *P. aeruginosa*. Безопасността е първичната крайна точка на това проучване, то обаче е с достатъчна мощност за оценка на ефикасността (вторична крайна точка) и респективно демонстрира не по-лошо представяне по отношение на ефикасността.

В изпитването EAGER общата честота на прекъсване на употребата е по-висока при TIP (26,9%), отколкото при TIS (18,2%). Най-честите причини за прекратяване на лечението са нежеланите събития (НС) — 40 (13,0%) при TIP в сравнение с 17 (8,1%) при пациентите, лекувани с TIS.

По отношение на твърдението за клинично превъзходство на базата на по-голяма безопасност при значителна част от целевата популация, CHMP е изискал от заявителя по време на процедурата:

- Да потвърди значимостта на разликата в честотата на нежеланите събития (напр. кашлица, прекъсване и т.н.) между Tobramycin VVB и лекарствения продукт със статут на лекарство сирак TOBI Podhaler на базата на собствени и/или публикувани данни.
- В светлината на по-горното да оправдае допълнително защо заявителят счита Tobramycin VVB за клинично по-добър при значителна част от целевата популация спрямо лекарствения продукт сирак TOBI Podhaler.

Разлика в честотата на нежеланите събития

По-висок процент на пациентите, лекувани с TIP, отколкото на тези, лекувани с TIS, които съобщават нежелани събития (90,3% срещу 84,2%, $p < 0,05$). Кашлица (без да се включва продуктивната кашлица) е най-често съобщаваното НС през целия период на проучването (TIP: 48,4%; TIS: 31,1%) въпреки че са налични при същия дял от пациенти (42%) в двете групи като

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.

изходни симптоми. Честотата на събитията на тежка кашлица е също така по-висока в групата на TIP (2,6% срещу 1,9%). В допълнение, 3,9% (12/308) от пациентите, лекувани с TIP, прекъсват лечението поради кашлица спрямо 1% (2/209) от пациентите, лекувани с TIS. Изследователят подозира, че събитията на кашлица са свързани с проучваното лекарство при 25,3% и 4,3% от пациентите съответно в групите на TIP и на TIS.

Други нежелани събития, свързани с лечението, които са по-често съобщавани в групата на TIP са дисфония (13,6% срещу 3,8%) и дисгеузия (3,9% срещу 0,5%). Резултатите от аудиологично изследване, извършено на подпопулация от пациенти (TIP: 78 [25,3%]; TIS: 45 [21,5%]) демонстрират, че по-голяма част от пациентите, лекувани с TIP (25,6%; 20/78), спрямо тези, лекувани с TIS, (15,6%; 7/45) изпитват понижаване спрямо изходното ниво при произволна изследвана честота в аудиограмата при произволно посещение.

Post-нос подгруповите анализи на данните от EAGER сравняват профилите на безопасност на TIP и на TIS при деца, юноши и възрастни. Общите проценти на пациентите, прекратили лечението за TIP са 3,6% при деца (≥ 6 до < 13 години), 18,2% при юноши (≥ 13 до < 20 години) и 32,7% при възрастни (≥ 20 години), докато процентите на пациентите, прекратили лечението с TIS, са 16,7% при деца и юноши и 18,9% при възрастни. По-малко юноши и възрастни, лекувани с TIS, прекратяват проучваното лекарство в резултат на НС в сравнение с тези на TIP (9,1% от лекуваните с TIS прекратяват терапията спрямо 17,3% от тези на TIP). Въпреки че по-малко деца, които приемат TIP, прекратяват лечението, общият брой на децата в проучването EAGER е малък и по този начин не може да бъде достигнато категорично заключение за тази подпопулация.

Post-нос анализът на профила на НС при различните възрастови групи потвърждава, че резултатите, които са наблюдавани първоначално в проучването EAGER, т.е. всяко НС и кашлица, дисфония и дисгеузия са по-чести при пациентите, лекувани с TIP сред всички възрастови групи.

По-високата честота на кашлица, наблюдавана при TOBI Podhaler, може да е в резултат на отлагане на по-голямо количество прах в гърлото в сравнение с продуктите за небулизатор. Значението на кашлицата като НС за лекарствена форма прах е признато по време на оценката на TOBI Podhaler и се препоръчва да бъде обмислено алтернативно лечение с разтвора за небулизатор за пациенти, използващи TOBI Podhaler, които изпитват продължителна кашлица, свързана с лечението.

Следователно е установено, че част от целевата популация не може да използва инхалатора с прах поради развитието на непоносимост. За тези пациенти тобрамицин разтвор за небулизатор е алтернатива.

Разликите по отношение на безопасността (по отношение на поносимостта), които са наблюдавани в изпитването EAGER между разтвора за небулизатор и праха за инхалация, които дават предимство на разтвора за небулизатор по отношение на настъпването на кашлица и прекратяването на лечението, са значими и подкрепят твърдението за по-голяма безопасност (по отношение на поносимостта) в съответствие с член 8, параграф 3, буква в) от Регламента (ЕО) № 141/2000 за Tobramycin VVB при тези пациенти, които развиват непоносимост към TOBI Podhaler. Това се илюстрира особено добре от разликите в процентите на прекратяване на лечението поради НС (13% за праха за инхалация срещу 8% за разтвора за небулизатор), развитието на кашлица като нежелано събитие, свързано с лекарството (25% за праха за инхалация срещу 4% за разтвора за небулизатор), и процента на дисфония (13% за праха за инхалация срещу 4% за разтвора за небулизатор). Тези наблюдения са възпроизведени при post-нос анализите на различните възрастови групи.

По-голяма безопасност при значителна част от целевата популация

След като е установено, че част от целевата популация не може да използва инхалатора с прах поради развитието на непоносимост и че за тези пациенти тобрамицин разтвор за небулизатор е по-безопасна алтернатива, за да бъде достигнато заключение за клинично превъзходство, CHMP има нужда да оцени, дали тези пациенти представляват значителна част от целевата популация.

Като се вземат предвид данните от проучването EAGER и post-hoc анализите на данните от него, разликата в общото ниво на прекъсване е близо 9%, а разликата в прекратяването поради НС е ~5% в полза на тобрамицин разтвор за небулизатор. Разликата е дори по-силно изразена при популацията на възрастни пациенти с кистозна фиброза (14% разлика в общите проценти на прекратяване и 8% при прекратяванията поради НС). Според регистъра на Европейското общество на пациентите с кистозна фиброза, 48,0% от пациентите с кистозна фиброза в 20-те европейски страни, които представят данни, са над 18-годишна възраст³.

Локалната респираторна непоносимост към инхалацията на сух прах може да се прояви чрез симптоми като кашлица и да доведе до прекратяване на лечението. В проучването EAGER кашлицата, описана като нежелано събитие, свързано с лекарството, се наблюдава при 25% от пациентите на прах за инхалация спрямо 4% от пациентите на разтвор за небулизатор. Подгруповият post-hoc анализ на данните от изпитването EAGER потвърждава разликите в процентите на честотата на кашлицата във всички възрастови групи. Най-малката разлика е наблюдавана при популацията на възрастните (45% инхалация с прах спрямо 34% разтвор за небулизатор). Това е в съответствие с факта, че кашлицата е описана като „много честа“ нежелана реакция във връзка с TOBI Podhaler, което означава, че се наблюдава с честота от поне 10%.

Когато бъдат взети заедно, тези елементи позволяват да се оцени, че поне 10% от целевата популация може да не е в състояние да използва TOBI Podhaler поради непоносимост. За тези пациенти разтворът за небулизатор е безопасна алтернатива (по отношение на поносимостта) и 10% се считат от CHMP за значителна част от целевата популация.

Като цяло в контекста на заявеното клинично превъзходство на базата на по-голяма безопасност в съответствие с член 8, параграф 3, буква в) от Регламент (ЕО) № 141/2000, разглеждан заедно с член 3, параграф 3, буква г), точка 2 от Регламент (ЕО) № 847/2000, CHMP счита, че значителна част от целевата популация изпитва по-голяма безопасност (по отношение на поносимостта) с Tobramycin VVB по отношение на честотата на кашлица и прекъсване на лечението в сравнение с TOBI Podhaler.

Следователно CHMP заключи, че клиничната значимост на гореспоменатите различия между Tobramycin VVB и TOBI Podhaler демонстрира клиничното превъзходство на Tobramycin VVB над TOBI Podhaler на базата на по-голямата безопасност при значителна част от целевата популация.

По време на дискусиата CHMP също така отбеляза разликите по отношение на времето за инхалация между Tobramycin VVB и TOBI Podhaler. Въпреки това CHMP заключи, че тези разлики не са значими в контекста на заявеното клинично превъзходство на базата на по-голяма безопасност, тъй като пациентите, които представляват значима част от целевата популация, имат непоносимост към TOBI Podhaler и респективно не могат да използват TOBI Podhaler.

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

Основания за положително становище

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид известието за сезиране, инициирано от референтната държава членка Литва по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, където засегнатата държава членка Полша повдигна възражения по отношение на издаването на разрешение за употреба;
- Комитетът извърши преглед на отговорите, подадени от заявителя, с цел разглеждане на поставените въпроси относно заявлението за клинично превъзходство на Tobramycin VVB спрямо TOBI Podhaler;
- Комитетът е на мнение, че данните подкрепят заявлението за клинично превъзходство на Tobramycin VVB спрямо TOBI Podhaler на базата на по-голяма безопасност при значителна част от целевата популация в съответствие с член 8, параграф 3, буква в) от Регламент (ЕО) № 141/2000, разглеждан заедно с член 3, параграф 3, буква г), точка 2 от Регламент (ЕО) № 847/2000;
- Комитетът следователно счита, че в контекста на член 8, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 141/2000 клиничното превъзходство на Tobramycin VVB над TOBI Podhaler при значителна част от целевата популация може да бъде установено.

CHMP издава с консенсус положително становище, което препоръчва издаването на разрешение за употреба и на кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовката в съответствие с окончателните версии, достигнати по време на процедурата на координационната група, както е упоменато в приложение III на становището на CHMP.