

## **Příloha II**

***Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska***

## Vědecké závěry

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Tobramycin VVB a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)**

#### **Úvod**

Společnost UAB „VVB“ předložila dne 2. května 2014 žádost o registraci pro přípravek Tobramycin VVB 300 mg / 5 ml roztok k rozprašování (dále jen „Tobramycin VVB“) formou zkrácené žádosti podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES s odkazem na přípravek Nebcin injekční roztok (PL 13621/0059) pro účely exkluzivity údajů a na přípravek TOBI 300 mg / 5 ml roztok k rozprašování (dále jen „TOBI“; PL 00101/0935) pro účely souhrnu údajů o přípravku (SmPC) / klinického srovnávacího přípravku.

Žádost byla předložena referenčnímu členskému státu: Litvě a dotčeným členskými státy: Bulharsku, Estonsku, Maďarsku, Lotyšsku, Polsku a Rumunsku.

Decentralizovaný postup LT/H/0112/001/DC byl zahájen dne 24. září 2014.

210. den byly vzneseny důležité otázky ohledně bezpečnosti a účinnosti, které zůstaly nevyřešeny, a Litva proto dne 24. července 2015 celou záležitost postoupila skupině CMDh podle čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES. Dne 3. srpna 2015 byl zahájen 60denní postup skupiny CMDh.

60. dnem postupu skupiny CMDh byl 1. říjen 2015, a protože členské státy nedosáhly dohody, byla celá záležitost postoupena výboru CHMP podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.

Referenční členský stát Litva učinil dne 14. října 2015 oznámení o předložení záležitosti k arbitráži výboru CHMP podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES na základě obav vznesených dotčeným členskými státy Polskem. Polsko usoudilo, že klinická superiorita přípravku Tobramycin VVB oproti léčivému přípravku pro vzácná onemocnění TOBI Podhaler 28 mg prášek k inhalaci (dále jen „TOBI Podhaler“) nebyla prokázána, tudíž nebyla splněna odchylka dle čl. 8 odst. 3 nařízení (ES) č. 141/2000 a rozhodnutí o registraci navrhované referenčním členskými státem nemohlo být uděleno.

Navrhovaný léčivý přípravek má stejné kvalitativní a kvantitativní složení a stejnou lékovou formu jako přípravek TOBI 300 mg / 5 ml roztok k rozprašování, a proto bylo možné upustit od nutnosti provést klinické studie prokazující terapeutickou ekvivalenci v souladu s vědeckými pokyny (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. a CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). Referenční členský stát a dotčené členské státy se shodly na tom, že přípravek Tobramycin VVB je srovnatelný s přípravkem TOBI 300 mg / 5 ml roztok k rozprašování, a tudíž lze dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku TOBI extrapolovat na přípravek Tobramycin VVB.

Tobramycin je aminoglykosidové antibiotikum. Navrhovaná terapeutická indikace pro přípravek Tobramycin VVB 300 mg / 5 ml roztok k rozprašování je stejná jako pro přípravek TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramycin prášek k inhalaci) a identická s indikací přípravku TOBI 300 mg / 5 ml roztok k rozprašování: „*supresivní léčba chronické plicní infekce způsobené bakterií Pseudomonas aeruginosa u dospělých a dětí ve věku od 6 let s cystickou fibrózou.*“

Léčivý přípravek TOBI Podhaler 28 mg prášek k inhalaci je označen jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění pro *léčbu plicní infekce způsobené P. aeruginosa u cystické fibrózy* (označení jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění EU/3/03/140).

Během hodnocení žádosti o vydání rozhodnutí o registraci pro přípravek Tobramycin VVB a v kontextu výše uvedeného článku bylo provedeno posouzení podobnosti, které vedlo k závěru, že přípravek Tobramycin VVB je podobný přípravku TOBI Podhaler. Přípravku Tobramycin VVB je tedy možné udělit rozhodnutí o registraci pro stávající navrženou indikaci pouze tehdy, je-li splněn alespoň jeden z důvodů pro odchylku uvedených v čl. 8 odst. 3 nařízení (ES) č. 141/2000.

Žadatel o registraci přípravku Tobramycin VVB podal žádost o odchylku z exkluzivity na trhu pro přípravek TOBI Podhaler 28 mg prášek k inhalaci, přičemž tvrdil, že přípravek Tobramycin VVB 300 mg / 5 ml roztok k rozprašování je klinicky superiorní vůči registrovanému léčivému přípravku pro vzácná onemocnění (TOBI Podhaler 28 mg prášek k inhalaci) ve smyslu zajištění větší bezpečnosti u podstatné části cílové populace.

### **Studie EAGER**

Tvrzení žadatele o klinické superioritě založené na větší bezpečnosti (snášenlivosti) tobramycinu ve formě roztoku k rozprašování (**TIS**) nad tobramycinem ve formě prášku k inhalaci (**TIP**) u podstatné části cílové populace se opírá o klinické údaje pocházející z otevřené studie EAGER<sup>1</sup> a jejich post hoc analýz<sup>2</sup>.

Tato studie hodnotila bezpečnost, účinnost a pohodlnost roztoku TIP oproti prášku TIS u pacientů s cystickou fibrózou ve věku 6 let a starších s chronickou infekcí způsobenou bakterií *P. aeruginosa*. Primárním cílovým ukazatelem této studie byla bezpečnost, nicméně studie byla navržena pro hodnocení účinnosti (sekundární cílový ukazatel), a proto prokázala noninferioritu pouze ve smyslu účinnosti.

V klinickém hodnocení EAGER byla celková míra přerušení léčby vyšší u TIP (26,9 %) než u TIS (18,2 %). Nejčastějšími důvody přerušení byly nežádoucí příhody (adverse events, AE) – 40 (13,0 %) pacientů léčených TIP v porovnání se 17 (8,1 %) pacienty léčenými TIS.

Pokud jde o tvrzení o klinické superioritě na základě větší bezpečnosti u podstatné části cílové populace, výbor CHMP během postupu požádal žadatele:

- aby doložil významnost rozdílu v incidenci nežádoucích příhod (např. kašel, přerušení léčby atd.) mezi přípravkem Tobramycin VVB a léčivým přípravkem pro vzácná onemocnění TOBI Podhaler na základě svých vlastních a/nebo publikovaných údajů,
- ve světle výše uvedeného dále odůvodnil, proč žadatel považuje přípravek Tobramycin VVB za klinicky superiorní u podstatné části cílové populace vůči léčivému přípravku pro vzácná onemocnění TOBI Podhaler.

### **Rozdíl v incidenci nežádoucích příhod**

Nežádoucí příhody hlásilo vyšší procento pacientů léčených TIP než pacientů léčených TIS (90,3 % oproti 84,2 %,  $p < 0,05$ ). Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou během celého období studie byl kašel (vyjma produktivního kašle) (TIP: 48,4 %; TIS: 31,1 %), přestože byl přítomen u stejného procenta pacientů (42 %) v obou skupinách jako základní příznak. Četnost příhod závažného kašle byla rovněž vyšší u skupiny léčené TIP (2,6 % oproti 1,9 %). Kromě toho 3,9 % (12/308) pacientů léčených TIP přerušilo léčbu kvůli kašli oproti 1 % (2/209) pacientů léčených TIS. U skupiny léčené TIP měl zkoušející podezření, že příhody kašle souvisely s hodnoceným lékem u 25,3 % pacientů, zatímco ve skupině léčené TIP u 4,3 %.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

Další často hlášené nežádoucí příhody související s léčbou ve skupině léčené TIP byly dysfonie (13,6 % oproti 3,8 %) a dysgeuzie (3,9 % oproti 0,5 %). Výsledky audiologického vyšetření provedeného u podskupiny pacientů (TIP: 78 [25,3 %]; TIS: 45 [21,5 %]) ukázaly, že u vyššího procenta pacientů léčených TIP (25,6 %; 20/78) než pacientů léčených TIS (15,6 %, 7/45) došlo při jakékoli audiologicky vyšetřované frekvenci ke snížení oproti výchozímu stavu při každé návštěvě.

Post hoc analýzy podskupin údajů ze studie EAGER porovnávaly bezpečnostní profily TIP a TIS u dětí, dospívajících a dospělých. Celková míra přerušení léčby TIP činila 3,6 % u dětí ( $\geq 6$  až  $< 13$  let), 18,2 % u dospívajících ( $\geq 13$  až  $< 20$  let) a 32,7 % u dospělých ( $\geq 20$  let), přičemž míra přerušení léčby TIS byla 16,7 % u dětí a dospívajících a 18,9 u dospělých. Méně dospívajících a dospělých léčených TIS přerušilo používání hodnoceného léku v důsledku nežádoucích příhod v porovnání s pacienty léčenými TIP (9,1 % léčených TIS přerušilo léčbu oproti 17,3 % léčených TIP). Třebaže méně dětí léčených TIP přerušilo léčbu, celkový počet dětí ve studii EAGER byl malý, tudíž nelze u této podskupiny vyvodit žádný definitivní závěr.

Post hoc analýzy profilu nežádoucích příhod u různých věkových skupin potvrdily výsledky, které byly původně pozorovány ve studii EAGER, tj. jakákoli nežádoucí příhoda a kašel, dysfonie a dysgeuzie byly častější u pacientů léčených TIP ve všech věkových skupinách.

Vyšší míra výskytu kašle pozorovaná u přípravku TOBI Podhaler může být způsobena vyšší depozicí prášku v krku v porovnání s přípravky k rozprašování. Význam kašle jakožto nežádoucí příhody u práškové lékové formy byl již uznán během hodnocení přípravku TOBI Podhaler a u pacientů používajících přípravek TOBI Podhaler, u nichž dochází k trvalému kašli vyvolanému terapií, se doporučuje alternativní léčba roztokem k rozprašování.

Proto je prokázáno, že existuje část cílové populace, která nemůže používat práškový inhalátor kvůli rozvoji nesnášenlivosti. Pro tyto pacienty představuje alternativu tobramycin ve formě roztoku k rozprašování.

Rozdíly, pokud jde o bezpečnost (z hlediska snášenlivosti), pozorované v klinickém hodnocení EAGER mezi roztokem k rozprašování a práškem k inhalaci a upřednostňující roztok k rozprašování z hlediska výskytu kašle a přerušení léčby, jsou relevantní a podporují tvrzení o větší bezpečnosti (z hlediska snášenlivosti) podle čl. 8 odst. 3 písm. c) nařízení (ES) č. 141/2000, přípravku Tobramycin VVB u pacientů, u kterých se rozvine nesnášenlivost přípravku TOBI Podhaler. Tuto skutečnost částečně dokládají rozdíly v mírách přerušení léčby v důsledku nežádoucích příhod (13 % u prášku k inhalaci oproti 8 % u roztoku k rozprašování), rozvoje kašle jakožto nežádoucí příhody související s lékem (25 % u prášku k inhalaci oproti 4 % u roztoku k rozprašování) a mírách dysfonie (13 % u prášku k inhalaci oproti 4 % u roztoku k rozprašování). Tato pozorování se opakovala v post hoc analýzách různých věkových skupin.

### **Větší bezpečnost u podstatné části cílové populace**

Poté, co zjistil, že existuje část cílové populace, která nemůže používat práškový inhalátor kvůli rozvoji nesnášenlivosti, a že pro tyto pacienty je tobramycin ve formě roztoku k rozprašování bezpečnější alternativou, potřeboval výbor CHMP posoudit, zda tito pacienti představují podstatnou část cílové populace, aby mohl rozhodnout o klinické superioritě.

Vezmou-li se v úvahu údaje ze studie EAGER a jejich post hoc analýz, rozdíl v celkových mírách přerušení léčby činí téměř 9 % a rozdíl v mírách přerušení léčby kvůli nežádoucím příhodám je ~5 % ve prospěch tobramycinu ve formě roztoku k rozprašování. Tento rozdíl je ještě výraznější u dospělé populace pacientů s cystickou fibrózou (14% rozdíl v celkových mírách přerušení a 8 % v mírách přerušení kvůli nežádoucím příhodám). Podle Registru pacientů Evropské společnosti pro cystickou

fibrózu (Cystic Fibrosis Society Patient Registry) je 48,0 % pacientů s cystickou fibrózou ve 20 evropských zemích předkládajících údaje starších 18 let<sup>3</sup>.

Místní respirační nesnášenlivost inhalace suchého prášku se může projevovat příznaky, jako je kašel, a vést k přerušení léčby. Ve studii EAGER byl kašel popisovaný jako nežádoucí příhoda související s lékem pozorován u 25 % pacientů užívajících prášek k inhalaci oproti 4 % pacientů užívajících roztok k rozprašování. Post hoc analýza podskupin údajů z klinického hodnocení EAGER potvrdila rozdíly v mírách incidence kašle ve všech věkových skupinách. Nejmenší rozdíl byl pozorován u populace dospělých (45 % při inhalaci prášku oproti 34 % při použití roztoku k rozprašování). To je v souladu se skutečností, že kašel je popisován jako „velmi častý“ nežádoucí účinek ve spojení s přípravkem TOBI Podhaler, což znamená, že se vyskytuje s četností alespoň 10 %.

Pokud se tyto informace vezmou v úvahu společně, lze odhadovat, že alespoň 10 % cílové populace nemusí být schopno používat přípravek TOBI Podhaler z důvodu nesnášenlivosti. Pro tyto pacienty představuje roztok k rozprašování bezpečnější alternativu (z hlediska snášenlivosti) a výbor CHMP považuje 10 % za podstatnou část cílové populace.

Celkově v kontextu tvrzení o klinické superioritě založené na větší bezpečnosti podle čl. 8 odst. 3 písm. c) nařízení (ES) č. 141/2000 interpretovaného v kombinaci s čl. 3 odst. 3 písm. d) 2) nařízení (ES) č. 847/2000 výbor CHMP usoudil, že u podstatné části cílové populace je zajištěna větší bezpečnost (z hlediska snášenlivosti) při používání přípravku Tobramycin VVB, pokud jde o incidenci kašle a přerušování léčby, v porovnání s přípravkem TOBI Podhaler.

Proto výbor CHMP dospěl k závěru, že klinický význam výše zmíněných rozdílů mezi přípravkem Tobramycin VVB a přípravkem TOBI Podhaler prokazuje klinickou superioritu přípravku Tobramycin VVB nad přípravkem TOBI Podhaler založenou na větší bezpečnosti u podstatné části cílové populace.

Během diskuze výbor CHMP rovněž zaznamenal rozdíly v době inhalace mezi přípravkem Tobramycin VVB a přípravkem TOBI Podhaler. Výbor CHMP však usoudil, že tyto rozdíly nejsou relevantní v kontextu tvrzení o klinické superioritě založené na větší bezpečnosti, neboť pacienti představující podstatnou část cílové populace trpí nesnášenlivostí přípravku TOBI Podhaler, a proto nemohou přípravek TOBI Podhaler používat.

### ***Zdůvodnění kladného stanoviska***

Vzhledem k tomu, že:

- výbor posoudil oznámení o předložení záležitosti k arbitráži zahájené referenčním členským státem Litvou podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES, ve které dotčený členský stát Polsko vznesl námitky vůči udělení rozhodnutí o registraci,
- výbor přezkoumal odpovědi předložené žadatelem za účelem vyjasnění otázek vznesených v souvislosti s tvrzením o klinické superioritě přípravku Tobramycin VVB oproti přípravku TOBI Podhaler,
- výbor byl toho názoru, že údaje podporují tvrzení o klinické superioritě přípravku Tobramycin VVB oproti přípravku TOBI Podhaler založené na větší bezpečnosti u podstatné části cílové populace dle čl. 8 odst. 3 písm. c) nařízení (ES) č. 141/2000 interpretovaného v kombinaci s čl. 3 odst. 3 písm. d) bod 2) nařízení (ES) č. 847/2000,
- výbor proto usoudil, že v kontextu čl. 8 odst. 3 nařízení (ES) č. 141/2000 lze prokázat klinickou superioritu přípravku Tobramycin VVB nad přípravkem TOBI Podhaler u podstatné části cílové populace.

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

Výbor CHMP vydal na základě vzájemné shody kladné stanovisko a doporučil udělit rozhodnutí o registraci. Konečné verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III tohoto stanoviska.