

II priedas

Mokslinės išvados ir argumentai, kuriais pagrįsta palanki nuomonė

Mokslinės išvados

Bendroji Tobramycin VVB ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo santrauka

Įžanga

2014 m. gegužės 2 d. UAB VVB pateikė paraišką dėl Tobramycin VVB 300 mg/5 ml purškiamojo įkvepiamojo tirpalo (toliau – Tobramycin VVB) rinkodaros leidimo suteikimo pagal sutrumpintą paraišką, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalimi; joje išimtinės teisės į duomenis tikslais buvo nurodytas injekcinis tirpalas Nebcin (PL 13621/0059), o preparato charakteristikų santraukos patvirtinimo tikslais (kaip klinikinis palyginamasis vaistas) – TOBI 300 mg/5 ml purškiamasis įkvepiamasis tirpalas (toliau – TOBI; PL 00101/0935).

Paraiška buvo pateikta referencinei valstybei narei Lietuvai ir susijusioms valstybėms narėms Bulgarijai, Estijai, Vengrijai, Latvijai, Lenkijai ir Rumunijai.

Decentralizuota procedūra LT/H/0112/001/DC pradėta 2014 m. rugsėjo 24 d.

210-ą paraiškos nagrinėjimo dieną buvo iškelti svarbūs saugumo ir veiksmingumo klausimai, kurie nebuvo išspręsti; todėl 2015 m. liepos 24 d. Lietuva, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 1 dalimi, dėl šios procedūros kreipėsi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(h)). CMD(h) 60-os dienos procedūra buvo pradėta 2015 m. rugpjūčio 3 d.

2015 m. spalio 1 d. buvo 60-oji CMD(h) procedūros diena ir, kadangi valstybėms narėms nepavyko pasiekti susitarimo, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi, ši procedūra buvo perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

2015 m. spalio 14 d., vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi, referencinė valstybė narė Lietuva, atsižvelgdama į susijusios valstybės narės Lenkijos išreikštas abejones, pateikė CHMP kreipimosi dėl arbitražo procedūros pranešimą. Lenkija laikėsi nuomonės, kad klinikinis Tobramycin VVB pranašumas prieš TOBI Podhaler 28 mg inhaliacinius miltelius, kurie yra priskirti prie retųjų vaistų, (toliau – TOBI Podhaler) neįrodytas, todėl Reglamento (EB) Nr. 141/2000 8 straipsnio 3 dalyje numatytos nukrypti leidžiančios nuostatos sąlygos neįvykdytos ir suteikti rinkodaros leidimą, kaip siūlo referencinė valstybė narė, negalima.

Vertinimui pateikto vaistinio preparato kokybinė ir kiekybinė sudėtis bei farmacinė forma yra tokios pat kaip TOBI 300 mg/5 ml purškiamojo įkvepiamojo tirpalo, todėl, vadovaujantis mokslinėmis gairėmis ((EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. ir CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), pareiškėją galima atleisti nuo įpareigojimo pateikti klinikinius tyrimus, kurie patvirtintų šių vaistų terapinį ekvivalentiškumą. Referencinė valstybė narė ir susijusios valstybės narės sutarė, kad Tobramycin VVB yra panašus į TOBI 300 mg/5 ml purškiamąjį įkvepiamąjį tirpalą, todėl turimus TOBI veiksmingumo ir saugumo duomenis galima ekstrapoliuoti vaistui Tobramycin VVB.

Tobramicinas yra aminoglikozidų grupės antibiotikas. Pasiūlyta Tobramycin VVB 300 mg/5 ml purškiamojo įkvepiamojo tirpalo terapinė indikacija tokia pati, kaip TOBI Podhaler (EU/1/10/652, tobramicinas, inhaliaciniai milteliai), ir tapati TOBI 300 mg/5 ml purškiamojo įkvepiamojo tirpalo terapinei indikacijai: „*cistine fibroze sergantiems suaugusiems ir vaikams nuo 6 metų diagnozuotos Pseudomonas aeruginosa sukeltos lėtinės plaučių infekcijos supresinė terapija*“.

Pagal *P. aeruginosa* sukeltos plaučių infekcijos sergant cistine fibroze gydymo indikaciją vaistinis preparatas TOBI Podhaler 28 mg inhaliaciniai milteliai priskirti prie retųjų vaistų (priskyrimas prie retųjų vaistų EU/3/03/140).

Vertinant paraišką gauti Tobramycin VVB rinkodaros leidimą ir atsižvelgiant į pirmiau minėtą straipsnį, buvo atliktas panašumo vertinimas ir prieita prie išvados, kad Tobramycin VVB yra panašus Tobi Podhaler. Todėl Tobramycin VVB rinkodaros leidimą galima suteikti tik pagal šiuo metu pasiūlytą indikaciją, jeigu bus patenkinta bent viena Reglamento (EB) Nr. 141/2000 8 straipsnio 3 dalyje nustatyta nukrypti leidžiančios nuostatos sąlyga.

Tobramycin VVB pareiškėjas pateikė prašymą dėl nukrypti leidžiančios nuostatos dėl TOBI Podhaler 28 mg inhaliacinių miltelių rinkos išskirtinumo, teigdamas, kad Tobramycin VVB 300 mg/5 ml purškiamasis įkvepiamasis tirpalas yra kliniškai panašesnis už įregistruotą retąjį vaistinį preparatą (TOBI Podhaler 28 g inhaliacinius miltelius), nes užtikrina didesnę saugumą didelėje tikslinės populiacijos dalyje.

Tyrimas EAGER

Pareiškėjo pareiškimas dėl klinikinio pranašumo – remiantis didesniu nei tobramicino inhaliacinių miltelių (**TIM**) tobramicino purškiamojo įkvepiamojo tirpalo (**TIT**) saugumu (geresniu toleravimu) didelėje tikslinės populiacijos dalyje – pagrįstas klinikiniais duomenimis, kurie buvo surinkti atliekant atvirą tyrimą EAGER¹ ir jo *post-hoc* analizes².

Atliekant šį tyrimą, buvo lyginamas TIM ir TIT saugumas, veiksmingumas ir patogumas cistine fibroze (CF) sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams, kuriems diagnozuota lėtinė *P. aeruginosa* sukelta infekcija. Šiame tyrime saugumas buvo pirminė vertinamoji baigtis, vis dėlto šio tyrimo statistinė galia buvo susieta su veiksmingumu (antrine vertinamoja baigtimi), todėl ne blogesnis vaisto poveikis buvo įrodytas tik pagal veiksmingumą.

Atliekant tyrimą EAGER, bendras iš tyrimo pirmiau laiko pasitraukusių pacientų rodiklis TIM grupėje (26,9 proc.) buvo didesnis, nei TIT grupėje (18,2 proc.). Dažniausios pasitraukimo iš tyrimo priežastys buvo nepageidaujami reiškiniai: TIM grupėje dėl tokios priežasties iš tyrimo pasitraukė 40 pacientų (13 proc.), o TIT grupėje – 17 (8,1 proc.).

Vertinant pareiškimą dėl klinikinio pranašumo, remiantis didesniu saugumu didelėje tikslinės populiacijos dalyje, procedūros metu CHMP paprašė pareiškėjo:

- remiantis savo ir (arba) publikuotais duomenimis, pagrįsti nepageidaujamų reiškinių (pvz., kosulio, gydymo nutraukimo ir kt.) atvejų skaičiaus skirtumo tarp Tobramycin VVB ir retojo vaistinio preparato TOBI Podhaler svarbumą.
- Atsižvelgiant į tai, išsamiau pagrįsti, kodėl jis mano, kad Tobramycin VVB yra kliniškai pranašesnis už retąjį vaistinį preparatą TOBI Podhaler didelėje tikslinės populiacijos dalyje,

Nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičiaus skirtumas

Apie nepageidaujamus reiškinius pranešusių pacientų dalis TIM grupėje buvo didesnė, nei TIT grupėje (90,3 proc. plg. su 84,2 proc., $p < 0,05$). Per visą tyrimo laikotarpį dažniausias nepageidaujamas reiškinys, apie kurį buvo pranešta, buvo kosulys (išskyrus drėgną kosulį) (TIM: 48,4 proc.; TIT: 31,3 proc.), nepaisant to, kad, prieš pradėdamas tyrimą, abiejose grupėse šis simptomas buvo nustatytas tokiais pačiais pacientų procentinei daliai (42 proc.). Sunkaus kosulio reiškinų dažnis taip pat buvo didesnis TIM grupėje (2,6 proc. plg. su 1,9 proc.). Be to, TIM grupėje dėl kosulio iš tyrimo

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.

pirmiau laiko pasitraukė 3,9 proc. (12 iš 308) pacientų, o TIT grupėje – 1 proc. (2 iš 209) pacientų. 25,3 proc. TIM grupės pacientų atveju ir 4,3 proc. TIT grupės pacientų atveju tyrėjas įtarė, kad pacientams pasireiškiantys kosulio reiškiniai gali būti susiję su tiriamuoju vaistu.

Kiti su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos TIM grupėje buvo pranešama dažniau, buvo disfonija (13,6 plg. su 3,8 proc.) ir dizgeuzija (3,9 plg. su 0,5 proc.). Atlikus audiologinį tyrimą pacientų populiacijos pogrupyje, (TIM: 78 [25,3 proc.]; TIT: 45 [21.5%]), nustatyta, kad visų vizitų metu klausos tyrimų rezultatai nuo tyrimo pradžios pablogėjo daugiau TIM gydytų pacientų (25,6 proc.; 20/78), palyginti su TIT gydytais pacientais (15,6 proc.; 7/45).

Atliekant tyrimo EAGER duomenų *post hoc* analizes pagal pogrupius, buvo lyginamos TIM ir TIT saugumo charakteristikos vaikų, paauglių ir suaugusiųjų grupėse. Vartojant TIM, bendras iš tyrimo pirmiau laiko pasitraukusių pacientų rodiklis vaikų pogrupyje (≥ 6 iki < 13 metų) buvo 3,6 proc., paauglių (≥ 13 iki < 20 metų) pogrupyje – 18,2 proc., o suaugusiųjų (≥ 20 metų) – 32,7 %, o vartojant TIT – atitinkamai 16,7, 16,7 ir 18,9 proc. Dėl nepageidaujamų reiškinų iš tyrimo pasitraukusių paauglių ir suaugusiųjų TIT grupėje buvo mažiau, nei tarp vartojusių TIM (iš tyrimo pasitraukė 9,1 proc. vartojusių TIT ir 17,3 proc. vartojusių TIM). Nors iš tyrimo pasitraukė mažiau TIM vartojusių vaikų, bendras tyrimo EAGER dalyvavusių vaikų skaičius buvo nedidelis, todėl jokių galutinių išvadų dėl šio populiacijos pogrupio negalima padaryti.

Nepageidaujamų reiškinų charakteristikų skirtingose amžiaus grupėse *post hoc* analizė patvirtino pirminius tyrimo EAGER rezultatus, t. y. vartojant TIM, visose amžiaus grupėse visi nepageidaujami reiškiniai ir kosulys, disfonija bei dizgeuzija buvo dažnesni.

Didesnis kosulio atvejų rodiklis gali būti susijęs su tuo, kad vartojant TOBI Podhaler, gerklėje nusėda didesnis miltelių kiekis, nei vartojant purškiamuosius įkvepiamuosius tirpalus. Kosulio, kaip nepageidaujamo reiškinio, svarba vertinant miltelių formos preparatą buvo pripažinta juo tuomet, kai buvo vertinamas TOBI Podhaler, todėl TOBI Podhaler vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia nuolatinis šios terapijos sukeltas kosulys, rekomenduojama apsvarstyti galimybę pasirinkti kitą gydymo priemonę ir vartoti purškiamąjį įkvepiamąjį tirpalą.

Taigi, nustatyta, kad dalis tikslinės populiacijos pacientų negali naudoti miltelių inhaliatoriaus dėl pasireiškiančio netoleravimo. Šiems pacientams purškiamasis įkvepiamasis tobramicino tirpalas yra galima alternatyva.

Atliekant tyrimą EAGER nustatyti saugumo skirtumai (susiję su gydymo toleravimu) tarp purškiamojo įkvepiamojo tirpalo ir inhaliacinių miltelių (kosulio ir pasitraukimo iš tyrimo atvejų požiūriu šie duomenys palankesni purškiamajam įkvepiamajam tirpalui) yra svarbūs ir, kaip numatyta Reglamento (EB) Nr. 141/2000 8 straipsnio 3 dalies c punkte, pagrindžia pareiškėjo teiginį, kad Tobramycin VVB yra saugesnis (gydymo toleravimo požiūriu) tiems pacientams, kuriems pasireiškia TOBI Podhaler netoleravimas. Tai ypač gerai parodo skirtumai tarp pasitraukimo iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinų atvejų rodiklių (vartojant inhaliacinius miltelius – 13 proc., vartojant purškiamąjį įkvepiamąjį tirpalą – 8 proc.), kosulio kaip nepageidaujamos reakcijos į vaistą atvejų rodiklių (25 proc. vartojant inhaliacinius miltelius ir 4 proc. – vartojant purškiamąjį įkvepiamąjį tirpalą) ir disfonijos atvejų rodiklių (vartojant inhaliacinius miltelius – 13 proc., vartojant purškiamąjį įkvepiamąjį tirpalą – 4 proc.). Atliekant skirtingų amžiaus grupių duomenų *post hoc* analizes, pastebėjimai buvo tokie patys.

Didesnis saugumas didelėje tikslinės populiacijos dalyje

Nustačius, kad yra dalis tikslinės populiacijos pacientų, kurie negali naudoti miltelių inhaliatoriaus dėl pasireiškiančio netoleravimo ir kad šiems pacientams purškiamasis įkvepiamasis tobramicino tirpalas yra saugesnė alternatyva, kad būtų galima padaryti išvadą dėl šio vaisto klinikinio pranašumo, CHMP turėjo įvertinti, ar šie pacientai atitinka „didelę tikslinės populiacijos dalį“.

Atsižvelgiant į tyrimo EAGER duomenis ir jų *post hoc* analizes, bendri pasitraukimo iš tyrimo atvejų skaičiai skiriasi beveik 9 proc., o pasitraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičiai skiriasi maždaug 5 proc., Tobramycin purškiamojo įkvėpiamojo tirpalo naudai. Šis skirtumas dar didesnis cistine fibroze sergančių suaugusiųjų populiacijoje (šiam pogrupyje šie skaičiai skiriasi atitinkamai 14 ir 8 proc.). Europos cistinės fibrozės draugijos pacientų registro duomenimis, 48 proc. cistine fibroze sergančių pacientų 20 Europos šalių, kurios teikia duomenis, yra vyresni nei 18 metų³.

Vietinis sausų miltelių netoleravimas kvėpavimo takuose gali pasireikšti tokiais simptomais kaip kosulys ir dėl to gali tekti nutraukti gydymą. Atliekant tyrimą EAGER, kosulys, kuris buvo aprašytas kaip nepageidaujama reakcija į vaistą, nustatytas 25 proc. pacientų, vartojusių inhaliacinius miltelius, ir 4 proc. pacientų, vartojusių purškiamąjį įkvėpiamąjį tirpalą. Tyrimo EAGER duomenų *post hoc* analizė pagal pogrupius patvirtino kosulio atvejų rodiklių skirtumus visose amžiaus grupėse. Mažiausias skirtumas nustatytas suaugusiųjų populiacijoje (45 proc. vartojant inhaliacinius miltelius, 34 proc. – vartojant tirpalą). Šie duomenys atitinka tai, kad kosulys aprašomas kaip labai dažna nepageidaujama reakcija, siejama su TOBI Podhaler, o tai reiškia, kad jis pasireiškia ne mažiau 10 proc. pacientų.

Vertinant šiuos duomenis kartu, galima numatyti, kad ne mažiau kaip 10 proc. tikslinės populiacijos tikriausiai negalės vartoti TOBI Podhaler dėl netoleravimo. Šiems pacientams purškiamasis įkvėpiamasis tirpalas yra saugesnė alternatyva (toleravimo požiūriu), o 10 proc., CHMP nuomone, yra didelė tikslinės populiacijos dalis.

Taigi, atsižvelgdamas į pareiškimą dėl klinikinio pranašumo, pagrįsto didesniu saugumu, pagal Reglamento (EB) Nr. 141/2000 8 straipsnio 3 dalies c punktą, kuris aiškinamas kartu su Reglamento (EB) Nr. 847/2000 3 straipsnio 3 dalies d punkto 2 papunkčiu, CHMP laikėsi nuomonės, kad, palyginti su TOBI Podhaler, pagal kosulio ir gydymo nutraukimo atvejų rodiklius, Tobramycin VVB yra saugesnis didelei tikslinės populiacijos daliai (gydymo toleravimo požiūriu).

Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad klinikinė pirmiau minėtų skirtumų tarp Tobramycin VVB ir TOBI Podhaler reikšmė įrodo Tobramycin VVB klinikinį pranašumą prieš TOBI Podhaler pagal didesnę saugumą didelėje tikslinės populiacijos dalyje.

Diskusijos metu CHMP taip pat atkreipė dėmesį į įkvėpimo laiko skirtumus tarp Tobramycin VVB ir TOBI Podhaler. Vis dėlto CHMP priėjo prie išvados, kad šie skirtumai nėra svarbūs vertinant pareiškimą dėl didesniu saugumu pagrįsto klinikinio pranašumo, kadangi pacientai, kurie sudaro didelę tikslinės populiacijos dalį, netoleruoja Tobi Podhaler, todėl negali vartoti šio vaisto.

Argumentai, kuriais pagrįsta palanki nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie kreipimosi procedūrą, kurią, vadovaudamasi Direktyvos 2001/82/EB 29 straipsnio 4 dalimi, inicijavo referencinė valstybė narė Lietuva ir kurios metu susijusi valstybė narė Lenkija išreiškė prieštaravimus dėl rinkodaros leidimo suteikimo;
- komitetas peržiūrėjo pareiškėjo pateiktus atsakymus į iškeltus klausimus, susijusius su klinikinio Tobramycin VVB pranašumu prieš TOBI Podhaler;
- komitetas laikėsi nuomonės, jog duomenys patvirtina paraiškoje nurodytą klinikinį Tobramycin pranašumą prieš TOBI Podhaler, pagal didesnę jo saugumą didelėje tikslinės populiacijos dalyje, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. 141/2000 8 straipsnio 3 dalies c punkte, kuris aiškinamas kartu su Reglamento (EB) Nr. 847/2000 3 straipsnio 3 dalies d punkto 2 papunkčiu;

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

- todėl komitetas nusprendė, kad, atsižvelgiant į Reglamento (EB) Nr. 141/2000 8 straipsnio 3 dalį, klinikinį Tobramycin VVB pranašumą prieš TOBI Podhaler didelėje tikslinės populiacijos dalyje galima patvirtinti.

CHMP bendru sutarimu priėmė palankią nuomonę, kurioje rekomendavo suteikti rinkodaros leidimą ir patvirtinti tuos preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį, dėl kurių galutinių versijų buvo sutarta koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.