

## **Aneks II**

*Wnioski naukowe i podstawy do wydania opinii pozytywnej*

## Wnioski naukowe

### ***Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Tobramycyn VVB i nazw produktów związanych (patrz aneks I)***

#### ***Wprowadzenie***

Firma UAB "VVB" złożyła w dniu 2 maja 2014 r. wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu Tobramycyn VVB 300 mg/5 ml, roztwór do nebulizacji (dalej nazywanego produktem „Tobramycyn VVB”) w formie wniosku skróconego zgodnie z art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, ze wskazaniem produktu Nebcin, roztwór do wstrzykiwań (PL 13621/0059) do celów wyłączności danych i TOBI 300 mg/5 ml, roztwór do nebulizacji (zwanego dalej „TOBI”; PL 00101/0935) do celów ChPL/ jako leku porównawczego w badaniach klinicznych.

Wniosek złożono do państwa członkowskiego odniesienia (RMS): Litwy, i zainteresowanych państw członkowskich (CMS): Bułgarii, Estonii, Łotwy, Polski, Rumunii i Węgier.

Procedurę zdecentralizowaną LT/H/0112/001/DC rozpoczęto dnia 24 września 2014 r.

W dniu 210 podniesiono poważne zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, które pozostały nierozstrzygnięte; z tego powodu postępowanie zostało 24 lipca 2015 r. skierowane przez Litwę do CMDh, na mocy art. 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE. Sześćdziesięciodniowa procedura CMDh została rozpoczęta w dniu 3 sierpnia 2015 r.

Dzień 60 procedury CMDh przypadł na 1 października 2015 r., a ponieważ państwa członkowskie nie doszły do porozumienia, procedurę skierowano do CHMP zgodnie z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.

Litwa, państwo członkowskie odniesienia, przekazała CHMP w dniu 14 października 2015 r. powiadomienie o wszczęciu procedury arbitrażowej na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, na podstawie zastrzeżeń zgłoszonych przez zainteresowane państwo członkowskie Polskę. Polska uznała, że nie wykazano wyższości klinicznej produktu Tobramycyn VVB nad mającym status leku sierociego produktem leczniczym TOBI Podhaler 28 mg, proszek do inhalacji (zwanym dalej produktem „TOBI Podhaler”), w związku z czym nie występuje odstępstwo na mocy art. 8 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 i nie można przyznać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z propozycją RMS.

Proponowany produkt leczniczy ma taki sam skład jakościowy i ilościowy i taką samą postać farmaceutyczną jak produkt TOBI 300mg/5 ml, roztwór do nebulizacji, w związku z czym można odstąpić od wymogu przeprowadzenia badań klinicznych wykazujących równoważność terapeutyczną, zgodnie z wytycznymi naukowymi (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. i CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). RMS i CMS uzgodniły, że produkt Tobramycyn VVB jest porównywalny z produktem TOBI 300 mg/5 ml, roztwór do nebulizacji, wobec czego możliwa jest ekstrapolacja dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu TOBI na produkt Tobramycyn VVB.

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym. Proponowane wskazanie do stosowania produktu Tobramycyn VVB 300 mg/5 ml, roztwór do nebulizacji jest takie samo jak w przypadku produktu TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramycyn, proszek do inhalacji) i identyczne ze wskazaniem do stosowania produktu TOBI 300 mg/5ml, roztwór do nebulizacji: „*leczenie supresyjne przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez Pseudomonas aeruginosa, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych z mukowiscydozą.*”

Produkt leczniczy TOBI Podhaler 28 mg, proszek do inhalacji ma przyznany status leku sierocego w *leczeniu zakażenia płuc wywołanego przez P. aeruginosa w przebiegu mukowiscydozy* (przyznanie statusu leku sierocego EU/3/03/140).

Podczas oceny wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu Tobramycyn VVB i w kontekście wyżej wspomnianego artykułu przeprowadzono ocenę podobieństwa, w wyniku której stwierdzono, że produkt Tobramycyn VVB jest podobny do produktu Tobi Podhaler. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Tobramycyn VVB z aktualnie proponowanym wskazaniem można w związku z tym wydać jedynie, jeżeli występują przesłanki dla co najmniej jednego z odstępstw określonych w art. 8 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000.

Wnioskodawca o dopuszczenie do obrotu produktu Tobramycyn VVB wnioskował o odstąpienie od wyłączności rynkowej produktu TOBI Podhaler 28 mg, proszek do inhalacji, twierdząc, że produkt Tobramycyn VVB 300 mg/5 ml, roztwór do nebulizacji wykazuje wyższość kliniczną nad dopuszczonym do obrotu sierocym produktem leczniczym (TOBI Podhaler 28 mg, proszek do inhalacji), polegającą na zapewnieniu większego bezpieczeństwa w znacznej części populacji docelowej.

### **Badanie EAGER**

Twierdzenie wnioskodawcy o wyższości klinicznej polegającej na większym bezpieczeństwie (tolerancji) tobramycyny w roztworze do nebulizacji (**TIS**) nad tobramycyną w proszku do inhalacji (**TIP**) w znacznej części populacji docelowej opiera się na danych klinicznych uzyskanych w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu EAGER<sup>1</sup> i w jego analizach post hoc<sup>2</sup>.

W badaniu tym oceniano bezpieczeństwo, skuteczność i wygodę stosowania TIP w porównaniu z TIS u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i więcej, z przewlekłym zakażeniem *P. aeruginosa*. Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania było bezpieczeństwo, jednak jego moc statystyczna pozwalała na ocenę skuteczności (drugorzędowy punkt końcowy), dzięki czemu wykazano jedynie co najmniej równoważność w zakresie skuteczności.

W badaniu EAGER ogólny wskaźnik przerwania leczenia był większy w przypadku TIP (26,9%) niż TIS (18,2%). Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane (AE) – 40 (13,0%) pacjentów leczonych TIP w porównaniu z 17 (8,1%) pacjentów leczonych TIS.

Jeśli chodzi o twierdzenie o wyższości klinicznej polegającej na większym bezpieczeństwie w znacznej części populacji docelowej, CHMP poprosił wnioskodawcę w trakcie postępowania:

- o uzasadnienie znaczenia różnicy częstości występowania zdarzeń niepożądanych (np. kaszlu, przerwania leczenia itp.) pomiędzy produktem Tobramycyn VVB i mającym status leku sierocego produktem leczniczym TOBI Podhaler na podstawie jego własnych i (lub) opublikowanych danych.
- o dalsze uzasadnienie w świetle powyższego, dlaczego wnioskodawca uważa, że produkt Tobramycyn VVB wykazuje wyższość kliniczną w znacznej części populacji docelowej nad mającym status leku sierocego produktem leczniczym TOBI Podhaler.

### **Różnica częstości występowania zdarzeń niepożądanych**

U większego odsetka pacjentów leczonych TIP niż TIS zgłoszono AE (90,3% wobec 84,2%,  $p < 0,05$ ). Najczęściej zgłaszanym AE w trakcie całego okresu badania był kaszel (bez uwzględnienia kaszlu mokrego; TIP: 48,4%; TIS: 31,1%) pomimo jego obecności u tego samego odsetka pacjentów (42%) w obu grupach jako objawu wyjściowego. Częstość zdarzeń ciężkiego kaszlu była również większa w grupie leczonej TIP (2,6% wobec 1,9%). Dodatkowo 3,9% (12/308) pacjentów leczonych TIP przerwał

<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.

leczenie z powodu kaszlu, wobec 1% (2/209) pacjentów leczonych TIS. Badacz podejrzewał, że zdarzenia kaszlu były związane z badanym lekiem u 25,3% oraz 4,3% pacjentów odpowiednio w grupach leczonych TIP i TIS.

Innymi AE związanym z leczeniem często zgłaszanymi w grupie leczonej TIP były dysfonia (13,6% wobec 3,8%) i zaburzenia smaku (3,9% wobec 0,5%). Na podstawie wyników badań audiologicznych przeprowadzonych w subpopulacji pacjentów (TIP: 78 [25,3%]; TIS: 45 [21,5%]) okazało się, że u większego odsetka pacjentów leczonych TIP (25,6%; 20/78) niż pacjentów leczonych TIS (15,6%; 7/45) doszło do zmniejszenia słyszalności dowolnej częstotliwości w badaniu audiologicznym podczas dowolnej wizyty w stosunku do stanu wyjściowego.

W analizach post hoc danych z badania EAGER porównywano profile bezpieczeństwa TIP i TIS u dzieci, młodzieży i dorosłych. Ogólne wskaźniki przerwania leczenia przez pacjentów stosujących TIP wynosiły 3,6% u dzieci (w wieku od  $\geq 6$  do  $< 13$  lat), 18,2% u młodzieży (w wieku od  $\geq 13$  do  $< 20$  lat) i 32,7% u dorosłych (w wieku  $\geq 20$  lat), natomiast wskaźniki przerwania leczenia przez pacjentów stosujących TIS wynosiły 16,7% u dzieci i młodzieży oraz 18,9% u dorosłych. Mniejsza liczba pacjentów w wieku młodzieńczym i dorosłych stosujących TIS przerwała stosowanie badanego leku z powodu AE w porównaniu z pacjentami stosującymi TIP (leczenie przerwało 9,1% pacjentów stosujących TIS wobec 17,3% pacjentów stosujących TIP). Chociaż mniejsza liczba dzieci otrzymujących TIP przerwała leczenie, ogólna liczba dzieci uczestniczących w badaniu EAGER była niewielka, w związku z czym nie można wyciągnąć miarodajnego wniosku na temat tej subpopulacji.

Analiza post hoc profilu AE w różnych grupach wiekowych potwierdziła wyniki zaobserwowane pierwotnie w badaniu EAGER, tj. dowolne AE oraz kaszel, dysfonia i zaburzenia smaku występowały częściej u pacjentów leczonych TIP we wszystkich grupach wiekowych.

Większa częstość kaszlu obserwowana u pacjentów leczonych produktem TOBI Podhaler może wynikać z większej depozycji proszku w gardle w porównaniu z produktami do nebulizacji. Znaczenie kaszlu jako AE po stosowaniu preparatu w proszku zostało już uznane w trakcie oceny produktu TOBI Podhaler, w związku z czym zaleca się rozważenie alternatywnego leczenia roztworem do nebulizacji u pacjentów stosujących TOBI Podhaler, u których wystąpi ciągły kaszel spowodowany przez leczenie.

Z tego względu ustalono, że istnieje część populacji docelowej, która nie może stosować inhalatora proszkowego z powodu rozwoju nietolerancji. Dla tych pacjentów alternatywę stanowi tobramycyna w postaci roztworu do nebulizacji.

Różnice bezpieczeństwa (wyrażonego jako tolerancja) obserwowane w badaniu EAGER pomiędzy roztworem do nebulizacji a proszkiem do inhalacji, na korzyść roztworu do nebulizacji, dotyczące występowania kaszlu i przerywania leczenia, są istotne i przemawiają za słusznością twierdzenia o większym bezpieczeństwie (wyrażonym jako tolerancja), wg art. 8 ust. 3 lit. c) rozporządzenia (WE) nr 141/2000, produktu Tobramycin VVB u tych pacjentów, u których rozwinie się nietolerancja na produkt TOBI Podhaler. Świadczą o tym w szczególności różnice wskaźników przerwania leczenia z powodu AE (13% w grupie leczonej proszkiem do inhalacji wobec 8% w grupie leczonej roztworem do nebulizacji), pojawienia się kaszlu jako zdarzenia niepożądanego związanego ze stosowaniem leku (25% w grupie leczonej proszkiem do inhalacji wobec 4% w grupie leczonej roztworem do nebulizacji) i występowania dysfonii (13% w grupie leczonej proszkiem do inhalacji wobec 4% w grupie leczonej roztworem do nebulizacji). Obserwacje te zostały powtórzone w analizach post hoc różnych grup wiekowych.

### **Większe bezpieczeństwo w znacznej części populacji docelowej**

Po ustaleniu, że istnieje część populacji docelowej, która nie może stosować inhalatora proszkowego z powodu rozwoju nietolerancji, i że dla tych pacjentów bezpieczniejszą alternatywą jest tobramycyna w roztworze do nebulizacji, do wyciągnięcia wniosku o wyższości klinicznej CHMP musiał ocenić, czy pacjenci ci stanowią znaczną część populacji docelowej.

Na podstawie danych z badania EAGER i jego analizy post hoc różnica ogólnego wskaźnika przerwania leczenia wynosi niemal 9%, a różnica wskaźnika przerwania leczenia z powodu AE wynosi ~5% na korzyść tobramycyny w roztworze do nebulizacji. Różnica jest nawet jeszcze bardziej wyraźna w populacji dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (różnica 14% ogólnego wskaźnika przerwania leczenia i 8% wskaźnika przerwania leczenia z powodu AE). Według Rejestru Pacjentów Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 48,0% pacjentów z mukowiscydozą w 20 krajach europejskich, na temat których dostępne są dane, jest w wieku ponad 18 lat<sup>3</sup>.

Miejscowa nietolerancja oddechowa inhalacji suchego proszku może dawać takie objawy, jak np. kaszel, i prowadzić do przerwania leczenia. W badaniu EAGER kaszel opisywany jako zdarzenie niepożądane związane ze stosowaniem leku obserwowano u 25% pacjentów leczonych proszkiem do inhalacji wobec 4% pacjentów leczonych roztworem do nebulizacji. W analizie post hoc w podgrupach badania EAGER potwierdzono różnice wskaźników częstości występowania kaszlu we wszystkich grupach wiekowych. Najmniejszą różnicę obserwowano w populacji dorosłych pacjentów (45% w grupie leczonej proszkiem do inhalacji wobec 34% w grupie leczonej roztworem do nebulizacji). Jest to zgodne z faktem, że kaszel opisuje się jako „bardzo częste” działanie niepożądane produktu TOBI Podhaler, co oznacza, że występuje z częstością co najmniej 10%.

Wszystkie te elementy łącznie pozwalają na oszacowanie, że co najmniej 10% populacji docelowej może nie być w stanie stosować produktu TOBI Podhaler z powodu nietolerancji. Dla tych pacjentów roztwór do nebulizacji stanowi bezpieczniejszą alternatywę (pod względem tolerancji), a CHMP uznaje 10% za znaczną część populacji docelowej.

Ogólnie, w kontekście twierdzenia o wyższości klinicznej polegającej na większym bezpieczeństwie zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. c) rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w związku z art. 3 ust. 3 lit. d pkt 2 rozporządzenia (WE) nr 847/2000, CHMP uznał, że znaczna część populacji docelowej uzyskuje większe bezpieczeństwo (wyrażone jako tolerancja) w przypadku stosowania produktu Tobramycin VVB pod względem częstości występowania kaszlu i przerwania leczenia w porównaniu z produktem TOBI Podhaler.

Z tego względu CHMP doszedł do wniosku, że znaczenie kliniczne wyżej wspomnianych różnic pomiędzy produktem Tobramycin VVB a produktem TOBI Podhaler świadczy o wyższości klinicznej produktu Tobramycyna VVB nad produktem TOBI Podhaler polegającej na większym bezpieczeństwie w znacznej części populacji docelowej.

W trakcie dyskusji CHMP odnotował również różnice pod względem czasu inhalacji pomiędzy produktem Tobramycin VVB a produktem Tobi Podhaler. CHMP doszedł jednak do wniosku, że te różnice nie są istotne w kontekście twierdzenia o wyższości klinicznej polegającej na większym bezpieczeństwie, ponieważ pacjenci stanowiący istotną część populacji docelowej nie tolerują produktu Tobi Podhaler, w związku z czym nie mogą go stosować.

---

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

## **Podstawy wydania pozytywnej opinii**

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Litwę, państwo członkowskie odniesienia, na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, przy czym zainteresowane państwo członkowskie Polska zgłosiło zastrzeżenia do przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- Komitet dokonał przeglądu odpowiedzi złożonych przez wnioskodawcę w celu omówienia kwestii zgłoszonych w kontekście wyższości klinicznej produktu Tobramycyn VVB w porównaniu z produktem TOBI Podhaler;
- Komitet był zdania, że dane popierają twierdzenie o wyższości klinicznej produktu Tobramycyn VVB nad produktem TOBI Podhaler, polegającej na większym bezpieczeństwie w znacznej części populacji docelowej, wg art. 8 ust. 3 lit. c) rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w związku z art. 3 ust. 3 lit. d) pkt 2 rozporządzenia (WE) nr 847/2000;
- z tego względu Komitet uznał, że w kontekście art. 8 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 można stwierdzić wyższość kliniczną produktu Tobramycyn VVB nad produktem TOBI Podhaler w znacznej części populacji docelowej.

CHMP wydał pozytywną opinię przyjętą przez konsensus, zalecając przyznanie pozwolenia na dopuszczenia do obrotu, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają takie jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, o czym mowa w aneksie III do opinii CHMP.