

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Tobramycin VVB in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Uvod

Družba UAB "VVB" je 2. maja 2014 predložila skrajšano vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Tobramycin VVB 300 mg/5 ml inhalacijska raztopina za nebulator (v nadaljevanju „Tobramycin VVB“) v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES, ki se nanaša na referenčno zdravilo Nebcin raztopina za injiciranje (PL 13621/0059) za namen ekskluzivnosti podatkov in na referenčno zdravilo TOBI 300 mg/5 ml inhalacijska raztopina za nebulator (v nadaljevanju „TOBI“; PL 00101/0935) za namen povzetka glavnih značilnosti zdravila/kot klinično primerjalno zdravilo.

Vloga je bila predložena referenčni državi članici: Litvi, in zadevnim državam članicam: Bolgariji, Estoniji, Madžarski, Latviji, Poljski in Romuniji.

Decentralizirani postopek LT/H/0112/001/DC se je začel 24. septembra 2014.

210. dan so se pojavili pomembnejši pomisleki o varnosti in učinkovitosti, ki se niso razrešili, zato je Litva 24. julija 2015 postopek predložila skupini CMDh v skladu s 1. odstavkom člena 29 Direktive 2001/83/ES. 60-dnevni rok za postopek skupine CMDh je začel teči 3. avgusta 2015.

60. dan postopka skupine CMDh je bil 1. oktobra 2015 in ker države članice niso dosegle dogovora, je bil postopek v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES predložen odboru CHMP.

14. oktobra 2015 je referenčna država članica, Litva, odboru CHMP poslala obvestilo o napotitvi v arbitražo v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES na podlagi pomislekov zadevne države članice Poljske. Poljska je bila mnenja, da klinična superiornost zdravila Tobramycin VVB v primerjavi z zdravilom siroto TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhalacijo (v nadaljevanju „TOBI Podhaler“) ni bila dokazana, zato odstopanje v skladu s členom 8(3) Uredbe (ES) št. 141/2000 ni bilo izpolnjeno in dovoljenja za promet z zdravilom, kot je predlagala referenčna država članica, ni mogoče izdati.

Predlagano zdravilo ima enako kakovostno in količinsko sestavo in enako farmacevtsko obliko kot zdravilo TOBI 300 mg/5 ml inhalacijska raztopina za nebulator, zato se klinične študije za dokaz terapevtske enakovrednosti v skladu z znanstvenimi smernicami (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 popr. in CPMP/EWP/4151/00 rev.1) lahko opustijo. Referenčna država članica in zadevne države članice so se strinjale, da je zdravilo Tobramycin VVB primerljivo z zdravilom TOBI 300 mg/5 ml inhalacijska raztopina za nebulator, zato se razpoložljivi podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila TOBI lahko ekstrapolirajo na zdravilo Tobramycin VVB.

Tobramycin je aminoglikozidni antibiotik. Predlagana terapevtska indikacija za zdravilo Tobramycin VVB 300 mg/5 ml inhalacijska raztopina za nebulator je enaka kot za zdravilo TOBI Podhaler (EU/1/10/652, tobramicin, prašek za inhaliranje) in identična kot pri zdravilu TOBI 300 mg/5 ml inhalacijska raztopina za nebulator: „*supresivno zdravljenje kronične okužbe pljuč z bakterijo Pseudomonas aeruginosa pri odraslih in otrocih, starih 6 let ali več, ki imajo cistično fibrozo.*“

Zdravilo TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhalacijo je določeno kot zdravilo sirota pri stanju *zdravljenje okužbe pljuč z bakterijo P. aeruginosa pri cistični fibrozi* (določitev zdravila sirote EU/3/03/140).

Med ocenjevanjem vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Tobramycin VVB in v kontekstu zgoraj navedenega člena je bila opravljena ocena podobnosti, s katero so zaključili, da je

zdravilo Tobramycin VVB podobno zdravilu Tobi Podhaler. Dovoljenje za promet z zdravilom Tobramycin VVB se torej lahko izda le s trenutno predlagano indikacijo, če je izpolnjena vsaj ena podlaga za odstopanje iz člena 8(3) Uredbe (ES) št. 141/2000.

Predlagatelj za zdravilo Tobramycin VVB je zaprosil za odstopanje od tržne ekskluzivnosti zdravila TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje s trditvijo, da je zdravilo Tobramycin VVB 300 mg/5 ml inhalacijska raztopina za nebulator klinično superiornjša od odobrenega zdravila sirote (TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhalacijo) v smislu večje varnosti pri znatnem deležu ciljne populacije.

Študija EAGER

Predlagateljeva trditev o klinični superiornosti v smislu večje varnosti (prenašanja) inhalacijske raztopine tobramicina za nebulator (**TIS**) v primerjavi s praškom tobramicina za inhaliranje (**TIP**) pri znatnem deležu ciljne populacije se opira na klinične podatke iz odprte študije EAGER¹ in njenih naknadnih analiz².

V tej študiji so ocenjevali varnost, učinkovitost in praktičnost TIP v primerjavi s TIS pri bolnikih s CF, starih 6 let ali več, ki imajo kronično okužbo z bakterijo *P. aeruginosa*. Primarni opazovani dogodek v tej študiji je bila varnost, vendar je imela študija tudi statistično moč za ugotavljanje učinkovitosti (sekundarni opazovani dogodek), zato so dokazali neinferiornost samo v smislu učinkovitosti.

V preskušanju EAGER je bila skupna stopnja prekinitve zdravljenja večja pri TIP (26,9 %) kot pri TIS (18,2 %). Najpogostejši razlog za prekinitve zdravljenja so bili neželeni učinki (NU) – 40 (13,0 %) pri bolnikih, zdravljenih s TIP, in 17 (8,1 %) pri bolnikih, zdravljenih s TIS.

V zvezi s trditvijo o klinični superiornosti na podlagi večje varnosti pri znatnem deležu ciljne populacije je odbor CHMP med postopkom od predlagatelja zahteval naslednje:

- utemeljitev pomena razlike v pojavnosti neželenih učinkov (npr. kašlja, prekinitve zdravljenja itd.) med zdravilom Tobramycin VVB in zdravilom siroto TOBI Podhaler na podlagi lastnih in/ali objavljenih podatkov.
- V luči zgoraj navedenega naj predlagatelj nadalje utemelji, zakaj meni, da je zdravilo Tobramycin VVB klinično superiorno pri znatnem deležu ciljne populacije v primerjavi z zdravilom siroto TOBI Podhaler.

Razlika v pojavnosti neželenih učinkov

O neželenih učinkih je poročal večji odstotek bolnikov, zdravljenih s TIP, kot bolnikov, zdravljenih s TIS (90,3 % v primerjavi s 84,2 %, $p < 0,05$). Kašelj (brez produktivnega kašlja) je bil najpogosteje poročani neželeni učinek v celem študijskem obdobju (TIP: 48,4 %; TIS: 31,1 %), kljub temu, da je bil kot izhodiščni simptom prisoten pri enakem deležu bolnikov (42 %) v obeh skupinah. Tudi pogostnost hudega kašlja je bila večja v skupini s TIP (2,6 % v primerjavi z 1,9 %). Poleg tega je 3,9 % (12/308) bolnikov, zdravljenih s TIP, prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, v primerjavi z 1 % (2/209) bolnikov, zdravljenih s TIS. Po mnenju raziskovalca je bil kašelj povezan s študijskim zdravilom pri 25,3 % bolnikov iz skupine TIP in pri 4,3 % bolnikov iz skupine TIS.

Druga neželena učinka, povezana z zdravljenjem, o katerih so pogosto poročali v skupini TIP, sta bila disfonija (13,6 % v primerjavi s 3,8 %) in disgevizija (3,9 % v primerjavi z 0,5 %). Rezultati avdioloških preiskav, opravljenih pri podpopulaciji bolnikov (TIP: 78 [25,3 %]; TIS: 45 [21,5 %]) so pokazali, da je bil delež bolnikov, zdravljenih s TIP (25,6 %; 20/78), pri katerih je ob vsakem obisku

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.

prišlo do poslabšanja rezultatov pri vseh avdioloških testnih frekvencah v primerjavi z izhodiščem, večji kot pri bolnikih, zdravljenih s TIS (15,6 %; 7/45).

Z naknadnimi analizami podskupin podatkov iz študije EAGER so primerjali varnostna profila TIP in TIS pri otrocih, mladostnikih in odraslih. Skupna stopnja prekinitve zdravljenja pri TIP je bila 3,6 % pri otrocih (≥ 6 do < 13 let), 18,2 % pri mladostnikih (≥ 13 do < 20 let) in 32,7 % pri odraslih (≥ 20 let), medtem ko je bila stopnja prekinitve zdravljenja pri TIS 16,7 % pri otrocih in mladostnikih ter 18,9 % pri odraslih. Zaradi neželenih učinkov je jemanje študijskega zdravila prekinilo manj mladostnikov in odraslih, ki so prejeli TIS, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli TIP (jemanje je prekinilo 9,1 % bolnikov s TIS in 17,3 % s TIP). Čeprav je zdravljenje prekinilo manj otrok, ki so prejeli TIP, je bilo skupno število otrok v študiji EAGER majhno, zato o tej podpopulaciji ni mogoče izpeljati dokončnih zaključkov.

Naknadna analiza profila neželenih učinkov pri različnih starostnih skupinah je potrdila rezultate, ki so jih prvotno opazili v študiji EAGER, tj. kateri koli neželeni učinek in kašelj, disfonija in disgevizija so bili v vseh starostnih skupinah pogostejši pri bolnikih, zdravljenih s TIP.

Večja stopnja kašlja pri zdravlilu TOBI Podhaler je morda posledica večjega odlaganja praška v grlu v primerjavi z zdravili v obliki nebulatorja. Pomen kašlja kot neželenega učinka pri formulaciji s praškom je bil priznan že med ocenjevanjem zdravila TOBI Podhaler, zato se priporoča, da se pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo TOBI Podhaler, pri katerih se stalno pojavlja kašelj kot posledica zdravljenja, razmisli o alternativnem zdravljenju z inhalacijsko raztopino za nebulator.

Tako je bilo torej ugotovljeno, da obstaja določen delež ciljne populacije, ki zaradi pojava intolerance ne more uporabljati inhalatorja s praškom. Ti bolniki imajo drugo možnost, inhalacijsko raztopino tobramicina za nebulator.

Razlike v smislu varnosti (v smislu prenašanja), med inhalacijsko raztopino za nebulator in praškom za inhalacijo, opažene v preskušanju EAGER, ki glede na pojavnost kašlja in prekinitve zdravljenja dajejo prednost inhalacijski raztopini za nebulator, so pomembne in v skladu s členom 8(3)(c) Uredbe (ES) št. 141/2000 podpirajo trditev o večji varnosti (v smislu prenašanja) zdravila Tobramycin VVB pri bolnikih, pri katerih je pojava intolerance za zdravilo TOBI Podhaler. To še zlasti dokazujejo razlike v stopnji prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov (13 % pri prašku za inhalacijo v primerjavi z 8 % pri inhalacijski raztopini za nebulator), v pojavnosti kašlja kot neželenega učinka zdravila (25 % pri prašku za inhalacijo v primerjavi s 4 % pri inhalacijski raztopini za nebulator) in pojavnosti disfonije (13 % pri prašku za inhalacijo v primerjavi s 4 % pri inhalacijski raztopini za nebulator). Do enakih opažanj so prišli tudi v naknadnih analizah različnih starostnih skupin.

Večja varnost pri znatnem deležu ciljne populacije

Ko je odbor CHMP ugotovil, da obstaja delež ciljne populacije, ki ne more uporabljati praška za inhalacijo zaradi pojava intolerance in pri katerem je inhalacijska raztopina tobramicina za nebulator varna alternativa, in da bi lahko izpeljal zaključek o klinični superiornosti, je moral oceniti, ali ti bolniki ustrezajo znatnemu deležu ciljne populacije.

Z upoštevanjem podatkov iz študije EAGER in njenih naknadnih analiz je razlika v skupni stopnji prekinitve zdravljenja skoraj 9 %, razlika v stopnji prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov pa ~5 % v korist inhalacijske raztopine tobramicina za nebulator. Razlika je še izrazitejša v populaciji odraslih bolnikov s cistično fibrozo (razlika 14 % v skupni stopnji prekinitve zdravljenja in 8 % v stopnji prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov). Po podatkih iz registra bolnikov Evropskega društva za cistično fibrozo je 48,0 % bolnikov s cistično fibrozo iz 20 evropskih držav, za katere obstajajo podatki, starejših od 18 let³.

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

Lokalna intoleranca dihal za inhalacijo suhega praška se lahko kaže s simptomi, kot je kašelj, in privede do prekinitve zdravljenja. V študiji EAGER so kašelj, opisan kot neželeni učinek zdravila, opazili pri 25 % bolnikov, ki so prejeli prašek za inhalacijo, in pri 4 % bolnikov, ki so prejeli inhalacijsko raztopino za nebulator. Naknadna analiza podskupin podatkov iz preskušanja EAGER je potrdila razlike v stopnjah pojavnosti kašlja v vseh starostnih skupinah. Najmanjšo razliko so opazili pri odrasli populaciji (45 % pri prašku za inhalacijo v primerjavi s 34 % pri inhalacijski raztopini za nebulator). To je skladno z dejstvom, da je kašelj v povezavi z zdravilom TOBI Podhaler opisan kot 'zelo pogost' neželeni učinek, kar pomeni, da se pojavlja z vsaj 10-odstotno pogostostjo.

Ti elementi skupaj omogočajo oceno, da vsaj 10 % ciljne populacije zaradi intolerance morda ne more uporabljati zdravila TOBI Podhaler. Za te bolnike je inhalacijska raztopina za nebulator varnejša alternativa (v smislu prenašanja), in odbor CHMP meni, da 10 % pomeni znaten delež ciljne populacije.

Skupaj je odbor CHMP, v smislu trditve o klinični superiornosti na podlagi večje varnosti v skladu s členom 8(3)(c) Uredbe ES št. 141/2000 v povezavi s členom 3(3)(d)(2) Uredbe (ES) št. 847/2000, menil, da je znaten delež ciljne populacije deležen večje varnosti (v smislu prenašanja) z zdravilom Tobramycin VVB v smislu pojavnosti kašlja in prekinitve zdravljenja kot z zdravilom TOBI Podhaler.

Zato je zaključil, da klinični pomen zgoraj navedenih razlik med zdraviloma Tobramycin VVB in TOBI Podhaler dokazuje klinično superiornost zdravila Tobramycin VVB v primerjavi z zdravilom TOBI Podhaler na podlagi večje varnosti pri znatnem deležu ciljne populacije.

Med razpravo je odbor CHMP opozoril tudi na razlike v inhalacijskem času med zdraviloma Tobramycin VVB in TOBI Podhaler. Vendar je zaključil, da te razlike v kontekstu trditve o klinični superiornosti na podlagi večje varnosti niso pomembne, saj bolniki, ki sestavljajo znaten delež ciljne populacije, ne prenašajo zdravila TOBI Podhaler in ga torej ne morejo uporabljati.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je proučil obvestilo o napotitvi, ki ga je sprožila referenčna država članica Litva v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES, pri čemer je zadevna država članica Poljska nasprotovala izdaji dovoljenja za promet z zdravilom;
- Odbor je pregledal odgovore, ki jih je predložil predlagatelj v zvezi z vprašanji glede trditve o klinični superiornosti zdravila Tobramycin VVB v primerjavi z zdravilom TOBI Podhaler;
- Odbor je bil mnenja, da podatki podpirajo trditev o klinični superiornosti zdravila Tobramycin VVB v primerjavi z zdravilom TOBI Podhaler na podlagi večje varnosti pri znatnem deležu ciljne populacije v skladu s členom 8(3)(c) Uredbe (ES) št. 141/2000 v povezavi s členom 3(3)(d)(2) Uredbe (ES) št. 847/2000;
- Odbor je zato menil, da je v kontekstu člena 8(3) Uredbe (ES) št. 141/2000 moč ugotoviti klinično superiornost zdravila Tobramycin VVB v primerjavi z zdravilom TOBI Podhaler pri znatnem deležu ciljne populacije.

Odbor CHMP je soglasno izdal pozitivno mnenje in priporočil izdajo dovoljenja za promet z zdravilom in odobritev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo v obliki zadnjih različic, dogovorjenih v postopku skupine za usklajevanje, kot je navedeno v Prilogi III mnenja odbora CHMP.