

## **Bilag II**

### ***Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse***

## Videnskabelige konklusioner

### **Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Tobramycin VVB og relaterede navne (jf. bilag I)**

#### **Indledning**

UAB "VVB" indgav den 2. maj 2014 en ansøgning om markedsføringstilladelse for Tobramycin VVB, inhalationsvæske, 300 mg/5 ml (herefter benævnt "Tobramycin VVB") som en forkortet ansøgning i overensstemmelse med artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, med henvisning til Nebcin, injektionsvæske (PL 13621/0059) vedrørende databeskyttelse, og til TOBI, inhalationsvæske, 300 mg/5 ml (herefter benævnt "TOBI", PL 00101/0935), vedrørende det kliniske sammenligningspræparat i produktresuméet.

Ansøgningen blev indgivet til referencemedlemsstaten: Litauen, og de berørte medlemsstater: Bulgarien, Estland, Ungarn, Letland, Polen og Rumænien.

Den decentrale procedure LT/H/0112/001/DC blev indledt den 24. september 2014.

På dag 210 blev der rejst problemer vedrørende sikkerhed og virkning, som forblev uafklarede; proceduren blev derfor af Litauen den 24. juli 2015 forelagt CMDh i henhold til artikel 29, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF. CMDh's 60-dages procedure blev indledt den 3. august 2015.

Dag 60 i CMDh's procedure var den 1. oktober 2015, og da medlemsstaterne ikke var i stand til at nå til enighed, blev proceduren forelagt CHMP i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.

Referencemedlemsstaten Litauen anmeldte den 14. oktober 2015 en forelæggelse med henblik på voldgift for CHMP i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF på grundlag af betænkeligheder rejst af den berørte medlemsstat Polen. Polen fandt ikke den kliniske overlegenhed af Tobramycin VVB godtgjort i forhold til lægemidlet TOBI Podhaler, inhalationspulver, 28 mg (herefter benævnt "TOBI Podhaler"), der er godkendt som lægemiddel til sjældne sygdomme, hvorfor der ikke var grundlag for en fravigelse i henhold til artikel 8, stk. 3, i forordning (EF) nr. 141/2000, og ikke kunne udstedes markedsføringstilladelse som foreslået af referencemedlemsstaten.

Det ansøgte lægemiddel har samme kvalitative og kvantitative sammensætning og samme farmaceutiske form som TOBI, inhalationsvæske, 300 mg/5 ml, hvorfor kravet om kliniske undersøgelser til påvisning af terapeutisk ækvivalens kan fraviges i overensstemmelse med de videnskabelige retningslinjer (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. og CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). Referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater var enige om, at Tobramycin VVB er sammenligneligt med TOBI, inhalationsvæske, 300 mg/5 ml, og at de foreliggende data om virkning og sikkerhed for TOBI derfor kan ekstrapoleres til Tobramycin VVB.

Tobramycin er et antibiotikum af aminoglykosidtypen. Den ansøgte terapeutiske indikation for Tobramycin VVB, inhalationsvæske, 300 mg/5 ml, er den samme som for TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramycin, inhalationspulver) og identisk med indikationen for TOBI, inhalationsvæske, 300 mg/5 ml: *"suppressiv behandling af kronisk lungeinfektion forårsaget af Pseudomonas aeruginosa hos voksne og børn over seks år med cystisk fibrose."*

Lægemidlet TOBI Podhaler, inhalationspulver, 28 mg, er omfattet af en godkendelse som lægemiddel til sjældne sygdomme med indikationen *behandling af lungeinfektioner med P. aeruginosa ved cystisk fibrose* (godkendelse som lægemiddel til sjældne sygdomme EU/3/03/140).

Under vurderingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse og i forbindelse med ovennævnte artikel blev der foretaget en lighedsvurdering, der konkluderede, at Tobramycin VVB svarede til Tobi Podhaler. Markedsføringstilladelse for Tobramycin VVB kan derfor kun udstedes til den anførte indikation, hvis mindst én af grundene til fravigelse som fastlagt i artikel 8, stk. 3, i forordning (EF) nr. 141/2000 er opfyldt.

Ansøgeren for Tobramycin VVB har søgt om fravigelse fra markedsbeskyttelsen af TOBI Podhaler, inhalationspulver, 28 mg, under påberåbelse af, at X>, inhalationsvæske, 300 mg/5 ml, er klinisk overlegent i forhold til det godkendte lægemiddel til sjældne sygdomme (TOBI Podhaler, inhalationspulver, 28 mg) ved at frembyde større sikkerhed hos en væsentlig del af målpopulationen.

### **EAGER-undersøgelsen**

Ansøgerens påberåbelse af klinisk overlegenhed gennem bedre sikkerhed (tolerabilitet) af tobramycin inhalationsvæske (**TIS**) end af tobramycin inhalationspulver (**TIP**) hos en væsentlig del af målpopulationen er baseret på kliniske data genereret i den åbne EAGER-undersøgelse<sup>1</sup> og post hoc-analyserne af denne<sup>2</sup>.

Undersøgelsen vurderede sikkerhed, virkning og bekvemmelighed af TIP i forhold til TIS hos patienter med cystisk fibrose i alderen over 6 år med kronisk infektion med *P. aeruginosa*. Undersøgelsens primære endepunkt var sikkerhed, men da dens styrke var fastlagt mhp. virkning (det sekundære endepunkt), kunne der kun påvises non-inferioritet i virkning.

I EAGER-undersøgelsen var den totale frafaldsrate højere med TIP (26,9 %) end med TIS (18,2 %). De hyppigste grunde til frafald var bivirkninger – 40 (13,0 %) af patienter behandlet med TIP, sammenholdt med 17 (8,1 %) af patienter behandlet med TIS.

Hvad angår påberåbelsen af klinisk overlegenhed pga. større sikkerhed hos en væsentlig del af målpopulationen, blev ansøgeren under proceduren af CHMP anmodet om:

- at godtgøre relevansen af forskellene i bivirkningshyppigheden (f.eks. hoste, frafald osv.) mellem Tobramycin VVB og det godkendte lægemiddel til sjældne sygdomme TOBI Podhaler på grundlag af egne og/eller publicerede data
- på denne baggrund yderligere at begrunde, hvorfor ansøgeren anser Tobramycin VVB for klinisk overlegent hos en væsentlig del af målpopulationen i forhold til det godkendte lægemiddel til sjældne sygdomme TOBI Podhaler

### **Forskel i bivirkningshyppigheden**

En større procentdel af patienter behandlet med TIP end med TIS meldte om bivirkninger (90,3 % mod 84,2 %,  $p < 0,05$ ). Hoste (som ikke omfattede produktiv hoste) var den hyppigst beskrevne bivirkning i hele undersøgelsesperioden (TIP: 48,4 %; TIS: 31,1 %), skønt den som baseline-symptom fandtes hos samme andel af patienterne (42 %) i begge grupper. Hyppigheden af svære hosteepisoder var ligeledes højere i TIP-gruppen (2,6 % mod 1,9 %). Desuden udgik 3,9 % (12/308) af patienter behandlet med TIP pga. hoste, mod 1 % (2/209) af dem, der blev behandlet med TIS. Hosteepisoder blev af investigator formodet at have sammenhæng med forsøgsmedicinen hos 25,3 % og 4,3 % af patienterne i hhv. TIP- og TIS-gruppen.

Andre behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev beskrevet hyppigere i TIP-gruppen, var dysfoni (13,6 % mod 3,8 %) og dysgeusi (3,9 % mod 0,5 %). Resultaterne af audiologisk undersøgelse, der blev udført hos en undergruppe af patienter (TIP: 78 [25,3 %]; TIS: 45 [21,5 %]) viste, at en større

<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.

andel af patienter behandlet med TIP (25,6 %; 20/78) end med TIS (15,6 %; 7/45) opnåede en mindskelse i forhold til baseline i hyppigheden af audiologiske test ved ethvert besøg.

I post hoc-undergruppeanalyser af EAGER-data sammenlignedes sikkerhedsprofilen af TIP og TIS hos børn, unge og voksne. Den samlede frafaldsrate med TIP var 3,6 % hos børn ( $\geq 6$  til  $<13$  år), 18,2 % hos unge ( $\geq 13$  til  $<20$  år), og 32,7 % hos voksne ( $\geq 20$  år), mens frafaldsraten med TIS var 16,7 % hos børn og unge, og 18,9 % hos voksne. Færre unge og voksne behandlet med TIS ophørte med forsøgsmedicinen pga. bivirkninger end de, der blev behandlet med TIP (9,1 % på TIS ophørte, mod 17,3 % på TIP). Færre børn behandlet med TIP ophørte med behandlingen, men da det samlede antal børn i EAGER-undersøgelsen var lille, kan der ikke drages en endelig konklusion om denne undergruppe.

Post hoc-analyse af bivirkningsprofilen hos forskellige aldersgrupper bekræftede de resultater, der oprindeligt blev iagttaget i EAGER-undersøgelsen, dvs. at alle bivirkninger, herunder hoste, dysfoni og dysgeusi, var hyppigere blandt patienter behandlet med TIP i alle aldersgrupper.

Den højere iagttagne hyppighed af hoste med TOBI Podhaler kan skyldes en større afsætning af pulver i halsen end med inhalationsvæske. Betydningen af hoste som bivirkning ved en pulverformulering blev allerede erkendt ved vurderingen af TOBI Podhaler, og det anbefales, at der i stedet overvejes behandling med inhalationsvæske til patienter, der anvender TOBI Podhaler og oplever vedholdende behandlingsrelateret hoste.

Det er derfor fastlagt, at en del af målpopulationen ikke kan anvende pulverinhalator pga. udvikling af intolerans. Til disse patienter er tobramycin inhalationsvæske en mulighed.

De forskelle i sikkerhed (i form af tolerabilitet) mellem inhalationsvæsken og inhalationspulveret, der blev iagttaget til fordel for inhalationsvæsken i EAGER-undersøgelsen hvad angår forekomsten af hoste og behandlingsophør, er relevante og støtter påberåbelsen af større sikkerhed (i form af tolerabilitet), i henhold til artikel 8, stk. 3, litra c), i forordning (EF) nr. 141/2000, af Tobramycin VVB hos patienter, der udvikler intolerans for TOBI Podhaler. Dette illustreres navnlig af forskellene i frafaldsrate som følge af bivirkninger (13 % for inhalationspulver mod 8 % for inhalationsvæsken), i udvikling af hoste som en lægemiddelrelateret uønsket hændelse (25 % for inhalationspulveret mod 4 % for inhalationsvæsken) og i forekomsten af dysfoni (13 % for inhalationspulveret mod 4 % for inhalationsvæsken). Disse iagttagelser blev gentaget ved post hoc-analyser hos forskellige aldersgrupper.

### ***Større sikkerhed hos en væsentlig andel af målgruppen***

Efter at have fastslået, er en del af målgruppen ikke kan anvende pulverinhalatoren pga. udvikling af intolerans, og at tobramycin inhalationsvæske er et sikrere alternativ for disse patienter, behøvede CHMP at vurdere, om disse patienter svarer til en væsentlig andel af målpopulationen, for at drage en konklusion om klinisk overlegenhed.

Når data fra EAGER-undersøgelsen og de tilhørende post hoc-analyser tages i betragtning, er forskellen i samlet frafald næsten 9 %, og forskellen i bivirkningsbetinget ophør er ~5 % til fordel for Tobramycin inhalationsvæske. Forskellen er endnu mere udtalt hos voksne patienter med cystisk fibrose (14 procent forskel i totalt ophør og 8 % i ophør pga. bivirkninger). I henhold til patientregisteret hos European Cystic Fibrosis Society er 48 % af patienter med cystisk fibrose over 18 år i de 20 europæiske lande, hvorfra der foreligger data<sup>3</sup>.

Lokal respiratorisk intolerans over for inhalation af det tørre pulver kan vise sig som symptomer såsom hoste og medfører ophør af behandlingen. I EAGER-undersøgelsen blev hoste beskrevet som en lægemiddelrelateret bivirkning hos 25 % af de patienter, der fik inhalationspulver, mod 4 % af dem,

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

der fik inhalationsvæske. Post hoc-undergruppeanalyse i EAGER-undersøgelsen bekræftede forskellene i forekomsten af hoste i alle aldersgrupper. Den mindste forskel var hos den voksne population (45 % med inhalationspulver, mod 34 % med inhalationsvæske). Dette er i overensstemmelse med det forhold, at hoste er beskrevet som en "meget almindelig" bivirkning i forbindelse med TOBI Podhaler, hvilket betyder, at den optræder med en hyppighed på mindst 10 %.

Tilsammen gør disse elementer det muligt at skønne, at mindst 10 % af målpopulationen muligvis ikke kan bruge TOBI Podhaler pga. intolerans. For disse patienter er inhalationsvæske et sikrere alternativ (i form af tolerabilitet), og 10 % anses af CHMP for at være en væsentlig del af målpopulationen.

I forbindelse med påberåbelsen af klinisk overlegenhed baseret på større sikkerhed i henhold til artikel 8, stk. 3, litra c) i forordning (EF) nr. 141/2000 kombineret med artikel 3, stk. 3, litra d), nr. 2, i forordning (EF) nr. 847/2000 fandt CHMP, at en væsentlig del af målpopulationen overordnet oplever en større sikkerhed (hvad angår tolerabilitet) med Tobramycin VVB i form af hyppigheden af hoste og ophør med behandlingen end med TOBI Podhaler.

CHMP konkluderede derfor, at den kliniske relevans af ovennævnte forskelle mellem Tobramycin VVB og TOBI Podhaler er ensbetydende med klinisk overlegenhed af Tobramycin VVB i forhold til TOBI Podhaler på grund af større sikkerhed hos en væsentlig del af målpopulationen.

Under drøftelserne bemærkede CHMP også forskellen i inhalationstid mellem Tobramycin VVB og Tobipodhaler. CHMP konkluderede imidlertid, at denne forskel ikke er relevant i forbindelse med påberåbelsen af klinisk overlegenhed baseret på større sikkerhed, da en væsentlig del af målpopulationen ikke tåler Tobipodhaler og derfor ikke kan anvende denne.

### ***Begrundelse for den positive udtalelse***

Eftersom:

- udvalget behandlede anmeldelsen af indbringelsen, der var indledt af referencemedlemsstaten Litauen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, og hvor den berørte medlemsstat Polen fremsatte indvendinger mod udstedelsen af markedsføringstilladelsen,
- udvalget gennemgik ansøgerens besvarelse af de rejste spørgsmål vedrørende påberåbelse af klinisk overlegenhed af Tobramycin VVB over TOBI Podhaler,
- udvalget fandt, at dataene støtter påberåbelsen af klinisk overlegenhed af Tobramycin VVB i forhold til TOBI Podhaler gennem større sikkerhed hos en væsentlig del af målpopulationen i henhold til artikel 8, stk. 3, litra c) i forordning (EF) nr. 141/2000 i kombination med artikel 3, stk. 3, litra d), nr. 2, i forordning (EF) nr. 847/2000,
- udvalget derfor fandt, at det kan fastslås, at Tobramycin VVB var klinisk overlegent i den i artikel 8, stk. 3 i forordning (EF) nr. 141/2000 anvendte forstand over TOBI Podhaler hos en væsentlig del af målpopulationen,

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelsen, for hvilken produktresumé, etikettering og indlægsseddel fortsat er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III til denne udtalelse.