

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos del dictamen favorable

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Tobramicina VVB y denominaciones asociadas (ver anexo I)

Introducción

UAB «VVB» presentó el 2 de mayo de 2014 una solicitud de autorización de comercialización para Tobramicina VVB 300 mg/5 ml solución para nebulizador (en lo sucesivo «Tobramicina VVB») como solicitud abreviada, de conformidad con el artículo 10, apartado 3) de la Directiva 2001/83/CE referente a Nebcin solución para inyección (PL 13621/0059), a efectos de la exclusividad de datos, y a TOBI 300 mg/5 ml solución para nebulizador (en lo sucesivo «TOBI»; PL 00101/0935), a efectos del resumen de las características del producto/comparador clínico.

La solicitud se presentó al Estado miembro de referencia (EMR): Lituania y a los Estados miembros concernidos (EMC): Bulgaria, Estonia, Hungría, Letonia, Polonia y Rumanía.

El Procedimiento descentralizado LT/H/0112/001/DC se inició el 24 de septiembre de 2014.

El día 20 se plantearon cuestiones importantes de seguridad y eficacia, que seguían sin resolver; por lo tanto, el procedimiento fue remitido por Lituania al CMDh, de conformidad con el artículo 29, apartado 1 de la Directiva 2001/83/CE, el 24 de julio de 2015. El procedimiento de 60 días del CMDh comenzó el 3 de agosto de 2015.

El día 60 del procedimiento del CMDh fue el 1 de octubre de 2015 y, puesto que los Estados miembros no consiguieron llegar a un acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP de conformidad con el artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE.

La notificación de un procedimiento de arbitraje, bajo el artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE, al CHMP fue efectuada por el Estado miembro de referencia, Lituania, el 14 de octubre de 2015, basándose en las preocupaciones expresadas por el Estado miembro concernido Polonia. Polonia consideró que la superioridad clínica de Tobramicina VVB frente al medicamento designado como huérfano TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (en lo sucesivo «TOBI Podhaler») no se demostró, por lo tanto no se cumplía la excepción de conformidad con el artículo 8, apartado 3 del Reglamento (CE) n° 141/2000 y no se podía conceder la autorización de comercialización según la propuesta del EMR.

El medicamento propuesto contiene la misma composición cuantitativa y cualitativa y la misma forma farmacéutica que TOBI 300 mg/5 ml solución para nebulizador, por lo tanto los estudios clínicos para demostrar la equivalencia terapéutica se pueden dispensar de acuerdo con las directrices científicas (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. y CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). El EMR y los EMC estuvieron de acuerdo en que Tobramicina VVB es comparable a TOBI 300 mg/5 ml solución para nebulizador y por lo tanto los datos disponibles de eficacia y seguridad de TOBI se pueden extrapolar a Tobramicina VVB.

Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido. La indicación terapéutica propuesta para Tobramicina VVB 300 mg/5 ml solución para nebulizador es la misma que para TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramicina, polvo inhalación) e idéntica a la de TOBI 300 mg/5 ml solución para nebulizador: *«tratamiento supresor de infecciones pulmonares crónicas debidas a Pseudomonas aeruginosa en adultos y niños de 6 años de edad o mayores con fibrosis quística.»*

El medicamento TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación está cubierto por una designación como medicamento huérfano para el *tratamiento de infecciones pulmonares por P. aeruginosa en fibrosis quística* (designación como medicamento huérfano EU/3/03/140).

Durante la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización de Tobramicina VVB y en el contexto del artículo mencionado antes, se llevó a cabo una evaluación de similitud que concluyó que Tobramicina VVB era similar a TOBI Podhaler. Por lo tanto, una autorización de comercialización para Tobramicina VVB solo se puede conceder con la indicación propuesta en la actualidad si se cumple al menos uno de los motivos de excepción que se establecen en el artículo 8, apartado 3 del Reglamento (CE) n° 141/2000.

El solicitante de Tobramicina VVB ha solicitado una excepción a la exclusividad de mercado de TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación reivindicando que Tobramicina VVB 300 mg/5 ml solución para nebulizador es clínicamente superior al medicamento huérfano autorizado (TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación) a la hora de proporcionar una mayor seguridad en un porcentaje considerable de la población destinataria.

El estudio EAGER

La reivindicación del Solicitante de superioridad clínica basada en una mayor seguridad (tolerabilidad) de tobramicina solución para nebulizador (**TSN**) frente a tobramicina polvo para inhalación (**TPI**) en un porcentaje considerable de la población destinataria se apoya en los datos clínicos generados por el estudio abierto EAGER¹ y en sus análisis posteriores².

Este estudio evaluó la seguridad, la eficacia y la comodidad de TPI frente a TSN en pacientes con FQ de 6 años de edad en adelante con infección crónica por *P. aeruginosa*. La seguridad fue el criterio de valoración principal en este estudio, sin embargo el estudio tenía potencia estadística para la eficacia (criterio de valoración secundario) y por lo tanto demostró la no inferioridad en lo que se refiere solo a la eficacia.

En el ensayo EAGER, la tasa global de abandono fue mayor con TPI (26,9%) que con TSN (18,2%). Los motivos más frecuentes para el abandono fueron los acontecimientos adversos (AA) – 40 (13,0%) de los pacientes tratados con TPI en comparación con 17 (8,1%) de los pacientes tratados con TSN.

En lo que se refiere a la reivindicación de superioridad clínica, por la mayor seguridad en un porcentaje considerable de la población destinataria, durante el procedimiento el CHMP pidió al solicitante:

- Que corroborase que la diferencia en la incidencia de acontecimientos adversos (p. ej. tos, abandono, etc.) entre Tobramicina VVB y el medicamento designado como huérfano TOBI Podhaler era relevante, basándose en los datos propios y/o en los datos publicados.
- A la luz de lo anterior, que proporcionase una mayor justificación de por qué el solicitante considera que Tobramicina VVB es clínicamente superior en un porcentaje considerable de la población destinataria frente al medicamento designado como huérfano TOBI Podhaler.

Diferencia en la incidencia de acontecimientos adversos

El porcentaje de pacientes que comunicaron AA fue mayor entre los tratados con TPI que entre los tratados con TSN (90,3% frente a 84,2%, $p < 0,05$). La tos (sin incluir la tos productiva) fue el AA comunicado con más frecuencia en todo el período del estudio (TPI: 48,4%; TSN: 31,1%), pese a

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.

estar presente en el mismo porcentaje de pacientes (42%) en ambos grupos como síntoma basal. La frecuencia de los acontecimientos de tos grave también fue mayor en el grupo con TPI (2,6% frente a 1,9%). Además, el 3,9% (12/308) de los pacientes tratados con TPI abandonaron por tos frente al 1% (2/209) de los pacientes tratados con TSN. El investigador sospechó que los acontecimientos de tos estaban relacionados con el fármaco del estudio en el 25,3% y el 4,3% de los pacientes en los grupos con TPI y TSN respectivamente.

Otros de los AA relacionados con el tratamiento que se comunicaron con más frecuencia en el grupo con TPI fueron disfonía (13,6% frente a 3,8%) y disgeusia (3,9% frente a 0,5%). Los resultados de la audiología realizada en una subpoblación de pacientes (TPI: 78 [25,3%]; TSN: 45 [21,5%]) pusieron de manifiesto que un mayor porcentaje de pacientes tratados con TPI (25,6%; 20/78) frente a pacientes tratados con TSN (15,6%; 7/45) experimentaron un descenso desde el basal en la frecuencia de cualquier prueba de audiología en cualquier visita.

Los análisis posteriores por subgrupos de los datos del estudio EAGER compararon los perfiles de seguridad de TPI y TSN en niños, adolescentes y adultos. Las tasas globales de abandono con TPI fueron del 3,6% en niños (≥ 6 a < 13 años), 18,2% en adolescentes (≥ 13 a < 20 años) y 32,7% en adultos (≥ 20 años), mientras que las tasas de abandono con TSN fueron del 16,7% en niños y adolescentes y 18,9% en adultos. Hubo menos adolescentes y adultos con TSN que abandonaron el medicamento del estudio como consecuencia de los AA, en comparación con los pacientes con TPI (abandonaron el 9,1% con TSN frente al 17,3% con TPI). Aunque los niños que recibieron TPI que abandonaron el tratamiento fueron menos, la cifra global de niños en el estudio EAGER fue pequeña y por lo tanto no se puede llegar a una conclusión definitiva sobre esta subpoblación.

El análisis posterior del perfil de AA en distintos grupos de edad confirmó los resultados que se observaron inicialmente en el estudio EAGER, es decir, cualquier AA y tos, disfonía y disgeusia fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con TPI en todos los grupos de edad.

La mayor tasa de tos que se observa con TOBI Podhaler puede deberse a una mayor deposición de polvo en la garganta en comparación con los productos para nebulizador. La importancia de la tos como AA para la formulación en polvo ya se reconoció durante la evaluación de TOBI Podhaler y se recomienda que se considere el tratamiento alternativo con la solución para nebulizador en pacientes que usan TOBI Podhaler y que experimentan tos continua producida por el tratamiento.

Se ha determinado por lo tanto que existe un porcentaje de la población destinataria que no puede usar un inhalador en polvo debido al desarrollo de intolerancia. Para estos pacientes, una alternativa es tobramicina solución para nebulizador.

Las diferencias en lo que se refiere a la seguridad (en lo que se refiere a la tolerabilidad) que se observan en el ensayo EAGER entre la solución para nebulizador y el polvo para inhalación, a favor de la solución para nebulizador en relación con la aparición de tos y el abandono del tratamiento, son relevantes y respaldan la reivindicación de una mayor seguridad (en lo que se refiere a la tolerabilidad), conforme al artículo 8, apartado 3, letra c) del Reglamento (CE) nº 141/2000, de Tobramicina VVB en aquellos pacientes que desarrollan intolerancia a TOBI Podhaler. Esto se pone especialmente de manifiesto por las diferencias en las tasas de abandono por AA (13% con el polvo para inhalación frente a 8% con la solución para nebulizador), el desarrollo de tos como acontecimiento adverso relacionado con el fármaco (25% con el polvo para inhalación frente a 4% con la solución para nebulizador) y las tasas de disfonía (13% con el polvo para inhalación frente a 4% con la solución para nebulizador). Estas observaciones se repitieron en los análisis posteriores de los distintos grupos de edad.

Mayor seguridad en un porcentaje considerable de la población destinataria

Habiendo determinado que existe un porcentaje de la población destinataria que no puede usar el inhalador en polvo debido al desarrollo de intolerancia y que en estos pacientes Tobramicina

solución para nebulizador es una alternativa más segura, para llegar a una conclusión sobre la superioridad clínica el CHMP tuvo que evaluar si estos pacientes se corresponden con un porcentaje considerable de la población destinataria.

Considerando los datos del estudio EAGER y de los análisis posteriores, la diferencia en los abandonos globales es de casi el 9% y la diferencia en los abandonos por AA es del ~5% a favor de Tobramicina solución para nebulizador. La diferencia es aun más marcada en la población de pacientes adultos con fibrosis quística (diferencia del 14% en los abandonos globales y del 8% en los abandonos por AA). De acuerdo con el Registro de Pacientes de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística, el 48,0% de los pacientes con fibrosis quística en los 20 países europeos que presentan datos tienen más de 18 años de edad³.

La intolerancia respiratoria local a la inhalación de polvo seco puede manifestarse por síntomas como la tos y dar lugar al abandono del tratamiento. En el estudio EAGER, la tos descrita como acontecimiento adverso relacionado con el fármaco se observó en el 25% de los pacientes con polvo para inhalación frente al 4% de los pacientes con solución para nebulizador. El análisis posterior por subgrupos de los datos del ensayo EAGER confirmó las diferencias en las tasas de incidencia de tos en todos los grupos de edad. La diferencia más pequeña se observó en la población adulta (45% polvo para inhalación frente a 34% solución para nebulizador). Esto concuerda con el hecho de que la tos se describe como una reacción adversa "muy frecuente" en relación con TOBI Podhaler, lo que quiere decir que se produce con una frecuencia de al menos el 10%.

Cuando se consideran en conjunto, estos factores nos permiten hacer una estimación según la cual es posible que al menos un 10% de la población destinataria no pueda usar TOBI Podhaler por cuestiones de intolerancia. Para estos pacientes, la solución para nebulizador es una alternativa más segura (en lo que se refiere a la tolerabilidad) y el CHMP considera que un 10% es un porcentaje considerable de la población destinataria.

En general, en el contexto de la reivindicación de superioridad clínica basada en una mayor seguridad, de conformidad con el artículo 8, apartado 3, letra c), del Reglamento (CE) n° 141/2000 tomado junto al artículo 3, apartado 3, letra d) y apartado 2 del Reglamento (CE) n° 847/2000, el CHMP consideró que un porcentaje considerable de la población destinataria experimenta una mayor seguridad (en lo que se refiere a la tolerabilidad) con Tobramicina VVB en cuanto a la incidencia de tos y abandonos del tratamiento, en comparación con TOBI Podhaler.

Por lo tanto el CHMP concluyó que la relevancia clínica de las diferencias mencionadas antes entre Tobramicina VVB y TOBI Podhaler demuestra la superioridad clínica de Tobramicina VVB frente a TOBI Podhaler, basándose en una mayor seguridad en un porcentaje considerable de la población destinataria.

Durante la discusión, el CHMP también observó las diferencias en lo que se refiere al tiempo de inhalación entre Tobramicina VVB y TOBI Podhaler. Sin embargo, el CHMP concluyó que estas diferencias no son relevantes en el contexto de la reivindicación de superioridad clínica basada en una mayor seguridad, ya que los pacientes que constituyen un porcentaje considerable de la población destinataria son intolerantes a TOBI Podhaler y por lo tanto no pueden usar TOBI Podhaler.

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

Fundamentos para el dictamen favorable

Considerando lo siguiente:

- El Comité consideró la notificación del procedimiento de arbitraje comenzado por el Estado miembro de referencia Lituania bajo el artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE, en el que el Estado miembro concernido Polonia planteó objeciones a la concesión de una autorización de comercialización;
- El Comité revisó las respuestas presentadas por el solicitante para abordar las cuestiones planteadas con respecto a la reivindicación de superioridad clínica de Tobramicina VVB frente a TOBI Podhaler;
- Al Comité le pareció que los datos respaldan la reivindicación de superioridad clínica de Tobramicina VVB frente a TOBI Podhaler, basándose en una mayor seguridad en un porcentaje considerable de la población destinataria, conforme al artículo 8, apartado 3, letra c) del Reglamento (CE) nº 141/2000 tomado junto con el artículo 3, apartado 3, letra d) y apartado 2 del Reglamento (CE) nº 847/2000;
- El Comité consideró por lo tanto que, en el contexto del artículo 8, apartado 3, letra c) del Reglamento (CE) nº 141/2000, se puede establecer la superioridad clínica de Tobramicina VVB frente a TOBI Podhaler en un porcentaje considerable de la población destinataria.

El CHMP ha emitido un dictamen favorable por consenso en el que ha recomendado que se concedan la autorización de comercialización y el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto según las versiones finales a las que se ha llegado durante el procedimiento del Grupo de coordinación, tal como se indica en el Anexo III de este dictamen.