

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per il parere favorevole

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Tobramycin VVB e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Introduzione

Il 2 maggio 2014 l'UAB "VVB" ha presentato una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Tobramycin VVB 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore (di seguito "Tobramycin VVB") come una domanda semplificata in conformità all'articolo 10, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE, riferendosi a Nebcin soluzione per iniezione (PL 13621/0059) al fine dell'esclusività dei dati, e a TOBI 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore (di seguito "TOBI"; PL 00101/0935), al fine del comparatore clinico/SmPC.

La domanda è stata presentata allo Stato membro di riferimento (RMS): Lituania, e gli Stati membri interessati (CMS): Bulgaria, Estonia, Ungheria, Lettonia, Polonia e Romania.

La procedura decentrata LT/H/0112/001/DC è iniziata il 24 settembre 2014.

Il giorno 210, sono emerse importanti questioni sulla sicurezza e sulla efficacia che sono rimaste irrisolte; quindi la procedura è stata deferita al CMDh dalla Lituania il 24 luglio 2015, ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE. La procedura di 60 giorni del CMDh è stata avviata il 3 agosto 2015.

Il giorno 60 della procedura del CMDh è stato il 1 ottobre 2015 e poiché gli Stati Membri non hanno raggiunto un accordo, la procedura è stata deferita al CHMP in conformità all'articolo 29, paragrafo 4 della direttiva 2001/83/CE.

Una notifica di deferimento per arbitrato, ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4 della direttiva 2001/83/CE, è stata inviata al CHMP dalla Lituania, Stato Membro di riferimento, il 14 ottobre 2015 sulla base delle preoccupazioni espresse dalla Polonia, Stato membro interessato. La Polonia ha ritenuto che la superiorità clinica di Tobramycin VVB rispetto al medicinale con qualifica di orfano TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione (di seguito "TOBI" Podhaler") non sia stata dimostrata, pertanto la deroga ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000 non è stata rispettata e non si è potuta concedere un'autorizzazione all'immissione in commercio come proposto dallo RMS.

Il medicinale proposto contiene la stessa composizione qualitativa e quantitativa e la stessa forma farmaceutica di TOBI 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore, pertanto, in conformità con le linee guida scientifiche (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. e CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), risulta esente dall'obbligo di effettuazione degli studi clinici per dimostrarne l'equivalenza terapeutica.

Lo RMS e lo CMSs hanno convenuto che Tobramycin VVB è paragonabile a TOBI 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore e pertanto i dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza per TOBI sono riferibili anche a Tobramycin VVB.

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosido. L'indicazione terapeutica proposta per Tobramycin VVB 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore è la stessa che per TOBI Podhaler (UE/1/10/652, Tobramycin, polvere per inalazione) e identica a quella di TOBI 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore: *"terapia soppressiva dell'infezione polmonare cronica dovuta a Pseudomonas aeruginosa negli adulti e nei bambini dai 6 anni in su affetti da fibrosi cistica."*

Il medicinale TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione è protetto dalla qualifica di orfano nel *trattamento dell'infezione polmonare da P. aeruginosa nella fibrosi cistica* (qualifica di orfano UE/3/03/140).

Durante la valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Tobramycin VVB e nell'ambito del suddetto articolo, è stata effettuata una valutazione di similarità ritenendo che Tobramycin VVB fosse simile a Todi Podahler. Un'autorizzazione all'immissione in commercio per Tobramycin VVB può essere pertanto accordata soltanto con l'indicazione attualmente proposta se viene rispettata almeno una delle motivazioni della deroga di cui all'articolo 8, paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000.

Il richiedente di Tobramycin VVB ha presentato domanda di deroga dalla esclusività sul mercato di TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione sostenendo che Tobramycin VVB 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore fosse clinicamente superiore al medicinale orfano autorizzato (TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione) in termini di conferimento di una maggiore sicurezza in una parte consistente della popolazione target.

Lo studio EAGER

La rivendicazione del richiedente per la superiorità clinica sulla base di una maggiore sicurezza (tollerabilità) di tobramicina soluzione per nebulizzatore (**TIS**) rispetto a tobramicina polvere per inalazione (**TIP**) in una parte consistente della popolazione target si basa sui dati clinici generati dallo studio aperto EAGER e ¹dalle sue analisi a posteriori².

Questo studio ha valutato la sicurezza, l'efficacia e la convenienza di TIP rispetto a TIS in pazienti con fibrosi cistica dai 6 anni in su affetti da infezione P. aeruginosa cronica. La sicurezza è stato l'endpoint primario di questo studio, che tuttavia è stato concepito per verificare l'efficacia (endpoint secondario) e ha quindi dimostrato la non inferiorità soltanto in termini di efficacia.

Nella sperimentazione EAGER, il tasso complessivo di interruzione era più alto con TIP (26,9 %) rispetto a TIS (18,2 %). Le motivazioni più comuni per l'interruzione erano eventi avversi (AE) - 40 pazienti trattati con TIP (13,0 %) rispetto a 17 pazienti trattati con TIS (8,1 %).

In riferimento alla rivendicazione di superiorità clinica sulla base della maggiore sicurezza in una parte consistente della popolazione target, durante la procedura il CHMP ha domandato al richiedente di:

- dimostrare l'importanza della differenza nell'incidenza di eventi avversi (per esempio tosse, interruzione ecc.) tra Tobramycin VVB e il medicinale con qualifica di orfano TOBI Podhaler sulla base di dati propri e/o pubblicati.
- Alla luce di quanto sopra, per giustificare ulteriormente il motivo per cui il richiedente considera Tobramycin VVB clinicamente superiore in una parte consistente della popolazione target rispetto al medicinale con qualifica di orfano TOBI Podhaler.

La differenza nell'incidenza di eventi avversi

Una percentuale più alta di pazienti trattati con TIP rispetto ai pazienti trattati con TIS ha riportato AE (il 90,3 % contro il 84,2 % $p < 0,05$). La tosse (ad eccezione della tosse produttiva) è stata la più frequente AE segnalata lungo l'intero periodo di studio (TIP: 48,4 %; TIS: 31,1 %) pur essendo presente nella stessa proporzione dei pazienti (42 %) in entrambi i gruppi come sintomo di riferimento. La frequenza di gravi episodi di tosse è stata anche maggiore nel gruppo TIP (2,6 % contro 1,9 %).

¹ Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G, He E, Geller DE (2011). La sicurezza, l'efficacia e la convenienza di tobramicina polvere per inalazione nei pazienti affetti da fibrosi cistica: La sperimentazione EAGER. *J Cyst Fibros.* 10(1):54-61.

² Geller DE, Nasr SZ, Piggot S, He E, Angyalosi G, Higgins M, (2014). Tobramicina polvere per inalazione nei pazienti affetti da fibrosi cistica: responso per fasce di età. *Respir Care.* 59(3):388-98.

Inoltre, il 3,9 % (12/308) dei pazienti trattati con TIP hanno interrotto a causa della tosse contro il 1 % (2/209) dei pazienti trattati con TIS. Il ricercatore ha sospettato che gli episodi di tosse fossero correlati al farmaco in studio nel 25,3 % e nel 4,3 % dei pazienti rispettivamente nei gruppi TIP e TIS.

Altri AE correlati al trattamento più comunemente riferiti nel gruppo TIP sono stati disfonia (il 13,6 % contro il 3,8 %) e disgeusia (il 3,9 % contro lo 0,5 %). Risultati di audiologia eseguiti in una sotto-popolazione di pazienti (TIP: 78 [25,3 %]; TIS: 45 [21,5 %]) hanno rivelato che una percentuale più elevata di pazienti trattati con TIP (il 25,6 %; 20/78) rispetto ai pazienti trattati con TIS (il 15,6 %; 7/45) ha notato una diminuzione rispetto al valore di riferimento in ogni frequenza di prova audiologica durante ogni visita.

L'analisi a posteriori di un sottogruppo dei dati EAGER ha messo a confronto il profilo di sicurezza di TIP e di TIS in bambini, adolescenti, e adulti. Il tasso complessivo di interruzione per TIP era del 3,6 % nei bambini (≥ 6 a < 13 anni), del 18,2 % negli adolescenti (≥ 13 a < 20 anni), e del 32,7 % negli adulti (≥ 20 anni), mentre il tasso di interruzione con TIS era del 16,7 % nei bambini e negli adolescenti, e del 18,9 % negli adulti. Meno adolescenti e adulti nel TIS hanno interrotto il farmaco durante lo studio a seguito di AE, rispetto a quelli nel TIP (il 9,1 % del TIS ha interrotto contro il 17,3 % del TIP).

Sebbene meno bambini trattati con TIP abbiano interrotto il trattamento, il numero complessivo dei bambini nello studio EAGER era ridotto, e quindi non è possibile trarre alcuna conclusione definitiva circa questa sotto-popolazione.

L'analisi a posteriori del profilo degli AE nelle diverse fasce d'età ha confermato i risultati che erano stati osservati originariamente nello studio EAGER, ovvero, ogni AE e tosse, disfonia e disgeusia erano più frequenti nei pazienti trattati con TIP in tutte le fasce d'età.

Il tasso maggiore di tosse osservato con TOBI Podhaler può essere dovuto a un maggiore deposito della polvere nella gola rispetto ai prodotti da nebulizzare. L'importanza della tosse come AE per una formulazione in polvere era già stata riconosciuta durante la valutazione di TOBI Podhaler, ed è importante che venga considerato un trattamento alternativo con la soluzione per nebulizzatore per i pazienti che usano TOBI Podhaler, i quali hanno continuato a manifestare tosse indotta dalla terapia.

Si stabilisce pertanto che c'è una parte della popolazione target che non può utilizzare la polvere per inalazione a causa dello svilupparsi dell'intolleranza. Per questi pazienti, tobramicina soluzione per nebulizzatore è un'alternativa.

Le differenze in materia di sicurezza (in termini di tollerabilità) osservate nella sperimentazione EAGER tra la soluzione per nebulizzatore e la polvere per inalazione, che depongono a favore della soluzione per nebulizzatore quanto all'insorgere della tosse e all'interruzione del trattamento, sono rilevanti e supportano la rivendicazione della maggiore sicurezza (in termini di tollerabilità), *ai sensi* dell'articolo 8, paragrafo 3, c) del regolamento (CE) n. 141/2000, di Tobramycin VVB in quei pazienti che sviluppano un'intolleranza a TOBI Podhaler. Ciò è illustrato in particolare dalle differenze nel tasso di interruzione dovuto agli AE (il 13 % per la polvere per inalazione contro l'8 % per la soluzione per nebulizzatore), lo sviluppo della tosse come un evento avverso correlato al farmaco (il 25 % per la polvere per inalazione contro il 4 % per la soluzione per nebulizzatore) e i tassi di disfonia (il 13 % per la polvere per inalazione contro il 4 % per la soluzione per nebulizzatore). Queste osservazioni sono state ripetute nelle analisi a posteriori di diverse fasce di età.

Maggiore sicurezza in una parte consistente della popolazione target

Avendo stabilito che c'è una parte della popolazione target che non può utilizzare la polvere per inalazione a causa dello sviluppo di intolleranze e che per questi pazienti la tobramicina soluzione per nebulizzatore rappresenta una alternativa più sicura, affinché venga formulata una conclusione relativa alla superiorità clinica, il CHMP ha dovuto valutare se questi pazienti corrispondono a una parte consistente della popolazione target.

Considerati i dati dello studio EAGER e le sue analisi a posteriori, la differenza nelle interruzioni complessive è quasi del 9 % e la differenza nelle interruzioni causata dagli AE è di ~5 % in favore della tobramicina soluzione per nebulizzatore. La differenza è ancora più marcata nella popolazione di pazienti adulti affetti da fibrosi cistica (una differenza del 14 % nelle interruzioni complessive e dell'8 % nelle interruzioni causate dagli AE). Secondo il Registro dei pazienti della società europea per la fibrosi cistica, il 48,0 % dei pazienti affetti da fibrosi cistica nei 20 paesi Europei che presentano dei dati ha più di 18 anni di età³.

L'intolleranza locale a livello respiratorio verso la polvere secca per inalazione può manifestarsi attraverso sintomi quali la tosse e comporta l'interruzione del trattamento. Nello studio EAGER, la tosse descritta come un evento avverso è stata osservata nel 25 % dei pazienti che hanno utilizzato la polvere per inalazione rispetto al 4 % dei pazienti che hanno assunto la soluzione per nebulizzatore. L'analisi a posteriori sul sottogruppo dei dati della sperimentazione EAGER ha confermato le differenze nei tassi di incidenza della tosse in tutte le fasce di età. La differenza minore è stata osservata nella popolazione adulta (il 45 % polvere per inalazione contro il 34 % soluzione per nebulizzatore). Ciò è in linea con il fatto che la tosse viene descritta come una reazione avversa 'molto comune' in associazione con TOBI Podhaler, il che significa che essa compare con una frequenza pari almeno al 10 %.

Questi elementi, considerati insieme, consentono di prevedere che almeno il 10% della popolazione target può non essere in grado di utilizzare TOBI Podhaler a causa della intolleranza. Per questi pazienti, la soluzione per nebulizzatore rappresenta l'alternativa più sicura (in termini di tollerabilità) e il 10 % è considerato essere dal CHMP una parte consistente della popolazione target.

Complessivamente, nel contesto della rivendicazione della superiorità clinica sulla base di una maggiore sicurezza ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera c) del regolamento (CE) n. 141/2000 letto in combinato disposto con l'articolo 3, paragrafo 3, lettera d), punto 2, del regolamento (CE) n. 847/2000, il CHMP ha ritenuto che una parte consistente della popolazione target manifesta una maggiore sicurezza (in termini di tollerabilità) con Tobramycin VVB in materia di incidenza della tosse e dell'interruzione del trattamento, rispetto a TOBI Podhaler.

Pertanto il CHMP ha concluso che la rilevanza clinica delle suddette differenze tra Tobramycin VVB e TOBI Podhaler dimostra la superiorità clinica di Tobramycin VVB su TOBI Podhaler sulla base di una maggiore sicurezza in una parte consistente della popolazione target.

Durante la discussione, il CHMP ha notato anche le differenze relative al tempo di inalazione tra Tobramycin VVB e TOBI Podhaler. Tuttavia, il CHMP ha concluso che tali differenze non sono rilevanti nel contesto della rivendicazione della superiorità clinica sulla base di una maggiore sicurezza poiché i pazienti che rappresentano una parte consistente della popolazione target sono intolleranti verso TOBI Podhaler e non lo possono pertanto utilizzare.

Motivi del parere positivo

Considerato che:

- Il Comitato ha considerato la notifica del deferimento iniziato dalla Lituania, Stato membro di riferimento, ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE in relazione a cui la Polonia, Stato membro interessato, ha sollevato obiezioni nei confronti del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Il Comitato ha riesaminato le risposte fornite dal richiedente per affrontare le questioni sollevate riguardo alla rivendicazione per la superiorità clinica di Tobramycin VVB contro TOBI Podhaler.

³ Relazione annuale dei dati del Registro dei pazienti della società europea per la fibrosi cistica (ECFS) 2008-2009 v. 03.2012.

- Il Comitato era del parere che i dati corroborano la rivendicazione per la superiorità clinica di Tobramycin VVB contro TOBI Podhaler sulla base di una maggiore sicurezza in una parte consistente della popolazione target, ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera c) del regolamento (CE) n. 141/2000 letto in combinazione con l'articolo 3, paragrafo 3, lettera d)(2) del regolamento (CE) n. 847/2000.
- Il Comitato ha ritenuto pertanto che può essere stabilita, nel contesto dell'articolo 8, paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000, la superiorità clinica di Tobramycin VVB su TOBI Podhaler in una parte consistente della popolazione target,

il CHMP ha espresso all'unanimità un parere favorevole raccomandando il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo sulla base delle versioni finali concordate nel corso della procedura del gruppo di Coordinamento come menzionato nell'Allegato III del parere del CHMP.