

## **Bijlage II**

***Wetenschappelijke conclusies en redenen voor een positief advies***

## Wetenschappelijke conclusies

### ***Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Tobramycin VVB en verwante namen (zie bijlage I)***

#### ***Inleiding***

UAB "VVB" heeft op 2 mei 2014 een vergunningaanvraag ingediend voor Tobramycin VVB 300 mg/5 ml verneveloplossing (hierna 'Tobramycin VVB') als een verkorte aanvraag overeenkomstig artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG, onder verwijzing naar Nebcin oplossing voor injectie (PL 13621/0059) ten behoeve van gegevens exclusiviteit, en TOBI 300 mg/5 ml verneveloplossing (hierna 'TOBI'; PL 00101/0935) ten behoeve van de samenvatting van productkenmerken/klinische comparator.

De aanvraag werd voorgelegd aan de rapporterende lidstaat (Litouwen) en de betrokken lidstaten (Bulgarije, Estland, Hongarije, Letland, Polen en Roemenië).

De gedecentraliseerde procedure (LT/H/0112/001/DC) startte op 24 september 2014.

Op dag 210 werden belangrijke kwesties omtrent de veiligheid en werkzaamheid ingebracht die onopgelost bleven; daarom werd de procedure op 24 juli 2015 door Litouwen verwezen naar de CMD(h), krachtens artikel 29, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG. De 60 dagen durende procedure van de CMD(h) werd op 3 augustus 2015 gestart.

Dag 60 van de procedure van de CMD(h) viel op 1 oktober 2015 en aangezien de lidstaten niet tot overeenstemming waren gekomen, werd de procedure verwezen naar het CHMP overeenkomstig artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG.

Op 14 oktober 2015 meldde de rapporterende lidstaat Litouwen een verwijzing voor arbitrage, krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, naar het CHMP vanwege bedenkingen die door de betrokken lidstaat Polen waren ingebracht. Polen was van mening dat de klinische superioriteit van Tobramycin VVB ten opzichte van het weesgeneesmiddel TOBI Podhaler 28 mg inhalatiepoeder (hierna 'TOBI Podhaler') niet was aangetoond, en dat daarom aan een afwijking als bedoeld in artikel 8, lid 3, van Verordening (EG) nr. 141/2000, niet was voldaan en een vergunning voor het in de handel brengen, zoals voorgesteld door de rapporterende lidstaat, niet kon worden verleend.

Het voorgestelde geneesmiddel heeft dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en dezelfde farmaceutische vorm als TOBI 300 mg/5 ml verneveloplossing, en daarom kan worden afgezien van klinische onderzoeken voor het aantonen van therapeutische gelijkwaardigheid overeenkomstig de wetenschappelijke richtlijnen (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. en CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). De rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten kwamen overeen dat Tobramycin VVB vergelijkbaar is met TOBI 300 mg/5 ml verneveloplossing en daarom kunnen de beschikbare werkzaamheids- en veiligheidsgegevens voor TOBI worden geëxtrapoleerd naar Tobramycin VVB.

Tobramycine is een aminoglycoside antibioticum. De voorgestelde therapeutische indicatie voor Tobramycin VVB 300 mg/5 ml verneveloplossing is dezelfde als voor TOBI Podhaler (EU/1/10/652, tobramycine, inhalatiepoeder) en identiek aan die van TOBI 300 mg/5 ml verneveloplossing: *"suppressieve behandeling van chronische pulmonale infectie met Pseudomonas aeruginosa bij volwassenen en kinderen van zes jaar en ouder met cystische fibrose."*

Het geneesmiddel TOBI Podhaler 28 mg inhalatiepoeder is een aangewezen weesgeneesmiddel voor de aandoening *behandeling van longinfectie door P. aeruginosa bij cystische fibrose* (aanwijzing weesgeneesmiddel EU/3/03/140).

Tijdens de beoordeling van de vergunningaanvraag voor Tobramycin VVB en in de context van het bovenvermelde artikel werd de vergelijkbaarheid beoordeeld, waaruit werd geconcludeerd dat Tobramycin VVB gelijkwaardig was aan Tobi Podhaler. Een vergunning voor het in de handel brengen voor Tobramycin VVB kan dan ook alleen met de huidige voorgestelde indicatie worden verleend als aan ten minste een van de afwijkingsgronden in artikel 8, lid 3, van Verordening (EG) nr. 141/2000 is voldaan.

De aanvrager van Tobramycin VVB heeft een afwijking van de marktexclusiviteit van TOBI Podhaler 28 mg inhalatiepoeder aangevraagd met als claim dat Tobramycin VVB 300 mg/5 ml verneveloplossing klinisch superieur is aan het toegelaten weesgeneesmiddel (TOBI Podhaler 28 mg inhalatiepoeder) wat betreft het bieden van meer veiligheid in een substantieel deel van de doelpopulatie.

### **Het EAGER-onderzoek**

De claim van de aanvrager inzake klinische superioriteit op grond van meer veiligheid (verdraagbaarheid) van tobramycine-verneveloplossing (**TIS**) ten opzichte van tobramycine-inhalatiepoeder (**TIP**) in een substantieel deel van de doelpopulatie is gebaseerd op klinische gegevens die zijn gegenereerd uit het open-labelonderzoek EAGER<sup>1</sup> en de bijbehorende post-hocanalyses<sup>2</sup>.

In dat onderzoek werden de veiligheid, werkzaamheid en gebruiksvriendelijkheid van TIP vs. TIS onderzocht bij CF-patiënten van zes jaar en ouder met een chronische *P. aeruginosa*-infectie. Veiligheid was het primaire eindpunt in dit onderzoek, maar de statistische power was afgestemd op werkzaamheid (secundair eindpunt) en het onderzoek toonde dan ook alleen voor werkzaamheid niet-inferioriteit aan.

In het EAGER-onderzoek was het totale stopzettingspercentage hoger bij TIP (26,9%) dan bij TIS (18,2%). De meest voorkomende redenen voor stopzetting waren bijwerkingen – 40 (13,0%) bij TIP ten opzichte van 17 (8,1%) bij met TIS behandelde patiënten.

Met betrekking tot de claim inzake klinische superioriteit op grond van meer veiligheid in een substantieel deel van de doelpopulatie werd de aanvrager tijdens de procedure door het CHMP verzocht:

- de relevantie te onderbouwen van verschil in incidentie van bijwerkingen (bv. hoesten, stopzetting enz.) tussen Tobramycin VVB en het weesgeneesmiddel TOBI Podhaler op basis van eigen en/of gepubliceerde gegevens;
- in het licht van bovenstaande, verder te onderbouwen waarom de aanvrager Tobramycin VVB klinisch superieur acht ten opzichte van het weesgeneesmiddel TOBI Podhaler in een substantieel deel van de doelpopulatie.

### **Verskil in de incidentie van bijwerkingen**

Een hoger percentage van met TIP dan met TIS behandelde patiënten meldde bijwerkingen (90,3% versus 84,2%,  $p < 0,05$ ). Hoesten (met uitzondering van productieve hoest) was de meest gemelde bijwerking gedurende de gehele onderzoeksperiode (TIP: 48,4%; TIS: 31,1%) ondanks dat het als baselinesymptoom bij hetzelfde percentage patiënten (42%) in beide groepen aanwezig was. De frequentie van ernstige hoestaanvallen was ook hoger in de TIP-groep (2,6% versus 1,9%). Bovendien staakte 3,9% (12/308) van de met TIP behandelde patiënten de behandeling vanwege hoesten vs. 1% (2/209) van de met TIS behandelde patiënten. Hoestaanvallen werden door de onderzoeker gezien als

<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.

vermoedelijk gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel bij respectievelijk 25,3% en 4,3% van de patiënten in de TIP- en TIS-groep.

Andere behandelingsgerelateerde bijwerkingen die vaker werden gemeld in de TIP-groep waren dysfonie (13,6% vs. 3,8%) en dysgeusie (3,9% vs. 0,5%). Uit audiologieresultaten, uitgevoerd in een subpopulatie van de patiënten (TIP: 78 [25,3%]; TIS: 45 [21,5%]), bleek dat een groter deel van de met TIP behandelde patiënten (25,6%; 20/78) dan de met TIS behandelde patiënten (15,6%; 7/45) een daling hadden ten opzichte van baseline in de audiologietestfrequentie bij welk bezoek dan ook.

In de post-hoc-subgroepanalyses van de gegevens uit het EAGER-onderzoek werden de veiligheidsprofielen van TIP en TIS bij kinderen, adolescenten en volwassenen vergeleken. De totale stopzettingspercentages voor TIP waren 3,6% bij de kinderen ( $\geq 6$  tot  $< 13$  jaar), 18,2% bij de adolescenten ( $\geq 13$  tot  $< 20$  jaar) en 32,7% bij de volwassenen ( $\geq 20$  jaar), terwijl de stopzettingspercentages voor TIS 16,7% waren bij de kinderen en adolescenten, en 18,9% bij de volwassenen. Minder adolescenten en volwassenen op TIS stopten met het onderzoeksgeneesmiddel in verband met bijwerkingen, vergeleken met degenen op TIP (9,1% op TIS stopte vs. 17,3% op TIP). Hoewel minder kinderen die TIP kregen, stopten met de behandeling, was het totaal aantal kinderen in het EAGER-onderzoek klein en kan dus geen definitieve conclusie worden getrokken over deze subpopulatie.

Post-hocanalyse van het bijwerkingenprofiel in verschillende leeftijdsgroepen bevestigde de resultaten die oorspronkelijk al in het EAGER-onderzoek waren gezien, namelijk dat alle willekeurige bijwerkingen en hoesten, dysfonie en dysgeusie vaker voorkwamen onder de met TIP behandelde patiënten in alle leeftijdsgroepen.

Het hogere hoestpercentage bij TOBI Podhaler kan het gevolg zijn van meer poederafzetting in de keel in vergelijking met vernevelaars. Het belang van hoesten als bijwerking voor een poederformulering is al erkend tijdens de beoordeling van TOBI Podhaler en het wordt aanbevolen een alternatieve behandeling met de verneveloplossing te overwegen voor patiënten die TOBI Podhaler gebruiken en last blijven hebben van door de therapie veroorzaakt hoesten.

Het is dan ook vastgesteld dat een deel van de doelpopulatie geen poederinhalator kan gebruiken vanwege de ontwikkeling van intolerantie. Voor deze patiënten is tobramycine-verneveloplossing een alternatief.

De verschillen op het gebied van veiligheid (wat betreft verdraagbaarheid) die in het EAGER-onderzoek werden waargenomen tussen de verneveloplossing en het inhalatiepoeder, ten gunste van de verneveloplossing ten aanzien van het optreden van hoesten en stopzetting van de behandeling, zijn relevant en ondersteunen de claim inzake meer veiligheid (wat betreft verdraagbaarheid), als bedoeld in artikel 8, lid 3, onder c), van Verordening (EG) nr. 141/2000, van Tobramycin VVB bij patiënten die een intolerantie voor TOBI Podhaler ontwikkelen. Dit wordt in het bijzonder geïllustreerd door de verschillen in stopzettingspercentages vanwege bijwerkingen (13% voor het inhalatiepoeder vs. 8% voor de verneveloplossing), ontwikkeling van hoesten als geneesmiddelgerelateerde bijwerking (25% voor het inhalatiepoeder vs. 4% voor de verneveloplossing) en dysfoniepercentages (13% voor het inhalatiepoeder vs. 4% voor de verneveloplossing). Deze observaties werden opnieuw gezien in post-hocanalyses van verschillende leeftijdsgroepen.

### ***Meer veiligheid in een substantieel deel van de doelpopulatie***

Nadat werd vastgesteld dat een deel van de doelpopulatie geen poederinhalator kan gebruiken vanwege de ontwikkeling van intolerantie en dat voor deze patiënten de tobramycine-verneveloplossing een veiligere oplossing is, moest het CHMP beoordelen of deze patiënten een substantieel deel van de doelpopulatie vormen om tot een conclusie te komen over de klinische superioriteit.

Gelet op de gegevens uit het EAGER-onderzoek en de bijbehorende post-hocanalyses is het verschil in totaal aantal stopzettingen bijna 9% en het verschil in stopzettingen vanwege bijwerkingen ongeveer 5% ten gunste van tobramycine-verneveloplossing. Het verschil is nog duidelijker in de populatie van volwassen patiënten met cystische fibrose (14% verschil in het totaal aantal stopzettingen en 8% verschil in stopzettingen vanwege bijwerkingen). Volgens het European Cystic Fibrosis Society Patient Registry blijkt uit gegevens uit twintig Europese landen dat 48,0% van de patiënten met cystische fibrose ouder is dan 18 jaar<sup>3</sup>.

Plaatselijke intolerantie in de luchtwegen voor het droge inhalatiepoeder kan zich manifesteren met symptomen als hoesten en kan leiden tot stopzetting van de behandeling. In het EAGER-onderzoek werd hoesten omschreven als een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die werd waargenomen bij 25% van de patiënten op inhalatiepoeder vs. 4% van de patiënten op verneveloplossing. De post-hoc-subgroepanalyse van de gegevens uit het EAGER-onderzoek bevestigde de verschillen in incidentiepercentages voor hoesten in alle leeftijdsgroepen. Het kleinste verschil werd gezien in de volwassen populatie (45% poederinhalatie vs. 34% verneveloplossing). Dit is in lijn met het feit dat hoesten wordt omschreven als een bijwerking die 'zeer vaak' voorkomt bij de TOBI Podhaler, wat betekent dat het in een frequentie van ten minste 10% voorkomt.

Alles bij elkaar kan met deze elementen de inschatting worden gemaakt dat ten minste 10% van de doelpopulatie niet in staat zal zijn om TOBI Podhaler te gebruiken vanwege intolerantie. Voor deze patiënten is de verneveloplossing een veiliger alternatief (wat betreft verdraagbaarheid) en het CHMP beschouwt 10% als een substantieel deel van de doelpopulatie.

In de context van de claim van klinische superioriteit op grond van meer veiligheid overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder c), van Verordening (EG) nr. 141/2000, gelezen in samenhang met artikel 3, lid 3, onder d), punt 2, van Verordening (EG) nr. 847/2000, was het CHMP in het algemeen van mening dat voor een substantieel deel van de doelpopulatie Tobramycin VVB meer veiligheid biedt (wat betreft verdraagbaarheid) als het gaat om de incidentie van hoesten en stopzetting van de behandeling, in vergelijking met TOBI Podhaler.

Derhalve concludeerde het CHMP dat de klinische relevantie van de bovenvermelde verschillen tussen Tobramycin VVB en TOBI Podhaler de klinische superioriteit aantoont van Tobramycin VVB ten opzichte van TOBI Podhaler op grond van meer veiligheid in een substantieel deel van de doelpopulatie.

Gedurende de bespreking constateerde het CHMP ook verschillen tussen Tobramycin VVB en Tobi Podhaler wat betreft inhalatietijd. Het CHMP concludeerde echter dat deze verschillen niet relevant zijn in de context van de claim inzake klinische superioriteit op grond van meer veiligheid, omdat de patiënten die een substantieel deel van de doelpopulatie uitmaken intolerant zijn voor Tobi Podhaler en Tobi Podhaler dus niet kunnen gebruiken.

---

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

## ***Redenen voor een positief advies***

Overwegende dat:

- het CHMP de kennisgeving heeft bestudeerd van de verwijzing door de rapporterende lidstaat Litouwen krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, waarbij de betrokken lidstaat Polen bezwaren aantekende tegen de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen;
- het CHMP de door de aanvrager verstrekte antwoorden heeft beoordeeld met betrekking tot de ingebrachte bedenkingen in verband met de claim inzake klinische superioriteit van Tobramycin VVB vs. TOBI Podhaler;
- het CHMP van oordeel was dat de gegevens de claim ondersteunen inzake klinische superioriteit van Tobramycin VVB versus TOBI Podhaler op grond van meer veiligheid in een substantieel deel van de doelpopulatie, overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder c), van Verordening (EG) nr. 141/2000, gelezen in samenhang met artikel 3, lid 3, onder d), punt 2, van Verordening (EG) nr. 847/2000;
- het CHMP derhalve heeft geoordeeld dat, in de context van artikel 8, lid 3, van Verordening (EG) nr. 141/2000, klinische superioriteit van Tobramycin VVB ten opzichte van TOBI Podhaler in een substantieel deel van de doelpopulatie kan worden vastgesteld,

kwam het CHMP tot overeenstemming en heeft het aanbevolen de vergunning voor het in de handel brengen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter in overeenstemming blijven met de definitieve versies die tijdens de coördinatiegroepprocedure tot stand zijn gekomen, zoals vermeld in bijlage III bij dit advies.