

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Tobramicina VVB e nomes associados (ver Anexo I)

Introdução

A UAB «VVB» apresentou em 2 de maio de 2014 um pedido de Autorização de Introdução no Mercado para Tobramicina VVB 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização (doravante «Tobramicina VVB») sob a forma de um requerimento simplificado, em conformidade com o artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE, fazendo referência a Nebcin solução injetável (PL 13621/0059) para efeitos da exclusividade dos dados e a TOBI 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização (doravante «TOBI»; PL 00101/0935) para efeitos do RCM/como comparador clínico.

O pedido foi apresentado ao Estado-Membro de referência (EMR), a Lituânia, e aos Estados-Membros envolvidos (EME), a Bulgária, a Estónia, a Hungria, a Letónia, a Polónia e a Roménia.

O procedimento descentralizado LT/H/0112/001/DC teve início em 24 de setembro de 2014.

No dia 210 foram levantadas questões importantes quanto à segurança e eficácia, que permaneciam por resolver; por conseguinte, em 24 de julho de 2015, o procedimento foi remetido para o CMDh pela Lituânia, nos termos do artigo 29.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE. O procedimento de 60 dias do CMDh foi iniciado em 3 de agosto de 2015.

O dia 60 do procedimento do CMDh foi o dia 1 de outubro de 2015 e, na medida em que os Estados-Membros não chegaram a acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP, nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.

Em 14 de outubro de 2015, o Estado-Membro de referência, a Lituânia, apresentou um pedido de arbitragem ao CHMP, nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, com base nas preocupações levantadas por um Estado-Membro envolvido, a Polónia. A Polónia considerou que não tinha sido demonstrada a superioridade clínica de Tobramicina VVB em relação ao medicamento designado como órfão, TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação (doravante «TOBI Podhaler»), pelo que a derrogação segundo o artigo 8.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 141/2000 não era aplicável e não podia ser concedida uma Autorização de Introdução no Mercado nos termos propostos pelo EMR.

O medicamento proposto contém a mesma composição qualitativa e quantitativa e a mesma forma farmacêutica que TOBI 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização, pelo que os estudos clínicos que demonstram a equivalência terapêutica podem ser dispensados em conformidade com as orientações científicas (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. e CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). O EMR e os EME concordaram que Tobramicina VVB é comparável a TOBI 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização e que, por conseguinte, os dados de segurança e eficácia disponíveis para TOBI podem ser extrapolados para Tobramicina VVB.

A tobramicina é um antibiótico aminoglicosídeo. A indicação terapêutica proposta para Tobramicina VVB 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização é a mesma de TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramicina, pó para inalação) e idêntica à de TOBI 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização: «terapêutica supressora da infeção pulmonar crónica devida a *Pseudomonas aeruginosa* em adultos e crianças com mais de 6 anos de idade com fibrose quística.»

O medicamento TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação é abrangido por uma designação de medicamento órfão na condição de *tratamento de infeção pulmonar devida a P. aeruginosa na fibrose quística* (designação de medicamento órfão EU/3/03/140).

Durante a avaliação do pedido de Autorização de Introdução no Mercado para Tobramicina VVB e no âmbito do artigo supramencionado, realizou-se uma avaliação da similaridade que permitiu concluir que Tobramicina VVB era similar a Tobi Podhaler. Por conseguinte, a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado para Tobramicina VVB só é possível com a indicação atualmente proposta caso se verifique pelo menos um dos fundamentos de derrogação previstos no artigo 8.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 141/2000.

O requerente de Tobramicina VVB solicitou uma derrogação da exclusividade de mercado de TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, alegando que Tobramicina VVB 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização é clinicamente superior ao medicamento órfão autorizado (TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação), na medida em que proporciona maior segurança para uma parte substancial da população-alvo.

Estudo EAGER

A alegação do requerente quanto à superioridade clínica baseada na maior segurança (tolerabilidade) da solução para inalação por nebulização de tobramicina (**TIS**) em relação ao pó para inalação de tobramicina (**TIP**) para uma parte substancial da população-alvo assenta nos dados clínicos obtidos no estudo aberto EAGER¹ e nas respetivas análises *post hoc*².

Este estudo avaliou a segurança, a eficácia e a conveniência de TIP *versus* TIS em doentes com idade igual ou superior a 6 anos com fibrose quística e com infeção pulmonar crónica por *P. aeruginosa*. A segurança constituiu o parâmetro de avaliação primário deste estudo. Não obstante, o estudo foi orientado para a eficácia (parâmetro de avaliação secundário), tendo assim demonstrado a «não inferioridade» apenas em termos de eficácia.

No ensaio EAGER, a taxa global de descontinuação do tratamento foi superior com TIP (26,9%) do que com TIS (18,2%). O motivo mais frequente para a descontinuação do tratamento foi a ocorrência de acontecimentos adversos (AA) — 40 (13,0%) doentes tratados com TIP, em comparação com 17 (8,1%) doentes tratados com TIS.

No que diz respeito à alegação de superioridade clínica pela sua maior segurança para uma parte substancial da população-alvo, o CHMP solicitou, durante o procedimento, que o requerente:

- Fundamentasse a relevância da diferença na incidência de acontecimentos adversos (por ex. tosse, descontinuação do tratamento, etc.) entre Tobramicina VVB e o medicamento designado como órfão, TOBI Podhaler, com base em dados próprios e/ou dados publicados.
- À luz do acima exposto, justificasse de forma mais detalhada o motivo pelo qual considera Tobramicina VVB clinicamente superior para uma parte substancial da população-alvo em relação ao medicamento designado como órfão, TOBI Podhaler.

Diferença na incidência de acontecimentos adversos

Uma maior percentagem de doentes tratados com TIP notificou a ocorrência de AA, comparativamente aos doentes tratados com TIS (90,3% *versus* 84,2%, $p < 0,05$). A tosse (não incluindo a tosse produtiva) foi o AA notificado com maior frequência ao longo de todo o período de estudo (TIP: 48,4%; TIS: 31,1%), apesar de estar presente na mesma percentagem de doentes (42%) em ambos os grupos enquanto sintoma inicial. A frequência de ocorrência de tosse grave foi

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.

também superior no grupo tratado com TIP (2,6% versus 1,9%). Além disso, 3,9% (12/308) dos doentes tratados com TIP descontinuaram o tratamento devido a tosse vs. 1% (2/209) dos doentes tratados com TIS. O investigador coloca a hipótese de que os episódios de tosse possam estar relacionados com o fármaco em estudo em 25,3% e 4,3% dos doentes nos grupos tratados com TIP e TIS, respetivamente.

Outros AA relacionados com o tratamento notificados com frequência no grupo tratado com TIP foram disфонia (13,6% vs. 3,8%) e disgeusia (3,9% vs. 0,5%). Os resultados da avaliação audiométrica realizada numa subpopulação de doentes (TIP: 78 [25,3%]; TIS: 45 [21,5%]) revelaram que uma percentagem mais elevada de doentes tratados com TIP (25,6%; 20/78) do que de doentes tratados com TIS (15,6%; 7/45) apresentou uma diminuição para todas as frequências dos testes audiométricos realizados em todas as consultas em relação aos valores iniciais.

As análises *post hoc* de subgrupos dos dados do estudo EAGER compararam os perfis de segurança de TIP e TIS em crianças, adolescentes e adultos. As taxas globais de descontinuação de TIP foram de 3,6% nas crianças (≥ 6 a < 13 anos), de 18,2% nos adolescentes (≥ 13 a < 20 anos) e de 32,7% nos adultos (≥ 20 anos), ao passo que as taxas de descontinuação de TIS foram de 16,7% nas crianças e nos adolescentes e de 18,9% nos adultos. Um menor número de adolescentes e de adultos tratados com TIS descontinuou o medicamento do estudo devido à ocorrência de AA, em comparação com os doentes tratados com TIP (9,1% com TIS vs. 17,3% com TIP). Apesar de menos crianças tratadas com TIP terem descontinuado o tratamento, o número global de crianças incluídas no estudo EAGER era reduzido, pelo que não é possível tirar conclusões definitivas sobre esta subpopulação.

As análises *post hoc* do perfil de AA nos diversos grupos etários confirmaram os resultados originalmente observados no estudo EAGER, ou seja, todos os AA e episódios de tosse, disфонia e disgeusia foram mais frequentes entre os doentes tratados com TIP em todos os grupos etários.

A taxa de tosse mais elevada observada com TOBI Podhaler pode dever-se a uma maior deposição do pó na garganta em comparação com os produtos para inalação por nebulização. A importância da tosse enquanto AA para a formulação de pó já havia sido reconhecida durante a avaliação de TOBI Podhaler, recomendando-se considerar um tratamento alternativo com a solução para inalação por nebulização nos doentes que apresentem tosse persistente induzida pela terapêutica com TOBI Podhaler.

Por conseguinte, concluiu-se que uma parte da população-alvo não pode utilizar o pó para inalação devido ao desenvolvimento de intolerância. Para estes doentes, a solução para inalação por nebulização de tobramicina constitui uma alternativa.

As diferenças em termos de segurança (tolerabilidade) observadas no ensaio EAGER entre a solução para inalação por nebulização e o pó para inalação, e que favorecem a solução para inalação por nebulização no que diz respeito à ocorrência de tosse e à descontinuação do tratamento, são relevantes e fundamentam a alegação de maior segurança (em termos de tolerabilidade), em conformidade com o artigo 8.º, n.º 3, alínea c), do Regulamento (CE) n.º 141/2000, de Tobramicina VVB nos doentes que desenvolvem intolerância ao TOBI Podhaler. Este aspeto é ilustrado em particular pelas diferenças nas taxas de descontinuação devido a AA (13% para o pó para inalação vs. 8% para a solução para inalação por nebulização), no aparecimento de tosse como acontecimento adverso relacionado com o fármaco (25% para o pó para inalação vs. 4% para a solução para inalação por nebulização) e nas taxas de disфонia (13% para o pó para inalação vs. 4% para a solução para inalação por nebulização). Estas observações foram reproduzidas em análises *post hoc* dos diferentes grupos etários.

Maior segurança para uma parte substancial da população-alvo

Tendo sido concluído que uma parte da população-alvo não pode utilizar o pó para inalação devido ao desenvolvimento de intolerância e que, para estes doentes, a solução para inalação por nebulização de tobramicina constitui uma alternativa mais segura, o CHMP precisava de avaliar se os doentes em causa correspondiam a uma parte substancial da população-alvo a fim de poder chegar a uma conclusão quanto à superioridade clínica.

Tendo em conta os dados do estudo EAGER e as respetivas análises *post hoc*, a diferença na taxa global de descontinuação do tratamento é de cerca de 9% e a diferença na descontinuação devida a AA é de aproximadamente 5% em favor da solução para inalação por nebulização de tobramicina. A diferença é ainda mais acentuada na população de doentes adultos com fibrose quística (diferença de 14% na taxa global de descontinuação do tratamento e de 8% na descontinuação devida a AA). De acordo com o registo de doentes da Sociedade Europeia de Fibrose Quística, 48,0% dos doentes com fibrose quística nos 20 países europeus que apresentaram dados têm idade superior a 18 anos³.

A intolerabilidade respiratória local à inalação de pó seco pode manifestar-se através de sintomas como a tosse e resultar na descontinuação do tratamento. No estudo EAGER, observaram-se episódios de tosse descrita como um acontecimento adverso relacionado com o fármaco em 25% dos doentes tratados com pó para inalação vs. 4% dos doentes tratados com solução para inalação por nebulização. A análise *post hoc* de subgrupos dos dados do ensaio EAGER confirmou as diferenças nas taxas de incidência de tosse em todos os grupos etários. A diferença mais pequena foi observada na população adulta (45% com pó para inalação vs. 34% com solução para inalação por nebulização). Este resultado está de acordo com o facto de a tosse ser descrita como uma reação adversa «muito frequente» associada ao TOBI Podhaler, o que significa que ocorre com uma frequência de pelo menos 10%.

Quando considerados em conjunto, estes elementos permitem estimar que pelo menos 10% da população-alvo pode não conseguir utilizar TOBI Podhaler devido a intolerância. Para estes doentes, a solução para inalação por nebulização constitui uma alternativa mais segura (em termos de tolerabilidade) e o CHMP considera que o valor de 10% representa uma parte substancial da população-alvo.

Em geral, no contexto da alegação de superioridade clínica baseada numa maior segurança, de acordo com o artigo 8.º, n.º 3, alínea c), do Regulamento (CE) n.º 141/2000, em articulação com o artigo 3.º, n.º 3, alínea d), ponto 2, do Regulamento (CE) n.º 847/2000, o CHMP considerou que uma parte substancial da população-alvo beneficia de uma maior segurança (em termos de tolerabilidade) com Tobramicina VVB no que diz respeito à incidência de tosse e à descontinuação do tratamento, em comparação com TOBI Podhaler.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relevância clínica das diferenças supramencionadas entre Tobramicina VVB e TOBI Podhaler demonstra a superioridade clínica de Tobramicina VVB em relação a TOBI Podhaler, com base na maior segurança para uma parte substancial da população-alvo.

Durante a discussão, o CHMP registou ainda as diferenças em termos de tempo de inalação entre Tobramicina VVB e Tobi Podhaler. Contudo, o CHMP concluiu que estas diferenças não são relevantes no âmbito da alegação de superioridade clínica baseada numa maior segurança, na medida em que os doentes que constituem uma parte substancial da população-alvo são intolerantes a Tobi Podhaler, não podendo, por isso, utilizar Tobi Podhaler.

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

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que:

- O Comité teve em conta a notificação do pedido de arbitragem iniciado pelo Estado-Membro de referência, a Lituânia, nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, em que um Estado-Membro envolvido, a Polónia, levantou objeções à concessão da Autorização de Introdução no Mercado;
- O Comité analisou as respostas apresentadas pelo requerente às questões levantadas relativamente à alegação de superioridade clínica de Tobramicina VVB comparativamente a TOBI Podhaler;
- O Comité considerou que os dados sustentam a alegação de superioridade clínica de Tobramicina VVB comparativamente a TOBI Podhaler com base numa maior segurança para uma parte substancial da população-alvo, em conformidade com o artigo 8.º, n.º 3, alínea c), do Regulamento (CE) n.º 141/2000, em articulação com o artigo 3.º, n.º 3, alínea d), ponto 2, do Regulamento (CE) n.º 847/2000;
- Por conseguinte, o Comité considerou que, no âmbito do artigo 8.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 141/2000, é possível estabelecer a superioridade clínica de Tobramicina VVB em relação a TOBI Podhaler para uma parte substancial da população-alvo.

O CHMP emitiu um parecer positivo por consenso, recomendando a concessão da Autorização de Introdução no Mercado relativamente à qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo permanecem em conformidade com as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.