

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Tobramycin VVB och associerade namn (se bilaga I)

Inledning

Den 2 maj 2014 lämnade UAB "VVB" in en ansökan om godkännande för försäljning av Tobramycin VVB 300 mg/5 ml lösning för nebulisator (nedan kallat "Tobramycin VVB") som en förkortad ansökan i enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG, med hänvisning till Nebcin injektionsvätska, lösning (PL 13621/0059) för dataexklusiviteten, och av TOBI 300 mg/5 ml lösning för nebulisator (nedan kallat "TOBI"; PL 00101/0935) för produktresumén/den kliniska komparatorn.

Ansökan lämnades in till referensmedlemsstaten: Litauen, samt de berörda medlemsstaterna: Bulgarien, Estland, Lettland, Polen, Rumänien och Ungern.

Det decentraliserade förfarandet LT/H/0112/001/DC inleddes den 24 september 2014.

På dag 210 uttrycktes större farhågor över säkerhet och effekt som förblev olösta. Därför hänsköt Litauen förfarandet till CMD(h), enligt artikel 29, stycke 1 i direktiv 2001/83/EG, den 24 juli 2015. CMD(h):s 60 dagar långa förfarande inleddes den 3 augusti 2015.

Dag 60 av CMD(h):s förfarande var den 1 oktober 2015 och eftersom medlemsstaterna inte kunde enas hänsköts förfarandet till CHMP i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.

Anmälan om ett hänskjutningsförfarande för skiljedom, i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG, till CHMP gjordes av referensmedlemsstaten Litauen den 14 oktober 2015 utifrån farhågor som tagits upp av den berörda medlemsstaten Polen. Polen ansåg att den kliniska överlägsenheten hos Tobramycin VVB jämfört med det sär läkemedelsklassificerade läkemedlet TOBI Podhaler 28 mg inhalationspulver (nedan kallat "TOBI Podhaler") inte var påvisad. Villkoren för undantag enligt artikel 8.3 i förordning (EG) nr 141/2000 var därför inte uppfyllda, och ett godkännande för försäljning i enlighet med referensmedlemsstatens förslag kunde inte beviljas.

Det föreslagna läkemedlet har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning och samma läkemedelsform som TOBI 300 mg/5 ml lösning för nebulisator, varför kliniska studier för påvisande av terapeutisk likvärdighet kan frångås i enlighet med de vetenskapliga riktlinjerna (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. och CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). Referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna enades om att Tobramycin VVB är jämförbart med TOBI 300 mg/5 ml lösning för nebulisator och att tillgängliga data för effekt och säkerhet för TOBI därför kan överföras till Tobramycin VVB.

Tobramycin är ett aminoglykosid-antibiotikum. Den föreslagna behandlingsindikationen för Tobramycin VVB 300 mg/5 ml lösning för nebulisator är samma som för TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramycin, inhalationspulver) och identisk med den för TOBI 300 mg/5 ml lösning för nebulisator: *"förebyggande behandling av kronisk lunginfektion orsakad av Pseudomonas aeruginosa hos vuxna och barn från 6 års ålder med cystisk fibros."*

Läkemedlet TOBI Podhaler 28 mg inhalationspulver omfattas av en klassificering som sär läkemedel vid *behandling av lunginfektion orsakad av P. aeruginosa vid cystisk fibros* (klassificering som sär läkemedel EU/3/03/140).

Under bedömningen av ansökan om godkännande för försäljning av Tobramycin VVB, och mot bakgrund av ovanstående artikel, utfördes en likhetsbedömning där det konstaterades att Tobramycin VVB liknade Tobi Podhaler. Ett godkännande för försäljning av Tobramycin VVB kan därför endast beviljas med den för närvarande föreslagna indikationen om minst ett av skälen till undantag i artikel 8.3 i förordning (EG) nr 141/2000 har uppfyllts.

Sökanden för Tobramycin VVB har ansökt om ett undantag från marknadsexklusivitet för TOBI Podhaler 28 mg inhalationspulver baserat på argumentet att Tobramycin VVB 300 mg/5 ml lösning för nebulisator är kliniskt överlägset det godkända sär läkemedlet (TOBI Podhaler 28 mg inhalationspulver) eftersom det ger större säkerhet inom en betydande del av målpopulationen.

EAGER-studien

Sökandens påstående om klinisk överlägsenhet baserat på större säkerhet (tolerabilitet) för tobramycin lösning för nebulisator (**TIS**) jämfört med tobramycin inhalationspulver (**TIP**) inom en betydande del av målpopulationen bygger på kliniska data som skapats i den öppna EAGER-studien¹ och dess post hoc-analyser².

I denna studie utvärderades säkerheten, effekten och bekvämligheten hos TIP jämfört med TIS hos patienter med cystisk fibros som är 6 år och äldre och har kronisk *P. aeruginosa*-infektion. Även om säkerhet var det primära effektmåttet i denna studie hade den ändå utförts för effekt (sekundärt effektmått) och därför påvisades minst lika god effekt ("non-inferiority") i fråga om enbart effekt.

I EAGER-prövningen var den totala avbrottsfrekvensen högre med TIP (26,9 procent) än TIS (18,2 procent). De vanligaste skälen till avbrott var oönskade händelser – 40 (13,0 procent) av TIP-behandlade patienter mot 17 (8,1 procent) av TIS-behandlade patienter.

Vad gäller påståendet om klinisk överlägsenhet på grund av större säkerhet inom en betydande del av målpopulationen begärde CHMP följande av sökanden under förfarandet:

- Att understödja relevansen av skillnaden i biverkningarnas incidens (t.ex. hosta, avbrott, osv.) mellan Tobramycin VVB och det sär läkemedelsklassificerade läkemedlet TOBI Podhaler baserat på egna och/eller publicerade data.
- Att mot denna bakgrund ytterligare motivera varför sökanden anser Tobramycin VVB kliniskt överlägset det sär läkemedelsklassificerade läkemedlet TOBI Podhaler inom en betydande del av målpopulationen.

Skillnad i incidensen av oönskade händelser

En högre procentandel TIP- än TIS-behandlade patienter rapporterade oönskade händelser (90,3 procent mot 84,2 procent, $p < 0,05$). Hosta (ej inkluderande produktiv hosta) var den oftast rapporterade oönskade händelsen under hela studieperioden (TIP: 48,4 procent; TIS: 31,1 procent) trots att den fanns i samma andel patienter (42 procent) i båda grupperna som ett baseline-symtom. Frekvensen av allvarlig hosta var också högre i TIP-gruppen (2,6 procent mot 1,9 procent). Dessutom avbröt 3,9 procent (12/308) av de TIP-behandlade patienterna behandlingen till följd av hosta mot 1 procent (2/209) av de TIS-behandlade patienterna. Prövaren misstänkte att fallen av hosta var förknippade med studieläkemedlet hos 25,3 procent och 4,3 procent av patienterna i TIP- respektive TIS-gruppen.

Andra behandlingsrelaterade oönskade händelser som oftare rapporterades i TIP-gruppen var dysfoni (13,6 procent mot 3,8 procent) och dysgeusi (3,9 procent mot 0,5 procent). Resultaten av audiologi

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.

utförd på en subpopulation av patienter (TIP: 78 [25,3 procent]; TIS: 45 [21,5 procent]) avslöjade att en större andel TIP-behandlade patienter (25,6 procent; 20/78) än TIS-behandlade patienter (15,6 procent; 7/45) upplevde en ökning från baseline i någon audiologisk testfrekvens vid något besök.

I post hoc-analyser av undergrupper med EAGER-data jämfördes säkerhetsprofilerna av TIP och TIS hos barn, ungdomar och vuxna. Den totala avbrottsfrekvensen för TIP var 3,6 procent hos barn (≥ 6 till < 13 år), 18,2 procent hos ungdomar (≥ 13 till < 20 år), och 32,7 procent hos vuxna (≥ 20 år), medan avbrottsfrekvensen med TIS var 16,7 procent hos barn och ungdomar, och 18,9 procent hos vuxna. Färre ungdomar och vuxna som fick TIS avbröt studieläkemedlet till följd av oönskade händelser än de som fick TIP (9,1 procent som fick TIS avbröt mot 17,3 procent som fick TIP). Trots att färre barn som fick TIP avbröt behandlingen var det totala antalet barn i EAGER-studien litet, varför ingen definitiv slutsats kan dras om denna subpopulation.

Vid en post hoc-analys av profilen av oönskade händelser i olika åldersgrupper bekräftades de först iakttagna resultaten i EAGER-studien, dvs. att oönskade händelser och hosta, dysfoni och dysgeusi var mer förekommande bland TIP-behandlade patienter tvärs över åldersgrupperna.

Den högre hostfrekvensen som ses med TOBI Podhaler kan vara en följd av en större pulverdeponering i halsen jämfört med nebulisatorprodukter. Hostans betydelse som oönskad händelse för en pulverberedning erkändes redan under bedömningen av TOBI Podhaler, och det rekommenderas att alternativ behandling med lösning för nebulisator övervägs för patienter som använder TOBI Podhaler vilka upplever fortsatt behandlingsinducerad hosta.

Det har därför fastställts att en viss del av målpopulationen inte kan använda pulverinhalatorer till följd av intoleransutveckling. För dessa patienter är tobramycin lösning för nebulisator ett alternativ.

Skillnaderna i fråga om säkerhet (i fråga om tolerabilitet) i EAGER-prövningen mellan lösningen för nebulisator och inhalationspulvret, som gynnade lösningen för nebulisator vad gäller uppträdandet av hosta och behandlingsavbrott, är relevanta och stödjer påståendet om större säkerhet (i fråga om tolerabilitet), i enlighet med artikel 8.3 c i förordning (EG) nr 141/2000, av Tobramycin VVB hos de patienter som utvecklar intolerans mot TOBI Podhaler. Detta illustreras särskilt av skillnaderna i avbrottsfrekvenser till följd av oönskade händelser (13 procent för inhalationspulvret mot 8 procent för lösningen för nebulisator), utveckling av hosta som en oönskad läkemedelsrelaterad händelse (25 procent för inhalationspulvret mot 4 procent för lösningen för nebulisator) och dysfonifrekvenser (13 procent för inhalationspulvret mot 4 procent för lösningen för nebulisator). Dessa iakttagelser återgavs i post hoc-analyserna av olika åldersgrupper.

Större säkerhet inom en betydande del av målpopulationen

Efter att ha fastställt att det finns en del av målpopulationen som inte kan använda pulverinhalator till följd av intoleransutveckling och att tobramycin lösning för nebulisator är ett säkrare alternativ för dessa patienter behövde CHMP bedöma huruvida dessa patienter motsvarar en betydande del av målpopulationen för att kunna dra en slutsats om klinisk överlägsenhet.

Mot bakgrund av uppgifterna från EAGER-studien och dess post hoc-analyser är skillnaden i totala avbrott nästan 9 procent och skillnaden i avbrott till följd av oönskade händelser ~5 procent till fördel för Tobramycin lösning för nebulisator. Skillnaden är ännu tydligare i den vuxna patientpopulationen med cystisk fibros (14 procents skillnad i totala avbrott och 8 procents skillnad i avbrott till följd av oönskade händelser). Enligt ECFS:s (European Cystic Fibrosis Society) patientregister är 48,0 procent av patienterna med cystisk fibros i de 20 europeiska länder som har lämnat in data över 18 år gamla³.

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

Lokal respiratorisk intolerans mot inhalation av det torra pulvret kan yttra sig i symtom som t.ex. hosta och leda till avbruten behandling. I EAGER-studien sågs hosta som beskrevs som en oönskad läkemedelsrelaterad händelse hos 25 procent av patienterna som fick inhalationspulvret mot 4 procent av patienterna som fick lösningen för nebulisator. Post hoc-undergruppsanalysen av EAGER-prövningsdata bekräftade skillnaderna i incidensfrekvenserna av hosta i samtliga åldersgrupper. Den minsta skillnaden sågs i den vuxna populationen (45 procent av pulverinhalationen mot 34 procent lösning för nebulisator). Detta är i linje med att hosta beskrivs som en "mycket vanlig" biverkning i samband med TOBI Podhaler, vilket innebär att den uppträder med en frekvens av minst 10 procent.

När dessa element sammanförs är det möjligt att uppskatta att minst 10 procent av målpopulationen inte kan använda TOBI Podhaler till följd av intolerans. För dessa patienter är lösningen för nebulisator ett säkrare alternativ (i fråga om tolerabilitet) och CHMP anser att 10 procent är en betydande del av målpopulationen.

Totalt sett, inom ramen för påståendet om klinisk överlägsenhet baserat på större säkerhet i enlighet med artikel 8.3 c i förordning (EG) nr 141/2000 läst i kombination med artikel 3.3 d 2 i förordning (EG) nr 847/2000, ansåg CHMP att en betydande del av målpopulationen upplever större säkerhet (i fråga om tolerabilitet) med Tobramycin VVB i fråga om incidensen av hosta och behandlingsavbrott, jämfört med TOBI Podhaler.

Därför drog CHMP slutsatsen att den kliniska relevansen av de ovanstående skillnaderna mellan Tobramycin VVB och TOBI Podhaler påvisar den kliniska överlägsenheten av Tobramycin VVB jämfört med TOBI Podhaler baserat på större säkerhet inom en betydande del av målpopulationen.

Under diskussionen noterade CHMP även skillnader i fråga om inhalationstid mellan Tobramycin VVB och Tobi Podhaler. CHMP drog dock slutsatsen att dessa skillnader inte är relevanta inom ramen för påståendet om klinisk överlägsenhet baserat på större säkerhet eftersom patienterna som utgör en betydande del av målpopulationen är intoleranta mot Tobi Podhaler och därför inte kan använda Tobi Podhaler.

Skäl till positivt yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av referensmedlemsstaten Litauen i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG där den berörda medlemsstaten Polen gjorde invändningar mot beviljandet av godkännandet för försäljning;
- Kommittén har granskat svaren som sökanden lämnade in för att ta upp frågorna gällande påståendet om klinisk överlägsenhet av Tobramycin VVB mot Tobi Podhaler;
- Kommittén ansåg att uppgifterna stödjer påståendet om klinisk överlägsenhet av Tobramycin VVB mot TOBI Podhaler baserat på större säkerhet inom en betydande del av målpopulationen, i enlighet med artikel 8.3 c i förordning (EG) nr 141/2000 läst i kombination med artikel 3.3 d 2 i förordning (EG) nr 847/2000;
- Kommittén fann därför inom ramen för artikel 8.3 i förordning (EG) nr 141/2000 att klinisk överlägsenhet av Tobramycin VVB jämfört med TOBI Podhaler kan fastställas inom en betydande del av målpopulationen.

CHMP utfärdade därför i samförstånd ett positivt yttrande och rekommenderade att godkännandet för försäljning beviljas och att produktresumén, märkningen och bipacksedeln behålls i de slutversioner som man kom fram till under samordningsgruppens förfarande i enlighet med bilaga III i CHMP:s yttrande.