

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für ein befürwortendes Gutachten

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tobramycin VVB und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Einführung

UAB „VVB“ reichte am 2. Mai 2014 einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tobramycin VVB 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler (im Folgenden „Tobramycin VVB“) in Form eines verkürzten Antrags gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG mit Bezugnahme auf Nebcin Injektionslösung (PL 13621/0059) zum Zwecke der Datenexklusivität und auf TOBI 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler (im Folgenden „TOBI“; PL 00101/0935) zum Zwecke der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/des klinischen Vergleichspräparats ein.

Der Antrag wurde beim Referenzmitgliedstaat (RMS) Litauen und den betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) Bulgarien, Estland, Lettland, Polen, Rumänien und Ungarn eingereicht.

Das dezentralisierte Verfahren LT/H/0112/001/DC wurde am 24. September 2014 eingeleitet.

An Tag 210 wurden große Bedenken in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit geäußert, die ungelöst blieben; daher übergab Litauen das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG am 24. Juli 2015 an die CMDh. Das 60 Tage-Verfahren der CMDh wurde am 3. August 2015 eingeleitet.

Tag 60 des Verfahrens der CMDh war am 1. Oktober 2015, und da die Mitgliedstaaten zu keiner Einigung gelangten, wurde das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG an den CHMP verwiesen.

Die Mitteilung über ein Schiedsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG an den CHMP erfolgte vom Referenzmitgliedstaat Litauen am 14. Oktober 2015 und beruhte auf Bedenken seitens des betroffenen Mitgliedstaates Polen. Polen war der Auffassung, dass die klinische Überlegenheit von Tobramycin VVB im Vergleich zum ausgewiesenen Arzneimittel für seltene Leiden TOBI Podhaler 28 mg Pulver zur Inhalation (im Folgenden „TOBI Podhaler“) nicht nachgewiesen wurde. Daher waren die Bedingungen für die Ausnahmeregelung gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 nicht erfüllt und eine Gemeinschaftsgenehmigung für das Inverkehrbringen wie vom Referenzmitgliedstaat vorgeschlagen könnte nicht erteilt werden.

Das vorgeschlagene Arzneimittel hat die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung und die gleiche Darreichungsform wie TOBI 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler. Daher kann auf klinische Studien zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz gemäß den wissenschaftlichen Richtlinien (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. und CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) verzichtet werden. Der Referenzmitgliedstaat und die betroffenen Mitgliedstaaten kamen überein, dass Tobramycin VVB mit TOBI 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler vergleichbar ist und die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von TOBI daher auf Tobramycin VVB extrapoliert werden können.

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum. Das vorgeschlagene therapeutische Anwendungsgebiet für Tobramycin VVB 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler ist das gleiche wie für TOBI Podhaler (EU/1/10/652, Tobramycin, Pulver zur Inhalation) und mit dem für TOBI 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler identisch: *„suppressive Behandlung von chronischer Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit zystischer Fibrose.“*

Das Arzneimittel TOBI Podhaler 28 mg Pulver zur Inhalation ist als Arzneimittel für seltene Leiden für die *Behandlung von Infektionen der Lunge mit P. aeruginosa bei zystischer Fibrose* ausgewiesen (Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden EU/3/03/140).

Während der Beurteilung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tobramycin VVB und im Rahmen des oben erwähnten Artikels wurde eine Beurteilung der Ähnlichkeit durchgeführt, die zu dem Schluss führte, dass Tobramycin VVB TOBI Podhaler ähnlich ist. Daher kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tobramycin VVB mit dem derzeit vorgeschlagenen Anwendungsgebiet nur erteilt werden, wenn mindestens einer der Gründe für eine Ausnahmeregelung gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 erfüllt ist.

Der Antragsteller von Tobramycin VVB beantragte eine Ausnahmeregelung von der Marktexklusivität von TOBI Podhaler 28 mg Pulver zur Inhalation mit dem Anspruch, dass Tobramycin VVB 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler dem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden (TOBI Podhaler 28 mg Pulver zur Inhalation) im Sinne einer höheren Sicherheit bei einem erheblichen Anteil der Zielpopulation klinisch überlegen ist.

Die EAGER-Studie

Der Anspruch des Antragstellers auf eine klinische Überlegenheit basierend auf einer höheren Sicherheit (Verträglichkeit) der Tobramycin-Lösung für einen Vernebler (**TIS**) im Vergleich zum Tobramycin-Pulver zur Inhalation (**TIP**) bei einem erheblichen Anteil der Zielpopulation beruht auf klinischen Daten, die der unverblindeten EAGER-Studie¹ und ihren Post-hoc-Analysen entstammen².

Diese Studie bewertete die Sicherheit, Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit von TIP im Vergleich zu TIS bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit zystischer Fibrose und chronischer Infektion mit *P. aeruginosa*. Die Sicherheit war der primäre Endpunkt dieser Studie. Jedoch war sie hinsichtlich der Teststärke auf die Wirksamkeit (sekundärer Endpunkt) ausgelegt und wies damit die Nichtunterlegenheit nur in Bezug auf die Wirksamkeit nach.

In der EAGER-Studie war die Gesamtabbruchrate bei TIP (26,9 %) höher als bei TIS (18,2 %). Die häufigsten Gründe für den Abbruch waren unerwünschte Ereignisse (UE): 40 (13,0 %) bei TIP im Vergleich zu 17 (8,1 %) bei TIS.

In Bezug auf den Anspruch auf eine klinische Überlegenheit mit der Begründung einer höheren Sicherheit bei einem erheblichen Anteil der Zielpopulation wurde der Antragsteller vom CHMP während des Verfahrens aufgefordert,

- die Relevanz des Unterschiedes bei der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (z. B. Husten, Therapieabbruch usw.) zwischen Tobramycin VVB und dem als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen TOBI Podhaler auf Grundlage eigener und/oder veröffentlichter Daten zu konkretisieren;
- angesichts der oben genannten Punkte näher zu begründen, warum der Antragsteller Tobramycin VVB bei einem erheblichen Anteil der Zielpopulation als dem als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen TOBI Podhaler klinisch überlegen erachtet.

Unterschied bei der Inzidenz unerwünschter Ereignisse

Ein höherer prozentualer Anteil an mit TIP behandelten Patienten berichtete im Vergleich zu mit TIS behandelten Patienten über UE (90,3 % im Vergleich zu 84,2 %, $p < 0,05$). Husten (produktiver Husten nicht eingeschlossen) war das häufigste berichtete UE während der gesamten Studiendauer (TIP:

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.

48,4 %; TIS: 31,1 %), obwohl er beim gleichen Anteil an Patienten (42 %) in beiden Gruppen als Baseline-Symptom bestand. Die Häufigkeit schwerer Hustenereignisse war in der TIP-Gruppe ebenfalls höher (2,6 % im Vergleich zu 1,9 %). Darüber hinaus brachen 3,9 % (12/308) der mit TIP behandelten Patienten im Vergleich zu 1 % (2/209) der mit TIS behandelten Patienten die Behandlung aufgrund von Husten ab. Laut Prüfarzt bestand bei den Hustenereignissen bei 25,3 % der Patienten in der TIP-Gruppe und bei 4,3 % der Patienten in der TIS-Gruppe der Verdacht, dass sie im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen.

Andere behandlungsbedingte UE, die in der TIP-Gruppe häufiger berichtet wurden, waren Dysphonie (13,6 % im Vergleich zu 3,8 %) und Dysgeusie (3,9 % im Vergleich zu 0,5 %). Ergebnisse der Audiologie, die in einer Teilpopulation von Patienten (TIP: 78 [25,3 %]; TIS: 45 [21,5 %]) durchgeführt wurde, zeigten, dass ein größerer Anteil der mit TIP behandelten Patienten (25,6 %; 20/78) als der mit TIS behandelten Patienten (15,6 %; 7/45) einen Rückgang gegenüber der Baseline bei jeder Audiologie-Prüffrequenz bei allen Besuchen aufwies.

Bei Post-hoc-Untergruppenanalysen der EAGER-Daten wurden die Sicherheitsprofile von TIP und TIS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen verglichen. Die Gesamtabbruchraten für TIP betragen 3,6 % bei den Kindern (≥ 6 bis < 13 Jahre), 18,2 % bei den Jugendlichen (≥ 13 bis < 20 Jahre) und 32,7 % bei den Erwachsenen (≥ 20 Jahre), während sich die Abbruchraten für TIS bei Kindern und Jugendlichen auf 16,7 % und bei Erwachsenen auf 18,9 % beliefen. Weniger mit TIS behandelte Jugendliche und Erwachsene brachen die Behandlung mit dem Prüfpräparat im Vergleich zu jenen, die mit TIP behandelt wurden, infolge von UE ab (9,1 % der mit TIS Behandelten im Vergleich zu 17,3 % der mit TIP Behandelten). Auch wenn weniger Kinder, die TIP erhielten, die Behandlung abbrachen, war die Gesamtanzahl an Kindern in der EAGER-Studie klein und somit kann keine definitive Schlussfolgerung zu dieser Teilpopulation gezogen werden.

Eine Post-hoc-Analyse des UE-Profiles in verschiedenen Altersgruppen bestätigte die Ergebnisse, die ursprünglich in der EAGER-Studie beobachtet wurden, d. h. jegliche UE sowie Husten, Dysphonie und Dysgeusie traten bei den mit TIP behandelten Patienten in allen Altersgruppen häufiger auf.

Die höhere Hustenrate, die im Zusammenhang mit TOBI Podhaler beobachtet wurde, könnte auf eine höhere Pulverablagerung im Hals im Vergleich zu Vernebler-Produkten zurückgeführt werden. Die Bedeutung von Husten als UE für eine Pulverformulierung wurde bereits während der Beurteilung von TOBI Podhaler anerkannt. Es wurde empfohlen, dass die alternative Behandlung mit der Lösung für einen Vernebler bei Anwendern von TOBI Podhaler, die dauerhaft an durch die Therapie induziertem Husten leiden, in Erwägung gezogen werden sollte.

Damit ist nachgewiesen, dass es einen Anteil der Zielpopulation gibt, der den Pulverinhalator aufgrund der Entwicklung einer Unverträglichkeit nicht anwenden kann. Für diese Patienten ist die Tobramycin-Lösung für einen Vernebler eine Alternative.

Die Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit (in Bezug auf die Verträglichkeit), die in der EAGER-Studie zwischen der Lösung für einen Vernebler und dem Pulver zur Inhalation beobachtet wurden und die Lösung für einen Vernebler hinsichtlich des Auftretens von Husten und Behandlungsabbruch begünstigten, sind relevant und unterstützen gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe c der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 den Anspruch auf höhere Sicherheit (in Bezug auf die Verträglichkeit) von Tobramycin VVB bei jenen Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber TOBI Podhaler entwickeln. Dies wird insbesondere durch die Unterschiede bei den Abbruchraten aufgrund von UE (13 % beim Pulver zur Inhalation im Vergleich zu 8 % bei der Lösung für einen Vernebler), der Entwicklung von Husten als ein unerwünschtes arzneimittelbedingtes Ereignis (25 % beim Pulver zur Inhalation im Vergleich zu 4 % bei der Lösung für einen Vernebler) und den Dysphonie-Raten (13 % beim Pulver zur Inhalation im Vergleich zu 4 % bei der Lösung für einen Vernebler) veranschaulicht. Diese Beobachtungen wurden in Post-hoc-Analysen unterschiedlicher Altersgruppen erneut gemacht.

Höhere Sicherheit bei einem erheblichen Anteil der Zielpopulation

Nachdem nachgewiesen wurde, dass es einen Anteil der Zielpopulation gibt, der den Pulverinhalator aufgrund der Entwicklung von Unverträglichkeit nicht anwenden kann, und dass die Tobramycin-Lösung für einen Vernebler für diese Patienten eine sicherere Alternative ist, musste der CHMP für eine Schlussfolgerung zur klinischen Überlegenheit beurteilen, ob diese Patienten einem erheblichen Anteil der Zielpopulation entsprechen.

Unter Berücksichtigung der Daten aus der EAGER-Studie und ihren Post-hoc-Analysen beträgt der Unterschied der Gesamtanzahl der Behandlungsabbrüche nahezu 9 % und der Unterschied bei der Anzahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE etwa 5 % zugunsten der Tobramycin-Lösung für einen Vernebler. Der Unterschied ist sogar noch deutlicher in der Population der erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (14 % Unterschied bei der Gesamtanzahl der Behandlungsabbrüche und 8 % bei der Anzahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE). Gemäß dem Patientenregister der European Cystic Fibrosis Society (europäische Gesellschaft für zystische Fibrose) sind 48,0 % der Patienten mit zystischer Fibrose in den 20 europäischen Ländern, die Daten vorlegten, älter als 18 Jahre.³

Lokale respiratorische Unverträglichkeit von Trockenpulverinhalation kann sich durch Symptome wie Husten äußern und zu einem Behandlungsabbruch führen. In der EAGER-Studie wurde Husten, der als ein unerwünschtes arzneimittelbedingtes Ereignis beschrieben wurde, bei 25 % der Patienten, die das Pulver zur Inhalation anwendeten, im Vergleich zu 4 % der Patienten, die die Lösung für einen Vernebler anwendeten, beobachtet. Die Post-hoc-Untergruppenanalyse der Daten aus der EAGER-Studie bestätigte die Unterschiede bei den Inzidenzraten für Husten in allen Altersgruppen. Der kleinste Unterschied wurde in der Population der Erwachsenen beobachtet (45 % Pulverinhalation gegenüber 34 % Lösung für einen Vernebler). Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass Husten als eine „sehr häufige“ Nebenwirkung im Zusammenhang mit TOBI Podhaler beschrieben wird. Das bedeutet, dass es mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % auftritt.

Zusammengenommen erlauben diese Fakten die Schätzung, dass mindestens 10 % der Zielpopulation den TOBI Podhaler aufgrund von Unverträglichkeit nicht anwenden kann. Für diese Patienten ist die Lösung für einen Vernebler eine sicherere Alternative (in Bezug auf die Verträglichkeit) und 10 % wird vom CHMP als ein erheblicher Anteil der Zielpopulation erachtet.

Im Zusammenhang mit dem Anspruch auf klinische Überlegenheit auf Grundlage einer höheren Sicherheit gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe c der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 in Kombination mit Artikel 3 Absatz 3 Buchstabe d Ziffer 2 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 war der CHMP insgesamt der Auffassung, dass ein erheblicher Anteil der Zielpopulation eine höhere Sicherheit (in Bezug auf Verträglichkeit) bei Tobramycin VVB im Vergleich zu TOBI Podhaler hinsichtlich der Inzidenz von Husten und Behandlungsabbruch erfährt.

Daher schlussfolgerte der CHMP, dass die klinische Relevanz der oben genannten Unterschiede zwischen Tobramycin VVB und TOBI Podhaler die klinische Überlegenheit von Tobramycin VVB im Vergleich zu TOBI Podhaler beruhend auf einer höheren Sicherheit bei einem erheblichen Anteil der Zielpopulation nachweist.

Während der Erörterung nahm der CHMP auch die Unterschiede in Bezug auf die Inhalationszeit zwischen Tobramycin VVB und Tobi Podhaler zur Kenntnis. Allerdings kam der CHMP zu dem Schluss, dass diese Unterschiede im Zusammenhang mit dem Anspruch auf klinische Überlegenheit beruhend auf höherer Sicherheit nicht relevant sind, da Patienten, die einen erheblichen Anteil der Zielpopulation bilden, Tobi Podhaler nicht vertragen und Tobi Podhaler daher nicht anwenden können.

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

Begründung für das befürwortende Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Mitteilung über die Befassung, die vom Referenzmitgliedstaat Litauen gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG erfolgte, laut der der betroffene Mitgliedstaat Polen Einwände gegen die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen erhob.
- Der Ausschuss überprüfte die Antworten, die vom Antragsteller eingereicht wurden, um den Bedenken in Bezug auf den Anspruch auf klinische Überlegenheit von Tobramycin VVB im Vergleich zu TOBI Podhaler entgegenzuwirken.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die Daten den Anspruch auf klinische Überlegenheit von Tobramycin VVB im Vergleich zu TOBI Podhaler im Sinne einer höheren Sicherheit bei einem erheblichen Anteil der Zielpopulation gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe c der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 in Kombination mit Artikel 3 Absatz 3 Buchstabe d Ziffer 2 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 unterstützen.
- Der Ausschuss war daher der Ansicht, dass im Zusammenhang mit Artikel 8 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 eine klinische Überlegenheit von Tobramycin VVB im Vergleich zu TOBI Podhaler bei einem erheblichen Anteil der Zielpopulation festgestellt werden kann.

verabschiedete der CHMP einvernehmlich ein befürwortendes Gutachten mit der Empfehlung zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage in der jeweils endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III des Gutachtens des CHMP aufgeführt ist.