

## **Annexe II**

*Conclusions scientifiques et motifs de l'avis favorable*

## Conclusions scientifiques

### **Résumé général de l'évaluation scientifique de Tobramycine VVB et noms associés (voir Annexe I)**

#### **Introduction**

Le 2 mai 2014, UAB «VVB» a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché pour Tobramycine VVB 300 mg/5 ml solution pour inhalation par nébuliseur (ci-après, «Tobramycine VVB») conformément à la procédure abrégée de demande visée à l'article 10, paragraphe 3 de la directive 2001/83/CE, se rapportant à Nebcin, solution pour injection (PL 13621/0059) à des fins d'exclusivité des données et à TOBI 300 mg/5 ml solution pour inhalation par nébuliseur (ci-après «TOBI»); (PL 00101/0935) aux fins du résumé des caractéristiques du produit/comparateur clinique.

La demande a été soumise à l'État membre de référence (EMR); à la Lituanie et aux États membres concernés (EMC) suivants: Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Pologne et Roumanie.

La procédure décentralisée LT/H/0112/001/DC a commencé le 24 septembre 2014.

Au jour 210, des problèmes majeurs de sécurité et d'efficacité ont été soulevés et aucune solution n'a été trouvée; la procédure a donc été renvoyée devant le CMDh par la Lituanie le 24 juillet 2015, conformément à l'article 29, paragraphe 1 de la directive 2001/83/CE. La procédure en 60 jours du CMDh a été initiée le 3 août 2015.

Le 60<sup>e</sup> jour de la procédure du CMDh était le 1<sup>er</sup> octobre 2015 et, puisque les États membres ne sont pas parvenus à un accord, la procédure a été renvoyée devant le CHMP, conformément à l'article 29, paragraphe 4 de la directive 2001/83/CE.

La notification d'une saisine pour arbitrage en vertu de l'article 29, paragraphe 4 de la directive 2001/83/CE, par le CHMP a été réalisée par l'État membre de référence, la Lituanie, le 14 octobre 2015 sur la base de préoccupations soulevées par l'État membre concerné, la Pologne. La Pologne a considéré que la supériorité clinique de Tobramycine VVB par rapport au médicament désigné médicament orphelin TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation (ci-après «TOBI Podhaler») n'était pas démontrée et donc que les conditions de dérogation en vertu de l'article 8, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 141/2000 n'étaient pas remplies et qu'une autorisation communautaire de mise sur le marché proposée par l'EMR ne pouvait donc pas être octroyée.

Le médicament proposé contient la même composition qualitative et quantitative et la même forme pharmaceutique que TOBI 300 mg/5 ml solution pour inhalation par nébuliseur. Par conséquent, les études cliniques visant à démontrer l'équivalence thérapeutique peuvent être omises, conformément aux orientations scientifiques (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. et CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). L'EMR et les EMC étaient en accord sur le point que Tobramycine VVB est comparable à TOBI 300 mg/5 ml solution pour inhalation par nébuliseur et donc que les données d'efficacité et de sécurité disponibles pour TOBI peuvent être extrapolées à Tobramycine VVB.

La tobramycine est un antibiotique de type aminoglycoside. L'indication thérapeutique proposée de Tobramycine VVB 300 mg/5 ml solution pour inhalation par nébuliseur est la même que celle de TOBI Podhaler (UE/1/10/652, Tobramycine, poudre pour inhalation) et elle est identique à celle de TOBI 300 mg/5 ml solution pour inhalation par nébuliseur: «*traitement suppressif d'une infection pulmonaire chronique due à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte et l'enfant âgé de 6 ans ou plus atteint de mucoviscidose.*»

Le médicament TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation est couvert par une désignation de médicament orphelin dans le *traitement des infections pulmonaires à P. aeruginosa chez les personnes atteintes de mucoviscidose* (désignation de médicament orphelin EU/3/03/140).

Lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Tobramycin VVB et dans le cadre de l'article susmentionné, une évaluation des similitudes a été réalisée, qui a conclu que Tobramycin VVB était similaire à Tobi Podhaler. Une autorisation communautaire de mise sur le marché pour Tobramycin VVB peut donc être octroyée avec l'indication actuellement proposée seulement si l'un des motifs de dérogation cités dans l'article 8, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 141/2000 est rempli.

Le demandeur de Tobramycin VVB a formulé une demande de dérogation de l'exclusivité commerciale pour TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation, soutenant que Tobramycin VVB 300 mg/5 mg solution pour inhalation par nébuliseur est supérieur sur le plan clinique au médicament orphelin autorisé (TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation) car il offre une plus grande sécurité à une partie importante de la population cible.

### **Étude EAGER**

L'affirmation du demandeur de supériorité clinique sur la base d'une sécurité supérieure (tolérabilité) de Tobramycin solution pour inhalation par nébuliseur (**TIS**) par rapport à Tobramycin poudre pour inhalation (**TIP**) dans une partie importante de la population cible est fondée sur les données cliniques issues de l'étude ouverte EAGER<sup>1</sup> et ses analyses à posteriori<sup>2</sup>.

L'étude a évalué la sécurité, l'efficacité et les aspects pratiques de TIP par rapport à TIS chez les patients atteints de mucoviscidose âgés d'au moins 6 ans et souffrant d'une infection chronique à *P. aeruginosa*. Le critère de jugement principal de cette étude était la sécurité. L'efficacité ayant toutefois aussi fait l'objet d'une évaluation (critère secondaire), l'étude a donc démontré la non-infériorité uniquement en termes d'efficacité.

Dans l'essai EAGER, le taux global d'abandon du traitement était plus élevé sous TIP (26,9 %) que sous TIS (18,2 %). Les raisons les plus couramment citées pour l'abandon étaient les événements indésirables (EI): 40 (13,0 %) patients sous TIP par rapport à 17 (8,1 %) sous TIS.

En ce qui concerne l'affirmation d'une supériorité clinique sur la base d'une plus grande sécurité dans une partie importante de la population cible, le CHMP a demandé au demandeur pendant la procédure de:

- justifier la pertinence de la différence des taux d'évènements indésirables (par ex. toux, abandon du traitement, etc.) entre Tobramycin VVB et le médicament désigné médicament orphelin, TOBI Podhaler, en se basant sur ses propres données et/ou des publications.
- À la lumière de ce qui précède, de justifier des raisons pour lesquelles le demandeur considère que Tobramycin VVB est cliniquement supérieur dans une partie importante de la population cible au médicament désigné médicament orphelin TOBI Podhaler.

### **Différence d'incidence d'évènements indésirables**

Un taux plus important de patients traités sous TIP que sous TIS a déclaré des évènements indésirables (90,3 % vs. 84,2 %,  $p < 0,05$ ). La toux (hors toux productive) était l'EI le plus couramment déclaré pendant toute la durée de l'étude (TIP: 48,4 %; TIS: 31,1 %) malgré sa présence dans la même proportion de patients (42 %) des deux groupes comme symptôme au départ. La

<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.

fréquence d'évènements de toux grave était aussi plus importante dans le groupe TIP (2,6 % par rapport à 1,9 %). De plus, 3,9 % (12/308) des patients sous TIP ont abandonné le traitement en raison de toux par rapport à 1 % (2/209) des patients sous TIS. L'investigateur a soupçonné que les évènements indésirables de toux étaient liés au médicament à l'étude chez 25,3 % et 4,3 % des patients des groupes TIP et TIS, respectivement.

Les autres EI liés au traitement les plus souvent observés dans le groupe TIP étaient les suivants: dysphonie (13,6 % vs. 3,8 %) et dysgueusie (3,9 % vs. 0,5 %). Les résultats de l'audiologie réalisée sur une sous-population de patients (TIP: 78 [25,3 %]; TIS: 45 [21,5 %]) ont montré qu'une plus grande proportion de patients traités sous TIP (25,6 %; 20/78) que de patients traités sous TIS (15,6 %; 7/45) a observé une diminution de la fréquence utilisée dans l'examen d'audiologie à une visite donnée par rapport au départ.

Les analyses à posteriori par sous-groupes des données d'EAGER ont comparé les profils de sécurité de TIP et de TIS chez les enfants, les adolescents et les adultes. Les taux globaux d'abandon de traitement sous TIP étaient de 3,6 % chez les enfants ( $\geq 6$  à  $< 13$  ans), de 18,2 % chez les adolescents ( $\geq 13$  à  $< 20$  ans) et de 32,7 % chez les adultes ( $\geq 20$  ans), tandis que les taux d'abandon de traitement TIS étaient de 16,7 % chez les enfants et adolescents et de 18,9 % chez les adultes. Moins d'adolescents et d'adultes sous TIS ont abandonné le médicament de l'étude en raison d'EI par rapport à ceux sous TIP (abandon de 9,1 % sous TIS vs. 17,3 % sous TIP). Bien que moins d'enfants sous TIP aient arrêté de prendre le traitement, le nombre global d'enfants dans l'étude EAGER était faible, il est donc impossible de tirer une conclusion définitive quant à cette sous-population.

L'analyse a posteriori du profil d'EI dans différents groupes d'âge a confirmé les résultats qui avaient été observés dans l'étude EAGER, c.-à-d. que l'ensemble des EI et la toux, la dysphonie et la dysgueusie surviennent plus fréquemment chez les patients sous TIP dans tous les groupes d'âges.

L'incidence supérieure de toux observée sous TOBI Podhaler pourrait être liée à un plus grand dépôt de poudre dans la gorge par rapport aux produits par nébuliseur. L'importance de la toux en tant qu'EI dans une formulation en poudre a déjà été reconnue dans l'évaluation de TOBI Podhaler, et il a été recommandé que le traitement alternatif avec la solution pour inhalation par nébuliseur soit envisagé pour les patients utilisant TOBI Podhaler qui ont une toux persistante provoquée par leur traitement.

Il a donc été établi qu'il existe une partie de la population cible qui ne peut utiliser d'inhalateur de poudre en raison du développement d'une intolérance. Tobramycine solution pour inhalation par nébuliseur représente une solution alternative pour ces patients.

Les différences en termes de sécurité (en termes de tolérabilité) observées dans l'essai EAGER entre la solution pour inhalation par nébuliseur et la poudre pour inhalation, qui sont en faveur de la solution pour inhalation par nébuliseur en ce qui concerne le taux de toux et d'abandon du traitement, sont pertinentes et appuient la supériorité de la sécurité (en termes de tolérabilité) conformément à l'article 8, paragraphe 3, alinéa c) du règlement (CE) n° 141/2000 de Tobramycine VVB chez les patients qui développent une intolérance à TOBI Podhaler. Ceci est illustré, en particulier, par les différences entre les taux d'abandon du traitement en raison d'EI (13 % pour la poudre pour inhalation vs. 8 % pour la solution pour inhalation par nébuliseur), le taux de développement d'une toux qui représente un évènement indésirable lié au médicament (25 % pour la poudre pour inhalation vs. 4 % pour la solution pour inhalation par nébuliseur) et le taux de dysphonie (13 % pour la poudre pour inhalation vs. 4 % pour la solution pour inhalation par nébuliseur). Ces observations ont été répliquées dans les analyses à posteriori sur différents groupes d'âges.

### **Plus grande sécurité dans une partie importante de la population cible**

Étant donné qu'il existe une partie de la population cible qui ne peut utiliser un inhalateur de poudre en raison du développement d'une intolérance et que la tobramycine en solution pour inhalation par nébuliseur représente une alternative plus sûre pour ces patients, le CHMP doit évaluer si ces patients correspondent à une partie importante de la population cible avant de rendre une conclusion sur une éventuelle supériorité clinique.

En tenant compte des données de l'étude EAGER et de ses analyses à posteriori, la différence du taux d'abandon du traitement global est de presque 9 % et la différence du taux d'abandon en raison d'EI est d'environ 5 % en faveur de Tobramycin solution pour inhalation par nébuliseur. La différence est encore plus prononcée dans la population de patients adultes atteints de mucoviscidose (différence de 14 % dans le taux d'abandon du traitement global et de 8 % de taux d'abandon en raison d'EI). D'après le Registre européen des patients atteints de mucoviscidose de la Société européenne de la mucoviscidose, 48,0 % des patients atteints de mucoviscidose dans les 20 pays européens ayant soumis des données sont âgés de plus de 18 ans<sup>3</sup>.

L'intolérance respiratoire locale à la poudre sèche pour inhalation peut se manifester par des symptômes tels qu'une toux et mener à l'abandon du traitement. Dans l'étude EAGER, la toux a été décrite comme étant un événement indésirable lié au médicament et a été observée chez 25 % des patients prenant la poudre pour inhalation, comparé à 4 % des patients prenant la solution pour inhalation par nébuliseur. L'analyse a posteriori par sous-groupes des données de l'essai EAGER a confirmé les différences dans les taux d'incidence de toux dans tous les groupes d'âge. La plus faible différence observée concernait la population adulte (45 % poudre pour inhalation vs. 34 % solution pour inhalation par nébuliseur). Ceci est conforme au fait que la toux est décrite comme étant un événement indésirable «très courant» associé à TOBI Podhaler, ce qui signifie qu'elle survient à une fréquence d'au moins 10 %.

Pris ensemble, ces éléments permettent d'estimer qu'au moins 10 % de la population cible pourrait ne pas pouvoir utiliser TOBI Podhaler en raison d'une intolérance. La solution pour inhalation par nébuliseur représente une alternative plus sûre pour ces patients (en termes de tolérabilité) et le CHMP considère que 10 % est une partie importante de la population cible.

Globalement, dans le cadre de l'affirmation de la supériorité clinique basée sur une plus grande sécurité d'après l'article 8, paragraphe 3, alinéa c) du règlement (CE) n° 141/2000, lu de façon combinée avec l'article 3, paragraphe 3, alinéa d), point 2 du règlement (CE) n° 847/2000, le CHMP a considéré qu'une partie importante de la population cible bénéficiait d'une sécurité accrue (en termes de tolérabilité) sous Tobramycin VVB en termes d'incidence de toux et de taux d'abandon du traitement, comparativement à TOBI Podhaler.

Le CHMP a donc conclu que la pertinence clinique des différences précitées entre Tobramycin VVB et TOBI Podhaler démontrait la supériorité clinique de Tobramycin VVB sur TOBI Podhaler, basée sur une plus grande sécurité dans une partie importante de la population cible.

Au cours de la discussion, le CHMP a aussi noté les différences en termes de durée d'inhalation entre Tobramycin VVB et Tobi Podhaler. Le CHMP a toutefois conclu que ces différences ne sont pas pertinentes dans le cadre de l'affirmation de la supériorité clinique basée sur une plus grande sécurité car les patients qui représentent une partie importante de la population cible ont une intolérance à Tobi Podhaler et ne peuvent donc pas l'utiliser.

---

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

## ***Motifs de l'avis favorable***

Considérant que:

- le Comité a examiné la notification de la saisine initiée par l'État membre de référence, la Lituanie, en vertu de l'article 29, paragraphe 4 de la directive 2001/83/CE, dans laquelle l'État membre concerné, la Pologne, a soulevé des objections à l'octroi de l'autorisation communautaire de mise sur le marché;
- le Comité a évalué les réponses soumises par le demandeur pour traiter les problématiques liées à l'affirmation de la supériorité clinique de Tobramycine VVB par rapport à TOBI Podhaler;
- le Comité était d'avis que les données appuient l'affirmation de la supériorité clinique de Tobramycine VVB par rapport à TOBI Podhaler, se basant sur la supériorité de la sécurité dans une partie importante de la population cible, conformément à l'article 8, paragraphe 3, alinéa c) du règlement (CE) n° 141/2000 lu de façon combinée avec l'article 3, paragraphe 3, alinéa d), point 2 du règlement (CE) n° 847/2000;
- le Comité a donc considéré que, dans le cadre de l'article 8, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 141/2000, la supériorité clinique de Tobramycine VVB par rapport à TOBI Podhaler dans une partie importante de la sous-population cible peut être établie.

Le CHMP a rendu un avis favorable par consensus recommandant l'octroi de l'autorisation communautaire de mise sur le marché et du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquette et de la notice correspondant aux versions finales obtenues dans la procédure du groupe de coordination, comme indiqué dans l'annexe III de l'avis du CHMP.