

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Tobramycin VVB και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε παράρτημα I)

Εισαγωγή

Στις 2 Μαΐου 2014, η UAB “VVB” υπέβαλε αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Tobramycin VVB 300 mg/5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή (στο εξής «Tobramycin VVB») ως συντομευμένη αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK, με φάρμακα αναφοράς το Nebcin ενέσιμο διάλυμα (PL 13621/0059) για σκοπούς αποκλειστικότητας δεδομένων και το TOBI 300 mg/5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή (στο εξής «TOBI»· PL 00101/0935) για την ΠΧΠ/κλινικό φάρμακο σύγκρισης.

Η αίτηση υπεβλήθη στο κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ), Λιθουανία, και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (ΕΚΜ), Βουλγαρία, Εσθονία, Λετονία, Ουγγαρία, Πολωνία και Ρουμανία.

Η αποκεντρωμένη διαδικασία LT/H/0112/001/DC ξεκίνησε στις 24 Σεπτεμβρίου 2014.

Την ημέρα 210, εγέρθησαν σημαντικά ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, τα οποία παρέμειναν ανεπίλυτα. Κατά συνέπεια, η διαδικασία παραπέμφθηκε στη CMDh από τη Λιθουανία στις 24 Ιουλίου 2015, σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK. Στις 3 Αυγούστου 2015 κινήθηκε η διαδικασία 60 ημερών της CMDh.

Η ημέρα 60 της διαδικασίας της CMDh ήταν την 1η Οκτωβρίου 2015 και, αφού τα κράτη μέλη δεν κατάφεραν να καταλήξουν σε συμφωνία, η διαδικασία παραπέμφθηκε στη CHMP σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.

Η κοινοποίηση της παραπομπής για διαιτησία, σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK, στη CHMP πραγματοποιήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς, Λιθουανία, στις 14 Οκτωβρίου 2015, βάσει των ανησυχιών που εκφράστηκαν από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, Πολωνία. Η Πολωνία θεώρησε ότι η κλινική ανωτερότητα του Tobramycin VVB έναντι του χαρακτηρισμένου ως ορφανού φαρμάκου TOBI Podhaler 28 mg κόνις για εισπνοή (στο εξής «TOBI Podhaler») δεν αποδείχτηκε και, ως εκ τούτου, δεν εκπληρώνονται οι προϋποθέσεις για παρέκκλιση σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 και η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, όπως προτάθηκε από το ΚΜΑ, δεν μπορεί να χορηγηθεί.

Το προτεινόμενο φαρμακευτικό προϊόν έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση και την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το TOBI 300 mg/5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή, επομένως μπορεί να δοθεί απαλλαγή από την υποχρέωση διεξαγωγής κλινικών μελετών για την κατάδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας σύμφωνα με τις επιστημονικές κατευθυντήριες οδηγίες (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. και CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1). Το ΚΜΑ και τα ΕΚΜ συμφώνησαν ότι το Tobramycin VVB είναι συγκρίσιμο με το TOBI 300 mg/5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή και, ως εκ τούτου, τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το Tobramycin VVB μπορούν να προκύψουν με παρεκβολή από αυτά του TOBI.

Η τομπραμυκίνη είναι αμινογλυκοσιδικό αντιβιοτικό. Η προτεινόμενη θεραπευτική ένδειξη για το Tobramycin VVB 300 mg/5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή είναι η ίδια με το TOBI Podhaler (EE/1/10/652, τομπραμυκίνη, κόνις για εισπνοή) και ακριβώς η ίδια με το TOBI 300 mg/5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή: «κατασταλτική θεραπεία χρόνιας πνευμονικής λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* σε ενηλίκους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω με κυστική ίνωση».

Το φαρμακευτικό προϊόν TOBI Podhaler 28 mg κόνις για εισπνοή χαρακτηρίζεται ως ορφανό στην περίπτωση της *θεραπείας πνευμονικής λοίμωξης από P. aeruginosa στην κυστική ίνωση* (αριθμός μητρώου ορφανών φαρμάκων EU/3/03/140).

Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Tobramycin VVB και στο πλαίσιο του προαναφερόμενου άρθρου, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της ομοιότητας κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι το Tobramycin VVB ήταν παρόμοιο με το TOBI Podhaler. Ως εκ τούτου, η άδεια κυκλοφορίας για το Tobramycin VVB μπορεί να χορηγηθεί μόνο με την τρέχουσα προτεινόμενη ένδειξη, εάν εκπληρώνεται τουλάχιστον μία από τις προϋποθέσεις για παρέκκλιση που παρατίθενται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000.

Ο αιτών για το Tobramycin VVB έχει υποβάλει αίτηση για παρέκκλιση από την αποκλειστικότητα εμπορίας του TOBI Podhaler 28 mg κόνις για εισπνοή με τον ισχυρισμό ότι το Tobramycin VVB 300 mg/5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή υπερέχει από κλινική άποψη από το ορφανό φάρμακο που κυκλοφορεί ήδη (TOBI Podhaler 28 mg κόνις για εισπνοή) ως προς την παροχή μεγαλύτερης ασφάλειας σε σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου.

Η μελέτη EAGER

Ο ισχυρισμός του αιτούντος για υπεροχή από κλινική άποψη βάσει της μεγαλύτερης ασφάλειας (ανοχή) του διαλύματος τομπραμυκίνης για εισπνοή με εκνεφωτή (**TIS**) έναντι της κόνεως τομπραμυκίνης για εισπνοή (**TIP**) σε σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου βασίζεται στα κλινικά δεδομένα που προέκυψαν από την ανοικτή μελέτη EAGER¹ και τις post hoc αναλύσεις της².

Σε αυτήν τη μελέτη αξιολογήθηκε η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η χρησιμότητα του TIP έναντι του TIS σε ασθενείς με κυστική ίνωση ηλικίας 6 ετών και άνω με χρόνια λοίμωξη από *P. aeruginosa*. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η ασφάλεια, ωστόσο, οι στόχοι της περιελάμβαναν και την αποτελεσματικότητα (δευτερεύον τελικό σημείο), επομένως καταδείχθηκε η μη κατωτερότητα από πλευράς αποτελεσματικότητας μόνο.

Στη δοκιμή EAGER, το συνολικό ποσοστό διακοπής της θεραπείας ήταν υψηλότερο με το TIP (26,9%) σε σχέση με το TIS (18,2%). Οι πιο συχνόι λόγοι για τη διακοπή της θεραπείας ήταν ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) – 40 (13,0%) από τους ασθενείς που έλαβαν TIP συγκριτικά με 17 (8,1%) από τους ασθενείς που έλαβαν TIS.

Σχετικά με τον ισχυρισμό της υπεροχής από κλινική άποψη λόγω της μεγαλύτερης ασφάλειας σε ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου, στο πλαίσιο της διαδικασίας η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα:

- Να τεκμηριώσει τη συνάφεια της διαφοράς στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. βήχας, διακοπή της θεραπείας κ.λπ.) μεταξύ του Tobramycin VVB και του χαρακτηρισμένου ως ορφανού φαρμάκου TOBI Podhaler με βάση ίδια και/ή δημοσιευμένα στοιχεία.
- Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, να τεκμηριώσει περαιτέρω γιατί ο αιτών θεωρεί το Tobramycin VVB ανώτερο από κλινική άποψη σε ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου σε σχέση με το χαρακτηρισμένο ως ορφανό φάρμακο TOBI Podhaler.

Διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Αναφέρθηκαν AE σε υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν TIP σε σχέση με αυτούς που έλαβαν TIS (90,3% έναντι 84,2%, $p < 0,05$). Ο βήχας (μη συμπεριλαμβανομένου του παραγωγικού βήχα) ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη AE καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης (TIP: 48,4%· TIS: 31,1%) παρά την παρουσία του στο ίδιο ποσοστό ασθενών (42%) σε αμφότερες τις ομάδες ως βασικό σύμπτωμα. Η

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.

συχνότητα των σοβαρών επεισοδίων βήχα ήταν επίσης υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε TIP (2,6% έναντι 1,9%). Επιπλέον, το 3,9% (12/308) των ασθενών που έλαβαν TIP διέκοψε τη θεραπεία λόγω του βήχα έναντι 1% (2/209) των ασθενών που έλαβαν TIS. Τα επεισόδια βήχα πιθανολογήθηκαν από τον ερευνητή ως σχετιζόμενα με το φάρμακο μελέτης στο 25,3% και 4,3% των ασθενών της ομάδας που έλαβε TIP και της ομάδας που έλαβε TIS, αντίστοιχα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε TIP ήταν η δυσφωνία (13,6% έναντι 3,8%) και η δυσγευσία (3,9% έναντι 0,5%). Τα αποτελέσματα της δοκιμών ακοολογίας που διενεργήθηκαν σε υποσύνολο του πληθυσμού των ασθενών [TIP: 78 (25,3%)· TIS: 45 (21,5%)] αποκάλυψαν ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν TIP (25,6%· 20/78) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν TIS (15,6%· 7/45) παρουσίασε μείωση από την αρχική τιμή σε οποιαδήποτε συχνότητα δοκιμής ακοολογίας σε κάθε επίσκεψη.

Κατά τις post hoc αναλύσεις των δεδομένων EAGER συγκρίθηκαν οι εικόνες ασφαλείας του TIP και του TIS σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Τα συνολικά ποσοστά διακοπής της θεραπείας με το TIP ήταν 3,6% στα παιδιά (≥ 6 έως <13 ετών), 18,2% στους εφήβους (≥ 13 έως <20 ετών) και 32,7% στους ενήλικες (≥ 20 ετών), ενώ τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας με το TIS ήταν 16,7% στα παιδιά και στους εφήβους και 18,9% στους ενήλικες. Λιγότεροι έφηβοι και ενήλικες που λάμβαναν TIS διέκοψαν το φάρμακο μελέτης ως αποτέλεσμα ΑΕ συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν TIP (9,1% ασθενών που λάμβαναν TIS διέκοψε το φάρμακο έναντι 17,3% αυτών που λάμβαναν TIP). Παρόλο που τα παιδιά που λάμβαναν TIP και διέκοψαν τη θεραπεία ήταν λιγότερα, ο συνολικός αριθμός παιδιών στη μελέτη EAGER ήταν μικρός και επομένως δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα για αυτό το υποσύνολο του πληθυσμού.

Στην post hoc ανάλυση της εικόνας των ΑΕ στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες επιβεβαιώθηκαν τα αποτελέσματα, τα οποία παρατηρήθηκαν αρχικά στη μελέτη EAGER, δηλ. οποιαδήποτε ΑΕ και βήχας, δυσφωνία και δυσγευσία εμφανίζονταν συχνότερα στους ασθενείς που λάμβαναν TIP, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Το υψηλότερο ποσοστό βήχα που παρατηρήθηκε με το TOBI Podhaler μπορεί να οφείλεται στη μεγαλύτερη εναπόθεση κόνεως στον φάρυγγα συγκριτικά με τα προϊόντα για εισπνοή με εκνεφωτή. Η σημασία του βήχα ως ΑΕ για το σκεύασμα κόνεως είχε ήδη αναγνωριστεί στο πλαίσιο της αξιολόγησης του TOBI Podhaler και συνιστάται να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας με το διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή για τους ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούν TOBI Podhaler και εμφανίζουν συνεχή βήχα, προκαλούμενο από τη θεραπεία.

Ως εκ τούτου, διαπιστώνεται ότι υπάρχει ένα τμήμα του πληθυσμού στόχου που δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει κόνι για εισπνοή λόγω της ανάπτυξης δυσανεξίας. Για αυτούς τους ασθενείς, το διάλυμα τομπραμυκίνης για εισπνοή με εκνεφωτή αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία.

Οι διαφορές από πλευράς ασφάλειας (από πλευράς ανοχής) που παρατηρήθηκαν στη δοκιμή EAGER μεταξύ του διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή και της κόνεως για εισπνοή, οι οποίες ευνοούν το διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή όσον αφορά την εμφάνιση βήχα και τη διακοπή της θεραπείας, είναι συναφείς και τεκμηριώνουν τον ισχυρισμό περί μεγαλύτερης ασφάλειας (από πλευράς ανοχής), σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, του Tobramycin VVB στους ασθενείς που αναπτύσσουν δυσανεξία στο TOBI Podhaler. Αυτό καταδεικνύεται ιδιαίτερα από τις διαφορές στα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω ΑΕ (13% για την κόνι για εισπνοή έναντι 8% για το διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή), την ανάπτυξη βήχα ως ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με το φάρμακο (25% για την κόνι για εισπνοή έναντι 4% για το διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή) και τα ποσοστά δυσφωνίας (13% για την κόνι για εισπνοή έναντι 4% για το διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή). Παρόμοιες ήταν οι σχετικές παρατηρήσεις στις post-hoc αναλύσεις των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων.

Μεγαλύτερη ασφάλεια σε σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου

Έχοντας διαπιστώσει ότι υπάρχει ένα τμήμα του πληθυσμού στόχου που δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει κόνι για εισπνοή λόγω της ανάπτυξης δυσανεξίας και ότι για αυτούς τους ασθενείς το διάλυμα τομπραμυκίνης για εισπνοή με εκνεφωτή αποτελεί μια ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία, με σκοπό να εξάγει συμπέρασμα σχετικά με την κλινική ανωτερότητα, η CHMP έπρεπε να αξιολογήσει εάν οι συγκεκριμένοι ασθενείς αντιστοιχούν σε σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα από τη μελέτη EAGER και τις post-hoc αναλύσεις της, η διαφορά στο σύνολο των περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας είναι σχεδόν 9% και η διαφορά στις περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας λόγω ΑΕ είναι ~5% υπέρ του διαλύματος τομπραμυκίνης για εισπνοή με εκνεφωτή. Η διαφορά είναι ακόμα πιο έκδηλη στον πληθυσμό των ενηλίκων ασθενών με κυστική ίνωση (διαφορά 14% στο σύνολο των περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας και 8% στις περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας λόγω ΑΕ). Σύμφωνα με το Μητρώο Ασθενών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για την Κυστική Ίνωση, το 48,0% των ασθενών με κυστική ίνωση στις 20 ευρωπαϊκές χώρες που προσκομίζουν δεδομένα είναι ηλικίας άνω των 18 ετών³.

Η τοπική αναπνευστική δυσανεξία στην ξηρά κόνι για εισπνοή μπορεί να εκδηλωθεί μέσω συμπτωμάτων, όπως ο βήχας, και έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας. Στη μελέτη EAGER, ο βήχας ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φάρμακο παρατηρήθηκε στο 25% των ασθενών που έλαβαν κόνι για εισπνοή έναντι του 4% των ασθενών που έλαβαν διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή. Η post hoc ανάλυση των υποομάδων της δοκιμής EAGER επιβεβαίωσε τις διαφορές στα ποσοστά της συχνότητας εμφάνισης του βήχα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η μικρότερη διαφορά παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των ενηλίκων (45% αυτών που έλαβαν κόνι για εισπνοή έναντι 34% αυτών που έλαβαν διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή). Αυτό συνάδει με το γεγονός ότι ο βήχας περιγράφεται ως «πολύ συχνή» ανεπιθύμητη ενέργεια σε σχέση με το TOBI Podhaler, που σημαίνει ότι εμφανίζεται με συχνότητα τουλάχιστον 10%.

Συνδυαστικά, αυτά τα στοιχεία οδηγούν στην εκτίμηση ότι τουλάχιστον 10% του πληθυσμού στόχου ενδέχεται να μην μπορεί να χρησιμοποιήσει το TOBI Podhaler λόγω δυσανεξίας. Για αυτούς τους ασθενείς το διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή αποτελεί μια ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία (από πλευράς ανοχής) και το 10% θεωρείται από την CHMP ως σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου.

Γενικά, στο πλαίσιο του ισχυρισμού για την κλινική ανωτερότητα με βάση τη μεγαλύτερη ασφάλεια, σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 σε συνδυασμό με το άρθρο 3 παράγραφος 3 στοιχείο δ σημείο 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000, η CHMP θεώρησε ότι σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου βιώνει μεγαλύτερη ασφάλεια (από πλευράς ανοχής) με το Tobramycin VVB από πλευράς συχνότητας εμφάνισης βήχα και διακοπής της θεραπείας, συγκριτικά με το TOBI Podhaler.

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κλινική συνάφεια των προαναφερόμενων διαφορών μεταξύ του Tobramycin VVB και του TOBI Podhaler αποδεικνύει την κλινική ανωτερότητα του Tobramycin VVB σε σχέση με το TOBI Podhaler με βάση τη μεγαλύτερη ασφάλεια σε ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου.

Κατά τη διάρκεια της συζήτησης, η CHMP επεσήμανε επίσης τις διαφορές ως προς τον χρόνο εισπνοής μεταξύ Tobramycin VVB και TOBI Podhaler. Ωστόσο, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτές οι διαφορές δεν είναι σχετικές στο πλαίσιο του ισχυρισμού της κλινικής ανωτερότητας με βάση τη μεγαλύτερη ασφάλεια, καθώς οι ασθενείς που αποτελούν σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου έχουν δυσανεξία στο TOBI Podhaler και δεν μπορούν επομένως να χρησιμοποιήσουν το TOBI Podhaler.

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

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση για παραπομπή που εκκινήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς, Λιθουανία, σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπου το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, η Πολωνία, διατύπωσε ενστάσεις σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας·
- Η επιτροπή επανεξέτασε τις απαντήσεις που υπέβαλε ο αιτών για τη διευθέτηση των ζητημάτων που εγέρθησαν σχετικά με τον ισχυρισμό περί κλινικής ανωτερότητας του Tobramycin VVB έναντι του TOBI Podhaler·
- Η επιτροπή ήταν της άποψης ότι τα δεδομένα τεκμηριώνουν τον ισχυρισμό περί κλινικής ανωτερότητας του Tobramycin VVB έναντι του TOBI Podhaler με βάση τη μεγαλύτερη ασφάλεια σε σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου, σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 σε συνδυασμό με το άρθρο 3 παράγραφος 3 στοιχείο δ σημείο 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000·
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή θεώρησε ότι στο πλαίσιο του άρθρου 8 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 μπορεί να τεκμηριωθεί η κλινική ανωτερότητα του Tobramycin VVB σε σχέση με το TOBI Podhaler σε σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στόχου.

Η CHMP εξέδωσε θετική γνώμη με γενική συναίνεση εισηγούμενη τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανσης και φύλλου οδηγιών χρήσης, σύμφωνα με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της συντονιστικής ομάδας, όπως αναφέρεται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.