

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΠΟΥ  
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

Στις 17 Μαρτίου 2008, ο αιτών BioMimetic Therapeutics, Ltd. υπέβαλε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΜΕΑ), αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Gemesis, μέσω της κεντρικής διαδικασίας, δυνάμει του άρθρου 3 παράγραφος 1 του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Το Gemesis είναι τυποποιημένη συσκευασία προς εμφύτευση η οποία περιέχει τη δραστική ουσία μπεκαπλερμίνη (ανασυνδυσασμένος ανθρώπινος αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (rhPDGF), που αποκαλείται επίσης και rhPDGF-BB). Διατίθεται ως σύριγγα με στείρο σκεύασμα σε συγκέντρωση 0,3mg/ml και βήτα φωσφορικό τριασβέστιο (β-TCP), ένα πληρωτικό υλικό οστών που φέρει σήμανση CE. Η μπεκαπλερμίνη αναμειγνύεται με τη μήτρα β-TCP και το παραγόμενο μείγμα εμφυτεύεται στο οστικό έλλειμμα.

Το Gemesis αναπτύχθηκε για χρήση μόνο σε ενήλικες ασθενείς ως συνθετικό μόσχευμα για οστική και περιοδοντική αναγέννηση κατά τη θεραπεία περιοδοντικών ελλειμμάτων, όπως ενδοστικών/οστικών περιοδοντικών ελλειμμάτων και της υφίζησης ούλων που σχετίζεται με περιοδοντικά ελλείμματα.

Η CHMP, κατόπιν αξιολόγησης των υποβληθέντων δεδομένων, κρίνει ότι οι αποδείξεις ικανοποιητικής ασφάλειας, ποιότητας και αποτελεσματικότητας είναι ελλιπείς.

## ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ GEMESIS

### Ποιότητα

Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν παρέχουν τρόπον τινά αποδείξεις σχετικά με την ποιότητα του Gemesis, η CHMP διαπίστωσε σημαντικά ζητήματα σχετικά με την ποιότητα του προϊόντος και τη δυναμική τους επίδραση στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια, τα οποία συνοψίζονται στα ακόλουθα:

#### *Συγκρισιμότητα του φαρμακευτικού προϊόντος*

Η εταιρεία δεν υπέβαλε πειστικά δεδομένα χαρακτηρισμού για την υποστήριξη της συγκρισιμότητας του φαρμακευτικού προϊόντος πριν και μετά τις αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής (ήτοι αλλαγή τοποθεσίας και κλίμακα παραγωγής) σε ό,τι αφορά τις μορφές προϊόντος με μειωμένη βιοδραστικότητα. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την αναδρομική ανάλυση των παρτίδων που κυκλοφόρησαν δεν διαχωρίζει μεταξύ των μορφών με έναν ή δύο συνδέσμους, παρόλο που η εταιρεία παρουσίασε εκτενή δεδομένα για τον χαρακτηρισμό των προτύπων αναφοράς. Στη μοναδική υποβληθείσα μελέτη παρότι ακολουθήθηκε διαφορετική μέθοδος για τις μορφές του προϊόντος με μειωμένη βιοδραστικότητα, καταδείχθηκε η ισοδυναμία τους. Ελλείπει δεδομένων ανάλυσης των προηγούμενων κλινικών παρτίδων ως προς την ποσοτικοποίηση των μορφών του προϊόντος με μειωμένη βιοδραστικότητα με τη χρήση άλλης μεθόδου, δεν μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι δεν υφίσταται καμία σημαντική αλλαγή στα ποιοτικά χαρακτηριστικά μεταξύ των κλινικών παρτίδων και του εμπορικού προϊόντος.

#### *Προσμίξεις στα προϊόντα με δύο συνδέσμους*

Η εμφάνιση υψηλών επιπέδων μορφών προϊόντος με μειωμένη βιοδραστικότητα εγείρει αρκετές ανησυχίες σε ό,τι αφορά τη συνεκτικότητα της ποιότητας του προϊόντος και την ομοιόμορφη κλινική του επίδοση.

Πρώτον, η εταιρεία δεν μπόρεσε να καταδείξει ότι δεν παρατηρείται επιμερισμός των μορφών του προϊόντος με μειωμένη βιοδραστικότητα κατά την αλληλεπίδραση με το β-TCP. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη βιοδοκιμή για την ποσοτικοποίηση των μορφών του προϊόντος με μειωμένη βιοδραστικότητα και για την κατάδειξη της απουσίας φαινομένου επιμερισμού δεν είναι πειστικά,

δεδομένης της εκτεταμένης μεταβλητότητας της εν λόγω βιοδοκιμής και της έλλειψης εναρμόνισης των αποτελεσμάτων με τα αποτελέσματα που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της αίτησης. Συνεπώς, απαιτείται πιο άμεση ποσοτικοποίηση των μορφών του προϊόντος με μειωμένη βιοδραστηριότητα προκειμένου να καταδειχθεί κατηγορηματικά ότι δεν υφίσταται επιμερισμός που ευνοεί την εμφάνιση λιγότερο δραστικών μορφών.

Δεύτερον, τα υψηλά επίπεδα μορφών με μειωμένη βιοδραστηριότητα της δραστικής ουσίας του φαρμάκου και του φαρμακευτικού προϊόντος δεν ελέγχονται κατάλληλα. Η εταιρεία πρότεινε τη θέσπιση αυστηρότερων ορίων στις προδιαγραφές των μορφών με μειωμένη βιοδραστηριότητα σε παρτίδες της δραστικής ουσίας του φαρμάκου βάσει της επικαλούμενης θετικής έκβασης των μη κλινικών και κλινικών δεδομένων. Η προτεινόμενη μείωση δεν συνιστά σημαντική μείωση των μορφών του προϊόντος με μειωμένη βιοδραστηριότητα και δεν επιβεβαιώνεται βάσει των μη πειστικών κλινικών αποτελεσμάτων. Επίσης, δεν έχει διερευνηθεί ούτε διευθετηθεί επαρκώς το ενδεχόμενο οι μορφές του προϊόντος με μειωμένη βιοδραστηριότητα να αποτελούν και αυτές προσμίξεις λόγω αποδόμησης. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επιμερισμού, η σημαντική μείωση και ο επαρκής έλεγχος των μορφών με μειωμένη βιοδραστηριότητα στο φαρμακευτικό προϊόν αποτελούν σημαντικά στοιχεία για τη διασφάλιση της σταθερότητας της παραγωγικής διαδικασίας, καθώς οι εν λόγω μορφές ενδέχεται να έχουν επιβλαβή επίδραση στην ομοιομορφη κλινική επίδοση του προϊόντος. Αυτό πιθανόν να είναι εφικτό μόνο με την υιοθέτηση σημαντικών αλλαγών, όπως η συμπερίληψη πρόσθετων σταδίων στη διαδικασία καθαρισμού της δραστικής ουσίας του φαρμάκου.

### **Μη κλινική φαρμακολογία και τοξικολογία**

Το μη κλινικό μέρος του φακέλου του Gemesis δεν κρίνεται καθ' όλα ικανοποιητικό. Υπάρχει μια συλλογιστική για τη συμπερίληψη του rhPDGF-BB στο ικρίωμα, αλλά η μοναδική μελέτη απόδειξης της ορθότητας (proof of concept study) της περιοδοντικής ένδειξης παρέχει μέτριες αποδείξεις ως προς την αποτελεσματικότητα και δεν είναι σαφές εάν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μικρότερη δόση. Επιπλέον, ο αιτών δεν διενήργησε μελέτες για τη συγγένεια και το πρότυπο αλληλεπίδρασης του rhPDGF-BB με τους ανθρώπινους υποδοχείς σε σύγκριση με τον ανθρώπινο αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (PDGF) ούτε με τους υποδοχείς-στόχο για τα είδη που χρησιμοποιούνται στις φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες. Το γεγονός αυτό μειώνει την αξία των αποτελεσμάτων των μελετών ασφάλειας που διενεργήθηκαν και θέτει εκ νέου υπό αμφισβήτηση τη βάση επιλογής της κλινικής δόσης. Η εφαρμογή του rhPDGF-BB είναι τοπική, αλλά ενδέχεται να υπάρξει διαρροή από το σημείο εφαρμογής προς τον περιοδοντικό ιστό, κυρίως προς τα ούλα, με ασαφείς συνέπειες. Δεδομένης της κλινικής εμπειρίας με ικρίωματα μήτρας, δεν κρίθηκαν απαραίτητες περαιτέρω μελέτες. Ωστόσο, ο αιτών δεν διευκρίνισε επαρκώς διάφορες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του rhPDGF-BB.

### **Αποτελεσματικότητα**

Το σχέδιο κλινικής ανάπτυξης για την αποτελεσματικότητα του Gemesis στη θεραπεία περιοδοντικών ελλειμμάτων περιλαμβάνει μία μόνο βασική δοκιμή η οποία απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο. Παρά το γεγονός ότι η χρήση του Gemesis είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις στα δευτερεύοντα τελικά σημεία της γραμμικής οστικής ανάπτυξης και στο ποσοστό πλήρωσης του οστού (% BF) μετά από 6 μήνες (ακτινολογικά δευτερεύοντα αποτελέσματα), απέτυχε να καταδείξει σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά τα υπόλοιπα δευτερεύοντα τελικά σημεία. Συνεπώς, αναγνωρίστηκε η γενική έλλειψη συνεκτικότητας μεταξύ των σημαντικών τελικών σημείων. Επιπλέον, τα μακροχρόνια δεδομένα διάρκειας έως 36 μηνών κατέδειξαν ότι το επικαλούμενο αρχικό οστικό όφελος που απορρέει από τη χρήση του Gemesis σε σύγκριση μόνο με τη μήτρα β-TCP δεν διατηρείται, θέτοντας υπό περαιτέρω αμφισβήτηση το μακροχρόνιο όφελος του προϊόντος. Επιπλέον, ο αιτών δεν αιτιολόγησε επαρκώς γιατί τα αποτελέσματα με το Gemesis χαμηλής συγκέντρωσης είναι καλύτερα σε σύγκριση με τα αποτελέσματα υψηλής συγκέντρωσης, η σπουδαιότητα δε του γεγονότος αυτού παραμένει άγνωστη. Τα δεδομένα από τις πρόσθετες δοκιμές φάσης II και τα υποστηρικτικά δεδομένα ήταν ανεπαρκή για την αντιστάθμιση των ελλείψεων της βασικής δοκιμής. Συνολικά, ο αιτών απέτυχε να παράσχει πειστικές αποδείξεις αποτελεσματικότητας και, ως εκ τούτου, τα οφέλη της προσθήκης μεκακλερμίνης στη μήτρα β-TCP δεν επιβεβαιώθηκαν.

## **Ασφάλεια**

Τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας που προκύπτουν από τη μοναδική κλινική μελέτη που διενεργήθηκε υποδεικνύουν ότι η εφάπαξ εφαρμογή β-TCP, με ή χωρίς συμπληρωματική χρήση rhPDGF, ήταν ασφαλής για περιοδοντικές διαδικασίες με χαμηλό ποσοστό σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών και χωρίς καμία σοβαρή ή μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια αποδιδόμενη στο Gemesis. Ωστόσο, ο αριθμός των υποκειμένων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά τη διάρκεια της εν λόγω δοκιμής είναι μάλλον περιορισμένος (121 ασθενείς). Στην πραγματικότητα μόνο 60 ασθενείς εκτέθηκαν στην προτεινόμενη δόση των 0,3 mg/ml, οι οποίοι και τέθηκαν υπό παρακολούθηση μόνο για έξι μήνες, χωρίς δηλαδή να υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης της ασφάλειας για τον προσδιορισμό των μη αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεδομένου του μεγάλου δυναμικού εύρους του πληθυσμού-στόχου του Gemesis, το μέγεθος της βάσης δεδομένων για την ασφάλεια χωρίς τη διενέργεια μακροχρόνιων μελετών παρατήρησης από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν κρίθηκε ικανοποιητικό. Επιπλέον, συνεχίζει να υφίσταται μια μικρή ανησυχία σε ό,τι αφορά τους δυναμικούς κινδύνους που σχετίζονται με την ενδεχόμενη επαναλαμβανόμενη εφαρμογή του Gemesis, όπως η καρκινογένεση και η ανοσογονικότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις σε διάφορα σημεία του σώματός τους.

## **Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου**

Η συλλογιστική του Gemesis βασίζεται στην προσθήκη αυξητικού παράγοντα στη μήτρα για την ενίσχυση της ικανότητας αναγέννησης των ιστών, καθώς η περιοδοντική αναγέννηση αποτελεί θεμελιώδη θεραπευτικό στόχο για τη διατήρηση της υγείας και της λειτουργίας των δοντιών.

Παρά το γεγονός ότι το προϊόν φαίνεται να έχει χαμηλό ποσοστό σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών, σε ό,τι αφορά την προτεινόμενη ένδειξη η βάση δεδομένων ασφάλειας από ελεγχόμενες μελέτες είναι μικρή. Επιπλέον, το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών για τη διαπίστωση της ασφάλειας του φαρμάκου ήταν διάρκειας μόνο έξι μηνών.

Θεωρείται ότι για την αιτιολόγηση της έγκρισης του συνδυασμού, η προσθήκη αυξητικού παράγοντα πρέπει να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της μήτρας. Παρόλα αυτά, το ενδεχόμενο αυτό υποστηρίζεται ανεπαρκώς από τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα, καθώς η μοναδική κλινική μελέτη απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο. Οι υποστηρικτικές μελέτες είναι σαφώς ανεπαρκείς για την αντιστάθμιση των αποτελεσμάτων της βασικής μελέτης. Επιπλέον, δεν έχει αποδειχθεί κατά πόσο το ενδεχόμενο όφελος της θεραπείας διατηρείται για ένα ή περισσότερα έτη σε σύγκριση με τη χρήση μόνο του β-TCP. Υπάρχουν αποδείξεις ότι το επικαλούμενο αρχικό όφελος έναντι του β-TCP δεν διατηρείται για περισσότερο από 6 μήνες.

Θεωρείται ότι τα δεδομένα σύγκρισης τα οποία καταδεικνύουν παρόμοια αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με άλλα υλικά μοσχευμάτων δεν είναι επαρκή για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Gemesis.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μοναδικής βασικής δοκιμής δεν καταδεικνύουν πειστικά ότι η προσθήκη της μεκαπλερμίνης στη μήτρα αποφέρει όφελος.

Η έλλειψη σημαντικής αποτελεσματικότητας του συνδυασμού σε σύγκριση μόνο με τη μήτρα δεν αντισταθμίζει τον χαμηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπάρχει μια μικρή ανησυχία σχετικά με το ενδεχόμενο καρκινογένεσης.

## **Πορίσματα**

Συμπερασματικά, η CHMP κρίνει ότι, μετά από επανεξέταση των υποβληθέντων δεδομένων, υφίστανται σημαντικές ανησυχίες σε ό,τι αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Gemesis για τη θεραπεία των περιοδοντικών ελλειμμάτων.

## ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Εκτιμώντας ότι,

- η αποτελεσματικότητα δεν έχει καταδειχθεί για τις προτεινόμενες ενδείξεις καθώς η μοναδική βασική δοκιμή απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο. Τα δεδομένα από άλλες δοκιμές φάσης II είναι ανεπαρκή για την αντιστάθμιση των ελλείψεων της βασικής δοκιμής. Επιπλέον, τα μακροχρόνια δεδομένα κατέδειξαν ότι μετά από 36 μήνες δεν ήταν δυνατό να διαπιστωθεί το επικαλούμενο αρχικό όφελος του Gemesis για τα οστά σε σύγκριση με τη μήτρα β-TCP μόνο
- δεν διευκρινίστηκε επαρκώς η συγγένεια προσκόλλησης και το πρότυπο αλληλεπίδρασης του ανασυνδυασμένου ανθρώπινου PDGF στους ανθρώπινους υποδοχείς και στους υποδοχείς των ειδών ζώων που χρησιμοποιήθηκαν στις φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες σε σύγκριση με τον ανθρώπινο PDGF
- η συγκρισιμότητα του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές και του προϊόντος που θα κυκλοφορήσει στην αγορά δεν έχει καταδειχθεί
- τα επίπεδα των μορφών της δραστικής ουσίας/τελικού προϊόντος με μειωμένη βιοδραστηριότητα δεν ελέγχονται επαρκώς. Τα επίπεδα πρέπει να μειωθούν σε σημαντικό βαθμό για να διασφαλιστεί η συνεκτικότητα της παραγωγής του προϊόντος και οι ακριβείς μετρήσεις της βιολογικής δραστηριότητας της μεκακλερμίνης. Δεν έχει καταδειχθεί κατηγορηματικά ότι δεν υφίσταται επιμερισμός του προϊόντος κατά την αλληλεπίδραση με το β-TCP που ευνοεί την εμφάνιση λιγότερο δραστικών μορφών
- λόγω των προαναφερόμενων ανησυχιών, σε αυτό το στάδιο δεν μπορεί να συμφωνηθεί μια ικανοποιητική περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου και των μέτρων παρακολούθησης για τη διευθέτηση άλλων ανησυχιών, όπως περιγράφονται στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων,

η CHMP εισηγείται την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Gemesis.

## ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗΣ

Στις 24 Ιουλίου 2009, ο αιτών υπέβαλε γραπτή αίτηση επανεξέτασης και στις 22 Σεπτεμβρίου 2009 υπέβαλε λεπτομερή αιτιολόγηση του αιτήματός του.

### Ζητήματα ποιότητας

Μαζί με τους λόγους επανεξέτασης, ο αιτών υπέβαλε εγγράφως δεδομένα τα οποία, στη συνέχεια, παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων στην ομάδα εργασίας για τη βιοτεχνολογία.

Ως προς την ποιότητα, οι λόγοι άρνησης που αφορούσαν 1) τη συγκρισιμότητα των υλικών που παράγονται για κλινικές μελέτες και εμπορική χρήση και 2) το υψηλό και ανεξέλεγκτο επίπεδο μορφών με μειωμένη βιοδραστηριότητα του rh-PDGF στο τελικό προϊόν και τη μη κατάδειξη απουσίας φαινομένου επιμερισμού κατά την αλληλεπίδραση με το β-TCP που ευνοεί την εμφάνιση λιγότερο δραστικών μορφών. Οι ως άνω λόγοι δεν διευθετήθηκαν ικανοποιητικά από τον αιτούντα και, ως εκ τούτου, εξακολουθούν να υφίστανται. Επισημαίνεται ότι τα υψηλά επίπεδα μορφών με μειωμένη βιοδραστηριότητα του rh-PDGF στο τελικό προϊόν μπορεί να επανεξεταστούν εάν η σχέση κλινικού οφέλους-κινδύνου για το εν λόγω προϊόν είναι σαφώς θετική, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν ελέγχεται επαρκώς σε ό,τι αφορά τις μορφές με μειωμένη βιοδραστηριότητα.

### Μη κλινικά ζητήματα

Ο αιτών κατέδειξε ότι ο hPDGF προσκολλάται στους υποδοχείς των ανθρώπων, των αρουραίων, των κουνελιών και των σκύλων κατά τρόπο παρόμοιο. Ωστόσο, το υλικό δοκιμής που αξιολογήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας ήταν ο κεκαθαρισμένος ανθρώπινος PDGF και όχι ο rhPDGF και, ως εκ τούτου, ο λόγος άρνησης δεν διευθετήθηκε πλήρως.

### **Ζητήματα αποτελεσματικότητας**

Η συλλογιστική για το Gemesis βασίζεται στην προσθήκη αυξητικού παράγοντα στη μήτρα για την ενίσχυση της ικανότητας αναγέννησης των ιστών που κρίνεται κλινικά εύλογη και υποστηρίζεται από ορισμένα προκλινικά μοντέλα και μικρότερες μελέτες φάσης 2. Για τον συσχετισμό της μπεκαπλερμίνης με τη μήτρα β-TCP, υποβλήθηκαν ιστολογικές αποδείξεις πραγματικής αναγέννησης σε ανθρώπους, παρότι δεν πραγματοποιήθηκαν άμεσες συγκρίσεις, δηλαδή σύγκριση του β-TCP με ή χωρίς μπεκαπλερμίνη.

Στην παρούσα αίτηση, η αποτελεσματικότητα του Gemesis δεν καταδείχθηκε πειστικά. Η μοναδική βασική μελέτη απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο και παρατηρήθηκαν ανακολουθίες στα αποτελέσματα των σημαντικών δευτερευόντων τελικών σημείων. Τα δυνητικά οφέλη της προσθήκης μπεκαπλερμίνης στη μήτρα β-TCP σε σύγκριση με τη μήτρα μόνη της δεν καταδείχθηκαν από την υποβληθείσα τεκμηρίωση. Η συλλογιστική για την επιλεγμένη δόση είναι ασαφής και δεν φαίνεται να υποστηρίζεται από τα κλινικά δεδομένα. Επιπλέον, τα μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης δεν καταδεικνύουν διατηρούμενο όφελος του Gemesis σε σύγκριση με τη μήτρα μόνη της.

### **Γενικά πορίσματα για τους λόγους επανεξέτασης**

Συμπερασματικά, μετά την επανεξέταση των δεδομένων που υποβλήθηκαν, η CHMP έκρινε ότι οι σημαντικές ανησυχίες σε ό,τι αφορά την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα του Gemesis εξακολουθούν να υφίστανται και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Gemesis είναι αρνητική.

## **ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ**

Εκτιμώντας ότι,

- η συγκρισιμότητα του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές και του προϊόντος που θα κυκλοφορήσει στην αγορά δεν έχει καταδειχθεί
- τα επίπεδα των μορφών της δραστικής ουσίας/τελικού προϊόντος με μειωμένη βιοδραστηριότητα δεν ελέγχονται επαρκώς. Δεν έχει καταδειχθεί κατηγορηματικά ότι δεν υφίσταται επιμερισμός του προϊόντος κατά την αλληλεπίδραση με το β-TCP που ευνοεί την εμφάνιση μορφών με μειωμένη δραστικότητα. Επισημαίνεται ότι τα υψηλά επίπεδα μορφών με μειωμένη βιοδραστηριότητα του rh-PDGF στο τελικό προϊόν μπορεί να επανεξεταστούν εάν η σχέση κλινικού οφέλους-κινδύνου για το εν λόγω προϊόν είναι σαφώς θετική, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν ελέγχεται επαρκώς σε ό,τι αφορά τις μορφές με μειωμένη βιοδραστηριότητα
- δεν διευκρινίστηκε επαρκώς η συγγένεια προσκόλλησης και το πρότυπο αλληλεπίδρασης του ανασυνδυασμένου ανθρώπινου PDGF στους ανθρώπινους υποδοχείς και στους υποδοχείς των ειδών ζώων που χρησιμοποιήθηκαν στις φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες σε σύγκριση με τον ανθρώπινο PDGF
- η αποτελεσματικότητα του Gemesis δεν καταδείχθηκε πειστικά. Τα δυνητικά οφέλη της προσθήκης μπεκαπλερμίνης στο β-TCP σε σύγκριση με τη μήτρα μόνη της δεν καταδείχθηκαν από την υποβληθείσα τεκμηρίωση. Υπάρχει έλλειψη εμπεριστατωμένων δεδομένων αποτελεσματικότητας και το σχέδιο κλινικής ανάπτυξης θεωρείται ανεπαρκές. Αυτό σχετίζεται

ειδικά με την έλλειψη συνεκτικότητας στα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία και στην ανεπαρκή συλλογιστική για την επιλεγμένη δόση-στόχο

- λόγω των προαναφερόμενων ανησυχιών, σε αυτό το στάδιο δεν μπορεί να συμφωνηθεί μια ικανοποιητική περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου και των μέτρων παρακολούθησης για τη διευθέτηση άλλων ανησυχιών, όπως περιγράφονται στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων,

η CHMP εισηγείται την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Gemesis.