

I. melléklet

**Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett tudományos következtetések,
valamint az elutasítás indokolása**

Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett tudományos következtetések, valamint az elutasítás indokolása

A Masiviera tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Masiviera 100 mg-os és 200 mg-os filmtabletta maszitinibet tartalmaz, amely egy protein-tirozin-kináz inhibitor. A maszitinib javasolt javallata gemcitabinnel kombinálva a nem rezekálható, lokálisan terjedő vagy metasztatikus hasnyálmirigyrák első vonalbeli kezelése volt olyan felnőtt betegeknél, akik specifikus genetikai biomarkerekkel rendelkeznek, valamint fájdalomtól szenvedő betegeknél.

- **Minőségi kérdések**

A hatóanyag gyártásának és specifikációjának elégtelen hatósági ellenőrzésével, a vizsgálatra szánt gyártási tételeknek a kereskedelmi forgalomra szánt készítményekkel történő áthidalását alátámasztó adatok hiányosságával, a készítmény várt teljesítőképességét biztosító, következetes gyártással, a szennyezőanyagok kontrolljával és a vizsgálati módszerek validálásával kapcsolatos főbb kifogások továbbra is fennállnak. Következésképpen a készítmény minősége nem megfelelően ellenőrzött a betegek ismert és ismeretlen szennyezőanyagokkal történő expozíciója tekintetében, valamint nem garantálható a vizsgálatra szánt gyártási tételek és a kereskedelmi tételek közötti reprodukálhatóság.

- **Hatékonysági kérdések**

A maszitinib javasolt javallata gemcitabinnel kombinálva a nem rezekálható, lokálisan terjedő vagy metasztatikus hasnyálmirigyrák első vonalbeli kezelése volt felnőtt betegeknél, akik speciális genetikai biomarkerekkel rendelkeznek, valamint a vizuális analóg skálán 20 mm / 100 mm-nél egyértelműen erősebbnek becsült fájdalomtól szenvedő betegeknél.

Az AB07012 pivotális vizsgálatban a lokálisan terjedő vagy metasztatikus hasnyálmirigyrákban szenvedő betegek kezelésében a gemcitabin maszitinibbel történő kiegészítéséből származó klinikai előny nem igazolódott, mivel a vizsgálatban a kezelési csoportok között nem sikerült eltérést kimutatni a primer végpontban, a teljes túlélésben: a medián teljes túlélés 7,7, illetve 7,8 hónap volt a maszitinib, illetve a placebo karon (p-érték = 0,609). A relatív hazard 1,02 volt (95% CI [0,82; 1,27]). Nem figyeltek meg előnyös hatást a progressziómentes túlélésben, illetve javuló életminőséget sem.

Az állított hatékonyság az AB07012 vizsgálat *post hoc* feltáró elemzésein alapult. A CHMP klinikai vizsgálatok multiplicitási problémáival kapcsolatosan megfontolandó pontjaival (CPMP/EWP/908/99) összhangban egy bizonyos alcsoportban speciálisan állított előnyös hatás a vonatkozó nullhipotézis előzetes meghatározását és egy megfelelő megerősítő elemzési stratégiát igényelt. Továbbá a kérelmezőnek nem sikerült szilárd biológiai magyarázattal szolgálnia a kiválasztott változók (a genomikus aláírás génjei és a fájdalom) és a maszitinib összefüggésében, valamint maszitinib hatásmechanizmusával való kapcsolatukat illetően.

A „fájdalom” és „speciális genetikai biomarkerek” alcsoportok esetében bemutatott eredmények hipotézisfelvetőnek tekinthetők, és megerősítést igényelnek.

- **Biztonságossági kérdések**

A maszitinib+gemcitabin kombináció jelentős toxicitással, különösen hematológiai toxicitással társult. Egyértelműen igazolt előny hiányában a toxicitási profil nem tekinthető elfogadhatónak.

Ezért 2014. január 23-án a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a maszitinib előny-kockázat profilja negatív.

A CHMP 2014. január 23-án elfogadott tudományos következtetéseit követően, miszerint a Masiviera gemcitabinnel kombinálva nem hagyható jóvá a nem rezekálható, lokálisan terjedő vagy metasztatikus hasnyálmirigy-rák első vonalbeli kezelésére speciális genetikai biomarkerekkel rendelkező felnőtt betegeknek, valamint fájdalomtól szenvedő betegeknek, a forgalomba hozatali engedély elutasítására vonatkozó alábbi indokok alapján:

- a maszitinib hatékonysága gemcitabinnel kombinálva nem igazolt a nem rezekálható, lokálisan terjedő vagy metasztatikus hasnyálmirigy-rák első vonalbeli kezelésére speciális genetikai biomarkerekkel rendelkező felnőtt betegeknek, valamint fájdalomtól szenvedő betegeknek;
- igazolt hatékonyság hiányában a maszitinib jelentős toxicitási profilja gemcitabinnel kombinálva aggályokat vet fel;
- a készítmény minősége nem megfelelően ellenőrzött a betegek szennyezőanyagokkal való expozíciója tekintetében, valamint nem garantálható a vizsgálatra szánt gyártási tételek és a kereskedelmi tételek közötti reprodukálhatóság;

2014. március 27-én a kérelmező részletes indoklást nyújtott be a CHMP-nek a forgalomba hozatali engedély megadásának elutasítását javasoló véleménye felülvizsgálatára vonatkozó kérelmében.

2014. május 7-én egy tudományos tanácsadó csoportot hívtak össze.

A kérelmező felülvizsgálatra vonatkozó indoklásának összefoglalása:

Klinikai indok 1. (a maszitinib hatékonyságát nem igazolták): A kérelmező módosította a vonatkozó javallatot. A kérelmező úgy vélte, hogy az előrehaladott hasnyálmirigy-rákban szenvedő, a vérben ACOX-1-et túlexpresszáló betegek („1-gén GBM” alcsoport), valamint a vizuális analóg skálán > 20 mm / 100 mm mértékű fájdalomról beszámoló betegek („fájdalom” alcsoport) alcsoportjában erős belső és külső biológiai bizonyítékok támasztották alá a plauzibilitást, és a két belsőleg és külsőleg biológiailag leginkább validált alcsoportnak tekinthetők. Számos, a kérelmező által jelentett publikáció támasztja alá, hogy erős biológiai plauzibilitása van a maszitinib alkalmazásának az újonnan állított javallatban. A fájdalom alcsoport plauzibilitása a hasnyálmirigy adenokarcinóma egér modellen alapult, ahol azt állították, hogy a maszitinib csökkenti a tumoron belüli hízósejtek számát, csökkenti a hasnyálmirigy elváltozásokat, a hasnyálmirigy vaszkularizációját és beidegzését. Az 1-gén GBM alcsoportot illetően az ACOX-1 túlexpressziója M2-polarizált makrofág infiltrációval és rossz várható túléléssel bíró betegeket jelezhet. Az ABO7012 vizsgálatban azt találták, hogy az 1-gén GBM (ACOX-1) a placebót és gemcitabint kapó betegek esetében a teljes túlélésre a legfontosabb hatással bíró gén.

Végül a kérelmező úgy vélte, hogy a maszitinib feltételes jóváhagyását az állított alcsoportokban erős biológiai magyarázat támasztja alá, és jelentős klinikai előny származna belőle a hasnyálmirigy-rákban szenvedő betegek nem elhanyagolható részénél, akik esetében az orvosi igény nagymértékben kielégítetlen. A kérelmező szerint a jelenlegi útmutatások nem zárják ki a maszitinib forgalomba hozatalának feltételes engedélyezését.

Klinikai indok 2. (a maszitinib jelentős toxicitási profilja igazolt hatékonyság hiányában): A kérelmező úgy vélte, hogy a maszitinib toxicitásával kapcsolatos kockázat kezelhető, és nem befolyásolja negatívan az előny-kockázat profilt. A maszitinib biztonságossági profilja az állított alcsoportokban hasonló volt ahhoz, mint amit a teljes vizsgálati populációban jelentettek. A maszitinib tolerálhatósága nem romlott az idő elteltével, és idővel jobb kezelési tolerancia tendenciáját figyelték meg. Ezenfelül a maszitinib biztonságossági adatbázis elégséges ahhoz, hogy igazolja a maszitinib biztonságosságát

hasnyálmirigygrák esetén. Végül a gemcitabin monoterápiával összehasonlítva a maszitinib + gemcitabin kombinációnak nincs káros hatása a hasnyálmirigygrákban szenvedő betegek életminőségére.

Minőségi indok 1. (a kérelmező által javasolt kezdővegyületet komplex molekulának tartják, és ehelyett a szintézis közbenső termékének kellene tekinteni): A kérelmező javasolta, hogy a kezdővegyületként javasolt vegyületet ne a hatóanyag gyártási folyamatának közbenső termékeként kezeljék, ezáltal újradefiniálva a kiindulási vegyületet a hatóanyag gyártásának korábbi stádiumára, hanem végezzenek kiegészítő analitikai fejlesztéseket a jövőben annak bizonyítására, hogy ennek az anyagnak és klorid származékának szennyezőanyagait jól kontrollálják, és elfogadható szinten vannak jelen a végleges termékben. Az analitikai fejlesztés ezen szennyezőanyagok kontrolljára fókuszálna.

Minőségi indok 2. (a palládium és vanádium meghatározásához alkalmazott elemzési módszer nem került leírásra, és nem nyújtottak be validálási adatokat sem): A kérelmező megerősítette, hogy a palládium és a vanádium meghatározására alkalmazott elemzési módszer és annak validálása korábban szerepelt a dossziében. Megjegyzendő, hogy ez nem képezett fontos kifogást.

Minőségi indok 3. (elégtelen adatokat nyújtottak be az aggályos szennyezőanyagok határértékének alátámasztására, illetve a nem specifikus szennyezőanyagok határértékének hiánya): A kérelmező egyetértett azzal, hogy az érintett szennyezőanyagok esetén 0,083%-os kvalifikációs küszöbértéknek megfelelő specifikációs határértékeket állítson fel. Ezenfelül a kérelmező javasolta, hogy csökkentsék az összes szennyezőanyag határértéket, hogy az közelebb essen a jelenlegi szinthez, amelyet főként a kísérleti gyártási tételeknél figyeltek meg.

Minőségi indok 4. (egy fontos aggály maradt fenn a javasolt részecskeméret eloszlás meghatározásának megfelelőségét illetően): A kérelmező specifikáció hozzáadását javasolta a D(0,1), D(0,5) és D(0,9) vonatkozásában. A kérelmező továbbá igazolta, hogy a hatóanyag részecskemérete független a végleges készítmény oldódási viselkedésétől.

Minőségi indok 5. (a hatóanyag összehasonlító vizsgálatait nem voltak elégségesek, hogy alátámasszák az új hatóanyag és a készítmény segédanyagainak kompatibilitását): A kérelmező egyetértett azzal, hogy a kompatibilitási vizsgálat, amelyet a gyógyszerforma kifejlesztésénél végeztek, részleges. Mindazonáltal a fejlesztési módszertannak megfelelően az ilyen kompatibilitási vizsgálatokat a fejlesztés korai fázisában végzik, hogy megelőzzék a stabilitási vizsgálatok során idővel lezajló degradációs jelenségekkel kapcsolatosan a készítmény sikertelenségének kockázatát. A kérelmező a hosszú távú stabilitási adatokra hivatkozott, amelyeket a hatóanyag és a segédanyagok kompatibilitásának alátámasztására nyújtottak be. Megjegyzendő, hogy ez nem képezett fontos kifogást.

Minőségi indok 6. (a klinikai vizsgálatokban használt gyártási tételek, valamint a forgalmazásra javasoltnak megfelelően mindkét hatáserősségű gyártási tétel hatóanyag részecskemérete és tablettamag keménysége jelentősen eltér): A részecskeméretet illetően lásd a 4. minőségi indok tárgyalását fentebb. A tablettamag keménységét illetően: a tablettamagra vonatkozóan a kérelmező javasolta a keménységi specifikáció szűkítését.

Minőségi indok 7. (Az egyes gyártási tételek oldódási profiljait összehasonlító, benyújtott adatok nem képesek áthidalni a készítmény különböző verziói közötti adatokat, sem pedig alátámasztani az ezen paraméterek esetében javasolt specifikációt. Ez komoly aggályokat vet fel, mivel a hatóanyag biológiai hasznosulását nem találták következetesnek az egyes gyártási tételek között, és a kereskedelmi gyártásra vonatkozóan szándékolt kritikus minőségi jellemzőkre nem lehetett extrapolálni): A kérelmező kijelentette, hogy mivel az oldódás minden gyártási tétel esetén 20 perc után teljes, az f2 érték kiszámítását nem végezték el; továbbá a gyártási tételek között megfigyelt eltérések nem relevánsak a gyártási tételek klinikai vizsgálatban történő alkalmazása mellett, ahol az eltéréseket megfigyelték.

Minőségi indok 8. (a kérelmező nem nyújtott be az oldódási módszer diszkriminatív természetét alátámasztó adatokat): A kérelmező kijelentette, hogy a részecskeméret eloszlással kapcsolatos

aggályokra vonatkozóan benyújtott oldódási adatok, valamint a vizsgálatra szánt gyártási tételek és a kereskedelmi tételek közötti gyártási tétel áthidalási adatok alátámasztják az oldódási módszer diszkriminatív természetét. A kérelmező megerősítette, hogy felülvizsgálja az oldódási módszer tesztpont rendszerét, és beilleszti a 15 perces tesztpontot. Ezenfelül a kérelmező jelenleg az adatok felülvizsgálatát folytatja, hogy a bomlási idő folyamatban lévő specifikációját NMT 15 percre szűkítse. A kérelmező kijelentette, hogy további oldódási vizsgálatokat fog végezni, hogy ezáltal megerősítse az oldódási módszer diszkriminatív feltételeinek igazolását. A vizsgálatok eredményeit 2014. III. negyedévéig fogják benyújtani.

Minőségi indok 9. (az analitikai módszerre vonatkozóan benyújtott validálási adatok nem voltak elégségesek a kapcsolódó vegyületek meghatározási és oldódási módszereire vonatkozóan): A kérelmező kijelentette, hogy a vizsgálat és az azzal kapcsolatos anyagok felülvizsgált módszeréről szóló validálási jelentést, valamint az oldódási módszer átfogó validálási adatait 2014. II. negyedévéig fogja benyújtani.

Minőségi indok 10. (fontos kifogások maradnak a küszöbérték-függően genotoxikusnak talált MAS aminotiazol szennyezőanyag még meghatározásra váró határértékével kapcsolatosan): A kérelmező javasolja a hatóanyagban és a végleges termékben a MAS aminotiazol határértékének szűkítését 0,83%-ot meg nem haladó szintre. A felülvizsgálat időpontjában a kérelmező kérését követve a CHMP egy tudományos tanácsadó csoportot hívott össze, felkérve a szakértőket, hogy osszák meg nézeteiket az elutasítás CHMP általi indoklását illetően, figyelembe véve a kérelmező válaszát.

A tudományos tanácsadó csoport beszámolója

A CHMP által a tudományos tanácsadó csoportnak feltett kérdések az alábbiak voltak:

A tudományos tanácsadó csoport szerint a maszitinib hatékonyságát meggyőzően bizonyították-e?

A kérelmező által állított hatékonyság két alcsoportra összpontosított, nevezetesen az előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő, a vérben az ACOX-1 túlexpresszálas mutató betegekre, illetve a vizuális analóg skálán > 20 mm / 100 mm mértékű fájdalomról panaszkodó betegekre. A kiválasztott populációk nem tükrözték a vizsgálat előzetesen meghatározott primer hatékonysági elemzését. Így, bár a *post hoc* elemzések önmagukban nem akadályozzák meg a hatékonyság igazolását, fontos, hogy megvizsgálják a metodológiai szempontokat, különösen a többszörös tesztelést és a lehetséges elfogultságot, továbbá, hogy megvizsgálják, hogy elégséges epidemiológiai, patofiziológiai, biológiai és statisztikai bizonyíték áll-e rendelkezésre, hogy megerősítse az eredményeket, különösen egy olyan vizsgálat kontextusában, amely a primer elemzésben sikertelen volt.

Metodológiai szempontból az állítások alcsoport elemzéseken alapulnak a többszörös tesztelési problémákra vonatkozó, megfelelő, előzetes meghatározás nélkül. A jelenlegi alcsoportok (az ACOX-1-et illetően a kiválasztás 27000 vizsgált lehetséges biomarker közül 10 biomarker kezdeti kiválasztása révén történt) azonosítása a pivotális vizsgálat feltáró elemzésén alapult, és az eredményekből hiányzik a független adathalmazok validálása vagy más szilárd validálási stratégia. A vizsgálatba bevont populáció heterogén volt, és a prognosztikus tényezők egyenlőtlensége nem zárható ki. Mind lokálisan terjedő, mind metasztatikus rákban szenvedő betegeket beválasztottak a vizsgálatba stratifikáció nélkül. A későbbi terápiák egyenlőtlensége szintén szerepet játszhatott a megfigyelt eredményekben.

A bemutatott elemzések közül számos a Cox-modellből származó előrejelzett túlélési görbén alapult. Az ilyen típusú görbék meglehetősen félrevezetőek lehetnek, mivel úgy tűnik, hogy az állított alcsoportnál sokkal nagyobb populáció kimenetelét tükrözik. A szokásos Kaplan-Meier görbék számos elemzés esetén hiányoztak. Nem áll rendelkezésre információ annak vizsgálatához, hogy a Cox-modell feltételezései érvényesek voltak-e. Ugyanakkor megkérdőjelezték az ilyen modellekből származó, becsült paraméterek (relatív házard) megbízhatóságát, mivel a betegek kis alcsoportján alapulnak (például az ACOX-1 túlexpresszálas esetén: 20 beteg az egyes kezelési karokon). A szilárd validálási stratégia és az 1.

típusú hiba megfelelő kontrolljának hiánya miatt metodológiai szempontból az eredmények nem tekinthetők meggyőzőnek.

Patofiziológiai/biológiai szempontból a kérelmező az ACOX1-et érintő lehetséges hatásmechanizmusra vonatkozó hipotéziseket terjesztett elő (azt állították, hogy a maszitinib csökkenti a daganaton belüli hízósejtek számát, a hasnyálmirigy elváltozásokat, a hasnyálmirigy vaszkularizációját és beidegzését a hasnyálmirigyrák egér modellben; az ACOX-1 túlexpressziója M2-polarizált makrofág infiltrációval és rossz várható túléléssel bíró betegeket jelezhet). Ugyanakkor ezek a hipotézisek többségében feltételezéseken és találgatásokon alapulnak.

A kiválasztott „specifikus” genetikai biomarker (nehéz megérteni, hogy mire utal a „specifikus” jelző) prognosztikai vagy prediktív fontosságát csupán a jelenlegi vizsgálatban tanulmányozták, és nincs széleskörű tapasztalat az ACOX-1-re vonatkozóan hasnyálmirigyrák vagy más szolid tumorok esetén. A kiválasztott biomarkerek és a fontos prognosztikai tényezők (a betegség stádiuma, ECOG teljesítmény státusz, CA19-9), illetve a klinikai végpontok, például a fájdalom csökkenése közötti kapcsolat nem teljesen ismert. Bár ez új eredmény lehet, a független validálás hozzájárulna a választás plauzibilitásához. Így a javasolt biomarker legfeljebb hipotézisfelvetőnek tekinthető a további nem klinikai vizsgálatokat illetően, például, hogy igazolják a kapcsolatot a tumor kialakulása és az ACOX-1 expressziója között hasnyálmirigyrákban.

A fájdalom alcsoportra ugyanazok a metodológiai és patofiziológiai/biológiai problémák vonatkoznak. A kérelmező ismételten érveket mutatott be az alcsoport plauzibilitásának alátámasztására a hasnyálmirigy adenokarcinóma egér modell alapján, ahol azt állították, hogy a maszitinib csökkenti a tumoron belüli hízósejtek számát, csökkenti a hasnyálmirigy elváltozásokat, valamint a hasnyálmirigy vaszkularizációját és beidegzését. Sajnos a mechanizmus klinikai validálása nem áll rendelkezésre. Továbbá longitudinálisan nem követték a fájdalmat és a fájdalomcsillapító fogyasztást, és ez korlátozza a maszitinib és a fájdalomtól szenvedő betegeknél kifejtett hatás közötti kapcsolat megértését.

Mivel a kezelések elsődleges összehasonlításakor nem mutatkozott különbség a teljes túlélésben, egy, a teljes túlélésre feltételezhetően nagyobb hatással bíró alcsoport azonosítása arra utal, hogy káros hatás valószínű a betegek fennmaradó alcsoportjában (például a fájdalomról nem panaszkodó betegek esetén). Mechanisztikai szempontból nehéz ezt megmagyarázni.

Összefoglalásul a maszitinib hatékonyságának állítására használt biomarkerek kiválasztása kérdéses, mivel nincsenek világos epidemiológiai, patofiziológiai, biológiai vagy statisztikai bizonyítékok, amelyek alátámasztanák a használatukat a betegek kiválasztásánál.

Így a bemutatott adatok alapján a maszitinib hatékonyságát nem igazolták meggyőző módon.

2. A tudományos tanácsadó csoport szerint a mellékhatások klinikailag relevánsak-e? Kérjük, hogy a tudományos tanácsadó csoport kommentálja a súlyosságukat és a betegekre kifejtett befolyásukat.

A maszitinibbel társuló toxicitás magasabb volt a gemcitabinhez képest (valóban, az AB07012 vizsgálat független adatfigyelő bizottsága eredménytelenség és a kombinációs kezelési karon az első hónapokban korai felfüggesztéshez vezető túlzott toxicitás miatt javasolta a beválasztás leállítását). A tudományos tanácsadó csoport egyetértett azzal, hogy a kezelés időtartama a maszitinib karon szokatlanul rövid volt, illetve, hogy a toxicitás miatt elhalálozott betegek aránya (mindkét karon) szokatlanul magas volt. A kezelés felfüggesztésének magas arányára nem adtak magyarázatot, és ez aggályokat vetett fel (különösen a kombinációs kezelés kontextusában), mivel lehetett a toxicitás vagy az életminőségre kifejtett negatív hatás következménye. Ez a megfigyelés szintén kérdéseket vetett fel a kiválasztott dózis magyarázatát illetően az állított hatásmechanizmus, valamint a vizsgálatban követett dóziscsökkentő stratégiák miatt.

Ugyanakkor úgy gondolták, hogy a maszitinib leírt toxicitási profilja (feltételezve, hogy a biztonságossági adatokat megfelelő módon gyűjtötték össze) előrehaladott hasnyálmirigyrák esetén a

fent említett aggályok ellenére, és a hasnyálmirigyrák jelenlegi standard kezelésével társuló toxicitás szempontjából nem egy fontos probléma. Igazolt hatékonyság hiányában a maszitinibbel társuló toxicitást elfogadhatatlannak tekintették.

3. A tudományos tanácsadó csoport kommentálja a negatív vélemény indoklását a felülvizsgálat vonatkozásában benyújtott indoklás fényében.

A tudományos tanácsadó csoport általánosságban egyetértett a CHMP negatív véleményének indoklásával. A legfontosabb azonosított probléma az igazolt hatékonyság hiánya, és ezért az előny-kockázat profil nem lehet pozitív. Bár a kérelmező számos állítást és érvet mutatott be, ezeket nem lehet megerősíteni a metodológiai hiányosságok, a validáció hiánya, a hatásmechanizmus nem világos ismerete és a magyarázat nélküli eredmények miatt.

A CHMP negatív véleményre vonatkozó indoklásának szövegét illetően a „biomarkerek” megjelölés („specifikus genetikai biomarkerek” helyett) jobban tükrözné az állított javallatot (lásd az 1. kérdésre adott választ). A maszitinib toxicitási profilját „jelentős”-nek jelölik meg; ezt „megfigyelt”-tel lehetne helyettesíteni (lásd a 2. kérdésre adott választ).

A felülvizsgálat indoklására vonatkozó átfogó következtetés

A CHMP megvizsgálta a kérelmező által írásban benyújtott és szóban előadott, a felülvizsgálatra vonatkozó indoklást és érvelést, valamint a felülvizsgálati tudományos tanácsadó csoport nézeteit.

Az 1. klinikai indok tekintetében a CHMP úgy vélte, hogy az újonnan javasolt javallat olyan állított hatékonyságon alapul, amely ugyanazoktól a metodológiai hiányosságoktól szenved, mint amelyeket már leírtak a korábban javasolt javallat esetében, azaz a feltáró elemzésekkel kapcsolatos hiányosságok egy olyan vizsgálat kontextusában, amelynek nem sikerült elérnie a primer hatékonysági végpontját. Bár a *post hoc* elemzések önmagukban nem akadályozzák meg a hatékonyság igazolását, fontos, hogy megvizsgálják a metodológiai szempontokat, különösen a többszörös tesztelést és a lehetséges elfogultságot, továbbá, hogy megvizsgálják, hogy elégséges epidemiológiai, patofiziológiai, biológiai és statisztikai bizonyíték áll-e rendelkezésre, hogy megerősítse az eredményeket, különösen egy olyan vizsgálat kontextusában, amely a primer elemzésben sikertelen volt.

Ahogy a tudományos tanácsadó csoport tanácsában szintén részletezésre került, a maszitinib hatékonyságának állításához használt markerek kiválasztása kérdéses, mivel nincsenek világos epidemiológiai, patofiziológiai, biológiai vagy statisztikai bizonyítékok, amelyek alátámasztanák a használatukat a betegek kiválasztásánál.

Az állított, „a plauzibilitást alátámasztó, erős belső és külső biológiai bizonyítékok” teoretikus érveken és nem klinikai modelleken alapulnak, amelyeknél hiányzik a validálás, illetve a releváns nem klinikai vagy klinikai vizsgálatokban történő replikáció. A feltételezéseknek, miszerint a maszitinib csökkentette a hízósejtek számát az egér hasnyálmirigy-gyulladás modellben, és hogy a maszitinib csökkentette a beidegzést, a vaszkularizációt és a fájdalmat a hasnyálmirigyrák egér modellben, hiányzik a klinikai validálása; nem világos, hogy a melanóma modellekben megfigyelt hízósejt válasz moduláció hogyan vonatkozik a hasnyálmirigyrákra, különösen, mivel az AB07012 vizsgálatban nem sikerült a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés tekintetében a klinikai előny igazolása a prospektíven meghatározott célcsoportban. A tény, hogy a gyulladással társuló monociták mobilizációja a daganat környezetébe és a fájdalom rossz prognózissal társul hasnyálmirigyrákban szenvedő betegek esetében, nem segít megoldani a fent említett metodológiai hiányosságokat a maszitinib hatékonyságának igazolásában az állított javallatban.

Összefoglalásul meggyőző, alátámasztó, nem klinikai és klinikai adatok nélkül, a feltáró eredmények alapján nem lehet arra következtetni, hogy a maszitinib a hatékonyságot illetően előnyös hatással bír a javasolt javallatban, és ezért a gyógyszer pozitív előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 1.

cikkének 28a. pontja alapján nem állapítható meg. A CHMP továbbá úgy vélte, hogy az 507/2006/EK bizottsági rendelet 4. cikkében foglalt, a feltételes jóváhagyásra vonatkozó követelmény, nevezetesen, hogy a gyógyszer 2001/83/EK irányelv 1. cikkének 28a. pontja szerint meghatározott előny-kockázat profilja pozitív legyen, nem teljesül.

A 2. klinikai indok tekintetében a CHMP fenntartotta azt a nézetét, miszerint a maszitinibbel társuló toxicitás magasabb volt, mint az önmagában adott gemcitabin esetében. A CHMP megjegyezte a kezelés felfüggesztésének magas arányát is, amely a toxicitás vagy az életminőségre gyakorolt negatív hatás következménye lehet. Összességében úgy gondolták, hogy a maszitinib vonatkozásában leírt toxicitási profil előrehaladott hasnyálmirigyrák esetén nem fontos probléma a nagymértékű, kielégítetlen orvosi igény és a hasnyálmirigyrák jelenlegi standard kezelésével társuló toxicitás szempontjából. Ugyanakkor ez nem segít megoldani az igazolt hatékonyság hiányát (lásd az 1. klinikai indok értékelését).

Az 1. minőségi indok tekintetében a CHMP úgy vélte, hogy a javasolt kezdővegyület egy komplex molekula számos lehetséges szintézis úttal és gyártóval, és a hatóanyag szintézisének utolsó valós lépésénél használják (4. lépés, a maszitinib nyers bázis szintézise). A maszitinib szintézisének változását szabályozó felügyelet hiánya a végleges termék nem kielégítő és kontrollálatlan minőségét eredményezheti, potenciálisan káros hatással a Masiviera előny-kockázat profiljára. Továbbá a kérelmező javaslata, hogy ne definiálják újra a kiindulási vegyületet, nem nyújtana szükséges biztosítékot arra, hogy a hatóanyag valamennyi kritikus gyártási lépése megfelel a jó gyártási gyakorlatnak.

A 2. minőségi indok tekintetében a CHMP megerősíti, hogy a módszert leírták és validálták a specificitás, linearitás, detektálási határérték, mennyiségmeghatározási határérték, pontosság, ismételhetőség, közbenső precizitás és szilárdság vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély dossziéjának megfelelő pontjaiban. Megjegyzendő, hogy ez nem képezett fontos kifogást.

A 3. minőségi indok tekintetében a CHMP megállapította, hogy a kérelmező foglalkozott a problémával a specifikus, nem specifikus és összes szennyezőanyag határértékének szűkítése révén. Ez elvben elfogadható lehetne, a forgalomba hozatali engedély dosszié 3. modulja releváns részeinek frissítése mellett.

A 4. minőségi indok tekintetében a CHMP egyetértett a kérelmezővel abban, hogy a hatóanyag részecskeméret befolyása minimális vagy legalábbis nem nagy fontosságú a specifikált részecskeméreteken belül, ha a javasolt oldódási közeggel (0,01 N HCl) vizsgálják, amely eddig nem mutatkozott diszkriminatívnak. A valódi aggály annak hiányzó megértésében rejlik, hogy a gyártási folyamat mely feltételei magyarázzák a megfigyelt eltérő oldódási eredményeket, amelyek a gyártási folyamat elérhető kontrolljának szükséges mértékű szűkítési igényét eredményezik. Ennek ellenére a részecskeméret eloszlással kapcsolatos, felülvizsgált, a kérelmező által javasoltnak megfelelő hatóanyag specifikáció elfogadható a dosszié frissítése mellett, mivel a határértékek korrelálnak a klinikai gyártási tételek részecskeméret eloszlásával.

A 5. minőségi indok tekintetében a CHMP egyetértett a kérelmező által benyújtott okfejtéssel, és a probléma megoldottnak tekinthető. Megjegyzendő, hogy ez nem képezett fontos kifogást.

Az 6. minőségi indok tekintetében a részecskeméret vonatkozásában lásd a 3. minőségi indokot fentebb. A keménységre vonatkozó, leszűkített, folyamatban lévő specifikáció elvben elfogadható lehetne, a forgalomba hozatali engedély dosszié 3. modulja releváns részeinek frissítése mellett.

A 7. minőségi indok tekintetében a CHMP hangsúlyozza, hogy a bemutatott oldódási adatok/oldódási profilok, és következésképpen az ezen oldódási adatokon alapuló érvelés nem fogadható el érvényesnek, mivel az oldódási módszer diszkriminatív jellegét nem igazolták.

A 8. minőségi indok tekintetében a CHMP úgy vélte, hogy biztosítani kell a vizsgálatra szánt gyártási tétel, illetve a kereskedelmi gyártási tétel összehasonlíthatóságának megerősítését, valamint a gyártási folyamat megfelelő kontrolljának biztosítását és a kereskedelmi gyártási tételek minőségét, mielőtt

pozitív ajánlást lehetne tenni a minőségi indokokat illetően. Az oldódási módszer megfelelőségét az összehasonlító gyakorlat esetében nem igazolták. Ezzel a kritikus ponttal kapcsolatosan megerősítő vagy engedélyezés utáni intézkedés nem fogadható el.

A 9. minőségi indok tekintetében a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a szennyezőanyagok tesztelésével kapcsolatos, javított komplex analitikai módszer kifejlesztését (ideértve a kiegészítő validációs vizsgálatokat, gyártási tétel eredményeket és stabilitási eredményeket) nem szabad engedélyezés utáni intézkedésként kezelni; lásd az 1. minőségi indokot. Az oldódási módszert illetően lásd a 8. minőségi indokot.

A 10. minőségi indok tekintetében lásd a 3. minőségi indokot.

A felülvizsgálatot követő ajánlások

A kérelmező érvei, valamint a minőségre, biztonságosságra és hatékonyságra vonatkozó, valamennyi alátámasztó adat alapján a CHMP felülvizsgálta eredeti véleményét, és végleges véleményében konszenzussal arra a következtetésre jutott, hogy a fent említett gyógyszer minősége és hatékonysága nem kellően igazolt, és ezért javasolja a fent említett gyógyszerre vonatkozó feltételes forgalomba hozatali engedély kiadásának megtagadását. A CHMP úgy véli, hogy:

- A maszitinib hatékonysága hasnyálmirigyrák esetén nem kellően alátámasztott.
- A bizonyított hatékonyság hiányában a pozitív előny-kockázat profil nem igazolt.
- A készítmény minősége nem megfelelően ellenőrzött a betegek szennyezőanyagokkal való expozíciója tekintetében, valamint nem garantálható a vizsgálatra szánt gyártási tételek és a kereskedelmi tételek közötti reprodukálhatóság.

A CHMP véleménye szerint a fent említett gyógyszer minőségét és hatékonyságát nem igazolták kellőképpen, és az 507/2006/EK bizottsági rendelet 4. cikkében foglalt, a feltételes jóváhagyásra vonatkozó követelmény, nevezetesen, hogy a gyógyszer 2001/83/EK irányelv 1. cikke 28a. pontja szerint meghatározott előny-kockázat profilja pozitív legyen, nem teljesül.

Ezenfelül a negatív ajánlás fényében a CHMP véleménye szerint jelenleg nem helyénvaló következtetéseket levonni az új hatóanyagra vonatkozóan.

Ezért a 726/2004/EK rendelet 12. cikke alapján a CHMP javasolta a Masiviera-ra vonatkozó feltételes forgalomba hozatali engedély kiadásának elutasítását.