

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die
Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Novimp 3,6 mg Implantat und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Goserelin ist unter anderem für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs, bei denen eine endokrine Therapie angezeigt ist, zugelassen. Es ist ein LHRH-Agonist (ein Analogon des natürlichen Releasing-Hormons für das luteinisierende Hormon) und unterdrückt das Serumtestosteron auf Kastrationsniveau, um das Wachstum des hormonabhängigen Prostatakarzinoms zu hemmen.

Während der Beurteilung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen einiger Goserelin enthaltenden Arzneimittel wurden Widersprüchlichkeiten festgestellt (z. B. war die Zuordnung von Patienten zu Blutproben unklar). Diese Ungereimtheiten führten zu einer Inspektion zur Überprüfung der Einhaltung der Guten Klinischen Praxis (GCP) im Auftragslabor durch die deutsche Behörde (BfArM). Das Auftragslabor führte die Analyse der Plasmaproben für die klinischen Studien GOS/001/C und GOS/002/C durch. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in einer Reihe von Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Goserelin enthaltenden Generika eingereicht, um die therapeutische Gleichwertigkeit mit dem Referenzarzneimittel Zoladex im Rahmen eines Zulassungsantrags nach Artikel 10 Absatz 3, d. h. eines Hybridantrags, nachzuweisen. Das Ziel der Inspektion war, zu überprüfen, ob die klinischen Studien GOS/001/C und GOS/002/C in Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis (GCP) und den geltenden Regelungen durchgeführt wurden und ob die Validität und Qualität der eingereichten Daten ausreichend ist.

Bei der GCP-Inspektion wurden 19 Befunde festgestellt, von denen 9 als kritisch, 7 als schwerwiegend und 3 als geringfügig eingestuft wurden. Kritische Verstöße gegen grundlegende Regeln der ICH GCP und international anerkannte Laborregeln bei den bioanalytischen Analysen der Blutproben aus der Studie GOS/001 (1-Monats-Depotformulierung) und der Studie GOS/002 (1- und 3-Monats-Depotformulierung) wurden aufgedeckt. Hierzu gehörten eine unzureichende Validierung der bioanalytischen Methoden, die Löschung von Rohdaten durch Reinjektion von Proben, eine uneinheitliche manuelle Reintegration von Chromatogrammen, fehlende entscheidende Akzeptanzkriterien für Analysen und ein unzureichendes Qualitätsmanagement durch den Sponsor. In Anbetracht der Anzahl und Schwere der Mängel kann der Grad der Abweichungen der gemessenen Serumkonzentrationen von Goserelin und Testosteron von den tatsächlichen Konzentrationen nicht abgeschätzt werden. Aufgrund der beobachteten kritischen und schwerwiegenden Befunde in den Studien GOS/001/C und GOS/002/C konnte keine GCP-konforme Durchführung bestätigt werden. Die im Rahmen dieser beiden Studien erzeugten und berichteten Daten mussten als nicht zuverlässig eingestuft werden.

2. Diskussion

Standpunkt des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war sich mit den Behörden darin einig, dass es in der bioanalytischen Analyseneinrichtung des Auftragslabors zu GCP-Verstößen gekommen ist, und hat umfassende Maßnahmen getroffen, um diese Mängel im Hinblick auf zukünftige Studien zu beheben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen glaubt, dass die Auswirkungen dieser analytischen Befunde auf die Schlussfolgerungen der klinischen Studien begrenzt sind, weil sich die klinische Wirksamkeit in beiden Studien auf einen Vergleich der Testosteronspiegel stützt, die bei Behandlung mit dem Arzneimittel des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und dem Vergleichsarzneimittel erreicht wurden. Die zwei wichtigen Kriterien waren:

- vergleichbarer AUC-Wert von Testosteron nach genügend Behandlungstagen für das Arzneimittel des Zulassungsinhabers und das Vergleichsarzneimittel;
- Testosteronspiegel unter dem Kastrationsniveau bei beiden Arzneimitteln.

Da die gemessenen Testosteronspiegel unter oder nahe der Quantifizierungsgrenze (0,1 ng/ml) und deutlich unter dem Kastrationsniveau von 0,5 ng/ml lagen, ist die klinische Wirksamkeit sichergestellt, selbst wenn die Analysenmethode nicht genau genug ist.

Die Revalidierung der Testosteron-Methode bestätigte das Vertrauen in die Zuverlässigkeit der früheren Ergebnisse.

Analytische Unzulänglichkeiten würden das Vergleichsarzneimittel und das Arzneimittel des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen gleichermaßen betreffen:

Da sich der Nachweis der klinischen Wirksamkeit auf den Vergleich zwischen den beiden Arzneimitteln stützte, wäre zu erwarten, dass Analysenfehler beide Arzneimittel in gleicher Weise betreffen. Deshalb dürften die klinischen Schlussfolgerungen gleich bleiben.

Trotz der Tatsache, dass die Patientensicherheit und die Wirksamkeit des Arzneimittels stets sichergestellt waren, beschloss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, das aktuelle 1-Monats-Präparat von Goserelin noch einmal klinisch zu prüfen. Darüber hinaus passte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das Studiendesign an. Das neue Studiendesign ist bei der zuständigen deutschen Behörde (BfArM) zur Stellungnahme eingereicht worden und wird zurzeit geprüft.

In Anbetracht all dieser Tatsachen beantragte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beim CHMP, die Akzeptabilität des vorliegenden klinischen Datenmaterials für Goserelin zu bestätigen und die Genehmigung für das Inverkehrbringen für die betroffenen Arzneimittel aufrechtzuerhalten.

Standpunkt des CHMP

Jede Beweisführung auf der Grundlage der im Auftragslabor erzeugten Daten ist angesichts der Anzahl und Schwere der Mängel unsachgemäß. Die Größenordnung der Abweichung der Ergebnisse von der tatsächlichen Serumkonzentration kann nicht abgeschätzt werden. Deshalb können weder das vergleichende Studiendesign noch die angeführten Ergebnisse der Studie die Nichteinhaltung der Rechtsvorschrift, einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen durch GCP-konforme Studien zu stützen, kompensieren. Es muss betont werden, dass die einzige kleine ($n=40$) pharmakodynamische Studie, die vom Sponsor durchgeführt wurde, eine komplette klinische Entwicklung ersetzen soll.

Das Hauptziel einer Methodenvalidierung ist der Nachweis der Zuverlässigkeit einer bestimmten Methode zur Bestimmung einer Analytkonzentration in einer bioanalytischen Matrix, und diese Validierung sollte angemessen vor der Analyse von Studien-/Probandenproben durchgeführt werden. Wichtige Gesichtspunkte, wie z. B. die Probleme mit endogenen Testosteronspiegeln in weiblichem Leerplasma, wurden nur im retrospektiven Validierungsbericht berücksichtigt, wobei zusätzliche Tests mit vorbehandelter oder vorselektierter Matrix durchgeführt wurden.

Insgesamt ist der Nutzwert und die Zuverlässigkeit einer retrospektiven Methodenvalidierung mehr als fünf Jahre nach Ende von GOS/001 und mehr als zwei Jahre nach Ende von GOS/002 höchst fragwürdig.

Die Leistungsfähigkeit einer GCP-validen klinischen und bioanalytischen Studie ist die Voraussetzung für die Stützung eines Antrags auf einer derartigen rechtlichen Grundlage.

Auf der Grundlage aller vorgelegten Daten war der CHMP der Auffassung, dass die therapeutische Gleichwertigkeit mit Zoladex nicht nachgewiesen worden war, weshalb das Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Generikum als negativ angesehen wurde, bis der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die therapeutische Gleichwertigkeit mit dem Referenzarzneimittel nachweist.

Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 36 der Richtlinie 2001/83/EG für Novimp 3,6 mg Implantat und zugehörige Bezeichnungen, die in Anhang I aufgeführt sind;
- Der Ausschuss war sich einig, dass die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten bioanalytischen Studien nicht in Übereinstimmung mit den Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchgeführt wurden, wie in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung vorgeschrieben, und dass aufgrund der Art der Befunde die

Durchführung der Studien und ihre Ergebnisse nicht als Grundlage herangezogen werden können, um die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechtzuerhalten.

Unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen ist der CHMP der Ansicht, dass die zur Stützung des Antrags eingereichten Angaben den Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung nicht erfüllen. Des Weiteren vertritt der Ausschuss die Ansicht, dass es nicht möglich ist, auf der Grundlage der zur Stützung dieses Antrags eingereichten Daten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Arzneimittel zu begründen, und dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels unter diesen Umständen eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.

empfiehlt der Ausschuss die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß den Bedingungen in Anhang III des Gutachtens.