

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι αναστολής των αδειών κυκλοφορίας  
που παρουσιάστηκαν από τον EMA**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Goserelin cell pharm 3,6 mg Implantat και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα I)

#### 1. Εισαγωγή

Η γοσερελίνη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, μεταξύ άλλων, για ασθενείς με καρκίνο του προστάτη σε προχωρημένο στάδιο για τους οποίους ενδείκνυται ενδοκρινική θεραπεία. Αποτελεί αγωνιστή της LHRH (ανάλογο της φυσικής εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοποιητικής ορμόνης) και καταστέλλει την τεστοστερόνη στον ορό σε επίπεδα ευνουχισμού προκειμένου να αναστείλει την ανάπτυξη του ορμονοεξαρτώμενου καρκινώματος του προστάτη.

Κατά την αξιολόγηση της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ορισμένων φαρμάκων που περιέχουν γοσερελίνη παρατηρήθηκαν ανακολουθίες (π.χ. μη σαφής κατανομή ασθενών ανά κατηγορία δειγμάτων αίματος). Οι ανακολουθίες αυτές είχαν ως συνέπεια τη διενέργεια επιθεώρησης ορθής κλινικής πρακτικής εκ μέρους της αρμόδιας γερμανικής αρχής (BfArM) στο συμβεβλημένο εργαστήριο. Το συμβεβλημένο εργαστήριο είχε διενεργήσει την ανάλυση των δειγμάτων πλάσματος στο πλαίσιο των κλινικών μελετών GOS/001/C και GOS/002/C. Τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών υποβλήθηκαν προς στήριξη σειράς αιτήσεων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για γενόσημα φάρμακα που περιέχουν γοσερελίνη προκειμένου να καταδειχθεί θεραπευτική ισοδυναμία με το προϊόν αναφοράς Zoladex, στο πλαίσιο αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3, δηλαδή, στο πλαίσιο υβριδικής αίτησης. Στόχος της επιθεώρησης ήταν να ελεγχθεί κατά πόσον οι κλινικές μελέτες GOS/001/C και GOS/002/C είχαν διενεργηθεί σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική και τους ισχύοντες κανονισμούς, όπως και κατά πόσον η εγκυρότητα και η ποιότητα των υποβληθέντων δεδομένων είναι επαρκείς.

Κατά την επιθεώρηση ορθής κλινικής πρακτικής προέκυψαν 19 ευρήματα εκ των οποίων 9 χαρακτηρίστηκαν ως κρίσιμης σημασίας, 7 ως μείζονος και 3 ως ελάσσονος σημασίας. Κατά τη βιοανάλυση των δειγμάτων αίματος τόσο στη δοκιμή GOS/001 (σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης 1 μήνα) και στη δοκιμή GOS/002 (σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης 1 και 3 μηνών) διαπιστώθηκαν κρίσιμης σημασίας παραβιάσεις των θεμελιωδών προτύπων ορθής κλινικής πρακτικής της Διεθνούς Διάσκεψης Εναρμόνισης (ICH) και των διεθνώς αποδεκτών εργαστηριακών προτύπων. Στις παραβιάσεις αυτές περιλαμβάνεται η ανεπαρκής αξιοπιστία των βιοαναλυτικών μεθόδων, η απαλοιφή ανεπεξέργαστων δεδομένων μέσω της επανέγχυσης των δειγμάτων, η ασυνεπής χειρωνακτική επανεισαγωγή των χρωματογραφημάτων, η έλλειψη κρίσιμης σημασίας κριτηρίων αποδοχής για τις αναλύσεις και η ανεπαρκής διαχείριση ποιότητας εκ μέρους του υποστηρικτή. Δεδομένου του αριθμού και της σοβαρότητας των ελλείψεων, δεν είναι δυνατή η αξιολόγηση του αριθμού και της μετρήσεων της συγκέντρωσης στον ορό και των πραγματικών συγκεντρώσεων, τόσο για τη γοσερελίνη όσο και για την τεστοστερόνη. Λόγω των κρίσιμης και μείζονος σημασίας ευρημάτων που εντοπίστηκαν στις μελέτες GOS/001/C και GOS/002/C, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ότι οι μελέτες διενεργήθηκαν σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική. Τα δεδομένα που παρήχθησαν και υποβλήθηκαν για τις εν λόγω δύο μελέτες χαρακτηρίστηκαν ως μη αξιόπιστα.

#### 2. Συζήτηση

##### Η θέση του KAK

Ο KAK συμφώνησε με τις αρμόδιες αρχές ότι πράγματι σημειώθηκαν παραβιάσεις της ορθής κλινικής πρακτικής στις εγκαταστάσεις βιοαναλυτικών δοκιμών του συμβεβλημένου εργαστηρίου και έλαβε εκτεταμένα μέτρα για τη διόρθωση των συνθηκών αυτών σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές.

Ο KAK πιστεύει ότι ο αντίκτυπος των εν λόγω ευρημάτων των αναλύσεων στα πορίσματα των κλινικών μελετών είναι περιορισμένος διότι η κλινική αποτελεσματικότητα σε αμφότερες τις μελέτες βασίζεται στη σύγκριση των επιπέδων τεστοστερόνης που επιτυγχάνονται κατά τη θεραπεία με το προϊόν του KAK και με το φαρμακευτικό προϊόν σύγκρισης. Τα δύο κύρια κριτήρια ήταν:

- συγκρίσιμη AUC τεστοστερόνης κατόπιν επαρκούς αριθμού ημερών θεραπείας με το προϊόν του KAK και το προϊόν σύγκρισης
- τεστοστερόνη κάτω από τα επίπεδα ευνουχισμού για αμφότερα τα προϊόντα.

Καθότι τα επίπεδα τεστοστερόνης που μετρήθηκαν ήταν είτε χαμηλότερα είτε προσέγγιζαν το όριο ποσοτικοποίησης (0,1 ng/ml) και ήταν σαφώς χαμηλότερα από τα επίπεδα ευνουχισμού των 0,5

ng/ml, η κλινική αποτελεσματικότητα διασφαλίζεται ακόμη και αν η μέθοδος ανάλυσης δεν είναι επαρκώς ακριβής.

Κατά την επανεπικύρωση της μεθόδου βάσει τεστοστερόνης επιβεβαιώθηκε η αξιοπιστία των πρότερων αποτελεσμάτων.

Οι ακατάλληλοι χειρισμοί στις αναλύσεις θα επηρέαζαν κατά τον ίδιο τρόπο το προϊόν σύγκρισης και το προϊόν του ΚΑΚ, αφού η κλινική αποτελεσματικότητα βασίζονταν σε σύγκριση μεταξύ των δύο προϊόντων και, άρα, ήταν αναμενόμενο ότι τα σφάλματα ανάλυσης θα επηρέαζαν αμφότερα τα προϊόντα κατά τον ίδιο τρόπο. Συνεπώς, τα κλινικά συμπεράσματα παραμένουν ως έχουν.

Δεδομένων όλων των ως άνω γεγονότων ο ΚΑΚ ζήτησε από τη CHMP να επιβεβαιώσει το παραδεκτό των υφιστάμενων κλινικών δεδομένων για τη γοσερελίνη και να διατηρήσει την άδεια κυκλοφορίας για τα υπό εξέταση προϊόντα.

#### Η θέση της CHMP

Οιοδήποτε επιχείρημα βασίζεται στα δεδομένα που παρήχθησαν στο συμβεβλημένο εργαστήριο είναι ακατάλληλο λόγω του αριθμού και της σοβαρότητας των ελλείψεων. Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση του μεγέθους της απόκλισης των αποτελεσμάτων από την πραγματική συγκέντρωση στον ορό. Συνεπώς, ούτε ο σχεδιασμός της συγκριτικής μελέτης ούτε τα αναφερθέντα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να αντισταθμίσουν την αθέτηση των νομικών απαιτήσεων διενέργειας μελετών βάσει της ορθής κλινικής πρακτικής προς στήριξη μιας αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Πρέπει να τονιστεί ότι η μοναδική μικρή (n=40) μελέτη φαρμακοδυναμικής που διενεργήθηκε από τον υποστηρικτή έχει ως στόχο να υποκαταστήσει την πλήρη κλινική ανάπτυξη.

Ο κύριος στόχος μιας διαδικασίας επικύρωσης μεθόδου είναι να καταδείξει την αξιοπιστία μιας συγκεκριμένης μεθόδου για τον καθορισμό της συγκέντρωσης αναλυτών σε συγκεκριμένη μήτρα βιοανάλυσης και πρέπει να διενεργείται δεόντως πριν από την ανάλυση δειγμάτων μελετών/υποκειμένων. Σημαντικά ζητήματα όπως η δυσκολία προσδιορισμού των επιπέδων ενδογενούς τεστοστερόνης σε τυφλά δείγματα πλάσματος γυναικών εξετάστηκαν μόνο στην αναδρομική έκθεση επικύρωσης με επιπρόσθετες δοκιμές σε προεπεξεργασμένη ή προεπιλεγμένη μήτρα.

Συνολικά, η αξία και η αξιοπιστία μιας αναδρομικής επικύρωσης μεθόδου μετά την παρέλευση πέντε ετών και άνω από την ολοκλήρωση της GOS/001 και άνω των δύο ετών από την ολοκλήρωση της GOS/002 είναι εξαιρετικά αμφίβολες.

Οι επιδόσεις μιας έγκυρης κλινικής και βιοαναλυτικής μελέτης, βάσει της ορθής κλινικής πρακτικής, είναι απαραίτητες για τη στήριξη της αίτησης δυνάμει μιας τέτοιας νομικής βάσης.

Βάσει των συνολικών υποβληθέντων δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι η θεραπευτική ισοδυναμία με το Zoladex δεν έχει καταδειχθεί και, υπό αυτήν την έννοια, η σχέση οφέλους/κινδύνου για το εν λόγω γενόσημο προϊόν κρίνεται αρνητική έως ότου ο ΚΑΚ καταφέρει να καταδείξει τη θεραπευτική ισοδυναμία με το προϊόν αναφοράς.

#### **Λόγοι αναστολής των αδειών κυκλοφορίας**

Εκτιμώντας ότι

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 36 της οδηγίας 2001/83/EK για το Goserelin cell pharm 3,6 mg Implantat και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του που παρατίθενται στο παράρτημα I
- η επιτροπή συμφώνησε ότι οι βιοαναλυτικές μελέτες που υπέβαλε ο ΚΑΚ δεν διεξήχθησαν σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική που προβλέπεται στο παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε και, λόγω της φύσης των ευρημάτων, ο τρόπος διεξαγωγής των μελετών και τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να θεωρηθούν βάσιμα για τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ως άνω, η CHMP διατυπώνει τη γνώμη ότι οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αίτησης δεν ικανοποιούν τις απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας

2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε. Η επιτροπή κρίνει επίσης ότι δεν είναι εφικτό, βάσει των δεδομένων που υποβλήθηκαν προς στήριξη της παρούσας αίτησης, να διατυπωθεί θετική σχέση οφέλους/κινδύνου για το εν λόγω προϊόν και ότι, υπό αυτές τις συνθήκες, η κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά θέτει σε κίνδυνο τη δημόσια υγεία.

Συνεπώς, η επιτροπή εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας με τους όρους που αναλύονται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης.