

## **II. melléklet**

**Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) felfüggesztésének indokolása**

## Tudományos következtetések

### A Goserelin cell pharm 3,6 mg Implantat és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

#### 1. Bevezetés

A goserelin egyebek között előrehaladott prosztatákban szenvedő betegek számára engedélyezett, akiknek esetében endokrin kezelés javallott. Egy LHRH-agonista (a természetes luteinizáló hormont felszabadító hormon analógja), és kasztráció esetén fennálló szintre csökkenti a szérum tesztoszteronszintjét, gátolva a hormonfüggő prosztatákarcinóma növekedését.

Bizonyos goserelintartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének értékelése során néhány következtetésre derült fény (pl. a betegek vérmintákhoz történő nem egyértelmű hozzárendelése). Ezek a következtetések azt eredményezték, hogy a német hatóság (BfArM) a helyes klinikai gyakorlat (GCP) ellenőrzését végezte el a szerződéses laboratóriumban. A szerződéses laboratórium végezte a plazmaminták elemzését a GOS/001/C és GOS/002/C klinikai vizsgálatokhoz. E vizsgálatok eredményeit goserelint tartalmazó generikus gyógyszerek számos forgalomba hozatali engedély iránti kérelmében benyújtották a Zoladex referenciakészítménnyel fennálló terápiás egyenértékűség igazolására, a 10. cikk (3) bekezdése szerinti forgalomba hozatali engedély iránti kérelem, azaz hibrid kérelem keretében. Az ellenőrzés célja az volt, hogy meggyőződjenek arról, hogy a GOS/001/C és GOS/002/C klinikai vizsgálatokat a GCP-nek és az alkalmazandó szabályozásnak megfelelően végezték-e el, és megfelelő-e a benyújtott adatok hitelessége és minősége.

A GCP-ellenőrzés során 19 megállapítást azonosítottak, amelyek közül 9-et kritikusnak, 7-et súlyosnak, 3-at pedig kisebbnek osztályoztak. A Nemzetközi Harmonizációs Konferencia alapvető GCP-előírásainak és a nemzetközileg elfogadott laboratóriumi normáknak a kritikus megsértésére derült fény mind a GOS/001 (1 hónapos depó készítmény), mind pedig a GOS/002 (1 és 3 hónapos depó készítmény) vizsgálatából származó vérminták bioanalitikai elemzése során. Ezek közé tartozott a bioanalitikai módszerek elégtelen validálása, a nyers adatok törlése a minták újrainjektálása révén, a kromatogramok következtelen kézi reintegrálása, az elemzések kulcsfontosságú elfogadási kritériumainak hiánya, valamint a szponzor által végzett minőségirányítás elégtelensége. A hiányosságok számát és súlyosságát figyelembe véve sem a goserelin, sem pedig a tesztoszteron esetében nem becsülhető meg, hogy milyen mértékben tér el a szérumban mért koncentráció a tényleges koncentrációtól. A GOS/001/C és a GOS/002/C vizsgálatokban észlelt kritikus és súlyos megállapítások miatt azok GCP-nek megfelelő elvégzését nem lehetett igazolni. Az e két vizsgálattal kapcsolatban keletkezett és jelentett adatokat nem lehet hitelesnek minősíteni.

#### 2. Az eredmények tárgyalása

##### A forgalomba hozatali engedély jogosultjának álláspontja

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a hatóságokkal abban, hogy a szerződéses laboratórium bioanalitikai tesztelő létesítményében a GCP megsértésére került sor, és kiterjedt intézkedéseket tett e körülmények korrigálására a későbbi klinikai vizsgálatok esetére.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy gondolja, hogy a fenti analitikai megállapítások korlátozott hatással vannak a klinikai vizsgálatok következtetéseire, mivel a klinikai hatásosság mindkét vizsgálatban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának készítményével és az összehasonlító készítménnyel végzett kezelés során elért tesztoszteronszintek összehasonlításán alapul. A két lényeges kritérium az alábbi volt:

- a tesztoszteron összehasonlítható AUC-értéke a forgalomba hozatali engedély jogosultjának készítménye és az összehasonlító készítmény alkalmazása esetén, elegendő számú kezelési napot követően
- a tesztoszteron szintje mindkét esetben alacsonyabb a kasztrálás esetén fennálló értéknél.

Mivel a mért tesztoszteronszintek vagy alacsonyabbak voltak a mennyiségi meghatározás korlátjánál (0,1 ng/ml), vagy közel estek ahhoz, és egyértelműen a kasztrálás esetén fennálló 0,5 ng/ml szint alatt maradtak, a klinikai hatásosság még abban az esetben is biztosított, ha az analitikai módszer nem elegendően pontos.

A teszteszteron mérési módszerének újvalidálása megerősítette a korábban nyert eredmények megbízhatóságába vetett bizalmat.

Az analitikai pontatlanságok az összehasonlító készítményt és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának készítményét ugyanúgy befolyásolnák:

Mivel a klinikai hatásosság a két készítmény összehasonlításán alapult, az analitikai hibák várhatóan mindkét készítményre ugyanolyan hatással lennének. A klinikai következtetéseknek ezért változatlanok kell lenniük.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja mindezen tényeket figyelembe véve arra kérte a CHMP-t, hogy erősítse meg a goszerelinre vonatkozó meglévő klinikai dokumentáció elfogadhatóságát, és tartsa fenn az érintett termékek forgalomba hozatali engedélyét.

#### A CHMP álláspontja

A hiányosságok számára és súlyosságára tekintettel a szerződéses laboratóriumban keletkezett adatokon alapuló bármely érvelés helytelen. Nem becsülhető meg, hogy milyen nagyságrendű az eltérés az eredmények és a tényleges szérumkoncentráció között. Ezért sem az összehasonlító vizsgálat elrendezése, sem a vizsgálat említett eredményei nem tudják ellensúlyozni azon jogi követelmény megsértését, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem alátámasztására a GCP-nek megfelelő vizsgálatokat kell benyújtani. Hangsúlyozni kell, hogy a szponzor által elvégzett egyetlen, kisméretű (n=40) farmakodinámiai vizsgálattal kívánják a klinikai fejlesztés egészét pótolni.

Egy módszer validálásának fő célja annak igazolása, hogy az adott módszer megbízható egy analit koncentrációjának egy meghatározott bioanalitikai mátrixban történő meghatározása terén, és azt a vizsgálati/betegektől nyert minták elemzése előtt kell megfelelően elvégezni. A lényeges szempontokkal – mint például egy női vak plazmamintában mérhető endogén tesztoszteronszint okozta nehézséggel – csak a visszatekintő validálási jelentésben foglalkoztak, előkezelt vagy előszelektált mátrixon végzett további tesztekkel.

A módszer visszamenőleges – több mint öt évvel a GOS/001 vizsgálat, illetve több mint két évvel a GOS/002 vizsgálat vége után elvégzett – validálásának értéke és megbízhatósága összességében igencsak megkérdőjelezhető.

A GCP-nek megfelelő klinikai és bioanalitikai vizsgálat elvégzésére van szükség ahhoz, hogy e jogalap keretében egy kérelmet alátámasszanak.

A benyújtott adatok összessége alapján a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Zoladex-szel fennálló terápiás egyenértékűség nem nyert igazolást, és ilyenformán a szóban forgó generikus készítmény előny-kockázat profilja kedvezőtlennek tekintendő mindaddig, amíg a forgalomba hozatali engedély jogosultja igazolni nem tudja a referenciakészítménnyel fennálló terápiás egyenértékűséget.

#### **A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indokolása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 36. cikke szerint az I. mellékletben felsorolt Goserelin cell pharm 3,6 mg Implantat és kapcsolódó nevek vonatkozásában indított betérjesztést.
- A bizottság egyetértett azzal, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott bioanalitikai vizsgálatokat nem a GCP-vel összhangban végezték el – amint azt a módosított 2001/83/EK irányelv I. melléklete előírja –, és a megállapítások olyan természetűek, hogy azok szerint a vizsgálatok elvégzése és eredményei alapján nem javasolható a forgalomba hozatali engedély fenntartása.

A fentieket figyelembe véve a CHMP véleménye az, hogy a kérelem alátámasztására benyújtott adatok nem felelnek meg a módosított 2001/83/EK irányelv 10. cikkének. A bizottság továbbá úgy ítéli meg, hogy az e kérelem alátámasztására benyújtott adatok alapján a készítményre nézve nem lehetett kedvező előny-kockázat profilt megállapítani, és e körülmények között a termék forgalmazása közegészségügyi kockázatot jelent.

A bizottság ezért a vélemény III. mellékletében ismertetett feltételekre is figyelemmel a forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztését javasolja.