

## **Dodatek II**

**Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj(a) za promet z zdravilom, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Novimp 3,6 mg Implantat in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I)

#### 1. Uvod

Goserelin je med drugim odobren za bolnike z napredovalim rakom prostate, pri katerih je indicirano endokrino zdravljenje. Je agonist LHRH (analog naravnega luteinizirajočega hormona za sproščanje hormonov) in zmanjša raven testosterona v serumu na raven kastracije, s čimer zavira rast hormonsko odvisnega raka prostate.

Med vrednotenjem vloge za pridobitev dovoljenja za promet z nekaterimi zdravili, ki vsebujejo goserelin, so bile odkrite neskladnosti (npr. nejasna merila za razvrščanje bolnikov pri vzorčenju krvi). Zaradi teh neskladnosti je nemški pristojni organ (BfArM) izvedel pregled dobre klinične prakse v pogodbenem laboratoriju. V pogodbenem laboratoriju je bila izvedena analiza vzorcev plazme iz kliničnih študij GOS/001/C in GOS/002/C. Rezultati teh študij so bili predloženi v številnih vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z generičnimi zdravili, ki vsebujejo goserelin, da bi se dokazala terapevtska enakovrednost zdravila referenčnemu zdravilu Zoladex v okviru vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom iz člena 10(3), tj. hibridne vloge. Namen pregleda je bil preveriti, ali sta bili klinični študiji GOS/001/C in GOS/002/C izvedeni v skladu z dobro klinično prakso in veljavnimi predpisi ter ali sta veljavnost in kakovost predloženih podatkov ustrezni.

Po pregledu dobre klinične prakse so oblikovali 19 ugotovitev, od katerih je bilo 9 kritičnih, 7 pomembnih in 3 manj pomembne. V obeh študijah GOS/001 (enomesečna depo formulacija) in GOS/002 (eno- in trimesečna depo formulacija) so bile med izvajanjem bioanalitičnih analiz vzorcev krvi ugotovljene kritične kršitve temeljnih standardov dobre klinične prakse ICH in mednarodno sprejetih laboratorijskih standardov. Med te kršitve sodijo nezadostna validacija bioanalitičnih metod, brisanje surovih podatkov s ponovnim injiciranjem vzorcev, nedosledna ročna ponovna integracija kromatogramov, pomanjkanje bistvenih meril sprejemljivosti analiz ter nezadostno upravljanje kakovosti, ki ga opravi sponzor. Glede na število in resnost pomanjkljivosti ni mogoče oceniti razsežnosti odstopanja izmerjenih koncentracij goserelina in testosterona v serumu od dejanskih koncentracij. Zaradi opaženih kritičnih in pomembnih ugotovitev v študijah GOS/001/C in GOS/002/C skladnosti z dobro klinično prakso ni bilo mogoče potrditi. Podatki, ki so bili pridobljeni in o katerih so poročali v povezavi s tema dvema študijama, so bili označeni kot neverodostojni.

#### 2. Razprava

##### Stališče imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z organi, da je bila v pogodbenem laboratoriju za izvajanje bioanalitičnega preskušanja kršena dobra klinična praksa, in je sprejel obsežne ukrepe za odpravo tovrstnih kršitev v prihodnjih kliničnih preskušanjih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da je vpliv teh analitičnih ugotovitev na zaključke kliničnih študij omejen, saj klinična učinkovitost obeh študij temelji na primerjavi ravni testosterona, doseženih med zdravljenjem z zdravilom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in s primerjalnim zdravilom. Dve pomembni merili sta bili:

- primerljiva vrednost AUC testosterona po zadostnem številu dni zdravljenja z zdravilom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in primerjalnim zdravilom;
- ravni testosterona pod kastracijo pri obeh zdravilih.

Ker so bile izmerjene ravni testosterona pod mejo kvantifikacije ali blizu nje (0,1 ng/ml) in bistveno pod kastracijsko ravno 0,5 ng/ml, je klinična učinkovitost zagotovljena, tudi če analitična metoda ni dovolj natančna.

Ponovna validacija testostéronske metode je potrdila zaupanje v zanesljivost predhodno pridobljenih rezultatov.

Analitične neskladnosti bi v enaki meri vplivale na primerjalno zdravilo in zdravilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Ker je klinična učinkovitost temeljila na primerjavi obeh zdravil, bi bilo pričakovati, da analitične napake vplivajo na obe zdravili v enaki meri. Iz tega razloga ostanejo klinični zaključki nespremenjeni.

Čeprav sta bili varnost bolnika in učinkovitost zdravila vedno zagotovljeni, se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odločil, da bo ponovno klinično preučil trenutni enomesečni depo goserelina. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom spremenil zasnovo študije. Nova zasnova študije je bila predložena nemškemu pristojnemu organu (BfArM), da bi ta podal svoje mnenje, vendar njen pregled trenutno še poteka.

Ob upoštevanju vseh teh dejstev je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pozval CHMP k potrditvi sprejemljivosti obstoječega kliničnega paketa za goserelin in k ohranitvi dovoljenja za promet z zadevnimi zdravili.

### Stališče CHMP

Vsakršno utemeljevanje na podlagi podatkov, pridobljenih v pogodbenem laboratoriju, je neustrezno z vidika števila in resnosti pomanjkljivosti. Obsega odstopanja rezultatov od dejanske koncentracije v serumu ni mogoče oceniti. Zato niti primerjalna študija niti navedeni rezultati študije ne morejo odtehtati kršitev pravnih zahtev, da bi bilo na ta način mogoče zagotoviti študije v skladu z dobro klinično prakso v podporo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Treba je poudariti, da je namen enolične majhne ( $n = 40$ ) farmakodinamične študije, ki jo izvede sponzor, nadomestiti celoten klinični razvoj.

Glavni cilj validacije metode je dokazati zanesljivost določene metode za določanje koncentracije analita v specifični bioanalitični matrici, kar je treba ustrezno izvajati pred analizo vzorcev študije/snovi. Pomembni vidiki, kot so težave z endogenimi ravnmi testosterona v osnovni plazmi žensk, so bili obravnavani le v poročilu o retrospektivni validaciji z dodatnim preskušanjem na predhodno zdravljeni ali predhodno izbrani matrici.

V splošnem sta vrednost in zanesljivost retrospektivne validacije metode več kot pet let po zaključku GOS/001 in več kot dve leti po zaključku GOS/002 zelo sporni.

Izvedba klinične in bioanalitične študije v skladu z dobro klinično prakso je potrebna v podporo vlogi na takšni pravni podlagi.

Na podlagi vseh predloženih podatkov je CHMP menil, da terapevtska enakovrednost zdravilu Zoladex ni bila dokazana ter da je razmerje med tveganji in koristmi za to generično zdravilo negativno, vse dokler imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ne dokaže terapevtske enakovrednosti referenčnemu zdravilu.

### **Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval napotitveni postopek, sprožen v skladu s členom 36 Direktive 2001/83/ES, za zdravilo Novimp 3,6 mg Implantat in povezana imena, kot določa Priloga I.
- Odbor se je strinjal, da bioanalitične študije, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, niso bile izvedene v skladu z dobro klinično prakso, kot določa Priloga I Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, ugotovitve pa so takšne narave, da se glede ohranitve dovoljenja za promet z zdravili ni mogoče zanesti na izvedbo študij in na njihove rezultate.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega CHMP meni, da informacije, predložene v podporo vlogi, niso v skladu s členom 10 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Odbor tudi meni, da na podlagi podatkov, predloženih v podporo tej vlogi, ni mogoče vzpostaviti pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi za to zdravilo in da v teh okoliščinah trženje zdravila pomeni tveganje za javno zdravje.

Odbor zato ob upoštevanju pogojev iz Dodatka III k Mnenju priporoča začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom.