

Приложение II

**Научни заключения и основания за спиране на
разрешението/разрешенията за употребата, представени от ЕМА**

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Novosis Goserelin 3,6 mg Implantat и свързани с него имена (вж. Приложение I)

1. Увод

Освен за другите си показания гозерелин (*goserelin*) е разрешен за употреба и при пациенти с авансирал простатен карцином, при които е показано ендокринно лечение. Той представлява LHRH агонист (аналог на естествения лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон) и потиска серумния тестостерон до кастрационно ниво с цел да инхибира нарастването на хормонално зависим простатен карцином.

По време на оценяването на заявлението за разрешение за употреба на някои гозерелин-съдържащи лекарствени продукти са установени несъответствия (напр. неясно съотнасяне на пациенти към кръвни проби). Тези несъответствия водят до проверка за добра клинична практика (ДКП) на външната лаборатория от страна на германския регулаторен орган (BfArM). Външната лаборатория провежда анализа на плазмените проби за клиничните проучвания GOS/001/C и GOS/002/C. Резултатите от тези проучвания са представени в няколко заявления за разрешение за употреба на гозерелин-съдържащи генерични лекарствени продукти, за да се демонстрира терапевтична еквивалентност с референтния продукт Zoladex в хода на заявленията за разрешаване за употреба по член 10, параграф 3, т.е. хибридно заявление. Проверката си поставя за цел да провери дали клиничните проучвания GOS/001/C и GOS/002/C са проведени в съответствие с ДКП и приложимите нормативни разпоредби и дали валидността и качеството на представените данни са достатъчни.

По време на проверката за ДКП са установени 19 констатации, от които 9 са класифицирани като критични, 7 като основни и 3 като незначителни. Разкрити са критични нарушения на фундаменталните стандарти за ДКП на ICH (Международна конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба) и на международно приетите лабораторни стандарти по време на биоаналитичните анализи на кръвните проби, както от GOS/001 (1-месечна депо-форма), така и от GOS/002 (1-месечна и 3-месечна депо-форми). Те включват недостатъчно валидиране на биоаналитичните методи, заличаване на изходни данни чрез повторно инжектиране на проби, непоследователно повторно ръчно интегриране на хроматограмите, липса на решаващи критерии за приемане на анализите и недостатъчно управление на качеството от страна на възложителя. Предвид броя и сериозността на недостатъците, на базата на актуалните концентрации не е възможно да се оцени степента на отклоненията в измерените серумни концентрации както на гозерелин, така и на тестостерон. Поради наблюдаваните критични и основни констатации в проучванията GOS/001/C и GOS/002/C не е възможно да се потвърди провеждането им в съответствие с ДКП. Получените и съобщени данни във връзка с тези две проучвания наложително са класифицирани като ненадеждни.

2. Обсъждане

Становище на ПРУ

ПРУ приема становището на регулаторните органи, че има нарушения на ДКП в базата за биоаналитично тестване на външната лаборатория, и предприема мащабни мерки да коригира тези факти за бъдещи клинични изпитвания.

ПРУ смята, че значението на тези аналитични констатации, по отношение на заключенията от клиничните проучвания, е ограничено, защото клиничната ефикасност и в двете проучвания се основава на сравнение на постигнати по време на лечение нива на тестостерон за продукта на ПРУ и за контролното лекарство. Двата важни критерия са:

- сравнима площ под кривата (AUC) за тестостерон след достатъчен брой дни на лечение за продукта на ПРУ и за сравнителния продукт
- нива на тестостерон под кастрационно ниво и за двата продукта.

Тъй като измерените нива на тестостерон са под или близки до границата на количествено определяне (0,1 ng/ml) и явно под кастрационното ниво от 0,5 ng/ml, клиничната ефикасност е гарантирана дори ако аналитичният метод не е достатъчно точен.

Повторно валидиране на метода с тестостерон потвърждава надеждността на по-рано получените резултати.

Недостатъците на анализа биха повлияли на сравнителния продукт и на продукта на ПРУ по един и същ начин:

тъй като клиничната ефикасност се основава на сравнение между два продукта, би могло да се очаква аналитичните грешки да засегнат и двата продукта по един и същ начин. Следователно клиничните заключения трябва да останат същите.

Независимо от факта, че безопасността на пациентите и ефикасността на продукта са гарантирани при всички случаи, ПРУ решава да изследва повторно в клинично проучване актуалната едномесечна форма на гозерелин-съдържащия продукт. Освен това ПРУ адаптира и дизайна на проучването. Новият дизайн на проучването е представен на германския компетентен орган (BfArM) за съвет и понастоящем е в процес на разглеждане.

Предвид всички тези факти ПРУ иска от CHMP да потвърди приемливостта на съществуващата клинична опаковка за гозерелин и да поддържа разрешението за употреба на съответните продукти.

Становище на CHMP

Всяка аргументация, основаваща се на получените във външната лаборатория данни, е неуместна, предвид броя и сериозността на недостатъците. Степента на отклонение на резултатите от действителните стойности на серумната концентрация не може да бъде оценена. Следователно, нито моделът на сравнителното проучване, нито цитираните резултати от проучването могат да компенсират нарушението на законовите изисквания за предоставяне на съвместими с ДКП проучвания в подкрепа на заявлението за разрешаване за употреба. Необходимо е да се изтъкне, че единственото малко (n=40) фармакодинамично проучване, проведено от възложителя, е замислено като заместител на пълна клинична разработка.

Основната цел на валидирането на метод е да се демонстрира надеждността на конкретен метод за определяне на концентрацията на аналит в конкретна биоаналитична матрица, поради което валидирането трябва да се извършва по подходящ начин преди анализа на проби от проучване/участници. Важни аспекти, например трудното определяне на ендогенни нива на тестостерон в изходна плазма от жени, са разгледани само в ретроспективния доклад за валидиране, с допълнително тестване върху предварително третирана или предварително избрана матрица.

Като цяло, стойността и надеждността на ретроспективния метод за валидиране повече от пет години след края на GOS/001 и повече от две години след края на GOS/002 са във висока степен спорни.

Необходимо е да се проведе валидно по отношение на ДКП клинично и биоаналитично проучване, в подкрепа на заявлението при такава законова база.

Въз основа на съвкупността от представените данни CHMP смята, че терапевтичната еквивалентност със Zoladex не е доказана и поради това съотношението полза/риск за този генеричен продукт се смята за отрицателно до момента, в който ПРУ е в състояние да докаже терапевтична еквивалентност с референтния продукт.

Основания за спиране на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа сезирането по член 36 от Директива 2001/83/ЕО за Novosis Goserelin и свързани с него имена по списъка в Приложение I.
- Комитетът смята, че биоаналитичните проучвания, представени от притежателите на разрешения за употреба, не са проведени в съответствие с изискванията за ДКП съгласно

Приложение I на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, и че естеството на констатациите не позволява да се приемат за надеждни провеждането на проучванията и резултатите от тях с цел да се поддържа разрешението за употреба.

Предвид горепосоченото СНМР приема становище, че данните, представени в подкрепа на заявлението, не отговарят на член 10 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Освен това Комитетът смята, че не е възможно въз основа на данните, представени в подкрепа на това заявление, да се установи положително съотношение полза/риск за този продукт и че при тези обстоятелства пускането на продукта на пазара представлява риск за общественото здраве.

Поради това Комитетът препоръчва спиране на разрешенията за употреба при спазване на условията, описани в Приложение III на становището.