

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci,
předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA)**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Novosis Goserelin 3,6 mg implantát a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

Goserelin je mimo jiné schválen pro použití u pacientů s pokročilým nádorem prostaty, u kterých je indikována endokrinní léčba. Přípravek je agonista LHRH (analog přirozeného hormonu spouštějícího sekreci luteinizačního hormonu) a snižuje koncentraci sérového testosteronu pod kastrální hodnotu, a tím potlačuje růst hormonálně dependentního karcinomu prostaty.

V průběhu hodnocení žádostí o registraci některých léčivých přípravků obsahujících goserelin byly zjištěny nesrovnalosti (např. nejednoznačné přiřazení pacientů k vzorkům krve). Tyto nesrovnalosti vedly k zahájení inspekce správné klinické praxe (GCP) ve smluvní laboratoři, kterou vedl německý institut BfArM. Smluvní laboratoř provedla analýzu vzorků plazmy pro klinické studie GOS/001/C a GOS/002/C. Během podávání žádostí o udělení rozhodnutí o registraci podle čl. 10 odst. 3 byly výsledky těchto studií předloženy v mnoha tzv. hybridních žádostech, tj. žádostech o registraci pro generické léčivé přípravky obsahující goserelin s ohledem na průkaz terapeutické rovnocennosti s referenčním léčivým přípravkem Zoladex. Cílem inspekce bylo ověřit, zda klinické studie GOS/001/C a GOS/002/C byly provedeny v souladu se správnou klinickou praxí a příslušnými předpisy a zda validita a kvalita předložených dat byla odpovídající.

Výsledkem inspekce správné klinické praxe bylo 19 zjištění, 9 z nich bylo klasifikováno jako zásadních, 7 významných a 3 jako méně významných. V průběhu bioanalytických analýz krevních vzorků v rámci studie GOS/001 (měsíční depotní forma přípravku) a GOS/002 (měsíční a tříměsíční depotní forma přípravku) bylo zjištěno zásadní porušení základních standardů ICH správné klinické praxe a mezinárodně uznávaných laboratorních standardů. Jednalo se o nedostatečnou validaci bioanalytických metod, vymazání nepracovaných údajů opětovným podáním vzorků, rozporuplné manuální zařazení chromatogramů, neexistenci hlavních kritérií pro zařazení do analýz a nedostatečné řízení kvality ze strany sponzora. S ohledem na počet a závažnost nedostatků nelze rozsah odchylek měřených sérových koncentrací jak testosteronu, tak goserelinu od skutečných koncentrací odhadnout. Vzhledem k zásadním a významným zjištěním, pokud jde o studie GOS/001/C a GOS/002/C, nelze jejich provedení v souladu se správnou klinickou praxí potvrdit. Data vytvořená a předložená v souvislosti s těmito dvěma studii musela být hodnocena jako nevěrohodná.

2. Diskuse

Stanovisko držitele rozhodnutí o registraci

Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s úřady ohledně porušení správné klinické praxe, k němuž došlo v zařízení smluvní laboratoře provádějící bioanalytické testování, a přijal rozsáhlá opatření, aby v budoucích klinických studiích tato pochybení byla napravena.

Držitel rozhodnutí o registraci je přesvědčen o tom, že vliv zmíněných analytických zjištění na závěry ohledně klinických studií není velký vzhledem k tomu, že klinická účinnost v obou studiích je založena na srovnání hladin testosteronu, naměřených v průběhu léčby přípravkem držitele rozhodnutí o registraci a léčby srovnávacím léčivým přípravkem. Ve studiích byla použita dvě významná kritéria:

- srovnatelnost AUC testosteronu po dostatečném počtu dnů léčby přípravkem držitele rozhodnutí o registraci a srovnávacím přípravkem,
- hladina testosteronu pod kastrální hodnotou pro oba přípravky.

Vzhledem k tomu, že naměřené hladiny testosteronu byly buď pod limitem měřitelnosti (0,1 ng/ml) nebo se mu blížily a že byly výrazně pod kastrální hodnotou (0,5 ng/ml), je klinická účinnost zajištěna i přes nedostatečnou přesnost analytické metody.

Nové ověření metody stanovení hladiny testosteronu potvrdilo důvěru ve spolehlivost výsledků zjištěných dříve.

Analytické nedostatky by měly stejnou měrou ovlivnit výsledky pro srovnávací přípravek a pro přípravek držitele rozhodnutí o registraci:
Protože klinická účinnost byla založena na srovnání těchto dvou přípravků, lze očekávat, že analytické chyby budou mít stejný vliv na oba tyto přípravky. Proto by také měly být zachovány stejné klinické závěry.

Navzdory skutečnosti, že bezpečnost pacienta a účinnost přípravku byly vždy zajištěny, rozhodl se držitel rozhodnutí o registraci znovu klinicky přezkoumat současný měsíční depotní přípravek goserelin. Žadatel o registraci navíc přijal plán studie. Nový plán studie byl předložen příslušnému německému institutu BfArM pro schválení a v současné době je posuzován.

Vzhledem k těmto skutečnostem požádal držitel rozhodnutí o registraci výbor CHMP o potvrzení přijatelnosti stávajícího klinického balíčku pro goserelin a o zachování registrace dotčených přípravků.

Stanovisko výboru CHMP

Jakákoliv argumentace, opírající se o data vytvořená smluvní laboratoří, je nepřijatelná vzhledem k počtu a závažnosti nedostatků. Velikost odchylek výsledků od skutečných sérových koncentrací nelze odhadnout. Proto ani plán srovnávací studie, ani citované výsledky studie nemohou vykompenzovat porušení právních předpisů, aby bylo možné studii přijmout jako provedené v souladu se správnou klinickou praxí na podporu žádosti o udělení rozhodnutí o registraci. Je nutné zdůraznit, že jediná nepočtená (n=40) studie farmakodynamiky provedená sponzorem má nahradit úplný klinický vývoj.

Hlavním cílem validace metody je prokázat spolehlivost určité metody pro stanovení koncentrace analytu v určitém bioanalytickém vzorku, a proto by validace měla být náležitě provedena před analýzou studijních vzorků/vzorků od subjektů. Významné aspekty, jako obtížnost stanovení hladin endogenního testosteronu v čisté plazmě u žen, byly zohledněny pouze v retrospektivní validační zprávě s dalším testováním, které bylo provedeno buď na vzorku před léčbou, nebo na předem vybraném vzorku.

Celkově je hodnota a spolehlivost metody retrospektivní validace provedené více než pět let po ukončení studie GOS/001 a déle než dva roky po ukončení studie GOS/002 velmi sporná.

Na podporu žádosti na takovém právním základě je nutno provést klinickou a bioanalytickou studii v souladu se správnou klinickou praxí.

Na základě celkových předložených dat výbor CHMP usoudil, že terapeutická rovnocennost s přípravkem Zoladex nebyla prokázána, a proto poměr přínosů a rizik pro tento generický přípravek bude považován za nepříznivý až do té doby, dokud držitel rozhodnutí nebude moci prokázat terapeutickou rovnocennost s referenčním léčivým přípravkem.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP zvážil předložení žádosti k posouzení podle článku 36 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Novosis Goserelin a přípravky souvisejících názvů uvedené v příloze I,
- výbor se shodl na tom, že bioanalytické studie předložené držiteli rozhodnutí o registraci nebyly provedeny v souladu se správnou klinickou praxí podle přílohy I směrnice 2001/83/ES v platném znění a že charakter zjištění je takový, že na základě provedených studií a jejich výsledků nelze rozhodnutí o registraci zachovat,

po zvážení výše uvedených skutečností dospěl výbor CHMP k názoru, že údaje poskytnuté na podporu žádosti nejsou v souladu s článkem 10 směrnice 2001/83/ES v platném znění. Výbor dále zastává názor, že na podkladě údajů poskytnutých na podporu této žádosti není možné příznivě vyhodnotit poměr přínosů a rizik tohoto přípravku. Za těchto okolností představuje uvedení přípravku na trh riziko pro veřejné zdraví.

Proto výbor CHMP doporučil pozastavit registraci s ohledem na podmínky uvedené v příloze III stanoviska.