

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for suspendering af
markedsføringstilladelse(rne) fremlagt af EMA**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Novosis Goserelin 3,6 mg implantat og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Goserelin er blandt andet godkendt til patienter med fremskreden prostatacancer, hvor en endokrin behandling er indiceret. Det er en LHRH-agonist (analog af det naturlige luteiniserende hormonfrigivende hormon) og supprimerer serumtestosteron til kastrationsniveau for at hæmme væksten af hormonafhængigt prostatakarcinom.

Under vurderingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse for visse goserelinholdige lægemidler fandt man nogle uregelmæssigheder (f.eks. uklarhed om tildeling af patienter til blodprøver). Disse uregelmæssigheder førte til en GCP-inspektion af kontraktlaboratoriet fra den tyske myndigheds side (BfArM). Kontraktlaboratoriet udførte analysen af plasmaprøverne til de kliniske undersøgelser GOS/001/C og GOS/002/C. Resultaterne af disse undersøgelser blev indsendt i en række ansøgninger om markedsføringstilladelse for generiske goserelinholdige lægemidler for at påvise den terapeutiske ækvivalens med referencelægemidlet Zoladex i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 10, stk. 3, dvs. en hybridansøgning. Formålet med inspektionen var at verificere, om de kliniske undersøgelser GOS/001/C og GOS/002/C var gennemført i overensstemmelse med GCP og gældende regler, og om gyldigheden og kvaliteten af de indsendte data er tilstrækkelig.

Under GCP-inspektionen blev der identificeret 19 fund, hvoraf 9 blev klassificeret som kritiske, 7 som større og 3 som mindre. Der blev fundet kritiske overtrædelser af grundlæggende ICH GCP-standarder og internationalt anerkendte laboratoriestandarder under de bioanalytiske analyser af blodprøverne fra både GOS/001 (1-månedes depotformulering) og GOS/002 (1- og 3-måneders depotformulering). Der var tale om utilstrækkelig godkendelse af de bioanalytiske metoder, sletning af rådata ved reinjektion af prøver, inkonsekvent manuel reintegration af kromatogrammer, manglende fundamentale acceptkriterier for analyser og utilstrækkelig kvalitetsstyring fra sponsors side. I lyset af antallet og alvoren af manglerne kan omfanget af afvigelserne af de målte serumkoncentrationer af både goserelin og testosteron fra de faktiske koncentrationer ikke estimeres. På grund af de observerede kritiske og større fund i undersøgelserne GOS/001/C og GOS/002/C kan adfærd i overensstemmelse med GCP ikke bekræftes. Data, som er genereret og rapporteret i forbindelse med disse to undersøgelser, måtte klassificeres som ikke troværdige.

2. Drøftelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsens holdning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var enig med myndighederne i, at der er sket GCP-overtrædelser på kontraktlaboratoriets bioanalytiske testanlæg, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har iværksat omfattende foranstaltninger for at korrigere dette inden fremtidige kliniske undersøgelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen mener, at konsekvenserne af disse analysefund i forhold til konklusionerne er begrænsede, da den kliniske virkning i begge undersøgelser er baseret på testosteronniveauer, som opnås under behandling for indehaveren af markedsføringstilladelsens lægemiddel og sammenligningslægemidlet. De to vigtige kriterier var:

- sammenlignelig AUC for testosteron efter tilstrækkelige behandlingsdage for indehaveren af markedsføringstilladelsens lægemiddel og sammenligningslægemidlet
- testosteronniveauer under kastrationsniveau for begge lægemidler.

Da de målte testosteronniveauer enten lå under eller tæt på kvantificeringsgrænsen (0,1 ng/ml) og klart under kastrationsniveauet på 0,5 ng/ml, er den kliniske virkning sikker, også selvom analysemetoden ikke er tilstrækkeligt præcis.

Fornyet godkendelse af testosteronmetoden bekræftede tilliden til de tidligere opnåede resultater.

Analytiske utilstrækkeligheder ville påvirke sammenligningslægemidlet og indehaveren af markedsføringstilladelsens lægemiddel på samme måde:
Da den kliniske virkning var baseret på en sammenligning mellem to lægemidler, ville analysefejle forventes at påvirke begge lægemidler på samme måde. Derfor skulle de kliniske konklusioner være de samme.

Til trods for at patientsikkerheden og lægemiddelvirksomheden hele tiden var sikker, besluttede indehaveren af markedsføringstilladelsen at foretage en klinisk undersøgelse af den aktuelle 1-måned-formulering af goserelin. Desuden har indehaveren af markedsføringstilladelsen tilpasset undersøgelsesdesignet. Det nye undersøgelsesdesign er indsendt til den kompetente tyske myndighed (BfArM) med henblik på vejledning og gennemgås i øjeblikket.

I lyset af alle disse kendsgerninger anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen CHMP om at bekræfte, at den eksisterende kliniske pakke for goserelin er acceptabel, og opretholde markedsføringstilladelsen for de berørte lægemidler.

CHMP's holdning

Enhver argumentation, som er baseret på de data, der er genereret på kontraktlaboratoriet, er uhensigtsmæssig i lyset af antallet og alvoren af manglerne. Omfanget af resultaternes afvigelse fra den faktiske serumkoncentration kan ikke estimeres. Derfor kan hverken det komparative undersøgelsesdesign eller de anførte resultater kompensere for overtrædelsen af de juridiske krav til at levere undersøgelser, som overholder GCP, til støtte for en ansøgning om markedsføringstilladelse. Det skal understreges, at det er hensigten, at den unikke lille (n=40) farmakodynamiske undersøgelse, som er udført af sponsor, skal erstatte en fuld klinisk udvikling.

Hovedformålet med en metodegodkendelse er at vise pålideligheden ved en bestemt metode med henblik på at bestemme en analytkoncentration i en specifik bioanalytisk matrix, og den skal udføres korrekt, før prøver fra en undersøgelse/deltager analyseres. Vigtige aspekter som vanskeligheden ved endogene testosteronniveauer i blankplasma fra kvinder blev kun overvejet i den retrospektive godkendelsesrapport med yderligere test af enten forbehandlet eller forvalgt matrix. Samlet set er værdien og pålideligheden af en retrospektiv metodegodkendelse mere end fem år efter afslutningen af GOS/001 og mere end to år efter afslutningen af GOS/002 stærkt tvivlsom.

Der kræves en klinisk og bioanalytisk undersøgelse udført i overensstemmelse med GCP til støtte for en ansøgning på et sådant juridisk grundlag.

På baggrund af de samlede indsendte data var CHMP af den opfattelse, at den terapeutiske ækvivalens med Zoladex ikke er påvist, og at benefit/risk-forholdet for dette generiske lægemiddel er negativt, indtil indehaveren af markedsføringstilladelsen kan påvise terapeutisk ækvivalens med referencelægemidlet.

Begrundelser for suspendering af markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 36 i direktiv 2001/83/EF for Novosis Goserelin 3,6 mg implantat og relaterede navne som anført i bilag 1.
- Udvalget var enig i, at de bioanalytiske undersøgelser, som blev indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelsen, ikke var gennemført i henhold til GCP som foreskrevet i bilag I til direktiv 2001/83/EF med senere ændringer, og fundene er af en sådan karakter, at undersøgelsesresultatets tilrettelæggelse og deres resultater ikke udgør et pålideligt grundlag for at opretholde markedsføringstilladelsen.

På baggrund af ovennævnte er CHMP af den opfattelse, at de oplysninger, der blev fremsendt til støtte for ansøgningen, ikke er i overensstemmelse med artikel 10 i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer. CHMP mener desuden ikke, at det på grundlag af de data, som var fremsendt til støtte for denne ansøgning, var muligt at fastslå et positivt benefit/risk-forhold for dette lægemiddel, og at markedsføringen af lægemidlet under disse omstændigheder udgør en risiko for folkesundheden.

Udvalget anbefaler derfor en suspending af markedsføringstilladelseerne, indtil betingelserne i bilag III til udtalelsen er opfyldt.