

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización presentados por la EMA**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica de Novosis Goserelin 3,6 mg Implantat y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

#### 1. Introducción

La goserelina es uno de los medicamentos autorizados para los pacientes con cáncer de próstata avanzado en los que está indicado un tratamiento endocrino. Se trata de un agonista de la hormona LHRH (un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante natural) que reduce las concentraciones séricas de testosterona hasta el nivel de castración para inhibir el crecimiento del carcinoma de próstata hormonodependiente.

Durante la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización presentadas para ciertos medicamentos que contienen goserelina, se observaron algunas incoherencias (como una asignación poco clara de los pacientes a las muestras de sangre) que justificaron una inspección de Buena Práctica Clínica (BPC) en el laboratorio contratado por la autoridad alemana (BfArM). Este laboratorio fue el encargado de analizar las muestras de plasma para los estudios clínicos GOS/001/C y GOS/002/C. Los resultados de ambos estudios se utilizaron como base para demostrar la equivalencia terapéutica de una serie de medicamentos genéricos que contienen goserelina con el producto de referencia Zoladex en el transcurso de una autorización de comercialización presentada de conformidad con el apartado 3 del artículo 10, es decir, una solicitud híbrida. La inspección tuvo como finalidad verificar si los estudios clínicos GOS/001/C y GOS/002/C se habían realizado de conformidad con la BPC y la normativa aplicable, y si la validez y la calidad de los datos presentados eran adecuadas.

Durante la inspección de BPC se encontraron 19 deficiencias, 9 de las cuales se consideraron críticas, 7 graves y 3 leves. Se descubrieron infracciones críticas de normas fundamentales de la BPC del ICH y de normas de laboratorio aceptadas internacionalmente durante los análisis bioanalíticos de las muestras de sangre, tanto en el estudio GOS/001 (formulación de liberación prolongada durante 1 mes) como en el estudio GOS/002 (formulación de liberación prolongada durante 1 y 3 meses). Algunas de esas infracciones consistieron en una validación insuficiente de los métodos bioanalíticos, la destrucción de datos brutos por la reinyección de muestras, la reintegración manual incongruente de cromatogramas, la ausencia de criterios de aceptación cruciales para los análisis y una gestión insuficiente de la calidad por parte del promotor. Debido al número y la gravedad de las deficiencias encontradas, no se pudo estimar la magnitud de las desviaciones de las concentraciones séricas medidas de goserelina y de testosterona con respecto a las concentraciones reales. Debido también a las deficiencias críticas y graves observadas en los estudios GOS/001/C y GOS/002/C, no se pudo confirmar el cumplimiento de la BPC. En consecuencia, los datos obtenidos y presentados con relación a estos dos estudios se consideran de escasa credibilidad.

#### 2. Discusión

##### Posición del TAC

El TAC se mostró de acuerdo con las autoridades en que se había incumplido la BPC en las instalaciones de ensayos bioanalíticos del laboratorio contratado y ha adoptado medidas de envergadura para que se corrijan esas deficiencias de cara al futuro.

El TAC cree, no obstante, que las deficiencias analíticas observadas no afectan significativamente a las conclusiones de los estudios clínicos, puesto que en ambos casos la eficacia clínica se evaluó comparando las concentraciones de testosterona alcanzadas durante el tratamiento con el producto del TAC y el medicamento de comparación. Los dos criterios importantes fueron:

- un AUC comparable de la testosterona después de un número suficiente de días de tratamiento con el producto del TAC y el medicamento de comparación;
- unas concentraciones de testosterona por debajo del nivel de castración con ambos productos.

Puesto que los valores medidos de testosterona estuvieron por debajo o cerca del límite de cuantificación (0,1 ng/ml) y claramente por debajo del nivel de castración de 0,5 ng/ml, la eficacia clínica está asegurada incluso aunque el método analítico no tenga la precisión suficiente.

La revalidación del método de la testosterona confirmó la confianza en la fiabilidad de los resultados obtenidos anteriormente.

Las deficiencias analíticas habrían afectado por igual al fármaco de comparación y al producto del TAC. Puesto que la eficacia clínica se basó en una comparación entre dos productos, cabría esperar que los errores analíticos afectaran por igual a ambos. En consecuencia, las conclusiones clínicas deberían ser las mismas.

A pesar de que la seguridad del paciente y la eficacia del producto estuvieron siempre aseguradas, el TAC decidió volver a investigar clínicamente la formulación actual de liberación prolongada durante 1 mes de goserelina. Además de eso, adaptó el diseño del estudio. El nuevo diseño ha sido remitido a la Autoridad Competente alemana (BfArM) para que emita una opinión y en la actualidad está siendo objeto de una revisión.

A la vista de todo lo expuesto, el TAC solicitó al CHMP que confirmara la aceptabilidad de los datos clínicos actualmente disponibles sobre la goserelina y el mantenimiento de la autorización de comercialización para los productos afectados.

#### Posición del CHMP

El número y la gravedad de las deficiencias observadas invalidan cualquier argumento que se base en los datos presentados por el laboratorio contratado. No se puede estimar la magnitud de la desviación de los resultados con respecto a la concentración sérica real. Por consiguiente, ni el diseño comparativo del estudio ni los resultados del mismo pueden compensar el incumplimiento de los requisitos legales que exigen la presentación de estudios realizados conforme a la BPC en apoyo de una solicitud de autorización de comercialización. Es de destacar la pretensión de que el único estudio farmacocinético de pequeño tamaño (n=40) que ha realizado el promotor sirva en lugar de un desarrollo clínico completo.

El objetivo principal de la validación de un método es demostrar su fiabilidad para la determinación de la concentración de un analito en una matriz bioanalítica específica y esa validación debe hacerse a su debido momento, antes de analizar las muestras del estudio o del sujeto. Algunos aspectos importantes, como la dificultad de determinar las concentraciones de testosterona endógena en plasma blanco de mujer, se consideraron únicamente en el informe de validación retrospectivo, con ensayos adicionales en una matriz pretratada o preseleccionada. Globalmente, la utilidad y fiabilidad de la validación retrospectiva de un método realizada más de cinco años después de finalizar el estudio GOS/001 y más de dos años después de finalizar el estudio GOS/002 es muy cuestionable.

La realización de un estudio clínico y bioanalítico conforme con la BPC es un requisito exigido para apoyar una solicitud en ese marco jurídico.

Tras examinar la totalidad de los datos presentados, el CHMP concluyó que no se había demostrado la equivalencia terapéutica con Zoladex y, en consecuencia, que la relación riesgo/beneficio de este producto genérico se considera desfavorable hasta que el TAC pueda demostrar su equivalencia terapéutica con el producto de referencia.

#### **Motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización**

Considerando

- que el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 36 de la Directiva 2001/83/CE para Novosis Goserelin y denominaciones asociadas que figuran en el Anexo I;
- que el Comité está de acuerdo en que los estudios bioanalíticos presentados por el TAC no se han realizado de conformidad con la BPC, como se exige en el Anexo I de la Directiva 2001/83/CE modificada, y que la naturaleza de las deficiencias observadas es tal que la realización de los estudios y sus resultados no constituyen una base fiable para recomendar el mantenimiento de la autorización de comercialización;

El CHMP ha llegado a la conclusión de que los datos presentados en apoyo de la solicitud no cumplen lo establecido en el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones. El Comité opina, además, que los datos presentados en apoyo de esta solicitud no permiten establecer una relación riesgo/beneficio favorable para este producto y que, en tales circunstancias, la comercialización del producto constituye un riesgo para la salud pública.

Por consiguiente, el Comité recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización, con arreglo a las condiciones que se establecen en el Anexo III del dictamen.