

II priedas

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir rekomendacijos
sustabdyti rinkodaros teisės (-ių) galiojimą pagrindas**

Mokslinės išvados

Novosis Goserelin 3,6 mg Implantat ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

1. Įvadas

Viena iš indikacijų, pagal kurias buvo suteikta goserelino rinkodaros teisė, yra progresavusiu prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymas, kai rekomenduojamas gydymas hormonais. Goserelinas yra LHAH agonistas (natūralaus liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono analogas); juo iki kastracijos lygio mažinamas kraujo serume esančio testosterono kiekis, siekiant sustabdyti nuo hormonų priklausomos prostatos karcinomos augimą.

Vertinant paraišką gauti kai kurių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra goserelino, rinkodaros teisę, nustatyta tam tikrų neaiškumų (pvz., neaišku, kokia tvarka iš pacientų imti kraujo mėginiai). Dėl šių neaiškumų Vokietijos valdžios institucija (vok. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, BfArM) atliko pagal sutartį tyrimus atliekančios laboratorijos patikrinimą dėl atitikties geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimams. Pagal sutartį tyrimus atliekanti laboratorija atliko dviejų klinikinių tyrimų – GOS/001/C ir GOS/002/C – kraujo plazmos mėginių analizę. Šių tyrimų rezultatai buvo pateikti kartu su keliomis paraiškomis gauti generinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra goserelino, rinkodaros teisę – šių preparatų ir referencinio preparato Zoladex terapiniam lygiavertiškumui įrodyti, teikiant paraišką gauti rinkodaros teisę pagal 10 straipsnio 3 dalį, t. y. paraišką dėl hibrido. Šio patikrinimo tikslas buvo patikrinti, ar klinikiniai tyrimai GOS/001/C ir GOS/002/C atlikti laikantis GKP ir taikytinų taisyklių ir, ar pateikti duomenys yra pakankamai pagrįsti ir tinkamos kokybės.

Atliekant GKP patikrinimą, nustatyta 19 pažeidimų, iš kurių 9 – esminiai, 7 – labai reikšmingi ir 3 – ne tokie reikšmingi. Nustatyta esminių pagrindinių THK GKP standartų ir tarptautiniu mastu patvirtintų laboratorijų standartų pažeidimų atliekant abiejų tyrimų – GOS/001 (depo (angl. *depot*) preparatas 1 mėn. trukmės gydymui) ir GOS/002 (depo preparatas 1 ir 3 mėn. trukmės gydymui) – metu paimtų kraujo mėginių bioanalitines analizes. Nustatyti šie pažeidimai: netinkamas bioanalitinių metodų tinkamumo pripažinimas, pakartotinė mėginių injekcija sunaikinti neapdoroti duomenys, nenuosekliai taikyta mechaninė chromatogramų reintegracija, esminių analizės priimtumo kriterijų trūkumas ir užsakovo netinkamai vykdyta kokybės kontrolė. Atsižvelgiant į nustatytą trūkumą kiekį ir reikšmingumą, neišmanoma nustatyti apskaičiuotos abiejų – goserelino ir testosterono – koncentracijos kraujo serume nuokrypių nuo faktinės koncentracijos. Dėl nustatytų esminių ir labai reikšmingų pažeidimų atliekant tyrimus GOS/001/C ir GOS/002/C, nepavyko įrodyti, kad jie buvo atlikti laikantis GKP. Šių dviejų tyrimų metu surinktus ir pateiktus duomenis teko pripažinti nepatikimais.

2. Aptarimas

Rinkodaros teisės turėtojo nuomonė

Rinkodaros teisės turėtojas sutiko su valdžios institucijomis, kad pagal sutartį tyrimus atliekančioje laboratorijoje atliekant bioanalitinius tyrimus buvo padaryta GKP pažeidimų, ir ėmėsi įvairių priemonių, kad to būtų išvengta atliekant būsimus klinikinius tyrimus.

Rinkodaros teisės turėtojo nuomone, šių analizių rezultatai neturi didelės įtakos klinikinių tyrimų išvadoms, nes abiejuose tyrimuose klinikinis veiksmingumas buvo grindžiamas rinkodaros teisės turėtojo preparatu ir palyginamuoju vaistu pasiektą testosterono koncentracijų palyginimu. Svarbūs buvo šie du kriterijai:

- panašus testosterono AUC praėjus pakankamam gydymo rinkodaros teisės turėtojo preparatu ir palyginamuoju vaistu dienų skaičiui;
- abiem preparatais pasiekta mažesnė nei kastracijos lygio testosterono koncentracija.

Kadangi nustatyta testosterono koncentracija nesiekė kvantifikacijos lygio arba buvo arti kvantifikacijos ribos (0,1 ng/ml) ir akivaizdžiai mažesnė už 0,5 ng/ml kastracijos lygį, klinikinis veiksmingumas yra garantuotas net jei analizės metodas nepakankamai tikslus.

Pakartotinis testosterono koncentracijos nustatymo metodo tinkamumo pripažinimas sustiprino pasitikėjimą anksčiau gautų rezultatų patikimumu.

Analizės trūkumų įtaka ir palyginamajam vaistui, ir rinkodaros teisės turėtojo preparatui turėtų būti tokia pati:

kadangi klinikinis veiksmingumas buvo grindžiamas dviejų preparatų palyginimu, analizės paklaidos vienodai taikytinos abiem preparatams. Todėl klinikinių tyrimų išvados turėtų likti tokios pat.

Nors paciento saugumas ir preparato veiksmingumas visuomet buvo garantuoti, rinkodaros teisės turėtojas nusprendė atlikti pakartotinį esamo 1 mėn. skirto goserelino preparato klinikinį tyrimą. Be to, jis pakoregavo tyrimo modelį. Naujasis tyrimo modelis pateiktas Vokietijos kompetentingai institucijai (BfArM) konsultacijoms, šiuo metu jis peržiūrimas.

Atsižvelgdamas į visus faktus, rinkodaros teisės turėtojas paprašė CHMP patvirtinti atliktų goserelino klinikinių tyrimų priimtinumą ir išsaugoti susijusių preparatų rinkodaros teisę.

CHMP nuomonė

Atsižvelgiant į nustatytą trūkumų kiekį ir reikšmingumą, bet kokie argumentai, grindžiami pagal sutartį tyrimus atliekančioje laboratorijoje gautais duomenimis, yra netinkami. Rezultatų nuokrypio nuo faktinės koncentracijos kraujo serume dydžio neįmanoma nustatyti. Todėl nei palyginamojo tyrimo modeliu, nei minėtais tyrimo rezultatais negalima kompensuoti teisinių reikalavimų – reikalavimų kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę pateikti GKP reikalavimus atitinkančius tyrimus – nesilaikymo. Reikėtų pabrėžti, kad vieninteliu nedideliu (n=40) farmakodinaminiu tyrimu, kurį atliko užsakovas, tikimasi pakeisti visą klinikinių tyrimų etapą.

Pagrindinis metodo tinkamumo pripažinimo tikslas – įrodyti tam tikro analizės koncentracijos specifinėje bioanalitinėje matricoje nustatymo metodo patikimumą; metodo tinkamumo pripažinimas turi būti tinkamai atliktas prieš pradėdant tyrimo / tiriamųjų mėginių analizę. Svarbūs aspektai, kaip antai endogeninio testosterono kiekio tuščiojoje moters kraujo plazmoje (angl. *female blank plasma*) nustatymo sunkumai, buvo aptarti tik retrospektyvinio tinkamumo pripažinimo ataskaitoje su papildomais iš anksto apdorotos arba iš anksto pasirinktos matricos tyrimais.

Apskritai, retrospektyvinio metodo tinkamumo pripažinimo vertė ir patikimumas praėjus daugiau kaip penkeriems metams nuo tyrimo GOS/001 pabaigos ir daugiau kaip dvejiems metams nuo tyrimo GOS/002 pabaigos yra labai abejotini.

Vadovaujantis minėtu teisiniu pagrindu, kartu su paraiška būtina pateikti pagal GKP reikalavimus atliktą klinikinį ir bioanalitinį tyrimą.

Atsižvelgdamas į visus pateiktus duomenis, CHMP nusprendė, kad šio generinio preparato terapinis lygiavertiškumas Zoladex nebuvo įrodytas, todėl jo naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu, kol rinkodaros teisės turėtojas negalės įrodyti jo terapinio lygiavertiškumo referenciniam preparatui.

Rekomendacijos sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą pagrindas

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pradėtą pagal Direktyvos 2001/83/EB 36 straipsnį dėl I priede išvardytų Novosis Goserelin 3,6 mg Implantat ir susijusių pavadinimų;
- komitetas nutarė, kad rinkodaros teisės turėtojų pateikti bioanalitiniai tyrimai buvo atlikti nesilaikant GKP, kaip reikalaujama pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB I priedo nuostatas, ir atsižvelgiant į atliktų patikrinimų išvadas, tai, kaip tyrimai buvo atliekami ir jų rezultatai yra nepakankamai patikimi preparatų rinkodaros teisei išsaugoti.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta, CHMP laikosi nuomonės, kad kartu su paraiška pateikta informacija neatitinka iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio nuostatų. Be to, komitetas laikosi nuomonės, kad remiantis kartu su šia paraiška pateiktais duomenimis neįmanoma patvirtinti teigiamo šio preparato naudos ir rizikos santykio ir kad esant šioms aplinkybėms, prekiaujant preparatu kiltų pavojus visuomenės sveikatai.

Todėl komitetas rekomenduoja sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą, taikant nuomonės III priede nustatytas sąlygas.