

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni(ijiet) għat-tqegħid fis-suq ippreżentati mill-EMA**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Novosis Goserelin 3,6 mg Implantat u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I)

#### 1. Introduzzjoni

Goserelin huwa fost l-oħrajn, awtorizzat għall-pazjenti bil-kanċer tal-prostata avanzat fejn hija indikata kura endokrinali. Huwa antagonist LHRH (analogu tal-ormon naturali li jirrilaxxa l-ormon lewtanizzanti) u jrażżan it-testosteron fis-serum għal-livell ta' kastrazzjoni biex jinibixxi t-tkabbir tal-karċinoma tal-prostata li hija dipendenti fuq l-ormon.

Matul l-evalwazzjoni tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' xi prodotti mediċinali li fihom goserelin, irriżultaw xi inkonsistenzi (eż assenjazzjoni mhux ċara ta' pazjenti għal kampjuni tad-demem). Dawn l-inkonsistenzi wasslu għal spezzjoni dwar Prattika Klinika Tajba (GCP) tal-laboratorju taħt kuntratt mill-awtorità Germaniża (BfArM). Il-laboratorju taħt kuntratt wettaq l-analiżi tal-kampjuni tal-plasma għall-istudju kliniċi GOS/001/C u GOS/002/C. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji ġew sottomessi f'numru ta' applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali ġeneriċi li fihom goserelin biex juru ekwivalenza terapewtika mal-prodott ta' referenza Zoladex fil-proċess ta' MAA taħt l-Artikolu. 10(3), jiġifieri applikazzjoni ibrida. L-għan tal-ispezzjoni kien li tivverifika jekk l-istudji kliniċi GOS/001/C u GOS/002/C kinux saru f'konformità mal-GCP u mar-regolamenti applikabbli u jekk il-validità u l-kwalità tad-dejta sottomessa humiex xierqa.

Matul l-ispezzjoni tal-GCP ġew identifikati 19-il konkluzjoni, li 9 minnhom kienu kklassifikati bħala kritiċi, 7 bħala maġġuri, u 3 bħala minuri. Matul l-analiżi bjoanalitika tal-kampjuni tad-demem kemm minn GOS/001 (formulazzjoni depot ta' xahar 1) u GOS/002 (formulazzjoni depot ta' xahar 1 u ta' 3 xhur) inkixfu vjolazzjonijiet kritiċi fl-istandards fundamentali tal-ICH GCP u fl-istandards tal-laboratorju aċċettati fuq livell internazzjonali. Dawn kienu jinkludu validazzjoni insuffiċjenti tal-metodi bjoanalitiċi, it-tneħħija ta' dejta mhux ipproċessata permezz ta' injezzjoni mill-ġdid ta' kampjuni, inkonsistenza fir-reintegrazzjoni manwali ta' kromatogrammi, nuqqas ta' kriterji kruċjali ta' aċċettazzjoni għall-analiżi u immaniġġjar insuffiċjenti tal-kwalità mill-isponsor. Fid-dawl tan-numru u l-gravità tan-nuqqasijiet, il-firxa tad-devjazzjonijiet tal-konċentrazzjonijiet imkejla fis-serum kemm ta' goserelin u tat-testosteron mill-konċentrazzjonijiet attwali, ma tistax tiġi stmata. Minħabba s-sejbiet kritiċi u maġġuri osservati fl-istudji GOS/001/C u GOS/002/C, ma setgħetx tiġi kkonfermata kondotta konformi mal-GCP. Id-dejta ġġenerata u rrapportata f'konnessjoni ma' dawn iż-żewġ studji kellha tiġi kklassifikata bħala mhux kredibbli.

#### 2. Diskussjoni

##### Il-pożizzjoni tal-MAH

Il-MAH qabel mal-awtoritajiet li kien seħħ ksur tal-GCP fil-faċilità tal-ittestjar bjoanalitiku tal-laboratorju taħt kuntratt u ħa miżuri estensivi biex jikkoreġi dawn il-fatti għal provi kliniċi futuri.

Il-MAH jemmen li l-impatt ta' dawn is-sejbiet analitiċi dwar il-konkluzjonijiet tal-istudji kliniċi huma limitati, minħabba li fiż-żewġ studji, l-effikaċja klinika hija bbażata fuq paragun bejn il-livelli ta' testosteron miksuba waqt kura bil-prodott tal-MAH u l-mediċina komparatur. Iż-żewġ kriterji importanti kienu:

- AUC komparabbli ta' testosteron wara ġranet suffiċjenti ta' kura bil-prodott tal-MAH u l-komparatur
- livelli ta' testosteron taħt dak ta' kastrazzjoni għaž-żewġ prodotti.

Minħabba li l-livelli ta' testosteron mkejla kienu jew taħt jew viċin il-limitu ta' kwantitazzjoni (0.1 ng/ml) u b'mod ċar taħt il-livell ta' kastrazzjoni ta' 0.5 ng/ml l-effikaċja klinika hija assicurata anki jekk il-metodu analitiku mhuwiex preċiż biżżejjed.

Validazzjoni mill-ġdid tal-metodu tat-testosteron kkonfermat il-fiduċja fil-kredibbiltà tar-riżultati li kienu nkisbu qabel.

Inadegwatezzi analitiċi jaffettwaw il-prodott komparatur u tal-MAH bl-istess mod: Minhabba li l-effikaċja klinika kienet ibbażata fuq paragun bejn iż-żewġ prodotti huwa mistenni li żbalji analitiċi jaffettwaw liż-żewġ prodotti bl-istess mod. Għalhekk il-konklużjonijiet kliniċi għandhom jibqgħu l-istess.

Minkejja l-fatt li s-sigurtà tal-pazjent u l-effikaċja tal-prodott kienu dejjem assigurati, il-MAH iddeċieda li jinwestiga mill-ġdid b'mod kliniku l-prodott goserelin xahar-1 attwali. Barra minn hekk, il-MAH addatta d-disinn tal-istudju. Id-disinn il-ġdid tal-istudju ġie sottomess lill-Awtorità Kompetenti Ġermaniża (BfArM) għall-parir u bħalissa qiegħed jiġi rivedut.

Fid-dawl ta' dawn il-fatti kollha, il-MAH talab lis-CHMP biex jikkonferma l-aċċettabilità tal-pakkett kliniku eżistenti għal goserelin u jżomm l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti kkonċernati.

#### Il-pożizzjoni tas-CHMP

Fid-dawl tan-numru u l-gravità tan-nuqqasijiet, kwalunkwe argument ibbażat fuq id-dejta ġġenerata fil-laboratorju taht kuntratt ma jkunx xieraq. L-iskala tad-devjazzjoni tar-riżultati mill-koncentrazzjoni attwali tas-serum ma tistax tiġi stmata. Għalhekk, la d-disinn tal-istudju komparattiv u lanqas ir-riżultati kkwotati tal-istudju ma jistgħu jagħmlu tajjeb għall-ksur tar-rekwiżiti legali biex jipprovdu studji li huma konformi mal-GCP f'appoġġ ta' MAA. Għandu jiġi enfasizzat li l-uniku studju farmakodinamiku żgħir (n=40) li sar mill-isponsor huwa maħsub li jissostitwixxi żvilupp kliniku sfiħ.

L-objettiv ewlieni tal-validazzjoni tal-metodu huwa li juri l-affidabilità ta' metodu partikolari biex tiġi ddeterminata l-koncentrazzjoni ta' analit f'matriċi bjoanalitika speċifika u għandu jsir b'mod xieraq qabel l-analiżi tal-kampjuni tal-istudju/suġġett. Aspetti importanti bħad-diffikultà ta' livelli endoġeniċi ta' testosterone fil-plasma blank tan-nisa kienu kkunsidrati biss fir-rapport ta' validazzjoni retrospettiva b'ittestjar addizzjonali fuq jew matriċi ttrattati minn qabel jew magħzula minn qabel. B'mod ġenerali, il-valur u l-affidabilità ta' metodu ta' validazzjoni retrospettiva aktar minn ħames snin wara t-tmiem ta' GOS/001 u aktar minn sentejn wara t-tmiem ta' GOS/002 huma dubjużi ferm.

Il-prestazzjoni ta' studju kliniku u bjoanalitiku validu għall-GCP hija meħtieġa biex tappoġġa applikazzjoni taht tali bażi legali.

Fuq il-baży tat-totalità tad-dejta sottomessa, is-CHMP ikkunsidra li l-ekwivalenza terapewtika ma' Zoladex ma kinitx intweriet u għalhekk il-proporzjon tal-benefiċċju u tar-riskju għal dan il-prodott ġeneriku kien ikkunsidrat bħala negattiv sakemm il-MAH ma jkunx jista' juri l-ekwivalenza terapewtika mal-prodott ta' referenza.

#### **Raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment mibdi taht l-Artikolu 36 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Novosis Goserelin u l-ismijiet assoċjati kif elenkati f'Anness I.
- Il-Kumitat qabel li l-istudji bjoanalitiċi sottomessi mill-MAH ma sarux skont il-GCP kif meħtieġ minn Anness I tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata u n-natura tas-sejbiet hija tali li t-twettiq tal-istudji u r-riżultati tagħhom ma jistgħux jiġu invokati biex tinżamm l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Meta qies dan kollu, is-CHMP kien tal-opinjoni li d-dettalji sottomessi b'appoġġ għall-applikazzjoni ma jikkonformawx mal-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata. Il-Kumitat ikkunsidra wkoll li mhux possibbli, fuq il-baży tad-dejta sottomessa b'appoġġ ta' din l-applikazzjoni, li jiġi stabbilit bilanċ pożittiv dwar il-benefiċċju-riskju għal dan il-prodott u li, f'dawn iċ-ċirkostanzi, it-tqegħid tal-prodott fis-suq jikkostitwixxi riskju għas-saħħa pubblika.

Għalhekk, il-Kumitat jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, soġġett għall-kundizzjonijiet elenkati fl-Anness III tal-Opinjoni.