

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de schorsing van de vergunning(en) voor het in de handel brengen opgesteld door het EMA

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Novosis Goserelin 3,6 mg Implantat en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Gosereline is onder meer goedgekeurd voor patiënten met prostaatkanker in een gevorderd stadium bij wie endocriene behandeling geïndiceerd is. Het is een LHRH-agonist (analogon van het natuurlijke *luteinizing hormone-releasing hormone*) die het serumtestosteron onderdrukt tot castratieniveau om de groei van hormoonafhankelijk prostaatscarcinoom te remmen.

Tijdens de beoordeling van de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen van enkele goserelinebevattende geneesmiddelen werden er inconsistenties gesignaleerd (het was bijvoorbeeld niet duidelijk van welke patiënten de bloedmonsters afkomstig waren). Deze inconsistenties leidden tot een inspectie van de naleving van de goede klinische praktijk (GCP) in het contractlaboratorium door de Duitse instantie (BfArM). Het contractlaboratorium voerde de analyse uit van de plasmamonsters voor de klinische onderzoeken GOS/001/C en GOS/002/C. De resultaten van deze onderzoeken werden tijdens de aanvraagprocedure van een handelsvergunning krachtens artikel 10, lid 3, d.w.z. een hybride aanvraag, bij een aantal aanvragen van handelsvergunningen van goserelinebevattende generieke geneesmiddelen overgelegd om de therapeutische equivalentie met het referentiemiddel Zoladex aan te tonen. De inspectie had tot doel te verifiëren of de klinische onderzoeken GOS/001/C en GOS/002/C werden uitgevoerd in overeenstemming met GCP en de van toepassing zijnde voorschriften en of de validiteit en kwaliteit van de overgelegde gegevens toereikend waren.

Tijdens de GCP-inspectie werden 19 onregelmatigheden geconstateerd, waarvan er 9 als zeer ernstig, 7 als ernstig en 3 als licht werden geclassificeerd. Tijdens de bioanalytische onderzoeken van de bloedmonsters van zowel GOS/001 (formulering met vertraagde afgifte voor 1 maand) als GOS/002 (formulering met vertraagde afgifte voor 1 en 3 maanden) kwamen zeer ernstige overtredingen van de fundamentele standaarden van ICH-GCP en van de internationaal geaccepteerde laboratoriumstandaarden aan het licht. Deze betroffen onder meer ontoereikende validatie van de bioanalytische methoden, weglating van ruwe gegevens door herinjecteren van monsters, inconsequent handmatig opnieuw integreren van chromatogrammen, ontbreken van essentiële acceptatiecriteria voor analyses en ontoereikend kwaliteitsmanagement door de sponsor. Gezien het aantal en de ernst van de tekortkomingen kan de omvang van de afwijkingen van de gemeten serumconcentraties van zowel gosereline als testosteron ten opzichte van de werkelijke concentraties niet worden geschat. Vanwege de waargenomen zeer ernstige en ernstige onregelmatigheden in de onderzoeken GOS/001/C en GOS/002/C kon naleving van GCP niet worden bevestigd. Gegevens die in samenhang met deze twee onderzoeken werden verkregen en gerapporteerd, moesten daarom als onbetrouwbaar worden bestempeld.

2. Discussie

Standpunt van de houder van de handelsvergunning

De houder van de handelsvergunning was het met de instanties eens dat er in het contractlaboratorium op de afdeling waar de bioanalytische onderzoeken werden uitgevoerd, sprake was van overtredingen wat betreft GCP en er zijn uitgebreide maatregelen genomen om dit voor toekomstige klinische proeven te voorkomen.

De houder van de handelsvergunning is van mening dat het effect van deze analytische bevindingen op de conclusies van de klinische onderzoeken beperkt is, omdat de klinische werkzaamheid in beide onderzoeken wordt gebaseerd op een vergelijking van de testosteronspiegels die tijdens de behandeling met het middel van de houder van de handelsvergunning en het vergelijkingsmiddel werden bereikt. De twee belangrijke criteria waren:

- vergelijkbare AUC voor testosteron na een voldoende aantal dagen behandeling met het middel van de houder van de handelsvergunning en het vergelijkingsmiddel;
- testosteronspiegels voor beide middelen lager dan het castratieniveau.

Aangezien de gemeten testosteronspiegels lager dan of bijna gelijk waren aan de kwantificeringslimiet (0,1 ng/ml) en duidelijk lager dan het castratieniveau van 0,5 ng/ml, is de klinische werkzaamheid gegarandeerd ook al is de analytische methode niet nauwkeurig genoeg.

Hervalidatie van de testosteronmethode bevestigde het vertrouwen in de betrouwbaarheid van de eerder verkregen resultaten.

Analytische tekortkomingen zouden het vergelijkingsmiddel en het middel van de houder van de handelsvergunning op dezelfde wijze hebben beïnvloed: aangezien de klinische werkzaamheid werd gebaseerd op een vergelijking tussen beide middelen, zouden analytische fouten beide middelen in dezelfde mate beïnvloeden. De klinische conclusies zouden daarom gelijk blijven.

Ondanks het feit dat de veiligheid voor de patiënt en de werkzaamheid van het middel altijd gegarandeerd waren geweest, besloot de houder van de handelsvergunning het huidige goserelinebevattende middel met vertraagde afgifte voor 1 maand opnieuw te onderzoeken. Daarnaast heeft de houder van de handelsvergunning de onderzoeksopzet aangepast. De nieuwe onderzoeksopzet is overgelegd aan de Duitse bevoegde instantie (BfArM) voor advies en wordt momenteel beoordeeld.

Met het oog op al deze feiten verzocht de houder van de handelsvergunning het CHMP te bevestigen dat het bestaande pakket aan klinische gegevens van gosereline aanvaardbaar is en de handelsvergunningen voor de betreffende middelen te handhaven.

Standpunt van het CHMP

Elke bewijsvoering die wordt gebaseerd op de gegevens die in het contractlaboratorium werden verkregen, is misplaatst gezien het aantal en de ernst van de tekortkomingen. De omvang van de afwijking van de waarden van de werkelijke serumconcentratie kan niet worden geschat. Daarom wegen noch de vergelijkende onderzoeksopzet noch de genoemde resultaten van het onderzoek op tegen het niet naleven van de wettelijke vereisten om ter ondersteuning van een aanvraag van een handelsvergunning onderzoeken over te leggen die conform GCP zijn uitgevoerd. Hierbij moet worden benadrukt dat het unieke kleine (n=40) farmacodynamische onderzoek dat door de sponsor is uitgevoerd, bedoeld is als vervanging van een volledig klinisch ontwikkelingsprogramma.

Het voornaamste doel van validatie van een methode is de betrouwbaarheid aantonen van een bepaalde methode om de concentratie van een te analyseren stof te meten in een specifieke bioanalytische matrix; een dergelijke validatie moet dan vóór analyse van onderzoeksmonsters/steekproeven van proefpersonen naar behoren worden uitgevoerd. Belangrijke aspecten als het probleem van endogene testosteronspiegels in blanco plasmamonsters afkomstig van vrouwen werden alleen besproken in het retrospectieve validatierapport met aanvullende tests in een vooraf behandelde óf vooraf geselecteerde matrix.

In het algemeen geldt dat de waarde en betrouwbaarheid van een retrospectieve validatie van een methode meer dan vijf jaar na beëindiging van GOS/001 en meer dan twee jaar na GOS/002 zeer twijfelachtig is.

Ter ondersteuning van een aanvraag overeenkomstig een dergelijke wettelijke basis moet een GCP-valide klinisch en bioanalytisch onderzoek worden uitgevoerd.

Op grond van het totaal aan overgelegde gegevens was het CHMP van oordeel dat therapeutische equivalentie met Zoladex niet is aangetoond en dus werd de baten/risicoverhouding voor dit generieke geneesmiddel als negatief beoordeeld tot de houder van de handelsvergunning therapeutische equivalentie met het referentiemiddel kan aantonen.

Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat,

- het CHMP de verwijzing die in gang is gezet krachtens artikel 36 van Richtlijn 2001/83/EG voor Novosis Goserelin en verwante namen zoals vermeld in bijlage I heeft bestudeerd;
- het CHMP het erover eens was dat de bioanalytische onderzoeken zoals overgelegd door de houders van de handelsvergunningen niet waren uitgevoerd in overeenstemming met GCP zoals vereist door bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd en dat de aard van de bevindingen dusdanig is dat niet kan worden vertrouwd op de uitvoering en de resultaten van de onderzoeken om de handelsvergunning te handhaven.

Het CHMP van mening is dat – gezien het bovenstaande – de gegevens die ter ondersteuning van de aanvraag zijn overgelegd, niet voldoen aan artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd. Het CHMP verder van oordeel is dat het niet mogelijk is om op basis van de gegevens die ter ondersteuning van deze aanvraag zijn overgelegd, een positieve baten/risicoverhouding voor dit geneesmiddel vast te stellen en dat het in de handel brengen van het geneesmiddel – onder deze omstandigheden – een risico voor de volksgezondheid vormt.

Derhalve heeft het CHMP de schorsing aanbevolen van de vergunningen voor het in de handel brengen waarnaar wordt verwezen in bijlage III van dit advies.