

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão da(s)
Autorização(ões) de Introdução no Mercado apresentados pela EMA**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Novosis Goserelin 3,6 mg Implantat e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

A goserrelina está autorizada, entre outros, para o tratamento de doentes com cancro da próstata avançado quando está indicado um tratamento endócrino. Trata-se de um agonista da LHRH (análogo da hormona libertadora da hormona luteinizante natural) que suprime a testosterona do soro até ao nível da castração para inibir o crescimento do carcinoma da próstata hormono-dependente.

Durante a avaliação do pedido de Autorização de Introdução no Mercado de alguns medicamentos contendo goserrelina, reconheceu-se a existência de algumas inconsistências (p. ex. a ligação pouco clara entre doentes e amostras sanguíneas). Estas inconsistências resultaram numa inspecção de Boas Práticas Clínicas (BPC) do laboratório contratado pela autoridade alemã (BfArM). O laboratório contratado executou as análises de amostras de plasma para os estudos clínicos GOS/001/C e GOS/002/C. Os resultados desses estudos foram submetidos num conjunto de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado de medicamentos genéricos contendo goserrelina para demonstrar a equivalência terapêutica ao medicamento de referência Zoladex, no âmbito de um pedido nos termos do n.º 3 do artigo 10.º, isto é, um pedido híbrido de AIM. O objectivo da inspecção foi verificar se os estudos clínicos GOS/001/C e GOS/002/C tinham sido conduzidos de acordo com as BPC e os regulamentos aplicáveis, bem como se a validade e a qualidade dos dados apresentados eram adequadas.

Durante a inspecção de BPC foram feitas 19 observações, das quais 9 foram classificadas como críticas, 7 como importantes e 3 como menores. Foram detectadas violações críticas de padrões fundamentais de BPC ICH e de padrões laboratoriais aceites internacionalmente durante as análises bioanalíticas das amostras de sangue dos estudos clínicos GOS/001 (formulação "depot" para administração mensal) e GOS/002 (formulação "depot" para administração mensal e trimestral). Estas incluíam a validação insuficiente dos métodos bioanalíticos, a eliminação de dados não trabalhados pela re-injecção de amostras, a reintegração manual inconsistente de cromatogramas, a inexistência de critérios de aceitação cruciais das análises e uma insuficiente gestão da qualidade pelo promotor. Perante o número e a gravidade das deficiências, é impossível estimar a extensão dos desvios das concentrações séricas medidas, tanto de goserrelina como de testosterona, em relação às concentrações reais. Devido às observações críticas e importantes nos estudos GOS/001/C e GOS/002/C, não foi possível confirmar uma condução dos estudos em conformidade com as BPC. Os dados gerados e comunicados relativamente a estes dois estudos tiveram de ser classificados como não credíveis.

2. Discussão

Posição do titular da AIM

O titular da AIM concordou com as autoridades em como as violações às BPC aconteceram nas instalações de testes bioanalíticos do laboratório contratado e tomou medidas extensas para corrigir estas ocorrências em ensaios clínicos futuros.

O titular da AIM acredita que o impacto destes resultados analíticos sobre as conclusões dos estudos clínicos seja limitado, dado que a eficácia clínica em ambos os estudos se baseia numa comparação dos níveis de testosterona obtidos durante o tratamento com o medicamento do titular da AIM e com o medicamento de comparação. Os dois critérios importantes foram:

- AUC da testosterona comparável após um número de dias de tratamento suficiente com o medicamento do titular da AIM e o medicamento de comparação
- níveis de testosterona abaixo do nível de castração com ambos os medicamentos.

Uma vez que os níveis de testosterona medidos se encontravam abaixo ou próximos do limite de quantificação (0,1 ng/ml) e claramente abaixo do nível de castração de 0,5 ng/ml, a eficácia clínica está assegurada mesmo que o método analítico não seja suficientemente preciso.

A revalidação do método da testosterona confirmou a confiança na fiabilidade dos resultados obtidos anteriormente.

A falta de adequação dos métodos analíticos afectaria o medicamento de comparação e o medicamento do titular da AIM da mesma forma:

Uma vez que a eficácia clínica se baseou numa comparação entre os dois medicamentos, esperar-se-ia que os erros analíticos afectassem ambos os medicamentos da mesma forma. Por conseguinte, as conclusões clínicas deverão manter-se.

Apesar de a segurança dos doentes e a eficácia do medicamento se encontrarem sempre asseguradas, o titular da AIM decidiu realizar uma nova investigação clínica do medicamento actual de goserrelina de administração mensal. Além do mais, o titular da AIM adaptou o desenho do estudo. O novo desenho do estudo foi submetido à autoridade competente alemã (BfArM) para consulta, estando presentemente a ser avaliado.

Face a todos estes factos, o titular da AIM solicitou ao CHMP que confirmasse a aceitação do pacote clínico existente de goserrelina e que mantivesse a Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos em questão.

Posição do CHMP

Qualquer argumentação que tenha como base dados gerados no laboratório contratado não é apropriada face ao número e à gravidade das deficiências. A dimensão do desvio dos resultados em relação à concentração sérica real não pode ser estimada. Por conseguinte, nem o desenho do estudo comparativo, nem os resultados citados do estudo podem compensar a violação dos requisitos legais de fornecer estudos que respeitam as BPC para apoiar um pedido de AIM. É necessário chamar a atenção para o facto de se pretender que o único estudo farmacodinâmico de pequena dimensão (n=40) executado pelo promotor substitua um desenvolvimento clínico completo.

O principal objectivo da validação de um método é demonstrar a fiabilidade de um método em particular para a determinação da concentração de um analito numa matriz bioanalítica específica, sendo que é apropriado que seja executado antes da análise das amostras do estudo/sujeito. Aspectos importantes, tais como a dificuldade dos níveis endógenos de testosterona no plasma feminino nulo apenas foram considerados no relatório de validação retrospectivo, com a realização de testes adicionais na matriz pré-tratada ou na matriz pré-seleccionada.

Em geral, o valor e a fiabilidade de uma validação retrospectiva do método executada mais de cinco anos depois do final do estudo GOS/001 e mais de dois anos depois do final do estudo GOS/002 são altamente questionáveis.

É necessária a realização de um estudo clínico e bioanalítico válido de acordo com as BPC para apoiar um pedido ao abrigo da base jurídica em questão.

Com base na totalidade dos dados submetidos, o CHMP considerou que a equivalência terapêutica com o Zoladex não foi demonstrada e, como tal, a relação de benefício-risco deste medicamento genérico foi considerada negativa até que o titular da AIM possa demonstrar a equivalência terapêutica ao medicamento de referência.

Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta desencadeado no âmbito do artigo 36.º da Directiva 2001/83/CE relativamente ao Novosis Goserelin e nomes associados especificados no Anexo I.
- O Comité concluiu que os estudos bioanalíticos submetidos pelo titular da AIM não foram realizados de acordo com as BPC, conforme exigido pelo Anexo I da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, e a natureza dos factos é tal que não permite garantir a fiabilidade da forma de realização dos estudos e respectivos resultados e manter a Autorização de Introdução no Mercado.

Face ao referido em cima, o CHMP considera que as informações apresentadas para apoiar o pedido não estão em conformidade com o artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. O Comité considera ainda que, com base nos dados apresentados para fundamentar este pedido, não é possível determinar uma relação risco-benefício positiva para este medicamento e que, nestas circunstâncias, a comercialização do medicamento representa um risco para a saúde pública.

Por conseguinte, o Comité recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado, sujeita às condições descritas no Anexo III do Parecer.