

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru suspendarea autorizației
(autorizațiilor) de punere pe piață prezentate de EMA**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Novosis Goserelin 3,6 mg Implantat și denumirile asociate (vezi Anexa I)

1. Introducere

Goserelin este, printre altele, autorizat pentru pacienții cu cancer de prostată în stadiu avansat în cazul cărora este indicat un tratament endocrinologic. Acesta este un agonist al LHRH (analog al hormonului natural de eliberare a hormonului luteinizant) și produce supresia testosteronului seric până la nivelul de castrare pentru a inhiba creșterea carcinomului prostatic dependent de hormoni.

În timpul evaluării cererii de autorizare de punere pe piață pentru unele produse medicamentoase care conțin goserelin au fost identificate neconcordanțe (de exemplu, alocarea neclară a pacienților la probele de sânge). Aceste neconcordanțe au condus la o inspecție privind bunele practici clinice (BPC) la sediul laboratorului contractat efectuată de autoritatea din Germania (BfArM). Laboratorul contractat a efectuat analiza probelor plasmatiche pentru studiile clinice GOS/001/C și GOS/002/C. Rezultatele acestor studii au fost prezentate în cadrul mai multor cereri de autorizare de punere pe piață pentru produse medicamentoase generice care conțin goserelin, pentru demonstrarea echivalenței terapeutice cu produsul de referință Zoladex în cursul unei CAPP în temeiul articolului 10 alineatul (3), respectiv, o cerere hibridă. Scopul inspecției a fost de a verifica dacă studiile clinice GOS/001/C și GOS/002/C au fost efectuate în conformitate cu BPC și cu regulamentele în vigoare și dacă valabilitatea și calitatea datelor prezentate sunt adecvate.

În timpul inspecției BPC, au fost identificate 19 deficiențe, dintre care 9 au fost clasificate drept critice, 7 drept majore și 3 drept minore. S-au constatat încălcări grave ale standardelor ICH GCP fundamentale și ale standardelor de laborator acceptate la nivel internațional în timpul testelor bioanalitice ale probelor de sânge atât din studiul GOS/001 (formulă cu acțiune prelungită de 1 lună), cât și din studiul GOS/002 (formulă cu acțiune prelungită de 1 și 3 luni). Acestea au inclus validarea insuficientă a metodelor bioanalitice, ștergerea datelor brute prin reinjectarea probelor, consecvențe în reintegrarea manuală a cromatogramelor, absența criteriilor esențiale de acceptare pentru analize și managementul insuficient al calității aplicat de către sponsor. Având în vedere numărul și gravitatea deficiențelor, nu se poate estima amploarea devierilor concentrațiilor serice măsurate de goserelin și de testosteron față de concentrațiile reale. Din cauza deficiențelor critice și majore observate în studiile GOS/001/C și GOS/002/C, nu s-a putut confirma desfășurarea studiului în conformitate cu BPC. A fost necesar ca datele generate și raportate în legătură cu aceste două studii să fie clasificate drept necredibile.

2. Discuție

Poziția DAPP

DAPP a fost de acord cu autoritățile că la unitatea de testare bioanalitică a laboratorului contractat au avut loc încălcări ale BPC și a luat măsuri ample de remediere a acestor aspecte pentru viitoarele studii clinice.

DAPP consideră că impactul acestor constatări analitice asupra concluziilor studiilor clinice este limitat, deoarece eficacitatea clinică în ambele studii se bazează pe o comparație a nivelurilor de testosteron atinse în timpul tratamentului pentru produsul DAPP și medicamentul comparator. Cele două criterii importante au fost:

- valoarea ASC comparabilă a testosteronului după suficiente zile de tratament pentru produsul DAPP și medicamentul comparator.
- niveluri de testosteron sub nivelul de castrare pentru ambele produse.

Deoarece nivelurile de testosteron măsurate s-au situat fie sub, fie aproape de limita cantitativă (0,1 ng/ml) și în mod clar sub nivelul de castrare de 0,5 ng/ml, eficacitatea clinică este asigurată chiar dacă metoda analitică nu este suficient de exactă.

Revalidarea metodei testosteronului a confirmat încrederea în autenticitatea rezultatelor obținute anterior.

Defectele analitice ar afecta comparatorul și produsul DAPP în același mod:

Întrucât eficacitatea clinică s-a bazat pe o comparație între două produse, se preconizează că erorile analitice au afectat ambele produse în același mod. Prin urmare, concluziile clinice ar trebui să rămână aceleași.

În pofida faptului că siguranța pacientului și eficacitatea produsului au fost în permanență asigurate, DAPP a decis să efectueze o nouă investigație clinică a actualului produs pe bază de goserelin cu acțiune de 1 lună. De asemenea, DAPP a adaptat structura studiului. Noua structură a studiului a fost prezentată autorității competente din Germania (BfArM) în vederea unui aviz și este în prezent în curs de evaluare.

Având în vedere toate aceste aspecte, DAPP a solicitat CHMP să confirme acceptabilitatea pachetului clinic existent pentru goserelin și să mențină autorizația de punere pe piață pentru produsele în cauză.

Poziția CHMP

Orice argumentație bazată pe datele generate la laboratorul contractat este inadecvată având în vedere numărul și gravitatea deficiențelor. Amploarea devierii rezultatelor față de concentrația serică reală nu poate fi estimată. Prin urmare, nici structura studiului comparativ, nici rezultatele invocate ale studiului nu pot compensa încălcarea cerințelor legale de a prezenta studii conforme cu BPC în sprijinul unei CAPP. Trebuie subliniat că unicul studiu farmacodinamic de dimensiuni mici (n=40) efectuat de sponsor are rolul de a se substitui unei dezvoltări clinice complete.

O validare de metodă are principalul obiectiv de a demonstra fiabilitatea unei anumite metode pentru determinarea concentrației unui analit într-o matrice bioanalitică specifică și trebuie efectuată în mod adecvat înainte de analiza probelor de studiu/ale subiecților. Aspecte importante, precum dificultatea determinării nivelurilor endogene de testosteron în plasma de control la femei, au fost luate în considerare doar în raportul de validare retrospectiv, efectuându-se teste suplimentare pe o matrice fie pretrată, fie preselectată.

În ansamblu, valoarea și fiabilitatea validării de metodă retrospective la mai mult de cinci ani după încheierea studiului GOS/001 și la mai mult de doi ani după încheierea studiului GOS/002 sunt extrem de discutabile.

Efectuarea unui studiu clinic și bioanalitic valid din punct de vedere al BPC este necesară pentru a veni în sprijinul unei cereri cu un astfel de temei juridic.

Pe baza tuturor datelor prezentate, CHMP a considerat că echivalența terapeutică cu Zoladex nu a fost demonstrată și, ca atare, raportul risc/beneficiu al acestui produs generic este considerat negativ până când DAPP va fi în măsură să demonstreze echivalența terapeutică cu produsul de referință.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât,

- Comitetul a analizat procedura de sesizare declanșată în temeiul articolului 36 din Directiva 2001/83/CE pentru Novosis Goserelin și denumirile asociate, enumerate în Anexa I.
- Comitetul a stabilit că studiile bioanalitice prezentate de DAPP nu au fost efectuate în conformitate cu BPC, conform cerințelor din Anexa I la Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, iar constatările sunt de așa natură încât desfășurarea studiilor și rezultatele acestora nu pot fi considerate fiabile pentru menținerea autorizației de punere pe piață.

Având în vedere cele de mai sus, în opinia CHMP, datele prezentate în sprijinul cererii nu sunt conforme cu articolul 10 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. Comitetul consideră, de asemenea, că nu este posibil, pe baza datelor prezentate în sprijinul acestei cereri, să se stabilească un raport risc/beneficiu pozitiv pentru acest produs și că, în această situație, punerea pe piață a produsului constituie un risc pentru sănătatea publică.

Prin urmare, Comitetul recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață sub rezerva condițiilor prevăzute în Anexa III la aviz.