

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché, présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Novimp 3,6 mg Implantat et noms associés (voir Annexe I)

1. Introduction

La goséréline est autorisée, entre autres, chez les patients atteints de cancer avancé de la prostate, lorsqu'un traitement endocrinien est indiqué. Il s'agit d'un agoniste de la LHRH (analogique de l'hormone naturelle de libération de la lutéinostimuline), qui agit en supprimant la testostérone sérique jusqu'à des taux de castration pour inhiber la croissance du carcinome de la prostate hormono-dépendant.

Au cours de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché de certains médicaments contenant de la goséréline, des incohérences ont été reconnues (par exemple une attribution peu claire de noms de patients à des prélèvements sanguins). Ces incohérences ont conduit à une inspection, par les autorités allemandes (BfArM), portant sur les bonnes pratiques cliniques (BPC) dans le laboratoire contractant. Ce dernier a réalisé les analyses des échantillons de plasma pour les études cliniques GOS/001/C et GOS/002/C. Les résultats de ces études ont été présentés dans plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché pour des médicaments génériques contenant de la goséréline, pour démontrer l'équivalence thérapeutique avec le médicament de référence, à savoir Zoladex, au cours d'une demande d'AMM au titre de l'article 10, paragraphe 3, c'est-à-dire une demande pour un médicament hybride. L'inspection visait à vérifier si les études cliniques GOS/001/C et GOS/002/C avaient été conduites conformément aux BPC et à la réglementation applicables et si la validité et la qualité des données soumises sont adéquates.

Pendant l'inspection BPC, 19 résultats ont été identifiés, dont 9 ont été classés comme critiques, 7 comme majeurs et 3 comme mineurs. Des violations critiques des normes fondamentales de BPC de l'ICH (Conférence internationale sur l'harmonisation) et des normes de laboratoire acceptées au niveau international lors des analyses bioanalytiques des prélèvements sanguins des deux études GOS/001 (formulation retard 1 mois) et GOS/002 (formulation retard 1 et 3 mois) ont été découvertes. Elles incluaient une validation insuffisante des méthodes bioanalytiques, la suppression de données brutes par réinjection d'échantillons, une réintégration manuelle inconséquente de chromatogrammes, l'absence de critères d'acceptation décisifs pour les analyses et une qualité de gestion insuffisante de la part du promoteur. Au vu du nombre et de la gravité des défauts, l'étendue des écarts entre les concentrations sériques mesurées, tant pour la goséréline que pour la testostérone, et les concentrations réelles, ne peut être estimée. En raison des résultats critiques et majeurs observés dans les études GOS/001/C et GOS/002/C, une réalisation conforme aux BPC n'a pas pu être confirmée. Les données générées et rapportées en liaison avec ces études ont dû être classées comme non crédibles.

2. Discussion

Position du titulaire de l'AMM

Le titulaire de l'AMM était d'accord avec les autorités qu'il y a eu des violations au niveau des équipements de réalisation des tests bioanalytiques du laboratoire contractant et a pris des mesures rigoureuses pour corriger ces faits pour les essais cliniques futurs.

Le titulaire de l'AMM pense que l'impact de ces résultats analytiques sur les conclusions des études cliniques est limité, car l'efficacité clinique dans les deux études est fondée sur une comparaison des taux de testostérone atteints pendant le traitement par le produit du titulaire de l'AMM et le médicament de comparaison. Les deux critères d'évaluation importants étaient:

- une ASC pour la testostérone comparable, après un nombre suffisant de jours de traitement, pour le produit du titulaire de l'AMM et le médicament de comparaison;
- des taux de testostérone inférieurs au taux de castration pour les deux produits.

Comme les taux de testostérone mesurés étaient soit inférieurs soit proches de la limite de quantification (0,1 ng/ml) et nettement inférieurs au taux de castration de 0,5 ng/ml, l'efficacité clinique est assurée même si la méthode analytique n'est pas suffisamment précise.

Une nouvelle validation de la méthode de dosage de la testostérone a confirmé la confiance dans la fiabilité des résultats obtenus précédemment.

Des insuffisances analytiques affecteraient le médicament de comparaison et le produit du titulaire de l'AMM de la même façon.

Dans la mesure où l'efficacité clinique était fondée sur une comparaison entre deux produits, des erreurs analytiques devraient affecter les deux produits de la même façon et par conséquent, les conclusions cliniques devraient rester inchangées.

Malgré le fait que la sécurité du patient et l'efficacité du produit étaient toujours assurées, le titulaire de l'AMM a décidé de reprendre l'étude clinique de l'actuel produit goséréline retard 1 mois. En outre, le titulaire de l'AMM a adapté la conception de l'étude. La nouvelle conception de l'étude a été soumise aux autorités allemandes compétentes (BfArM) pour conseil et est actuellement en cours d'examen.

Au vu de tous ces éléments, le titulaire de l'AMM a demandé au CHMP de confirmer l'acceptabilité du paquet clinique existant pour la goséréline et le maintien de l'autorisation de mise sur le marché pour les produits concernés.

Position du CHMP

Toute argumentation fondée sur les données générées par le laboratoire contractant est inappropriée, eu égard au nombre et à la gravité des défauts. L'ampleur des écarts entre les résultats et la concentration sérique réelle ne peut être estimée. Par conséquent, ni la conception de l'étude comparative ni les résultats de l'étude mentionnés peuvent compenser la violation des exigences légales de présenter des études conformes aux BPC à l'appui d'une demande d'AMM. Il convient de souligner que la seule étude pharmacodynamique de petite taille ($n = 40$) réalisée par le promoteur est censée remplacer un développement clinique complet.

L'objectif principal d'une validation de méthode est de démontrer la fiabilité d'une méthode donnée utilisée pour la détermination de la concentration d'un analyte dans une matrice bioanalytique spécifique et elle doit être réalisée de façon appropriée avant l'analyse de l'étude ou des prélèvements des sujets. Des aspects importants, comme la difficulté de déterminer les taux de testostérone endogène dans le plasma témoin de femmes, n'ont été pris en considération que dans le rapport de validation rétrospective, avec des tests supplémentaires effectués sur une matrice soit prétraitée soit présélectionnée.

Globalement, la valeur et la fiabilité d'une validation rétrospective de la méthode plus de cinq ans après la fin de l'étude GOS/001 et plus de deux ans après la fin de l'étude GOS/002 sont très discutables.

La réalisation d'une étude clinique et bioanalytique valide du point de vue BPC est indispensable pour étayer la demande dans le cadre de telles bases juridiques.

Sur la base de la totalité des données présentées, le CHMP a estimé que l'équivalence thérapeutique avec Zoladex n'a pas été démontrée et de ce fait le rapport bénéfice/risque de ce produit générique a été considéré comme étant négatif, jusqu'à ce que le titulaire de l'AMM puisse démontrer l'équivalence thérapeutique avec le médicament de référence.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 36 de la directive 2001/83/CE pour Novimp 3,6 mg Implantat et noms associés, tels que figurant sur la liste dans l'Annexe I;
- le comité a convenu que les études bioanalytiques présentées par les titulaires des AMM n'avaient pas été menées conformément aux BPC, comme l'exige l'Annexe I de la directive 2001/83/CE telle que modifiée et que la nature des résultats est telle qu'il est impossible de se fier à la conduite des études et à leurs résultats pour maintenir l'autorisation de mise sur le marché,

au vu des éléments ci-dessus, le CHMP estime que les informations soumises à l'appui de la demande ne répondent pas aux exigences de l'article 10 de la Directive 2001/83/CE telle que modifiée. Le comité considère par ailleurs qu'il est impossible, sur la base des données présentées à l'appui de la présente demande, d'établir un rapport bénéfice/risque positif pour ce produit et qu'en de telles circonstances, la commercialisation du produit constitue un risque pour la santé publique.

En conséquence, le comité recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché, sous réserve des conditions exposées dans l'Annexe III du présent avis.