

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione delle autorizzazioni
all'immissione in commercio presentati dall'EMA**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Novimp 3,6 mg Implantat e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

1. Introduzione

Fra i vari utilizzi, la goserelina è autorizzata per pazienti affetti da cancro alla prostata in stadio avanzato, nei casi in cui viene indicato un trattamento endocrino. Si tratta di un agonista dell'LHRH (analogo dell'ormone naturale di rilascio dell'ormone luteinizzante) che sopprime il testosterone nel siero a livello di castrazione per inibire lo sviluppo del carcinoma della prostata ormone-dipendente.

Valutando la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di taluni medicinali contenenti goserelina sono state rilevate alcune incoerenze (quali, ad esempio, l'attribuzione poco chiara di campioni di sangue a determinati pazienti). Tali incoerenze hanno spinto l'autorità tedesca competente (BfArM) a condurre un'ispezione di buona pratica clinica del laboratorio esterno che ha effettuato le analisi dei campioni di plasma per gli studi clinici GOS/001/C e GOS/002/C. I risultati di questi studi sono stati forniti in una serie di domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali generici contenenti goserelina, al fine di dimostrare l'equivalenza terapeutica con il prodotto di riferimento Zoladex nel periodo relativo alla domanda presentata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, ossia domanda ibrida. Lo scopo dell'ispezione è stato quello di verificare la conformità degli studi clinici GOS/001/C e GOS/002/C alla buona pratica clinica e ai regolamenti applicabili, nonché l'adeguatezza della validità e della qualità dei dati trasmessi.

Durante l'ispezione di buona pratica clinica sono stati individuati 19 risultati, 9 dei quali sono stati classificati come fondamentali, 7 come importanti e 3 come secondari. Durante le analisi bioanalitiche dei campioni di sangue derivanti sia dallo studio clinico GOS/001 (formulazione a cessione protratta mensile) sia dallo studio clinico GOS/002 (formulazione a cessione protratta mensile e trimestrale) sono state riscontrate gravi violazioni degli standard fondamentali della buona pratica clinica ICH, nonché degli standard di laboratorio accettati a livello internazionale. Tali violazioni hanno riguardato: la validazione insufficiente dei metodi bioanalitici, la cancellazione di dati grezzi attraverso la reiniezione di campioni, la reintegrazione manuale incoerente di cromatogrammi, la mancanza di fondamentali criteri di accettabilità per le analisi e una gestione della qualità insufficiente da parte dello sponsor. Date la quantità e la gravità delle carenze, non è possibile valutare la portata delle deviazioni delle concentrazioni di siero misurato, sia con riferimento a goserelina che al testosterone, rispetto alle concentrazioni effettive. A causa dei risultati fondamentali e importanti osservati negli studi GOS/001/C e GOS/002/C non è possibile confermare una procedura conforme alla buona pratica clinica. I dati prodotti e segnalati con riferimento a questi due studi sono stati classificati come non attendibili.

2. Discussione

Posizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda con le autorità sul fatto che presso la struttura di sperimentazione bioanalitica del laboratorio esterno siano state rilevate alcune violazioni alla buona pratica clinica. Egli, inoltre, ha adottato importanti misure volte a correggere tali aspetti in vista delle future sperimentazioni cliniche.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene che l'impatto di questi risultati analitici sulle conclusioni degli studi clinici sia limitato, poiché in entrambi gli studi l'efficacia clinica si basa su un confronto tra i livelli di testosterone raggiunti durante il trattamento per il prodotto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il farmaco comparatore. I due criteri importanti sono stati i seguenti:

- AUC comparabile di testosterone dopo un numero di giorni sufficiente di trattamento del prodotto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del farmaco comparatore
- livelli di testosterone inferiori alla castrazione per entrambi i prodotti.

Poiché i livelli di testosterone misurati si sono rivelati inferiori o prossimi al limite di quantificazione (0,1 ng/ml) e nettamente inferiori al livello di castrazione di 0,5 ng/ml, l'efficacia clinica viene garantita anche se il metodo analitico non risulta abbastanza preciso.

La rivalidazione del metodo basato sul testosterone ha confermato la fiducia nell'attendibilità dei risultati ottenuti in precedenza.

Le inadeguatezze analitiche avrebbero le stesse ripercussioni sul farmaco comparatore e sul prodotto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Poiché l'efficacia clinica si è basata su un confronto tra due prodotti, gli errori analitici influirebbero su entrambi i prodotti allo stesso modo. Pertanto, le conclusioni cliniche restano le stesse.

Benché la sicurezza del paziente e l'efficacia del prodotto siano state sempre garantite, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha deciso di riesaminare da un punto di vista clinico l'attuale prodotto contenente goserelina a somministrazione mensile adattando, inoltre, il disegno dello studio. Il nuovo disegno è stato presentato all'autorità tedesca competente (BfArM) a fini di consulenza ed è attualmente oggetto di revisione.

Alla luce di tutti gli aspetti summenzionati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha chiesto al CHMP di confermare l'accettabilità del pacchetto clinico esistente per goserelina e di sostenere l'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti in questione.

Posizione del CHMP

Considerate la quantità e la gravità delle carenze, tutte le argomentazioni basate sui dati prodotti nel laboratorio esterno risultano inadeguate. Non è possibile valutare l'ampiezza delle deviazioni dei risultati dalle reali concentrazioni di siero. Pertanto, né il disegno dello studio comparativo né i suoi risultati summenzionati possono compensare la violazione dei requisiti legali per fornire studi conformi alla buona pratica clinica a sostegno di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. È importante sottolineare che l'unico piccolo studio farmacodinamico (n=40) condotto dallo sponsor mira a sostituire un pieno sviluppo clinico.

L'obiettivo principale della validazione di un metodo consiste nel dimostrare l'attendibilità di un metodo particolare volto a determinare la concentrazione di un analita in una specifica matrice bioanalitica. Tale obiettivo, inoltre, dovrebbe essere applicato in modo adeguato prima dell'analisi dei campioni relativi allo studio/al soggetto. Alcuni aspetti importanti, quali la difficoltà relativa ai livelli di testosterone endogeno nel plasma di controllo femminile, sono stati considerati solo nella relazione di validazione retrospettiva con ulteriori esperimenti su una matrice pretrattata o preselezionata. In generale, il valore e l'attendibilità di una validazione retrospettiva di un metodo in un periodo di tempo superiore a cinque anni dopo la fine dello studio clinico GOS/001 e a due anni dopo la fine dello studio clinico GOS/002 sono altamente discutibili.

Per sostenere la domanda secondo tali basi giuridiche si richiede l'esecuzione di uno studio clinico e bioanalitico valido dal punto di vista della buona pratica clinica.

Basandosi sull'insieme dei dati trasmessi, il CHMP ha ritenuto che l'equivalenza terapeutica con Zoladex non sia stata dimostrata e pertanto il rapporto rischi/benefici per questo prodotto generico è stato considerato negativo fino a quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non riesce a dimostrare l'equivalenza terapeutica con il prodotto di riferimento.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che:

- il comitato ha preso in considerazione il deferimento di cui all'articolo 36 della direttiva 2001/83/CE per Novimp 3,6 mg Implantat e denominazioni associate elencate nell'Allegato I;
- il comitato ha convenuto che gli studi bioanalitici presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono stati condotti conformemente alla buona pratica clinica, come previsto nell'Allegato I della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche e, inoltre, che la natura dei riscontri è tale da non favorire la fiducia sullo svolgimento degli studi e sui loro risultati per sostenere l'autorizzazione all'immissione in commercio,

alla luce di quanto esposto, il CHMP sostiene che i particolari forniti a sostegno della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio non sono conformi all'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. Il comitato ritiene altresì che, sulla base dei dati forniti a sostegno di questa domanda di autorizzazione, non è possibile stabilire un rapporto rischi/benefici positivo per questo prodotto e che, in tali circostanze, l'immissione in commercio del prodotto rappresenta un rischio per la salute pubblica.

Pertanto, il comitato raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, nel rispetto delle condizioni indicate nell'Allegato III del parere.