II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības(-u) darbības apturēšanai *EMA* skatījumā

Zinātniskie secinājumi

***Novimp* 3,6 mg implanta un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt pielikumu I) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

1. Ievads

Goserelīns cita starpā ir reģistrēts pacientiem ar progresējošu prostatas vēzi, ja indicēta endokrīna terapija. Tas ir LHRH agonists (dabīgā luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona analogs) un pazemina testosterona līmeni serumā līdz kastrācijas līmenim, lai nomāktu hormonatkarīgas prostatas karcinomas augšanu.

Vērtējot reģistrācijas pieteikumu dažām goserelīnu saturošām zāļēm, konstatētas neatbilstības (piemēram, nav skaidra pacientu iedalīšana asins paraugu ņemšanai). Šīs neatbilstības dēļ Vācijas zāļu aģentūra *(BfArM)* veica labas klīniskās prakses (LKP) pārbaudi līgumlaboratorijā. Līgumlaboratorija veica plazmas paraugu analīzi klīniskiem pētījumiem GOS/001/C un GOS/002/C. Šo pētījumu rezultātus iesniedza kopā ar vairākiem goserelīnu saturošu ģenērisko zāļu reģistrācijas pieteikumiem, lai pierādītu terapeitisko līdzvērtību ar atsauces zālēm *Zoladex* saskaņā ar 10. panta 3. punktu veiktās savstarpējās atzīšanas procedūras gaitā, t. i., hibrīdpieteikuma ietvaros. Pārbaudes mērķis bija pārliecināties, vai klīniskie pētījumi GOS/001/C un GOS/002/C ir veikti saskaņā ar LKP un piemērojamiem noteikumiem un vai iesniegto datu derīgums un kvalitāte ir atbilstoši.

LKP pārbaudes laikā konstatēja 19 atrades, no kurām deviņas klasificēja kā kritiskas, septiņas kā nozīmīgas un trīs kā nenozīmīgas. Kritiskus *ICH* LKP pamatstandartu un starptautiski pieņemto laboratorijas standartu pārkāpumus GOS/001 (ar viena mēneša depo preparātu) un GOS/002 (ar viena un trīs mēnešu depo preparātiem veiktos) pētījumos asins paraugu bioanalītisko analīžu laikā nekonstatēja. Tie ietvēra nepietiekamu bioanalītisko metožu validāciju, izejas datu dzēšanu atkārtotas paraugu injicēšanas dēļ, neatbilstošu manuālu hromatogrammu atkārtotu integrāciju, svarīgu analīžu kritēriju pieņemamības neesamību un nepietiekamu kvalitātes pārvaldību no sponsora puses. Ņemot vērā trūkumu skaitu un nopietnību, noviržu apjomu gan goserelīnam, gan testosteronam no reālām koncentrācijām serumā nav iespējams noteikt. Ņemot vērā GOS/001/C un GOS/002/C pētījumos novērotās kritiskās un nozīmīgās atrades, LKP atbilstošu klīniskā pētījuma veikšanu nav iespējams apstiprināt. Dati, kas iegūti un ziņoti saistībā ar šiem diviem pētījumiem, bija jāklasificē kā neuzticami.

2. Diskusija

<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieka pozīcija</u>

Reģistrācijas apliecības īpašnieks vienojās ar atbildīgajām iestādēm, ka LKP pārkāpumi ir notikuši bioanalītiskās testēšanas iestādē līgumlaboratorijā un ka ir veikti plaši pasākumi, lai novērstu šos trūkumus turpmākiem klīniskiem pētījumiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka šo analītisko atražu ietekme uz klīnisko pētījumu secinājumiem ir ierobežota, jo klīniskā efektivitāte abos pētījumos ir noteikta, pamatojoties uz testosterona līmeņu, kas iegūti ārstēšanas laikā reģistrācijas apliecības īpašnieka preparātam un salīdzināšanai izmantotajām zālēm, salīdzinājumu. Divi nozīmīgi kritēriji bija šādi:

- salīdzināms testosterona AUC pēc pietiekami daudzām terapijas dienām reģistrācijas apliecības īpašnieka preparātam un salīdzināšanai izmantotajam preparātam;
- testosterona līmenis zem kastrācijas līmeņa abiem preparātiem.

Tā kā izmērītie testosterona līmeņi bija zem kvantitatīvās noteikšanas robežas (0,1 ng/ml) vai tuvu tai un pārliecinoši zem kastrācijas līmeņa 0,5 ng/ml, klīniskā efektivitāte tiek nodrošināta pat tad, ja analītiskā metode nav pietiekami precīza.

Testosterona metodes atkārtota validācija apstiprināja agrāk iegūto rezultātu ticamību.

Analītiskās nepilnības ietekmētu salīdzināšanai izmantoto preparātu un reģistrācijas apliecības īpašnieka preparātu vienādā veidā:
tā kā klīniskā efektivitāte ir balstīta uz divu preparātu salīdzināšanu, paredzams, ka analītiskās kļūdas

ietekmēs abus preparātus vienādā veidā. Tādēļ klīniskajiem secinājumiem vajadzētu palikt tādiem pašiem.

Neraugoties uz faktu, ka pacienta drošums un preparāta efektivitāte vienmēr tika nodrošināta, reģistrācijas apliecības īpašnieks nolēma klīniski vēlreiz izpētīt pašlaik pieejamo goserelīna preparātu ar vienu mēnesi ilgu iedarbību. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks pielāgoja pētījuma plānojumu. Jauno pētījuma plānojumu iesniedza Vācijas Zāļu aģentūrai *(BfArM)*, lai tā varētu sniegt konsultāciju, un tas pašlaik tiek pārskatīts.

Ņemot vērā visus šos faktus, reģistrācijas apliecības īpašnieks lūdza, lai *CHMP* apstiprina esošās goserelīna klīniskās paketes pieņemamību un saglabā reģistrācijas apliecību iesaistītajiem preparātiem.

CHMP pozīcija

Jebkādi argumenti, kas pamatoti ar datiem, kas iegūti līgumlaboratorijā, nav pieņemami trūkumu skaita un nopietnības dēļ. Rezultātu noviržu apjomu no reālās koncentrācijas serumā nav iespējams novērtēt. Tādēļ ne salīdzinošā pētījuma plānojums, ne pētījuma citētie rezultāti nevar kompensēt likumdošanas prasību pārkāpumus, lai iesniegtu LKP atbilstošus klīniskos pētījumus reģistrācijas pieteikuma atbalstam. Jāuzsver, ka unikālais nelielais (n = 40) farmakodinamikas pētījums, ko veicis sponsors, ir paredzēts pilnīgas klīniskās attīstības aizstāšanai.

Galvenais metodes validācijas mērķis ir pierādīt konkrētās metodes uzticamību analīta koncentrācijas noteikšanai specifiskā bioanalītiskā matricē, un tā atbilstoši jāveic pirms pētījuma/pacientu paraugu analīzes. Tādi nozīmīgi aspekti, kā apgrūtināta endogēnā testosterona līmeņa noteikšana sieviešu neskartā plazmā tika ņemti vērā tikai retrospektīvā validācijas ziņojumā ar papildu pārbaudēm, kas veiktas iepriekš apstrādātai vai iepriekš atlasītai matricei.
Tomēr kopumā retrospektīvas validācijas metodes uzticamība vairāk nekā piecus gadus pēc GOS/001 beigām un vairāk nekā divus gadus pēc GOS/002 beigām ir ļoti diskutabla.

Nepieciešams LKP atbilstošs un bioanalītisks pētījums, lai atbalstītu pieteikumu uz šādas likumdošanas bāzes.

Ņemot vērā iesniegto datu pilnīgumu, *CHMP* uzskatīja, ka terapeitiskā līdzvērtība ar *Zoladex* nav pierādīta, un līdz ar to šī ģenēriskā preparāta ieguvuma un riska attiecība uzskatāma par negatīvu, līdz reģistrācijas apliecības īpašnieks var pierādīt terapeitisko līdzvērtību ar atsauces zālēm.

Pamatojums reģistrācijas apliecības darbības apturēšanai

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā pārvērtēšanas procedūru, kas ierosināta saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 36. pantu *Novimp* 3,6 mg implanta un sinonīmisku nosaukumu zālēm, kas uzskaitītas I pielikumā.

- Komiteja vienojās, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie bioanalītiskie pētījumi nebija veikti saskaņā ar LKP, kā tas noteikts grozītās Direktīvas 2001/83/EK I pielikumā, un šo atražu raksturs ir tāds, ka uz šo pētījumu veikšanu un to rezultātiem nevar balstīties, lai saglabātu reģistrācijas apliecības;

ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* uzskata, ka informācija, kas iesniegta pieteikuma atbalstam, neatbilst grozītās Direktīvas 2001/83/EK 10. pantam. Komiteja arī uzskata, ka, pamatojoties uz datiem, kas iesniegti pieteikuma atbalstam, nav iespējams noteikt pozitīvu ieguvuma un riska attiecību šīm zālēm, un ka šādos apstākļos preparāta tirdzniecība rada risku sabiedrības veselībai.

Tādēļ Komiteja iesaka apturēt reģistrācijas apliecību darbību atbilstoši Atzinuma III pielikumā izklāstītajiem nosacījumiem.