

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zawieszenia pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu przedstawione przez EMA.

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Novimp 3,6 mg Implantat i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I)

1. Wstęp

Goserelin jest jednym z leków zatwierdzonych do stosowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, u których wskazane jest leczenie hormonalne. Goserelin jest agonistą LHRH (analog naturalnego hormonu uwalniającego hormon luteinizujący) zmniejszającym stężenie testosteronu w surowicy do poziomu kastracji w celu hamowania wzrostu hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

W czasie oceny wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu niektórych produktów leczniczych zawierających goserelin stwierdzono nieścisłości (np. niejasności w sposobie oznakowania próbek krwi pobranych od pacjentów). Te nieścisłości doprowadziły do kontroli dobrej praktyki klinicznej (ang. Good Clinical Practice, GCP) w laboratorium kontraktowym przez właściwe organy niemieckie (BfArM). W laboratorium kontraktowym przeprowadzono analizę próbek osocza z badań klinicznych GOS/001/C i GOS/002/C. Wyniki tych badań przedstawiono w wielu wnioskach o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczących odtwórczych produktów leczniczych zawierających goserelin w celu wykazania równoważności terapeutycznej z produktem referencyjnym Zoladex w trakcie rozpatrywania wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na mocy art. 10 ust. 3, tzn. wniosków łączonych. Celem kontroli było zweryfikowanie, czy badania kliniczne GOS/001/C i GOS/002/C zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami GCP i obowiązującymi rozporządzeniami oraz czy wiarygodność i jakość przedstawionych danych są odpowiednie.

Kontrola GCP wykazała 19 uchybień, z których 9 określono jako zasadnicze, 7 jako istotne i 3 jako nieznaczne. Ujawniono zasadnicze naruszenia podstawowych standardów ICH GCP i międzynarodowych zatwierdzonych standardów laboratoryjnych w czasie analiz bioanalitycznych próbek krwi z obu badań: GOS/001 (preparat o przedłużonym 1-miesięcznym uwalnianiu) i GOS/002 (preparat o przedłużonym 1- i 3-miesięcznym uwalnianiu). Były to: niedostateczna walidacja metod bioanalitycznych, usuwanie surowych danych poprzez ponowne wstrzykiwanie próbek, niespójna ręczna reintegracja chromatogramów, brak kluczowych kryteriów akceptacji w analizach i niedostateczna kontrola jakości przez sponsora. W świetle liczby i powagi uchybień nie można ocenić rozmiaru odchyłań mierzonych stężeń w surowicy od stężeń rzeczywistych, zarówno w przypadku goserelinu, jak i testosteronu. Z uwagi na obserwowane zasadnicze i istotne uchybienia w badaniach GOS/001/C i GOS/002/C nie można było potwierdzić, że badanie przebiegało zgodnie z zasadami GCP. Dane uzyskane i zgłoszone w związku z tymi dwoma badaniami musiały zostać zakwalifikowane jako niewiarygodne.

2. Omówienie

Stanowisko podmiotu odpowiedzialnego

Podmiot odpowiedzialny zgodził się z władzami, że doszło do odstępstw od zasad GCP w dziale testów bioanalitycznych w laboratorium kontraktowym i przedsięwziął intensywne środki w celu uniknięcia tych problemów w przyszłych badaniach klinicznych.

Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego te wyniki analityczne mają ograniczony wpływ na wnioski z badań klinicznych, ponieważ skuteczność kliniczna w obu badaniach opiera się na porównaniu stężeń testosteronu uzyskanych w czasie leczenia produktem podmiotu odpowiedzialnego i lekiem porównywanym. Dwoma ważnymi kryteriami były:

- porównywalne AUC testosteronu po dostatecznym czasie trwania leczenia dla produktu podmiotu odpowiedzialnego i leku porównywanego,
- stężenia testosteronu poniżej poziomu kastracji dla obu produktów.

Ponieważ oznaczone stężenia testosteronu były albo poniżej, albo blisko granicy kwantyfikacji (0,1 ng/ml) i wyraźnie poniżej poziomu kastracji równego 0,5 ng/ml, skuteczność kliniczna jest pewna, nawet jeśli metoda analityczna nie jest wystarczająco dokładna.

Powtórna walidacja metody oznaczania testosteronu potwierdziła pewność co do wiarygodności wcześniej uzyskanych wyników.

Niedokładności analityczne w ten sam sposób wpłynęłyby na lek porównywany i produkt podmiotu odpowiedzialnego:
ponieważ skuteczność kliniczna opierała się na porównaniu pomiędzy dwoma produktami, błędy analityczne dotyczyłyby obu produktów w ten sam sposób. Dlatego wnioski kliniczne powinny pozostać takie same.

Mimo iż bezpieczeństwo pacjenta i skuteczność produktu były zawsze zapewnione, podmiot odpowiedzialny postanowił ponownie zbadać klinicznie obecny produkt zawierający goserelin o 1-miesięcznym uwalnianiu. Ponadto podmiot odpowiedzialny dostosował projekt badania. Nowy projekt badania został przedstawiony do weryfikacji właściwemu organowi niemieckiemu (BfArM) i obecnie znajduje się w trakcie oceny.

W świetle wszystkich tych faktów podmiot odpowiedzialny zwrócił się do CHMP o potwierdzenie dopuszczalności istniejącego zestawu badań klinicznych dla goserelinu i utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla odnośnych produktów.

Stanowisko CHMP

W świetle liczby i powagi uchybień jakakolwiek argumentacja na podstawie danych uzyskanych w laboratorium kontraktowym jest nieodpowiednia. Nie można ocenić wielkości odchylenia wyników od rzeczywistych stężeń w surowicy. Dlatego ani projekt badania porównawczego, ani cytowane wyniki badania nie rekompensują naruszenia wymogu prawnego, jakim jest konieczność przedstawienia badań spełniających kryteria GCP na poparcie wniosku o dopuszczenie do obrotu. Należy podkreślić, że jedyne, małe (n=40) badanie farmakodynamiczne przeprowadzone przez sponsora ma zastąpić całe opracowanie kliniczne.

Głównym celem walidacji metody jest wykazanie wiarygodności danej metody w ocenie stężenia analitu w specyficznej macierzy bioanalitycznej i należy ją w odpowiedni sposób przeprowadzić przed analizą próbek badania/osobniczych. Istotne aspekty, takie jak trudności oznaczenia stężenia testosteronu endogennego w zaślepionym osoczu kobiet, zostały rozważone tylko w raporcie z retrospektywnej walidacji z dodatkowym testowaniem – albo wstępnie przygotowanej, albo wcześniej wybranej macierzy.

Ogólnie rzecz biorąc, wartość i wiarygodność retrospektywnej walidacji metody ponad pięć lat po zakończeniu badania GOS/001 i ponad dwa lata po zakończeniu badania GOS/002 jest wysoce wątpliwa.

Na potwierdzenie wniosku złożonego na takiej podstawie prawnej wymagane jest przeprowadzenie zgodnego z zasadami GCP badania klinicznego i bioanalitycznego.

Na podstawie całości przedstawionych danych CHMP uznał, że nie wykazano równoważności terapeutycznej z produktem Zoladex i dlatego uznano stosunek korzyści do ryzyka dla tego produktu odtwórczego za niekorzystny do czasu, aż podmiot odpowiedzialny będzie w stanie wykazać równoważność terapeutyczną z produktem referencyjnym.

Podstawy do zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę arbitrażową wszczętą na mocy art. 36 dyrektywy 2001/83/WE dla preparatu Novimp 3,6 mg Implantat i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami wymienionych w aneksie I.
- Komitet uznał, że przedstawione przez podmiot odpowiedzialny badania bioanalityczne nie zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, co jest wymienione jako wymóg w załączniku I do dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami oraz że charakter tych odkryć wskazuje na to, iż przebieg badań oraz ich wyniki nie mogą zostać uznane za wiarygodne, co umożliwiłoby zalecenie utrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Biorąc powyższe pod uwagę, CHMP uznaje, że dane szczegółowe przedłożone na poparcie przedmiotowego wniosku nie są zgodne z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Komitet stwierdza również, że na podstawie danych przedłożonych na poparcie wniosku nie jest możliwe określenie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla przedmiotowego produktu oraz że w tych okolicznościach wprowadzenie go do obrotu stanowi zagrożenie na zdrowia publicznego.

Dlatego Komitet zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z warunkami wymienionymi w aneksie III do niniejszej opinii.