

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolenia (povolení) na
uviedenie na trh predložené agentúrou EMA**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Novimp 3,6 mg Implantat a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

1. Úvod

Goserelín je okrem iného povolený pre pacientov s pokročilým karcinómom prostaty, pri ktorom je indikovaná endokrinná liečba. Liek je agonista LHRH (analóg prirodzeného luteinizačného hormónu uvoľňujúceho hormón) a potláča tvorbu sérového testosterónu na úroveň kastrácie, čím inhibuje rast karcinómu prostaty závislého od hormónu.

Počas hodnotenia žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre niektoré lieky obsahujúce goserelín sa zistili nezhody (napr. priradenie pacientov na odber krvných vzoriek nie je jasné). Tieto nezhody viedli k tomu, že orgán v Nemecku (BfArM) uskutočnil kontrolu správnej klinickej praxe (GCP) v zmluvnom laboratóriu. Zmluvné laboratórium uskutočnilo analýzu vzoriek plazmy pre klinické štúdie GOS/001/C a GOS/002/C. Výsledky týchto štúdií boli predložené v niekoľkých žiadostiach o povolenie na uvedenie na trh pre generické lieky obsahujúce goserelín na preukázanie terapeutickú ekvivalencie s referenčným liekom Zoladex počas hodnotenia žiadosti o povolenie na uvedenie na trh podľa článku 10 ods. 3, t. j. hybridnej žiadosti. Cieľom kontroly bolo overiť, či sa klinické štúdie GOS/001/C a GOS/002/C viedli v súlade so správnou klinickou praxou a platnými nariadeniami a či je platnosť a kvalita predložených údajov primeraná.

Počas kontroly správnej klinickej praxe sa odhalilo 19 zistení, z ktorých 9 sa klasifikovalo ako kritické, 7 ako závažné a 3 ako nezávažné. Počas bioanalytických analýz krvných vzoriek zo štúdie GOS/001 (zmes skladovaná 1 mesiac) a GOS/002 (zmes skladovaná 1 a 3 mesiace) sa zistilo kritické porušenie základných noriem ICH správnej klinickej praxe a medzinárodne prijatých laboratórnych noriem. K týmto porušeniam patrila nedostatočná validácia bioanalytických metód, vynechanie prvotných údajov pri opätovnom injikovaní vzoriek, nezhodná manuálna reintegrácia chromatogramov, neprítomnosť rozhodujúcich kritérií prijateľnosti pre analýzy a nedostatočné riadenie kvality zadávateľom. Vzhľadom na počet a závažnosť nedostatkov sa nemôže zo skutočných koncentrácií odhadnúť rozsah odchýlok meraných sérových koncentrácií goserelínu a testosterónu. V dôsledku pozorovaných kritických a závažných zistení v štúdiách GOS/001/C a GOS/002/C sa nemohlo potvrdiť ich uskutočnenie v súlade so správnou klinickou praxou. Údaje vygenerované a hlásené v súvislosti s týmito dvomi štúdiami sa museli klasifikovať ako nespoľahlivé.

2. Diskusia

Stanovisko držiteľa povolenia na uvedenie na trh

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s orgánmi, že v zariadení zmluvného laboratória pre bioanalytické testovanie nastalo porušenie správnej klinickej praxe, a uskutočnil rozsiahle opatrenia na nápravu týchto skutočností pre budúce klinické skúšania.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa domnieva, že vplyv týchto analytických zistení na závery klinických štúdií je obmedzený, pretože klinická účinnosť v oboch štúdiách je založená na porovnaní hladín testosterónu dosiahnutých počas liečby v prípade lieku držiteľa povolenia na uvedenie na trh a porovnávacieho lieku. Dve dôležité kritériá boli:

- porovnateľná AUC testosterónu po dostatočnom počte dní liečby pre liek držiteľa povolenia na uvedenie na trh a porovnávací liek,
- hladiny testosterónu nižšie, ako je hladina kastrácie pre obidva lieky.

Keďže namerané hladiny testosterónu boli buď nižšie, alebo podobné ako limit kvantifikácie (0,1 ng/ml) a zjavne nižšie, ako je hladina kastrácie 0,5 ng/ml, klinická účinnosť je zabezpečená dokonca aj vtedy, keď analytická metóda nie je dostatočne presná.

Opätovná validácia testosterónovej metódy potvrdila dôveru v spoľahlivosť výsledkov, ktoré sa získali skôr.

Analytické nezrovnalosti by ovplyvnili porovnávací liek a liek držiteľa povolenia na uvedenie na trh rovnakým spôsobom:
Kedže klinická účinnosť bola založená na porovnaní týchto dvoch liekov, predpokladalo by sa, že analytické chyby ovplyvnia obidva lieky rovnakým spôsobom. Klinické závery by preto mali byť rovnaké.

Napriek skutočnosti, že bezpečnosť pacienta a účinnosť lieku bola vždy zabezpečená, držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa rozhodol opätovne klinicky preskúmať súčasný goserelínový jednomenačný liek. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh upravil aj rozvrh štúdie. Nový rozvrh štúdie bol predložený na posúdenie príslušnému orgánu v Nemecku (BfArM) a v súčasnosti sa skúma.

Vzhľadom na všetky tieto skutočnosti držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadal výbor CHMP, aby potvrdil prijateľnosť existujúceho klinického balenia goserelínu a aby zachoval povolenie na uvedenie na trh pre príslušné lieky.

Stanovisko výboru CHMP

Akákoľvek argumentácia na základe údajov vygenerovaných v zmluvnom laboratóriu nie je vhodná vzhľadom na počet a závažnosť nedostatkov. Rozsah odchýlky výsledkov od skutočnej sérovej koncentrácie sa nedá odhadnúť. Preto ani rozvrh komparatívnej štúdie, ani uvedené výsledky štúdie nemôžu vykompenzovať porušenie zákonných požiadaviek pre vedenie štúdií v súlade so správnou klinickou praxou na podporu žiadosti o povolenie na uvedenie na trh. Treba zdôrazniť, že výnimočne malá (n = 40) farmakodynamická štúdia, ktorú uskutočnil zadávateľ, mala nahradiť úplný klinický vývoj.

Hlavným cieľom validácie metódy je dokázať spoľahlivosť určitej metódy na určenie koncentrácie analyzovanej látky v špecifickej bioanalytickej matrici, a mala by sa náležite uskutočniť pred analýzou vzoriek štúdie/jedincov. V správe o retrospektívnej validácii s ďalším testovaním na vopred spracovanej alebo zvolenej matrici sa brali do úvahy len dôležité aspekty, napríklad ťažkosti pri určovaní endogénnych hladín testosterónu v nespracovanej ženskej plazme. Celkovo je hodnota a spoľahlivosť retrospektívnej validácie metódy uskutočnenej viac ako päť rokov po skončení štúdie GOS/001 a viac ako dva roky po skončení štúdie GOS/002 veľmi sporná.

Na podporu žiadosti na takomto právnom podklade sa vyžaduje uskutočnenie klinickej a bioanalytickej štúdie v súlade so správnou klinickou praxou.

Na základe celkových predložených údajov výbor CHMP usúdil, že terapeutická ekvivalencia s liekom Zoladex sa nepreukázala, a pomer prínosu a rizika tohto generického lieku sa preto považuje za negatívny, kým držiteľ povolenia na uvedenie na trh nebude môcť preukázať terapeutickú ekvivalenciu s referenčným liekom.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal do úvahy postúpenie veci podľa článku 36 smernice 2001/83/ES pre liek Novimp 3,6 mg Implantat a súvisiace názvy uvedené v prílohe I,
- výbor súhlasil s tým, že bioanalytické štúdie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sa neuskutočnili v súlade so správnou klinickou praxou, ako sa požaduje v prílohe I k smernici 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, a charakter týchto zistení je taký, že pre zachovanie povolenia na uvedenie na trh sa nemožno spoliehať na spôsob vedenia týchto štúdií ani na ich výsledky.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP dospel k stanovisku, že informácie predložené na podporu žiadosti nie sú v súlade s článkom 10 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Výbor ďalej usudzuje, že na základe údajov predložených na podporu tejto žiadosti nie je možné stanoviť pozitívny pomer prínosu a rizika tohto lieku a povolenie lieku za týchto okolností predstavuje riziko pre verejné zdravie.

Výbor preto odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh podliehajúce podmienkam uvedeným v prílohe III k tomuto stanovisku.