

Bilaga II

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av
godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Novimp 3,6 mg Implantat och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Goserelin är bland annat godkänt för patienter med avancerad prostatacancer när endokrin behandling är indicerad. Det är en LHRH-agonist (analog till det naturliga luteiniserande hormon-frisättande hormonet) och trycker ned nivån av testosteron i serum till kastrationsnivå för att hämma tillväxten av hormonberoende prostatacancer.

Under utvärderingen av ansökan om godkännande för försäljning av vissa läkemedel innehållande goserelin noterades inkonsekvenser (t.ex. är tilldelningen av patienter till blodprover oklar). Dessa inkonsekvenser ledde till att den tyska myndigheten (BfArM) gjorde en inspektion av god klinisk sed (GCP) på kontraktslaboratoriet. Kontraktslaboratoriet utförde analysen av plasmaproverna för de kliniska studierna GOS/001/C och GOS/002/C. Resultaten av dessa studier lämnades in i ett antal ansökningar om godkännande för försäljning av generiska läkemedel innehållande goserelin för att visa terapeutisk ekvivalens med referensläkemedlet Zoladex vid en ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 10.3, dvs. en hybridansökan. Inspektionens syfte var att kontrollera om de kliniska studierna GOS/001/C och GOS/002/C utfördes i enlighet med GCP och gällande regler, samt om giltigheten och kvaliteten hos inlämnade data är tillräcklig.

Under GCP-inspektionen identifierades 19 fynd, varav 9 klassificerades som kritiska, 7 som större och 3 som mindre avvikelser. Kritiska brott mot grundläggande ICH-GCP-standarder och internationellt accepterade laboriesteder vid de bioanalytiska analyserna av blodproverna från både GOS/001 (1-månads depotformulering) och GOS/002 (1- och 3-månaders depotformulering) avslöjades. Dessa omfattade otillräcklig validering av de bioanalytiska metoderna, radering av data genom återinjektion av prover, inkonsekvent manuell återintegrering av kromatogram, brist på avgörande acceptanskriterier för analyser och otillräcklig kvalitetsstyrning av sponsorn. Med tanke på bristernas antal och allvar kan omfattningen av avvikelserna hos de uppmätta serumkoncentrationerna av både goserelin och testosteron från de faktiska koncentrationerna inte uppskattas. På grund av de observerade kritiska och större fynden i studierna GOS/001/C och GOS/002/C kunde det inte bekräftas att studierna utförts i enlighet med GCP. Data som genererats och rapporterats i samband med dessa två studier måste klassificeras som inte trovärdiga.

2. Diskussion

Ståndpunkt hos innehavaren av godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännande för försäljning instämde i att brott mot GCP hade skett på kontraktslaboratoriets bioanalytiska testanläggning och har vidtagit åtgärder för att rätta till dessa förhållanden inför framtida kliniska provningar.

Innehavaren av godkännande för försäljning tror att dessa analytiska resultats inverkan på slutsatserna från de kliniska studierna är begränsad, eftersom klinisk effekt i båda studierna baseras på en jämförelse av de testosteronnivåer som uppnåddes under behandling med innehavarens produkt och jämförelseläkemedlet. De två viktiga kriterierna var

- jämförbar AUC för testosteron efter tillräckligt antal behandlingsdagar för innehavarens produkt och jämförelseläkemedlet,
- testosteronnivåer under kastrationsnivå för båda produkterna.

Eftersom de uppmätta testosteronnivåerna låg antingen under eller nära detektionsgränsen (0,1 ng/ml) och klart under kastrationsnivån på 0,5 ng/ml är klinisk effekt säkerställd även om analysmetoden inte är tillräckligt exakt.

En förnyad validering av testosteronmetoden gav stöd åt förtroendet för de tidigare erhållna resultatens tillförlitlighet.

Analytiska brister skulle påverka jämförelseläkemedlet och innehavarens produkt på samma sätt: Eftersom den kliniska effekten baserades på en jämförelse mellan två produkter kan analytiska fel förväntas påverka båda produkterna på samma sätt. Därför bör de kliniska slutsatserna förbli desamma.

Trots det faktum att patientsäkerheten och produktsäkerheten alltid säkerställdes, beslutade innehavaren av godkännande för försäljning att göra en ny klinisk undersökning av den aktuella 1-månadsformuleringen av goserelin. Dessutom har innehavaren anpassat studiedesignen. Den nya studiedesignen har lämnats in till tysk behörig myndighet (BfArM) för yttrande och granskas för närvarande.

Mot bakgrund av dessa fakta bad innehavaren av godkännande för försäljning CHMP att bekräfta att den befintliga kliniska förpackningen för goserelin är godtagbar och att få behålla godkännandet för försäljning av de berörda produkterna.

CHMP:s ståndpunkt

All argumentation som baseras på de data som genererats på kontraktslaboratoriet är olämplig med tanke på bristernas antal och allvar. Omfattningen av resultatens avvikelser från faktisk serumkoncentration kan inte uppskattas. Därför kan varken den jämförande studiens design eller de åberopade studieresultaten kompensera brottet mot de lagliga kraven på att tillhandahålla studier som följer GCP till stöd för en ansökan om godkännande för försäljning. Det måste betonas att den unikt lilla (n=40) farmakodynamiska studie som genomfördes av sponsorn är avsedd att ersätta en fullständig klinisk utveckling.

Huvudsyftet med en metodvalidering är att visa tillförlitligheten hos en viss metod för bestämning av en analytkoncentration i en specifik bioanalytisk matris och bör lämpligen utföras före analys av studie-/patientprover. Viktiga aspekter såsom att hänsyn till svårigheten med endogena testosteronnivåer i blankplasma från kvinnor endast togs i den retrospektiva valideringsrapporten med ytterligare tester på antingen förbehandlad eller förvald matris. Sammantaget kan värdet och tillförlitligheten hos en retrospektiv metodvalidering mer än fem år efter att GOS/001 avslutats och mer än två år efter att GOS/002 avslutats starkt ifrågasättas.

Det krävs en klinisk och bioanalytisk studie utförd enligt GCP som stöd för ansökan på sådan rättslig grund.

Baserat på samtliga inlämnade data ansåg CHMP att terapeutisk ekvivalens med Zoladex inte hade visats och att nytta/risk-förhållandet för denna generiska produkt därför är negativt tills innehavaren av godkännande för försäljning kan visa terapeutisk ekvivalens med referensprodukten.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

- Kommittén beaktade hänskjutningen som utlösts enligt artikel 36 i direktiv 2001/83/EG för Novimp 3,6 mg Implantat och associerade namn som anges i bilaga I.
- Kommittén enades om att de bioanalytiska studier som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning inte genomförts i enlighet med GCP, såsom krävs i bilaga I i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, och att fyndens karaktär är sådan att genomförandet av studierna och deras resultat inte kan åberopas för att behålla godkännandet för försäljning.

Med beaktande av ovanstående anser CHMP att de uppgifter som lämnats in till stöd för ansökan inte uppfyller kraven i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse. Baserat på de data som lämnats in till stöd för denna ansökan anser kommittén vidare att det inte är möjligt att fastställa ett positivt nytta/risk-förhållande för denna produkt och att det innebär en risk för folkhälsan att under dessa omständigheter marknadsföra denna produkt.

Därför rekommenderar kommittén tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning på de villkor som anges i bilaga III i yttrandet.