

II lisa

**Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja müügiloa
(müügilubade) peatamise alused**

Teaduslikud järeldused

Ravimi Goserelin cell pharm 3,6 mg Implantat ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Gosereliin on üks ravimitest, mis on heaks kiidetud kasutamiseks kaugelarenenud eesnäärmevähiga patsientidel, kellele on näidustatud endokriinravi. Tegemist on LHRH agonistiga (loodusliku luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoog), mis langetab seerumi testosteroonisisalduse kastratsiooni puhul saavutatavale tasemele, pärssides sel viisil hormoonsõltuva eesnäärmekartsinoomi kasvu.

Teatavate gosereliini sisaldavate ravimite müügiloa taotluste läbivaatamisel leiti ebakõlasid (nt patsientide vereanalüüsidele suunamise alused olid ebaselged). Nende ebakõlade tõttu kontrollis Saksamaa pädev asutus (BfArM) lepingulises laboratooriumis hea kliinilise tava põhimõtete järgimist. Lepinguline laboratoorium analüüsis kliiniliste uuringute GOS/001/C ja GOS/002/C plasmaproove. Nende uuringute tulemusi kasutati paljudes gosereliini sisaldavate geneeriliste ravimite müügiloa taotlustes, et tõendada artikli 10 lõike 3 alusel esitatud müügiloa taotluses, st hübriidtaotluses, terapeutilist ekvivalentsust võrdlusravimiga Zoladex. Kontrolli eesmärk oli kindlaks teha, kas kliinilised uuringud GOS/001/C ja GOS/002/C teostati kooskõlas hea kliinilise tava põhimõtete ja kohaldatavate määrustega ning kas esitatud andmete kehtivus ja kvaliteet vastavad nõuetele.

Hea kliinilise tava põhimõtete kontrolli käigus tehti kindlaks 19 leidu, millest 9 liigitati kriitiliseks, 7 tähtsaks ja 3 vähemtähtsaks. Nii GOS/001 (ühekuuline depooravim) kui ka GOS/002 (ühe- ja kolmekuuline depooravim) uuringu vereproovide bioanalüütiliste analüüside teostamisel tehti kindlaks rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi hea kliinilise tava põhinormide ja rahvusvaheliselt tunnustatud laboristandardite olulisi rikkumisi. Nende rikkumiste hulka kuulusid bioanalüütiliste meetodite ebapiisav valideeritus, algandmete kustutamine proovide uuestisüstamise teel, kromatogrammide ebaühtlane manuaalne reintegreerimine, analüüside nõuetekohasuse oluliste näitajate puudumine ja sponsori teostatud puudulik kvaliteedijuhtimine. Arvestades puuduste arvu ja tõsidust, ei ole võimalik hinnata ei gosereliini ega testosterooni seerumis mõõdetud kontsentratsioonide hälbe ulatust tegelikest kontsentratsioonidest. Uuringutes GOS/001/C ja GOS/002/C täheldatud kriitiliste ja tähtsate leidude tõttu ei leidnud hea kliinilise tava põhimõtete järgimine kinnitust. Osutatud kahes uuringus saadud ja registreeritud andmed liigitati mitteusutavateks.

2. Arutelu

Müügiloa hoidja seisukoht

Müügiloa hoidja nõustus pädeva asutusega, et lepingulise laboratooriumi bioanalüütilise testimise üksuses rikuti hea kliinilise tava põhimõtteid, ning on võtnud ulatuslikud meetmed nende asjaolude parandamiseks tulevastes kliinilistes uuringutes.

Müügiloa hoidja arvab, et kõnealuste analüütiliste leidude mõju kliiniliste uuringute põhjal tehtud järeldustele on väike, kuna mõlemas uuringus tehti kliiniline efektiivsus kindlaks testosterooni tasemete võrdluse põhjal, mis mõõdeti ravi ajal müügiloa hoidja ravimi ja võrdlusravimiga. Kaks olulist kriteeriumit olid järgmised:

- võrreldav testosterooni AUC pärast piisavat arvu ravipäevi müügiloa hoidja ravimi ja võrdlusravimiga;
- mõlema ravimi kasutamisel saavutatud testosteroonisisaldus, mis jääb alla kastratsiooni puhul saavutatava taseme.

Kuna mõõdetud testosteroonisisaldus oli kas alla määramispiiri (0,1 ng/ml) või selle lähedal ja selgelt alla kastratsiooni puhul saavutatava taseme (0,5 ng/ml), on kliiniline efektiivsus tagatud isegi siis, kui analüütiline meetod ei ole piisavalt täpne.

Testosterooni määramise meetodi revalideerimine kinnitas varasemate tulemuste usaldusväarsust.

Analüütilised puudused mõjutaks võrdlusravimi ja müügiloa hoidja ravimi kasutamisel saadud tulemusi samal moel – kuna kliiniline efektiivsus põhines kahe ravimi võrdlusel, mõjutavad analüütilised vead mõlema ravimi kasutamisel saadud tulemusi eeldatavalt samal moel. Seetõttu peaks kliinilised järeldused olema samad.

Kõiki osutatud asjaolusid silmas pidades esitas müügiloa hoidja inimravimite komiteele taotluse gosereliini olemasoleva kliiniliste andmete kogumi vastuvõetavuse kinnitamiseks ja asjaomaste ravimite müügiloa säilitamiseks.

Inimravimite komitee seisukoht

Arvestades puuduste arvu ja tõsidust, on igasugused vastuväited lepingulises laboratooriumis saadud andmete kohta kohatud. Tegelikult seerumikontsentratsiooni tulemuste hälbe ulatust ei ole võimalik hinnata. Seetõttu ei kompenseeri ei võrdlev uuringuplaan ega osutatud uuringutulemused õigusnõuete, mille kohaselt tuleb müügiloa taotluse toetuseks esitada hea kliinilise tava põhimõtteid järgivate uuringute tulemused, rikkumist. Tuleb rõhutada, et sponsori teostatud ebatavaliselt väikese (n=40) farmakodünaamilise uuringuga soovitakse asendada ravimi täismahus kliinilist arendust.

Meetodi valideerimise põhieesmärk on tõendada kõnealuse meetodi usaldusväärsust analüüdi kontsentratsiooni määramisel kindlas bioanalüütilises maatriksis ja see tuleb enne uuringu/uuritava proovide analüüsi nõuetekohaselt teostada. Olulisi aspekte, näiteks probleemid endogeense testosteroonisisalduse määramisel naiste plasma tühiproovis, kajastati ainult retrospektiivses valideerimisaruandes, kus esitati eeltöödeldud või eelvalitud maatriksi lisatestide tulemused. Kokkuvõttes on rohkem kui viis aastat pärast GOS/001 lõppu ja rohkem kui kaks aastat pärast GOS/002 lõppu teostatud retrospektiivse meetodivalideerimise väärtus ja usaldatavus väga küsitav.

Nendel õiguslikel alustel esitatud taotluse toetuseks tuleb teostada hea kliinilise tava põhimõtteid järgiv kliiniline ja bioanalüütiline uuring.

Kõikide esitatud andmete põhjal jõudis inimravimite komitee järeldusele, et terapeutilist ekvivalentsust Zoladexiga ei ole tõendatud, ning nendel tingimustel ei peetud geneerilise ravimi kasulikkust suuremaks kui sellega kaasnevat riski, kuni müügiloa hoidja tõendab terapeutilist ekvivalentsust võrdlusravimiga.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 36 alusel tehtud esildist ravimi Goserelin cell pharm 3,6 mg Implantat ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) kohta;
- inimravimite komitee jõudis järeldusele, et müügiloa hoidja esitatud bioanalüütilisi uuringuid ei teostatud kooskõlas hea kliinilise tava põhimõtetega, nagu on nõutud muudetud direktiivi 2001/83/EÜ I lisas, ning et tuvastatud leidude olemuse tõttu ei saa teostatud uuringutele ja nende tulemustele tuginedes müügiluba säilitada.

Eespool kirjeldatud arvesse võttes leiab inimravimite komitee, et taotluse toetuseks esitatud andmed ei vasta muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 10. Samuti otsustas inimravimite komitee, et taotluse toetuseks esitatud andmete põhjal ei saa ravimi kasulikkust pidada suuremaks kui sellega kaasnevad riskid ning et nendel tingimustel kujutab ravimi turustamine endast ohtu rahvatervisele.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee peatada müügiloa kooskõlas arvamuse III lisas sätestatud tingimustega.