

Liite II

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
myyntilupien peruuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä Goserelin cell pharm 3,6 mg Implantat -valmisteen ja sen muiden kaupanimien tieteellisestä arvioinnista (ks. liite I)

1. Johdanto

Gosereliini on hyväksytty muun muassa edennyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoitoon, kun endokriininen eli hormonaalinen hoito on tarkoituksenmukaista. Se on LHRH-agonisti (luonnollisen luteinisoivaa hormonia vapauttavan hormonin analogi), joka pienentää seerumin testosteronipitoisuuden kastroatiotasolle hormoniriippuvaisen eturauhaskarsinooman kasvun estämiseksi.

Joidenkin gosereliinia sisältävien valmisteiden myyntilupahakemuksen arvioinnin aikana havaittiin joitakin epäyhtenäisyyksiä (esimerkiksi epäselvyyksiä viittaamisessa potilaiden verinäytteisiin). Epäyhtenäisyyksien vuoksi Saksan viranomainen (BfArM) aloitti sopimuslaboratorion hyvien kliinisten tutkimustapojen (GCP) tarkastuksen. Sopimuslaboratorio analysoi kliinisten tutkimusten GOS/001/C ja GOS/002/C plasmanäytteet. Näiden tutkimusten tuloksia käytettiin useissa gosereliinia sisältävien rinnakkaisvalmisteiden myyntilupahakemuksissa hoidollisen samanarvoisuuden osoittamiseksi viitevalmiste Zolarexin kanssa 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti (eli ns. sekamuotoisessa myyntilupahakemuksessa). Tarkastuksen tavoitteena oli varmistaa, toteutettiinkö kliiniset tutkimukset GOS/001/C ja GOS/002/C hyvien kliinisten tutkimustapojen ja sovellettavien asetusten mukaisesti ja ovatko toimitettujen tietojen validiteetti ja laatu asianmukaiset.

Hyvien kliinisten tutkimustapojen tarkastuksen aikana tehtiin 19 havaintoa, joista yhdeksän luokiteltiin kriittiseksi, seitsemän vakavaksi ja kolme vähäiseksi. Tarkastuksessa paljastui, että GOS/001-tutkimuksen (yhden kuukauden depotvalmiste) ja GOS/002-tutkimuksen (yhden ja kolmen kuukauden depotvalmiste) verinäytteiden bioanalyttisissä analyyseissä oli jätetty noudattamatta kansainvälisen yhdenmukaistamiskokouksen ICH:n hyvä kliininen tutkimustapa -ohjeiston keskeisiä normeja ja kansainvälisesti hyväksytyjä laboratorionormeja. Tätä pidettiin kriittisenä. Paljastuneita rikkomuksia olivat bioanalyttisten menetelmien riittämätön validointi, raakatietojen poistaminen näytteiden uudelleeninjektoinnilla, kromatogrammien epäjohdonmukainen uudelleenintegrointi käsin, analyysien keskeisten hyväksymiskriteerien puute sekä rahoittajan riittämätön laadunvalvonta. Puutteiden määrän ja vakavuuden vuoksi ei voida arvioida, miten paljon seerumista mitatut gosereliini- ja testosteronipitoisuudet poikkeavat todellisista pitoisuuksista. Tutkimuksia GOS/001/C ja GOS/002/C koskevien kriittisten ja vakavien havaintojen vuoksi ei voitu vahvistaa, että hyviä kliinisiä tutkimustapoja oli noudatettu. Näin ollen näistä kahdesta tutkimuksesta peräisin olevat ja niistä ilmoitetut tiedot oli luokiteltava epäluotettaviksi (not credible).

2. Käsittely

Myyntiluvan haltijan näkemys

Myyntiluvan haltija oli viranomaisten kanssa samaa mieltä siitä, että sopimuslaboratorion bioanalyttisen testauksen yksikkö ei ollut noudattanut hyviä kliinisiä tutkimustapoja. Myyntiluvan haltija on ryhtynyt laajamittaisiin toimenpiteisiin näiden seikkojen korjaamiseksi tulevia kliinisiä tutkimuksia varten.

Myyntiluvan haltija uskoo, että näiden analyttisten havaintojen vaikutus kliinisten tutkimusten päätelmiin on kuitenkin rajallinen, koska molemmissa tutkimuksissa kliininen tehokkuus perustuu hoidon aikana myyntiluvan haltijan valmisteella ja vertailuvalmisteella saavutettujen testosteronipitoisuuksien vertailuun. Kaksi tärkeää perustetta ovat seuraavat:

- testosteronin vertailukelpoinen AUC-arvo riittävän monta päivää kestäneen, myyntiluvan haltijan valmisteella ja vertailuvalmisteella annetun hoidon jälkeen
- kastroatiotasoa pienemmät testosteronipitoisuudet molempien valmisteiden osalta.

Koska mitatut testosteronipitoisuudet olivat joko määritysrajaa (0,1 ng/ml) pienemmät tai sen tuntumassa ja selvästi kastroatiotasoa (0,5 ng/ml) pienemmät, kliininen tehokkuus on osoitettu, vaikka analyttinen menetelmä ei ollutkaan riittävän tarkka.

Testosteronin analyysimenetelmän uudelleenvalidointi vahvisti aiemmin saatujen tulosten luotettavuuden.

Analyyttiset epäasianmukaisuudet vaikuttaisivat vertailuvalmisteeseen ja myyntiluvan haltijan valmisteeseen samalla tavalla:

koska kliininen teho perustui kahden valmisteen vertailuun, analyyttisten virheiden odottaisi vaikuttavan molempiin valmisteesiin samalla tavalla. Siksi kliinisten päätelmien on pysyttävä samoina.

Kaikkien näiden seikkojen perusteella myyntiluvan haltija pyysi lääkevalmistekomiteaa vahvistamaan nykyisten kliinisten tietojen hyväksyttävyyden gosereliinin osalta ja pitämään kyseisten valmisteen myyntiluvan voimassa.

Lääkevalmistekomitean näkemys

Kaikki sopimuslaboratoriosta saatuihin tietoihin perustuvat argumentit ovat epäasianmukaisia puutteiden määrän ja vakavuuden vuoksi. Tulosten poikkeavuuden suuruusluokkaa todelliseen seerumipitoisuuteen nähden ei voida arvioida. Näin ollen vertailevaa tutkimusta tai kyseisiä tutkimustuloksia ei voi käyttää kompensoimaan lakisääteisten vaatimusten noudattamatta jättämistä, jotta tutkimuksia voitaisiin pitää hyvien kliinisten tutkimustapojen mukaisina ja myyntilupahakemusta tukevinä. On korostettava, että rahoittajan toteuttaman harvinaisen pienen (n=40) farmakodynaamisen tutkimuksen oli tarkoitus korvata täydellinen kliininen kehitysohjelma.

Tutkimusmenetelmän validoinnin keskeisenä tavoitteena on osoittaa tietyn menetelmän reliabiliteetti analyyttipitoisuuden määrittämisessä tietyssä bioanalyttisessä matriisissa, ja se on toteutettava asianmukaisesti ennen tutkimuksen tai tutkittavien näytteiden analyysia. Tärkeitä seikkoja, kuten naisen puhtaan plasman endogeenisiin testosteronipitoisuuksiin liittyviä hankaluuksia, käsiteltiin ainoastaan takautuvasti laaditussa validointiraportissa, ja lisätestejä tehtiin joko esikäsitellyillä tai esivalituilla matriiseilla. Kaiken kaikkiaan takautuvaa menetelmän validoinnin arvoa ja reliabiliteettia yli viisi vuotta GOS/001-tutkimuksen ja yli kaksi vuotta GOS/002-tutkimuksen päättymisen jälkeen on pidettävä erittäin kyseenalaisena.

Kliinisten tutkimustapojen mukaisen kliinisen ja bioanalyttisen tutkimuksen suorittamista vaaditaan hakemuksen tueksi oikeusperustassa.

Kaikkien toimitettujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että hoidollista samanarvoisuutta Zoladexin kanssa ei ollut osoitettu, joten tämän rinnakkaisvalmisteen hyöty-riskisuhdetta on pidettävä kielteisenä siihen saakka, kunnes myyntiluvan haltija voi osoittaa hoidollisen samanarvoisuuden viitevalmisteeseen nähden.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 36 artiklan mukaisen menettelyn Goserelin cell pharm 3,6 Implantat -valmisteen ja sen muiden, liitteessä I lueteltujen kauppanimien osalta
- komitea katsoi, että myyntiluvan haltijoiden toimittamia bioanalyttisiä tutkimuksia ei ollut toteutettu muutetun direktiivin 2001/83/EY liitteessä I edellytetyllä tavalla hyvien kliinisten tutkimustapojen mukaisesti ja että tulosten luonteen vuoksi tutkimuksia ja niiden tuloksia ei voida pitää niin luotettavina, että myyntilupa voitaisiin pitää voimassa

lääkevalmistekomitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että hakemuksen tueksi toimitetut tiedot eivät ole muutetun direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan mukaisia. Lisäksi komitea katsoi, ettei tälle valmisteele voida määrittää suotuisaa hyöty-riskisuhdetta hakemuksen tueksi toimitettujen tietojen perusteella ja että valmisteen markkinointi on siten kansanterveydellinen riski.

Näin ollen komitea suosittelee myyntilupien peruuttamista lausunnon liitteessä III esitettyjen ehtojen mukaisesti.