

Liite II

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

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Novosis Goserelin 3,6 mg implantaatti ja muita kaupanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Gosereliini on hyväksytty muun muassa edennyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoitoon, kun endokriininen hoito on tarkoituksenmukaista. Se on LHRH-agonisti (luonnollisen luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin analogi), joka pienentää seerumin testosteronipitoisuuden kastreotitasolle hormoniriippuvaisen eturauhaskarsinooman kasvun estämiseksi.

Joidenkin gosereliinia sisältävien valmisteiden myyntilupahakemuksen arvioinnin aikana havaittiin joitakin epäyhtenäisyyksiä (esimerkiksi epäselvyyksiä viittaamisessa potilaiden verinäytteisiin). Epäyhtenäisyyksien vuoksi Saksan viranomainen (BfArM) teki sopimuslaboratoriossa hyvien kliinisten tutkimustapojen (GCP) tarkastuksen. Sopimuslaboratorio analysoi kliinisten tutkimusten GOS/001/C ja GOS/002/C plasmanäytteet. Tutkimusten tuloksia käytettiin useissa gosereliinia sisältävien rinnakkaisvalmisteiden myyntilupahakemuksissa hoidollisen samanarvoisuuden osoittamiseksi viitevalmiste Zoladexiin nähden 10 artiklan kohdan 3 mukaisesti (eli ns. sekamuotoisessa hakemuksessa). Tarkastuksen tavoitteena oli selvittää, 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 tarkastuksessa tehtiin 19 havaintoa, joista yhdeksän luokiteltiin kriittiseksi, seitsemän merkittäväksi 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, raakatiedon poistaminen näytteiden uudelleeninjektoinnilla, kromatogrammien epäyhtenäinen manuaalinen uudelleenintegrointi, analyysien keskeisten hyväksymiskriteerien puuttuminen ja rahoittajan riittämätön laadunvalvonta. Puutteiden määrän ja vakavuuden vuoksi ei voida arvioida, miten paljon seerumista mitatut gosereliini- ja testosteronipitoisuudet poikkeavat todellisista pitoisuuksista. GOS/001/C- ja GOS/002/C-tutkimuksissa havaittujen kriittisten ja merkittävien 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 laajoihin toimiin kyseisten seikkojen korjaamiseksi tulevaisuudessa kliinisissä tutkimuksissa.

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
- kastreotitasoa pienemmät testosteronipitoisuudet molempien valmisteiden osalta.

Koska mitatut testosteronitasot olivat joko alle määrittäjärajan (0,1 ng/ml) tai lähellä sitä ja selkeästi alle kastreotitason 0,5 ng/ml, kliininen tehokkuus on osoitettu, vaikka analyttinen menetelmä ei ollutkaan riittävän tarkka..

Testosteronin analyysimenetelmän uudelleenvaihdointi vahvisti aiemmin saatujen tulosten luotettavuuden.

Analyyttisten menetelmien puutteellisuus vaikuttaisi vertailuläkkeeseen ja myyntiluvan haltijan valmistamiseen samalla tavalla: koska kliininen teho perustui kahden valmisteen vertailuun, analyyttisten virheiden voitiin olettaa vaikuttaneen molempiin valmisteisiin samalla tavalla. Siksi kliiniset johtopäätökset pysyisivät samoina.

Huolimatta siitä, että potilasturvallisuus ja valmisteen teho oli aiemmin varmistettu, myyntiluvan haltija päätti tutkia kliinisesti uudelleen nykyisen yhden kuukauden gosereliini-depotvalmisteen. Lisäksi myyntiluvan haltija muutti tutkimuksen rakennetta. Uusi tutkimussuunnitelma on toimitettu tarkastettavaksi Saksan toimivaltaiselle viranomaiselle (BfArM), joka arvioi sitä parhaillaan.

Näiden seikkojen perusteella myyntiluvan haltija pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) vahvistamaan nykyisten kliinisten tietojen hyväksyttävyyden gosereliinin osalta ja pitämään kyseisten valmisteiden myyntiluvan voimassa.

Lääkevalmistekomitean näkemys

Kaikki sopimuslaboratoriosta saatuihin tietoihin perustuvat argumentit ovat epäasianmukaisia puutteiden määrän ja vakavuuden vuoksi. On mahdotonta arvioida, miten paljon tulokset poikkesivat todellisista seerumin pitoisuuksista. Siksi vertailevaa tutkimusta tai tutkimuksen kyseisiin tuloksiin viittaamista ei voida käyttää kompensoimaan lakisääteisten velvollisuuksien noudattamatta jättämistä, jotta tutkimuksia voitaisiin pitää hyvien kliinisten tutkimustapojen mukaisena ja myyntilupahakemusta tukevana. On korostettava, että rahoittajan toteuttaman harvinaisen pienen (n = 40) farmakodynaamisen tutkimuksen oli tarkoitus korvata täydellinen kliininen kehitysohjelma.

Menetelmän validoinnin päätavoitteena on osoittaa tietyn menetelmän reliabiliteetti analyyttipitoisuuden määrittämisessä tietyssä bioanalyttisessä matriisissa, ja se on tehtävä asianmukaisesti ennen tutkimuksen tai tutkittavien näytteiden analysointia. Tärkeitä näkökohtia, kuten naisen puhtaan plasman endogeenisten testosteronipitoisuuksien ongelmia, käsiteltiin vain takautuvasti laaditussa validointiraportissa, ja lisäkokeita tehtiin joko esikäsitellyillä tai esivalituilla matriiseilla.

Yleisesti ottaen menetelmän takautuvan validoinnin arvo ja luotettavuus yli viiden vuoden kuluttua GOS/001-tutkimuksen ja yli kaksi vuotta GOS/002-tutkimuksen päättymisen jälkeen ovat erittäin kyseenalaisia.

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

Kaikkien toimitettujen tietojen pohjalta lääkevalmistekomitea katsoi, että hoidollista samanarvoisuutta Zoladexin kanssa ei ollut osoitettu, joten tämän rinnakkaisvalmisteen hyöty-riskisuhdetta on pidettävä kielteisenä, kunnes myyntiluvan haltija pystyy osoittamaan hoidollisen samanarvoisuuden viitevalmisteen kanssa.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 36 artiklan mukaisen menettelyn Novosis Goserelinin ja sen muiden, liitteessä I lueteltujen kaupanimien osalta
- komitea katsoi, että myyntiluvan haltijan toimittamia bioanalyttisiä tutkimuksia ei ollut toteutettu hyvien kliinisten tutkimustapojen mukaisesti muutetun direktiivin 2001/83/EY liitteessä I esitettyjen vaatimusten mukaisesti ja että havaintojen perusteella tutkimuksia ja niiden tuloksia ei voida pitää niin luotettavina, että myyntiluvan voisi 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 valmisteelle voida määrittää myönteistä hyöty-riskisuhdetta hakemuksen tueksi toimitettujen tietojen perusteella ja että valmisteen markkinointi on näin ollen kansanterveydellinen riski.

Siksi komitea suosittelee myyntilupien peruuttamista lausunnon liitteessä III esitettyjen ehtojen mukaisesti.