

Liite II

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

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä Novimp 3,6 mg Implantat –valmisteen ja sen muiden kauppanimien 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 Zolarexiin nähden 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti (eli ns. sekamuotoisessa myyntilupahakemuksessa). 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 tarkastuksen aikana 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 hyväksyttyjä laboratorionormeja. Tätä pidettiin kriittisenä. Paljastuneita rikkomuksia olivat bioanalyttisten menetelmien riittämätön validointi, raakatietojen poistaminen näytteiden uudelleeninjektoinnilla, kromatogrammien epäjohtomukainen manuaalinen uudelleenintegrointi, analyysien keskeisten hyväksymiskriteerien puuttuminen 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 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 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.

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

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

Kaikkien näiden seikkojen perusteella myyntiluvan haltija pyysi lääkevalmistekomiteaa 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. 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 tukevin. On korostettava, että rahoittajan toteuttaman harvinaisen pienen (n=40) farmakodynaamisen tutkimuksen oli määrä korvata täydellinen kliininen kehitysohjelma.

Tutkimusmenetelmän validoinnin keskeisenä tavoitteena on osoittaa tietyn menetelmän reliabiliteetti analyttipitoisuuden 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 menetelmän takautuvan validoinnin arvoa ja luotettavuutta 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 valmisteen 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 Novimp 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

valmisteelle voida määrittää suotuisaa hyöty-riskisuhdetta hakemuksen tueksi toimitettujen tietojen perusteella ja että valmisteen markkinointi on näin ollen kansanterveydellinen riski.

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