

Приложение II

Научни заключения и основания за отказ, представени от ЕМА

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro и свързани имена (вж. Приложение I)

Norditropin съдържа соматропин, който е човешки хормон на растежа, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология, получил разрешение за употреба в Европейския съюз чрез процедура по взаимно признаване (ПВП). Norditropin е одобрен в съответствие с член 8, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО.

На 14 май 2010 г. притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) представя промяна тип II чрез ПВП за Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro и свързани имена (DK/H/0001/005-007 и 011-016/II/078), за да поиска разширяване на показанията.

Тъй като референтната и засегнатите държави-членки не успяват да постигнат съгласие по отношение на промяната, на 20 април 2011 г. Дания започва процедура по сезиране съгласно член 13 от Регламент (ЕО) № 1234/2008. От CHMP е поискано да даде своето становище дали разрешенията трябва да се променят, за да включват показанието:

„Подобряване на растежа и телосложението при деца със синдром на Prader-Willi (PWS), потвърден чрез подходящ генетичен тест“.

Процедурата по сезиране започва на 19 май 2011 г.

PWS е генетично заболяване. Честотата на PWS е 1 при около 10 000 до 29 000 живородени деца. Диагнозата се основава на генетичен тест и клинични белези.

Сред характерните особености на заболяването са нисък ръст, изоставане в умственото развитие, поведенчески проблеми, хормонални дисфункции, слаб мускулен тонус и хиперфагия, както и хипоактивност. Последните две може да доведат до затлъстяване в детска възраст. Развитието през пубертета е забавено и често незавършено. Повечето жени с PWS страдат от аменорея.

Деца с PWS често имат съпътстващ дефицит на растежен хормон (GHD) (от 40 до 100 % в зависимост от използвания провокиращ тест).

В Европа за лечение на деца с PWS са одобрени два рекомбинантни GH продукта.

Възражаващите държави-членки не считат данните от проучването, представени със заявлението на Novo Nordisk в подкрепа на предложеното показание, за достатъчни (отворено, неконтролирано и ретроспективно проучване) и с добро качество (използван е широк дозов диапазон, непълни измервания на ръста). Нещо повече, сметено е за неуместно ПРУ да се позовава на данни от друг GH продукт, за да претендира за същото показание, тъй като Norditropin не е бил разрешен като подобен биологичен лекарствен продукт.

За да се докаже ефикасността и безопасността в заявеното показание, досието на заявлението се основава на проучването GHLiquid-1961. Това е ретроспективно, обсервационно, отворено, мултицентрово, многонационално клинично изпитване при деца с PWS, лекувани с Norditropin, неодобрена употреба за нисък ръст.

Основната цел на проучването е да се изследват промените в скоростта на стандартното отклонение на ръста (HSDS) в отговор на 1-годишно лечение с Norditropin при деца с PWS (връзка с PWS популация). Вторичните цели са в същата популация да се оцени промяната в HSDS от началото на лечението до последното наблюдение по време на лечението с Norditropin (връзка с PWS популация), промяна в телосложението (мускулна маса и мастни депа), скорост на растежа (HV) и промяна в HV. Безопасността е оценена чрез нежелани събития, HbA1c, IGF-I, хематология, TSH, общ T3 и T4, свободни T3 и T4.

Ефикасност

В проучването GHLiquid-1961 са включени четиридесет и едно (41) деца в Европа с PWS, документиран с генетичен тест (19 момичета и 22 момчета). Деца не са лекувани с GH по време на първата доза на Norditropin. Няма ограничение по отношение на степента на ниския ръст и при започване на лечението децата трябва да бъдат в предпубертет. Средната възраст при включване в изпитването е 3,8 години (мин. 0,4 години, максимум 12,2 години). Всички деца са от кавказката раса.

В това проучване приложената доза Norditropin е избрана по преценка на лекаря и съответно коригирана по време на периода на лечение (средната доза е 0,03 mg/kg на ден).

При стандартизиране към PWS популацията, изчисленото средно увеличение в HSDS от 0,9 е получено след едногодишно лечение с Norditropin при дребни деца с PWS. Прогнозното увеличение в HSDS е 1,3 до последното наблюдение (около 6 години). HSDS нараства от изходна стойност от -0,3 до 1,1 при последното наблюдение.

При стандартизиране към нормалната популация, изчисленото средно увеличение в HSDS от 0,7 е получено след едногодишно лечение с Norditropin при дребни деца с PWS. Прогнозното увеличение в HSDS е 1,1 до последното наблюдение. HSDS нараства от изходна стойност от -1,8 до -1,2 след 1 година и до -0,7 при последното наблюдение (около 6 години).

Броят на децата с HSDS над -2 е 19 (46 %) деца на изходното ниво, 27 (66 %) деца след 1 година на лечение и 35 (85 %) деца при последното наблюдение. Следователно 35 от 41 (85 %) деца с PWS имат ръст в рамките на референтната граница за нормални деца след лечение с Norditropin. Средният HSDS за тази подгрупа е -0,6 на година 1 и -0,4 при последното наблюдение.

Телосложението е подобро, с изчислено средно увеличение на телесната маса от 9,9 % и съответно намаление на мастните депа от 9,9 % след 1 година на лечение с Norditropin. Мускулната маса се увеличава с 9,1 % от изходното ниво до последното наблюдение.

Действителният процент на мускулната маса на изходното ниво е 61,8 %, 71,9 % на година 1 и 72,9 % при последното наблюдение. Действителният процент на мастните депа на изходното ниво е 38,2 %, 28,1 % на година 1 и 27,1 % при последното наблюдение.

Като се вземат предвид посочените по-горе данни, CHMP заключава, че представеното проучване GHLiquid-1961, формиращо основата на заявлението за разширяване на показанието за Norditropin при деца с PWS, е неконтролирано, отворено и ретроспективно и не е в съответствие с методическите стандарти за основни доказателства.

Освен горепосочения общ недостатък, по-долу са обобщени и някои други аспекти на проучването на GHLiquid-1961 породили безпокойство в CHMP, а именно валидността и качеството на резултатите от проучването.

В досието на заявлението за промяна, препоръчаната от Novo Nordisk доза за лечението на нисък ръст и променено телосложение при деца с PWS е от 0,025 до 0,035 mg/kg на ден. Въпреки това, като разглежда исканията от някои засегнати държави-членки (CMS) по време на сезирането на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), ПРУ се съгласява, че препоръчана за PWS доза може да бъде 0,035 mg/kg на ден, същата като за другите два одобрени GH продукти при същото показание.

CHMP заключава, че обосновката за предложената доза (т.е. 0,035 mg/kg на ден) все още е неясна. Препоръчаната доза не е същата като тази, проучвана в GHLiquid-1961, която е избрана по преценка на лекаря и представлява средно 0,03 mg/kg на ден. В допълнение, приемането на същата препоръчвана доза, както за други GH продукти, не е счетено за целесъобразно, тъй като Norditropin не е показал сравнима ефикасност и тези два продукта имат различни препоръки за дозиране за други показания, т.е. синдром на Turner и хронично бъбречно заболяване.

Друг елемент на безпокойство е фактът, че, въз основа на формулировката на критериите за включване, е съмнително дали всички пациенти от съответните центрове са включени в проучването. Критериите за включване са деца в предпубертет с PWS, диагностициран с генетичен тест, лекувани с Norditropin за най-малко 1 година в центъра. Могат да бъдат включени дори деца, получили само една доза Norditropin. ПРУ не е предоставил допълнителна информация относно другите деца с PWS, за които не е получено информирано съгласие. CHMP достига до заключението, че като се има предвид ретроспективният дизайн на проучването, отклонения в подбора не могат да бъдат изключени.

Качеството на данните също се счита за съмнително предвид факта, че при 10 % от пациентите липсва основна информация като изходно ниво по отношение на ръста. Само за 37 пациенти са били налични данни за ръста на изходното ниво. IGF-1 SDS на изходното ниво е бил наличен само за 28 пациенти. Данните за промяна в скоростта на растеж се считат за невалидни, тъй като информацията за измерванията на ръста преди изпитването е непълна.

В допълнение, не само подобряване на растежа, но и подобряване на телосложението е част от показанието на Norditropin при PWS. По този начин телосложението би било ключова крайна точка. Въпреки това практиката на събиране на данни за телосложението се различава в трите центъра. Един център не е събирал изобщо данни за телосложението, а от другите два центъра са налични данни само при 11 деца. Данните за 11 от 41 деца са твърде оскъдни, за да се прави каквото и да било заключение по отношение на тази крайна точка. Скоростта на растеж също би била ценна крайна точка, но данни не са налични. Не са предоставени данни за окончателния ръст в зряла възраст.

Като цяло събраните ретроспективни данни са недостатъчни и с лошо качество.

Безопасност

Съобщени са общо 128 нежелани събития при 31 (75,6 %) деца с PWS по време на експозиция на Norditropin (средна експозиция 4,1 години в диапазона от 0,3 до 9,5 години). По-голямата част от случаите са били с лека/умерена тежест. Най-честите нежелани събития са инфекции на дихателните пътища, които при малките деца са чести (14,6 % от децата) и сколиоза, която се среща често при PWS (19,5 % от децата). Тридесет и три (33,26 %) нежелани събития при 17 (41,5 %) деца са оценени като вероятно/възможно свързани с лечението с Norditropin. Най-честите вероятно/възможно свързани нежелани събития са сколиоза (при 8 деца, 19,5 %) и сънна апнея (при 3 деца, 7,3 %). Не са съобщени смъртни случаи.

Профилът на безопасност на соматропин-съдържащи продукти е добре известен. Сънна апнея и внезапна смърт са съобщавани в клиничната практика след започване на терапия при пациенти със синдром на Prader-Willi, които са имали един или повече от следните рискови фактори: тежко затлъстяване, анамнеза за обструкция на горните дихателни пътища или сънна апнея, или неидентифицирана респираторна инфекция.

От представените ретроспективни данни няма нови опасения за безопасността.

Съотношение полза/риск

По отношение на ефикасността, въз основа на наличните данни CHMP заключава, че демонстрирането на ефикасност за Norditropin при PWS се основава на ограничени и ненадеждни данни с очевидно лошо качество. В първичния анализ за ефикасност са включени само 33 деца и отклонения в подбора не могат да бъдат изключени поради дизайна на проучването. Освен това, качеството на данните е под въпрос, тъй като при 10 % от пациентите липсват измервания на ръста на изходно ниво. Ефикасността на Norditropin на ключовите вторични крайни точки, като телосложение и скорост на растеж, не е известна. Не са налични данни за окончателния ръст в зряла възраст. Освен това в ретроспективното проучване са прилагани дози в широк диапазон (средна доза от 0,03 mg/kg на ден – до 0,06 mg/kg на ден). CHMP заключава, че обосновката за предложената доза (т.е. 0,035 mg/kg на ден) е неясна.

По отношение на безопасността, от представените ретроспективни данни не са възникнали нови опасения.

В заключение, предоставените от ПРУ данни, по-специално в подкрепа на ефикасността, са недостатъчни за поддържане на разширяването на показанието при PWS.

В допълнение, позоваването на проспективните данни, получени с друг GH продукт, не се счита за приемливо, за да се претендира за същото показание със същия дозов режим, с оглед на правното основание на разрешението за употреба на Norditropin, а именно член 8, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО.

Основания за отказ

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда съобщението за започнато от Дания сезиране съгласно член 13 от Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията.

- Комитетът преразглежда всички налични данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, в подкрепа на безопасността и ефикасността на Norditropin SimpleXh, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro и свързани имена в заявеното показание „Подобряване на растежа и телосложението при деца със синдром на Prader-Willi (PWS), потвърден чрез подходящ генетичен тест“.
- Комитетът е на мнение, че представените от ПРУ данни, по-специално в подкрепа на ефикасността, се считат за ограничени, тъй като са получени от ретроспективно, наблюдателно, несравнително проучване. Също така се счита, че данните са ненадеждни и следователно съотношението полза/риск на Norditropin SimpleXh, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro и свързани имена в заявеното показание е неблагоприятно.
- Комитетът е на мнение, че данните, представени в подкрепа на заявлението за разширяване на показанията на Norditropin SimpleXh, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro и свързани имена не са в съответствие с изискванията за продукт, разрешен въз основа на член 8, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО.

CHMP препоръчва отказ за промяната на разрешенията за употреба на Norditropin SimpleXh, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro и свързани имена (вж. Приложение I).