

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí předkládané Evropskou
agenturou pro léčivé přípravky (EMA)**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Norditropin obsahuje somatotropin, což je lidský růstový hormon vyráběný technologií rekombinantní DNA, jemuž bylo uděleno rozhodnutí o registraci v Evropské unii na základě postupu vzájemného uznávání (MRP). Přípravek Norditropin bych schválen v souladu s čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

Dne 14. května 2010 předložil držitel rozhodnutí o registraci žádost o změnu typu II prostřednictvím postupu vzájemného uznávání pro přípravky Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a související názvy (DK/H/0001/005-007 a 011-016/II/078) požadující rozšíření indikací.

Vzhledem k tomu, že se referenční a dotčené členské státy nedokázaly shodnout ve věci změny, zahájilo Dánsko dne 20. dubna 2011 postup předložení záležitosti k posouzení podle článku 13 nařízení Komise ES č. 1234/2008. Výbor CHMP byl vyzván, aby předložil své stanovisko, zda rozhodnutí o registraci má být změněno tak, aby zahrnovalo indikaci:

„Zlepšení růstu a tělesné stavby u dětí s Prader-Williho syndromem (PWS), který byl potvrzen náležitým genetickým vyšetřením.“

Postup přezkoumání byl zahájen dne 19. května 2011.

PWS je genetická porucha. PWS se vyskytuje u 1 z přibližně 10 000 až 29 000 živě narozených dětí. Diagnóza se opírá o genetické vyšetření a klinické nálezy.

Mezi jeho známky patří nízký vzrůst, mentální retardace, poruchy chování, hormonální dysfunkce, nízký svalový tonus, hyperfagie a hypoaktivita. Poslední dvě mohou vést k rozvoji dětské obezity. Nástup puberty je rovněž opožděn a často neúplný. Většina žen s PWS trpí amenoreou.

Děti s PWS často trpí rovněž nedostatkem růstového hormonu (GHD) (40 % až 100 % v závislosti na použitém provokačním testu).

V Evropě jsou pro léčbu dětí s PWS schváleny dva přípravky s rekombinantním růstovým hormonem (GH).

Údaje ze studie, které předložila spolu se žádostí společnost Novo Nordisk na podporu navržené indikace, nepovažovaly oponující členské státy za dostatečné (otevřená, nekontrolovaná a retrospektivní studie) a kvalitní (široká rozmezí použitých dávek, neúplná měření výšky). Nepovažovaly rovněž za vhodné, aby se držitel rozhodnutí odvolával na údaje týkající se jiného přípravku s obsahem GH a uváděl stejnou indikaci, neboť přípravek Norditropin nebyl schválen jako podobný biologický léčivý přípravek.

S cílem prokázat účinnost a bezpečnost přípravku v požadované indikaci byla dokumentace k žádosti vypracována na základě studie GHLiquid-1961. Jednalo se o retrospektivní, observační, otevřenou, multicentrickou, mezinárodní studii u dětí s PWS, které byly pro nízký vzrůst léčeny přípravkem Norditropin mimo schválenou indikaci.

Hlavním cílem studie bylo zkoumat změny skóre směrodatné odchylky výšky (HSDS) jakožto reakce na jednoletou léčbu přípravkem Norditropin u dětí s PWS (vztaženo k počtu jedinců s PWS). Mezi vedlejší cíle studie patřilo hodnocení změny HSDS od začátku léčby do posledního pozorování u stejné populace během léčby přípravkem Norditropin (vztaženo k počtu jedinců s PWS), změny tělesné stavby (tukuprostá tělesná hmota a tuková tkáň), rychlosti růstu (HV) a změny HV. Bezpečnost byla hodnocena z hlediska nežádoucích účinků, HbA1c, IGF-I, hematologie, TSH, celkového T3 a T4 a volného T3 a T4.

Účinnost

Do studie GHLiquid-1961 bylo zahrnuto čtyřicet jedna (41) dětí z Evropy s geneticky potvrzeným PWS (19 dívek a 22 chlapců). Děti nebyly v minulosti před užitím první dávky přípravku Norditropin léčeny GH. Nebylo dáno žádné omezení s ohledem na stupeň nízkosti vzrůstu a v době zahájení léčby musely být děti v prepubertálním období. Průměrný věk v době zařazení do studie byl 3,8 roku (nejméně 0,4 roku; nejvíce 12,2 let). Všechny děti byly bílé rasy.

V této studii byla dávka přípravku Norditropin podávána podle uvážení lékaře a v průběhu léčebného období byla odpovídajícím způsobem upravena (průměrná dávka byla 0,03 mg/kg/den).

Při standardizaci na populaci s PWS dosahoval odhadovaný průměrný nárůst HSDS po 1 roce léčby přípravkem Norditropin u dětí s nízkým vzrůstem a PWS hodnoty 0,9. Odhadovaný nárůst HSDS dosahoval do posledního sledování (přibližně 6 let) hodnoty 1,3. HSDS se z počátečního průměru -0,3 při posledním pozorování zlepšilo na 1,1.

Při standardizaci na běžnou populaci dosahoval odhadovaný průměrný nárůst HSDS po roce léčby přípravkem Norditropin u dětí s nízkým vzrůstem a PWS hodnoty 0,7. Odhadovaný nárůst HSDS do posledního sledování dosahoval 1,1. HSDS se z počátečního průměru -1,8 po 1 roce léčby zlepšilo na -1,2 a při posledním pozorování (přibližně 6 let) na -0,7.

Počet dětí s hodnotou HSDS nad -2 byl 19 (46 %) na počátku studie, 27 (66 %) po jednom roce léčby a 35 (85 %) při posledním sledování. Po léčbě přípravkem Norditropin mělo 35 ze 41 (85 %) dětí s PWS výšku v referenčním rozmezí pro normální děti. Průměrné HSDS pro tuto podskupinu dosahovalo -0,6 v prvním roce léčby a -0,4 při posledním sledování.

Došlo ke zlepšení tělesné stavby s odhadovaným průměrným nárůstem tělesné hmoty o 9,9 % a odpovídajícím snížení tukové tkáně o 9,9 % po jednom roce léčby přípravkem Norditropin. Podíl tukuprosté tělesné hmoty se zvýšil o 9,1 % od počátku studie do posledního sledování.

Skutečné procentuální zastoupení tukuprosté tělesné hmoty dosahovalo na počátku studie 61,8 %, v prvním roce 71,9 % a při posledním sledování 72,9 %. Skutečné procentuální zastoupení tukové tkáně dosahovalo na počátku studie 38,2%, v prvním roce 28,1% a při posledním sledování 27,1 %.

S ohledem na výše uvedená data došel výbor CHMP k závěru, že předložená studie GHLiquid-1961 tvoří základ žádosti o rozšíření indikace přípravku Norditropin u dětí s PWS nebyla kontrolována, otevřená a retrospektivní a nebyla v souladu s metodologickými standardy pro klíčové důkazy.

Kromě výše uvedených celkových nedostatků vyvolaly u výboru CHMP obavy rovněž některé další aspekty studie GHLiquid-1961, jmenovitě platnost a kvalita výsledků studie, které jsou shrnuty níže.

V dokumentaci žádosti o změnu byla doporučená dávka přípravku od společnosti Novo Nordisk pro léčbu nízkého vzrůstu a změněné tělesné stavby u dětí s PWS 0,025 až 0,035 mg/kg/den.

S ohledem na požadavky některých dotčených členských států v průběhu postupu vzájemného uznávání souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s tím, aby doporučená dávka pro PWS byla 0,035 mg/kg/den, stejná jako u jiných dvou přípravků obsahujících GH, které byly schváleny ve stejné indikaci.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že navržené dávkování (tj. 0.035 mg/kg/den) není stále dostatečně odůvodněno. Doporučené dávkování neodpovídá zkoumanému dávkování ve studii GHLiquid-1961, které bylo zvoleno dle uvážení lékaře a v průměru dosahovalo 0,03 mg/kg/den. Přijetí stejného doporučeného dávkování jako u jiných přípravků obsahujících GH nebylo považováno za vhodné vzhledem k tomu, že přípravek Norditropin nevykazoval srovnatelnou účinnost a dva jiné přípravky obsahující GH mají jiné doporučené dávkování v ostatních indikacích, tj. Turnerův syndrom a chronické onemocnění ledvin.

Další obavu vyvolala skutečnost, že na základě znění kritérií pro zařazení do studie nebylo jisté, zda byli všichni pacienti v příslušných centrech do studie zařazeni. Kritériem pro zařazení do studie bylo prepubertální dítě s geneticky diagnostikovaným PWS, které bylo v centru léčeno přípravkem Norditropin po dobu alespoň 1 roku. Do studie mohly být zařazeny i děti, které užily pouze jednu dávku přípravku Norditropin. Držitel rozhodnutí o registraci neposkytl žádné další informace o ostatních dětech s PWS, od kterých se nepodařilo získat informovaný souhlas. Výbor CHMP dospěl k závěru, že s ohledem na retrospektivní návrh studie nelze vyloučit zkreslení výběru.

Kvalita údajů byla rovněž požadována za diskutabilní, jelikož základní informace jako měření výšky na počátku studie chybělo u 10 % pacientů. Údaje o výšce na počátku studie byly k dispozici pouze u 37 pacientů. Údaje o IGF-1 SDS na počátku studie byly k dispozici pouze u 28 pacientů. Údaje o změně rychlosti růstu nebyly považovány za platné vzhledem k tomu, že údaje o měření výšky před zahájením studie nebyly úplné.

Součástí indikace přípravku Norditropin u PWS není pouze zlepšení růstu, ale rovněž zlepšení tělesné stavby. Tělesná stavba by tudíž byla hlavním cílovým ukazatelem. Způsob sběru údajů ohledně tělesné stavby se ve třech centrech odlišoval. V jednom centru nebyly údaje o tělesné

stavbě shromažďovány vůbec a z dalších dvou center byly k dispozici pouze u 11 dětí. Údaje od 11 ze 41 dětí byly nedostatečné k vyvození jakéhokoli závěru ohledně tohoto cílového ukazatele. Rychlost růstu by rovněž byla hodnotným cílovým ukazatelem, ale k dispozici nebyly žádné údaje. Nebyly předloženy žádné údaje o konečné výšce v dospělosti.

Shromážděné retrospektivní údaje nebyly celkově dostatečné a měly nízkou kvalitu.

Bezpečnost

Během expozice přípravku Norditropin bylo hlášeno celkem 128 nežádoucích účinků u 31 (75,6 %) dětí s PWS (průměrná doba expozice dosahovala 4,1 roku, v rozmezí od 0,3 do 9,5 let). Většina těchto příhod byla mírné/střední závažnosti. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily infekce dýchacího traktu, které jsou běžné u malých dětí (14,6 % dětí), a skolióza, která je častá u dětí s PWS (19,5 % dětí). Třicet tři (33,26 %) nežádoucích účinků, které se vyskytly u 17 (41,5 %) dětí, byly hodnoceny jako pravděpodobně/možná spojené s léčbou přípravkem Norditropin. Nejčastějšími nežádoucími účinky pravděpodobně/možná spojenými s léčbou byly skolióza (u 8 dětí, 19,5 %) a spánková apnoe (u 3 dětí, 7,3 %). Nebylo hlášeno žádné úmrtí.

Bezpečnostní profil přípravků obsahujících somatropin je dobře znám. Spánková apnoe a náhlé úmrtí byly hlášeny v klinické praxi po zahájení léčby u pacientů s Prader-Williho syndromem, kteří měli navíc jeden nebo více následujících rizikových faktorů: závažná obezita, obstrukce horních cest dýchacích nebo spánková apnoe nebo neidentifikovaná respirační infekce v anamnéze.

Předložené retrospektivní údaje nepřinesly žádné nové obavy ohledně bezpečnosti.

Přínosy a rizika

S ohledem na účinnost, došel výbor CHMP na základě dostupných údajů k závěru, že průkaz účinnosti přípravku Norditropin u PWS se zakládá na omezených a nevěrohodných datech jednoznačně nízké kvality. Do analýzy primární účinnosti bylo zařazeno pouze 33 dětí a vzhledem k návrhu studie nelze vyloučit zkreslení výběru. Kvalita údajů je rovněž diskutabilní, jelikož měření výšky na počátku studie chybělo u 10 % subjektů. Účinnost přípravku Norditropin na hlavní sekundární cílové ukazatele, jakými jsou tělesná stavba a rychlost růstu, není známa. Údaje o konečné výšce v dospělosti nejsou k dispozici. V retrospektivní studii bylo navíc použito široké rozmezí dávek (průměrná dávka 0,03 mg/kg/den – až 0,06 mg/kg/den). Výbor CHMP dospěl k závěru, že navržené dávkování (tj. 0,035 mg/kg/den) není dostatečně odůvodněno.

Předložené retrospektivní údaje nepřinesly žádné nové obavy ohledně bezpečnosti.

Údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci především na podporu účinnosti jsou nedostatečné k zachování rozšířené indikace u PWS.

S ohledem na právní základ udělení rozhodnutí o registraci přípravku Norditropin, tj. čl. 8 odst. 3 nařízení 2001/83/ES, se navíc nepovažuje za přijatelné vycházet z prospektivních údajů získaných pro jiný přípravek obsahující GH a uvádět stejnou indikaci se stejným dávkováním.

Zdůvodnění zamítnutí

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz oznámení o postupu předložení záležitosti k posouzení, který zahájilo Dánsko podle článku 13 nařízení Komise ES č. 1234/2008,
- výbor zhodnotil všechna dostupná data předložená držitelem rozhodnutí o registraci na podporu bezpečnosti a účinnosti přípravků Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a souvisejících názvů v požadované indikaci: „Zlepšení růstu a tělesné stavby u dětí s Prader-Williho syndromem (PWS), který byl potvrzen náležitým genetickým vyšetřením,
- výbor je toho názoru, že údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci především na podporu účinnosti jsou omezené vzhledem k tomu, že jsou odvozeny z retrospektivní, observační, nekomparativní studie. Rovněž zastával názor, že údaje nejsou věrohodné, a proto

poměr přínosů a rizik přípravků Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a souvisejících názvů není v požadované indikaci příznivý,

- výbor rovněž zastává stanovisko, že údaje předložené na podporu žádosti o rozšíření indikací přípravků Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a souvisejících názvů nesplňují požadavky kladené na přípravek schválený na základě čl. 8 odst. 3 nařízení 2001/83/ES,

výbor CHMP doporučil zamítnutí změny registrace přípravků Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a souvisejících názvů (viz příloha I).