

II lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Teaduslikud järeldused

Norditropin SimpleXxi, Norditropin Nordiflexi, Norditropin FlexPro ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Norditropin sisaldab toimeainena somatropiini, mis on rekombinant-DNA-tehnika abil valmistatud inimese kasvuhormoon, millele on Euroopa Liidus antud müügiluba vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu. Norditropin on heaks kiidetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõike 3 alusel.

14. mail 2010 esitas müügiloo hoidja Norditropin SimpleXxi, Norditropin Nordiflexi, Norditropin FlexPro ja sarnaste nimetuste vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu II tüüpi muudatuse taotluse (DK/H/0001/005-007 ja 011-016/II/078), et laiendada ravimite näidustusi.

Et viiteliikmesriik ja asjaomased liikmesriigid ei jõudnud muudatuse osas kokkuleppele, algatas Taani raviamet 20. aprillil 2011 Euroopa Komisjoni määruse (EÜ) 1234/2008 artikli 13 kohase esildismenetluse. Inimravimite komiteel paluti esitada oma arvamus kehtivate müügilubade muutmise kohta, et lisada neile järgmine näidustus:

„Kasvu ja kehaehituse parandamine vastava geneetilise testiga kinnitatud Praderi-Willi sündroomiga (PWS) lastel”.

Esildismenetlus algas 19. mail 2011.

PWS on geneetiline haigus. PWS-i esinemissagedus on umbes 1 juht 10 000–29 000 elussünni kohta. Diagnoos põhineb geneetilisel testimisel ja kliinilisel leiul.

Antud sündroomile iseloomulikud nähud on kasvupeetus, vaimse arengu peetus, käitumisprobleemid, hormonaalsed häired, nõrk lihastoonus ja ülemäärane söögiisu (hüperfaagia) ning vähene aktiivsus (hüpoaktiivsus). Viimased kaks võivad viia rasvumise tekkele lapseas. Ka puberteet on hiline ja sageli ebatäielik. Enamikul PWS-iga naistest esineb amenorröa.

PWS-iga lastel esineb sageli ka kasvuhormooni vaegus (40–100% sõltuvalt kasutatud provokatsioonitestist).

Euroopas on PWS-iga laste raviks heaks kiidetud kaks rekombinantse kasvuhormooni preparaati.

Novo Nordiski taotletava näidustuse toetuseks esitatud andmeid pidasid muudatusele vastuseisvad liikmesriigid ebapiisavaks (avatud, kontrollita ja retrospektiivne uuring) ja ebakvaliteetseks (lai annuste vahemik, ebatäielikud pikkuse mõõtmised). Samuti leiti, et müügiloo hoidjal ei ole antud näidustuse taotlemisel kohane viidata teise kasvuhormooni andmetele, sest Norditropin ei ole heaks kiidetud sarnase bioloogilise ravimina.

Taotlustoimikus sisalduvad efektiivsus- ja ohutusandmed pärinesid uuringust GHLiquid-1961. See retrospektiivne, vaatluslik, avatud, mitmekeskuseline ja rahvusvaheline uuring viidi läbi PWS-iga lastel, keda raviti kasvupetuse tõttu ametliku näidustuse väliselt Norditropiniga.

Uuringu esmane eesmärk oli uurida PWS-iga lastel kasvu standardhälbe skoori (HSDS) muutust pärast 1-aastast ravi Norditropiniga (võrdluses PWS-i populatsiooniga). Teine eesmärk oli hinnata samas patsientide populatsioonis HSDS-i muutust ravi algusest kuni viimase hindamiseni ravi ajal Norditropiniga (võrdluses PWS-i populatsiooniga), kehaehituse muutust (lihasmass ja rasvamus), kasvu kiirust ja kasvu kiiruse muutust. Ohutust hinnati kõrvalnähtude, HbA1c sisalduse, IGF-1 sisalduse, hematoloogiliste näitajate, seerumi TSH, seerumi T3 ja T4 üldsisalduse ning seerumi vaba T3 ja T4 sisalduse alusel.

Efektiivsus

GHLiquid-1961 uuringus osales Euroopas kokku nelikümmend üks (41) geneetilise testiga tõestatud PWS-iga last (19 tüdrukut ja 22 poissi). Enne Norditropini esimese annuse manustamist ei olnud lapsed varem kasvuhormooni ravi saanud. Kasvupeetuse astme osas ei olnud piiranguid ja lapsed pidid

enne ravi algust olema puberteedieelses eas. Laste keskmine vanus uuringusse kaasamise ajal oli 3,8 aastat (mitte alla 0,4 aasta ja mitte üle 12,2 aasta). Kõik uuringus osalenud lapsed olid europiidsed.

Uuringus kasutatud Norditropini annus valiti arsti äranägemisel ja seda kohandati vajaduse korral raviperioodi ajal (keskmine annus oli 0,03 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas).

PWS-i populatsiooni suhtes standarditud keskmine hinnanguline HSDS-i suurenemine PWS-iga kasvupeetusega lastel pärast 1-aastast ravi Norditropiniga oli 0,9. HSDS-i hinnanguline suurenemine viimase hindamiseni (pärast umbes 6-aastast ravi) oli 1,3. HSDS suurenes keskmiselt lähtetasemelt -0,3-lt kuni 1,1-ni viimasel hindamisel.

Normaalsete laste populatsiooni suhtes standarditud keskmine hinnanguline HSDS-i suurenemine PWS-iga kasvupeetusega lastel pärast 1-aastast ravi Norditropiniga oli 0,7. HSDS-i hinnanguline suurenemine viimase hindamiseni oli 1,1. HSDS suurenes keskmiselt lähtetasemelt -1,8-lt kuni -1,2-ni pärast 1-aastast ravi ning kuni -0,7-ni viimasel hindamisel (pärast umbes 6-aastast ravi).

19 lapsel (46%) oli HSDS lähtetasemel suurem kui -2, pärast 1-aastast ravi oli selliseid lapsi 27 (66%) ja viimasel hindamisel 35 (85%). Seega oli 35-l PWS-iga lapsel 41-st (85%) pärast ravi Norditropiniga kasv normaalsete laste tavapärase kõikumise piires. Keskmine HSDS antud patsientide alarühmas oli pärast 1-aastast ravi -0,6 ja viimasel hindamisel -0,4.

Laste kehaehitus paranes, kusjuures kehamass suurenes pärast 1-aastast ravi Norditropiniga hinnanguliselt keskmiselt 9,9% ja rasvamass vähenes vastavalt samuti 9,9%. Keha lihasmass suurenes viimasel hindamisel lähtetasemega võrreldes 9,1%.

Keha lihasmassi protsent lähtetasemel oli 61,8%, pärast 1-aastast ravi 71,9% ja viimasel hindamisel 72,9%. Rasvamassi tegelik protsent lähtetasemel oli 38,2%, pärast 1-aastast ravi 28,1% ja viimasel hindamisel 27,1%.

Ülaltoodud andmeid aluseks võttes järeldas inimravimite komitee, et Norditropini näidustuse laiendamise taotluse aluseks olev uuring GHLiquid-1961 PWS-iga lastel oli kontrollita, avatud ja retrospektiivne uuring, mis ei vasta otsustava tähtsusega tõendusmaterjali metodoloogilistele standarditele.

Nimetatud üldise puuduse kõrval pidas inimravimite komitee probleemseks ka uuringu GHLiquid-1961 muid aspekte, nagu uuringutulemuste valiidsus ja kvaliteet, mida on täpsemalt käsitletud allpool.

Muudatustaotluses Novo Nordiski poolt väljapakutud Norditropini annus kasvupeetuse ja kehaehituse muutusega PWS-iga lastel oli 0,025–0,035 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas. Samas, võttes arvesse mõnede asjaomaste liikmesriikide tõstatatud küsimusi inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste tööühma (CMDh) esildismenetluse ajal, nõustus müügiloa hoidja, et PWS-i ravi soovitatav annus võiks olla 0,035 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas sarnaselt kahele teisele samal näidustusel heakskiidetud kasvuhormooni preparaadile.

Inimravimite komitee leidis, et väljapakutud annuse (0,035 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas) põhjendus on ebaselge. Soovitatav annus ei ole sama, mida kasutati uuringus GHLiquid-1961, kus annus valiti arsti äranägemisel ja oli keskmiselt 0,03 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas. Lisaks peeti võrdlust kahe teise kasvuhormooni preparaadi soovitatava annusega kohatuks, sest Norditropini puhul ei ole tõendatud sarnane efektiivsus ning nimetatud ravimite annustamine on teistel näidustustel (näiteks Turneri sündroom ja krooniline neerupuudulikkus) Norditropinist erinev.

Teiseks tekitas muret see, et uuringusse kaasamise kriteeriumi sõnastusest ei selgunud, kas kõik patsiendid kaasati uuringusse vastavatest keskustest. Uuringusse tohtis kaasata puberteedieelses eas lapsed, kellel oli geneetilise testiga tõendatud PWS ja kes olid antud keskuses saanud vähemalt 1 aasta ravi Norditropiniga. Seega lubas see sõnastus kaasata uuringusse ka lapsed, kes olid keskuses saanud ainult ühe Norditropini annuse. Müügiloa hoidja ei esitanud lisateavet teiste PWS-iga laste kohta, kelle puhul ei saadud informeeritud nõusolekut. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et uuringu retrospektiivsuse tõttu ei saa välistada laste ebakorrektsel valimisel uuringusse.

Ka uuringu andmete kvaliteet oli küsitav, kui arvestada asjaolu, et 10% patsientide kohta puudus selline oluline teave nagu lähtekasv. Lähtekasv oli teada üksnes 37 patsiendil. Lähtetaseme IGF-1 standardhälbe skoor (SDS) oli teada 28 patsiendil. Andmeid kasvukiiruse muutuse kohta ei peetud

usaldusväärseks, sest andmed uuringueelse kasvu mõõtmiste kohta ei olnud täielikud. Pealegi on Norditropini taotletava näidustuse osaks PWS-i korral mitte üksnes kasvu, aga ka kehaehituse paranemine. Seega oleks ka kehaehituse paranemine pidanud olema uuringu esmaseks tulemusnäitajaks. Kehaehituse andmeid koguti aga kolmes uuringukeskuses erinevalt. Üks keskus ei kogunud andmeid kehaehituse kohta üldse ja ülejäänud kahes keskuses olid need andmed olemas üksnes 11 lapse kohta. 11 lapse andmed 41-st uuringus osalenud lapsest on ilmselgelt liiga vähe, et kõnealuse tulemusnäitaja suhtes midagi järeldada.

Ka kasvu kiirus oleks olnud väärtuslik tulemusnäitaja, aga selle kohta puuduvad andmed. Samuti ei esitatud andmeid uuringus osalenute lõpliku kasvu kohta täiskasvanuikka jõudmisel.

Kokkuvõttes olid kogutud retrospektiivsed andmed ebapiisavad ja ebakvaliteetsed.

Ohutus

31 PWS-iga lapsel (75,6%) täheldati Norditropini kasutamise ajal (keskmine ekspositsiooniaeg 4,1 aastat, kõikumine 0,3–9,5 aastat) kokku 128 kõrvalnähtu. Enamik kõrvalnähte olid oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini täheldatud kõrvalnähud olid hingamisteede infektsioonid, mis on väikestel lastel tavalised (14,6%-l lastest), ja skolioos, mis on PWS-i korral sage (19,5%-l lastest). 33 kõrvalnähu (33,26%) kohta 17 lapsel (41,5%) arvati, et need on tõenäoliselt seotud Norditropiniga. Kõige sagedamad tõenäolised kõrvaltoimed olid skolioos (8 lapsel; 19,5%) ja uneapnoe (3 lapsel; 7,3%). Surmajuhtudest uuringus ei teatatud.

Somatropiini sisaldavate ravimite ohutusprofiil on hästi tuntud. Ravi alustamise järel on kliinilises praktikas teatatud Praderi-Willi sündroomiga patsientide uneapnoest ja äkksurmast järgmiste riskitegurite esinemisel: tõsine rasvumine, ülemiste hingamisteede obstruktsioon või uneapnoe anamneesis või kindlakstegemata hingamisteede infektsioon.

Esitatud retrospektiivse uuringu andmetest ei ilmnenud uusi ohutusprobleeme.

Kasulikkuse ja riski suhe

Esitatud efektiivsusandmete alusel otsustas inimravimite komitee, et andmed Norditropini efektiivsuse kohta PWS-i ravis on piiratud ja ebausaldusväärsed ning madala kvaliteediga. Esmase tulemusnäitaja analüüsi oli kaasatud üksnes 33 last ja uuringu ülesehitusest tulenevalt ei saa välistada patsientide ebakorrektset valimist uuringusse. Ka uuringu tulemused on küsitavad, sest lähtekasvu andmed puudusid 10%-l uuringus osalenutest. Norditropini efektiivsus teiseste tulemusnäitajate osas, nagu kehaehitus ja kasvu kiirus, ei ole teada. Andmeid uuringus osalenute lõpliku kasvu kohta täiskasvanuikka jõudmisel ei ole esitatud. Retrospektiivses uuringus kasutati väga laia annuste vahemikku (keskmine annus 0,03 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas kuni 0,06 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas). Seetõttu leidis inimravimite komitee, et väljapakutud annuse (0,035 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas) põhjendus on ebaselge.

Ohutuse osas ei ilmnenud esitatud retrospektiivse uuringu andmetest uusi ohutusprobleeme.

Kokkuvõttes olid müügiloo hoidja esitatud andmed eelkõige efektiivsuse osas ebapiisavad, et toetada näidustuse laiendamist PWS-i ravile.

Samuti ei ole Norditropini müügiloo õiguslikust alusest (direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõige 3) tulenevalt lubatud viidata teise kasvuhormooniga läbiviidud prospektiivse uuringu andmetele, et taotleda sama näidustust ja annustamist.

Keeldumise alused

Võttes arvesse, et

- komitee arutas Taani raviameti algatatud esildismenetlust Euroopa Komisjoni määruse (EÜ) 1234/2008 artikli 13 alusel;
- komitee vaatas läbi müügiloo hoidja esitatud andmed Norditropin SimpleXxi, Norditropin Nordiflexi, Norditropin FlexPro ja sarnaste nimetuste efektiivsuse ning ohutuse kohta taotletaval näidustusel „Kasvu ja kehaehituse parandamine vastava geneetilise testiga kinnitatud Praderi-Willi sündroomiga (PWS) lastel“;

- komitee on arvamisel, et müügiloa hoidja esitatud andmed eelkõige efektiivsuse kohta on piiratud, sest need pärinevad retrospektiivsest, vaatluslikust ja mittevõrdlevast uuringust. Samuti on esitatud andmed ebausaldusväärsed, mistõttu Norditropin SimpleXxi, Norditropin Nordiflexi, Norditropin FlexPro ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe taotletaval näidustusel on ebasoodne;
- komitee on samuti arvamisel, et osa andmeid, mis esitati Norditropin SimpleXxi, Norditropin Nordiflexi, Norditropin FlexPro ja sarnaste nimetuste näidustuse laiendamise toetuseks, ei vasta kehtivatele nõuetele ravimite kohta, mis on saanud müügiloa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõike 3 alusel;

soovitas inimravimite komitee keelduda Norditropin SimpleXxi, Norditropin Nordiflexi, Norditropin FlexPro ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) muudatuse heakskiitmisest.