

II priedas

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir atsisakymo
keisti rinkodaros teisės sąlygas pagrindas**

Mokslinės išvados

Bendra Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro ir susijusių vaistų mokslinio vertinimo santrauka (žr. I priedą)

Norditropin yra vaistas, turintis somatotropino, kuris yra žmogaus augimo hormonas, gaminamas pagal rekombinantinės DNR technologiją, ir kuriam suteikta rinkodaros teisė Europos Sąjungoje taikant savitarpio pripažinimo procedūrą. Norditropin patvirtintas pagal 2001/83/EB direktyvos 8 straipsnio 3 dalį.

2010 m. gegužės 14 d. rinkodaros teisės turėtojas pagal savitarpio pripažinimo procedūrą pateikė Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro ir susijusių vaistų (DK/H/0001/005-007 ir 011-016/II/078) II tipo variaciją, prašydamas išplėsti jų indikacijas.

Kadangi referencinė ir suinteresuotosios valstybės narės nesusitarė dėl variacijos, 2011 m. balandžio 20 d. Danija pagal Komisijos reglamento EB Nr. 1234/2008 13 straipsnį inicijavo kreipimosi procedūrą. Žmonėms skirtų vaistų komiteto buvo prašoma pateikti savo nuomonę dėl to, ar rinkodaros teisės sąlygas reikėtų pakeisti įtraukiant indikaciją:

„Vaikų, kuriems diagnozuotas Prader-Willi sindromas (PWS), patvirtintas atitinkamais genetiniais tyrimais, augimui skatinti ir kūno sudėjimui gerinti“.

Kreipimosi procedūra pradėta 2011 m. gegužės 19 d.

PWS yra genetinis sutrikimas. Šį sutrikimą turi 1 iš 10 000–29 000 gimusių kūdikių. Diagnozė patvirtinama remiantis genetinių tyrimų rezultatais ir klinikiniais duomenimis.

Šio sutrikimo požymiai – mažas ūgis, protinis atsilikimas, elgesio sutrikimai, hormonų disfunkcija, silpnas raumenų tonusas, padidėjęs apetitas ir sumažėjęs aktyvumas. Pastarieji du požymiai gali tapti vaiko nutukimo priežastimi. Taip pat sulėtėja lytinė branda ir dažnai asmuo nepakankamai lytiškai subręsta. Daugumai moterų, sergančių PWS, diagnozuojama amenorėja.

Vaikams, sergantiems PWS, dažnai nustatomas augimo hormono trūkumas (40–100 %, priklausomai nuo naudoto provokacinio mėginio).

Europoje įregistruoti du rekombinantinių augimo hormonų preparatai, skirti PWS sergantiems vaikams gydyti.

Prieštaraujančių valstybių narių manymu, tyrimo duomenys, pateikti kartu su „Novo Nordisk“ paraiška siūlomai indikacijai pagrįsti, buvo nepakankami (atviras, nekontrolinis ir retrospektyvinis tyrimas) ir nekokybiški (skirtos labai įvairios vaisto dozės, nepakankami duomenys apie ūgį). Be to, manoma, kad rinkodaros teisės turėtojas neturėtų remtis duomenimis apie kitą augimo hormono preparatą siekdamas, kad jo preparatui būtų suteikta tokia pati indikacija, kadangi nebuvo patvirtinta, kad Norditropin yra panašus biologinis vaistas.

Siekiant įrodyti pagal svarstomą indikaciją vartotino vaisto veiksmingumą ir saugumą, paraiškoje remtasi tyrimu „GHLiquid-1961“. Tai – retrospektyvinis, stebimasis, atviras, daugiacentris, tarptautinis tyrimas, kurio metu mažo ūgio vaikai, sergantys PWS, buvo gydomi Norditropin be patvirtintos indikacijos.

Pirminis tyrimo tikslas buvo ištirti ūgio standartinio nuokrypio balo pokytį per 1 metams nuo vaikų, sergančių PWS, gydymo Norditropin pradžios (lyginant su sergančiais PWS). Antrinis tikslas buvo įvertinti tos pačios tiriamųjų grupės ūgio standartinio nuokrypio balo pokytį gydymo Norditropin metu nuo gydymo pradžios iki paskutinės apžiūros (lyginant su sergančiais PWS), kūno sudėjimo pokytį (liesoji kūno masė ir riebalų masė), ūgio didėjimo greitį ir šio greičio pokytį. Saugumas buvo vertinamas pagal nepageidaujamų reiškinių pobūdį, HbA1c, IGF-I, hematologinius tyrimus, TSH, bendrą T3 ir T4, laisvo T3 ir T4 tyrimus.

Veiksmingumas

Tyrimo „GHLiquid-1961“ dalyvavo keturiasdešimt vienas (41) Europoje gyvenantis vaikas, sergantis genetiškai patvirtintu PWS (19 mergaičių ir 22 berniukai). Iki gydymo Norditropin pradžios vaikams nebuvo taikyta jokia augimo hormonų terapija. Nebuvo jokių apribojimų dėl mažo ūgio, gydymas turėjo būti pradėtas prieš vaikų lytinio brendimo pradžią. Amžiaus vidurkis tyrimo pradžioje buvo 3,8 metų (nuo 0,4 metų iki 12,2 metų). Visi vaikai buvo baltaodžiai.

Šiame tyrime Norditropin dozė buvo parenkama gydytojo nuožiūra ir gydymo eigoje atitinkamai koreguojama (vidutinė dozė buvo 0,03 mg/kg per parą).

Tiriamųjų grupę lyginant su standartine sergančiųjų PWS grupe, ūgio standartinio nuokrypio balas vidutiniškai padidėjo 0,9 per 1 metus nuo mažo ūgio vaikų, sergančių PWS, gydymo Norditropin pradžios. Ūgio standartinio nuokrypio balas iki paskutinės apžiūros (po apytiksliai 6 metų) padidėjo 1,3. Ūgio standartinio nuokrypio balas padidėjo nuo pradinio balo vidurkio -0,3 iki 1,1 paskutinės apžiūros metu.

Tiriamųjų grupę lyginant su įprasta populiacija, ūgio standartinio nuokrypio balas vidutiniškai padidėjo 0,7 per 1 metus nuo mažo ūgio vaikų, sergančių PWS, gydymo Norditropin pradžios. Ūgio standartinio nuokrypio balas iki paskutinės apžiūros padidėjo 1,1. Ūgio standartinio nuokrypio balas padidėjo nuo pradinio balo vidurkio -1,8 iki -1,2 po 1 metų ir iki -0,7 paskutinės apžiūros metu (po apytiksliai 6 metų).

Ūgio standartinio nuokrypio balas buvo didesnis nei -2 19 (46 %) vaikų gydymo pradžioje, 27 (66 %) vaikams praėjus 1 metams nuo gydymo pradžios ir 35 (85 %) vaikams paskutinės apžiūros metu. Taigi 35 iš 41 (85 %) vaiko, sergančio PWS, kuriam buvo taikomas gydymas Norditropin, ūgis atitiko sveikų vaikų ūgio ribas. Vidutinis šio pogrupio ūgio standartinio nuokrypio balas buvo -0,6 praėjus 1 metams ir -0,4 paskutinės apžiūros metu.

Per 1 metus nuo gydymo Norditropin pradžios pacientų kūno sudėjimas pagerėjo – kūno masė vidutiniškai padidėjo 9,9 % ir tiek pat, 9,9 %, sumažėjo riebalų masė. Liesoji kūno masė padidėjo 9,1 % pradinę būklę lyginant su būkle paskutinės apžiūros metu.

Gydymo pradžioje faktinė liesoji kūno masė sudarė 61,8 %, praėjus 1 metams – 71,9 %, o paskutinės apžiūros metu – 72,9 %. Gydymo pradžioje faktinė riebalų masė sudarė 38,2 %, praėjus 1 metams – 28,1 %, o paskutinės apžiūros metu – 27,1 %.

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktus duomenis, Žmonėms skirtų vaistų komitetas priėjo išvadą, kad tyrimas „GHLiquid-1961“, kuriuo grindžiama paraiška dėl Norditropin indikacijos išplėtimo skiriant jį vaikams, sergantiems PWS, buvo nekontrolininis, atviras, retrospektyvinis ir neatitinkantis pagrindinių įrodymų pateikimo metodologinių standartų.

Be pirmiau minėtų bendrų trūkumų Žmonėms skirtų vaistų komitetas atkreipė dėmesį ir į kitus tyrimo „GHLiquid-1961“ aspektus, būtent į tyrimo rezultatų svarumą ir kokybę, kurie aptariami toliau.

Paraiškos dėl variacijos dokumentuose mažo ūgio ir silpno kūno sudėjimo vaikams, sergantiems PWS, gydyti „Novo Nordisk“ rekomendavo 0,025–0,035 mg/kg paros dozę. Tačiau atsižvelgdamas į kai kurių suinteresuotų valstybių narių prašymus, pateiktus Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMDh), rinkodaros teisės turėtojas sutiko, kad dozė, rekomenduojama PWS gydyti, galėtų būti 0,035 mg/kg per parą, t. y. tokia pati, kaip ir kitų dviejų augimo hormonų preparatų, kuriems patvirtinta tokia pati indikacija.

Žmonėms skirtų vaistų komiteto teigimu, siūlomos dozės (t. y. 0,035 mg/kg per parą) loginis pagrindas yra vis dar neaiškus. Rekomenduojama dozė skiriasi nuo tos, kuri buvo tirta tyrime „GHLiquid-1961“, kai ji buvo skiriama gydytojo nuožiūra ir vidutiniškai siekė 0,03 mg/kg per dieną. Be to, rekomendacija skirti tokia pat dozė kaip kitų dviejų augimo hormonų preparatų nėra priimtina, kadangi jų ir Norditropin veiksmingumas nėra panašus ir dozės skiriamos kitoms indikacijoms, t. y. Turnerio sindromui ir lėtinei inkstų ligai gydyti, skiriasi nuo Norditropin dozių.

Taip pat atkreiptas dėmesys, kad iš tyrimo dalyvių atrinkimo kriterijų formuluotės neaišku, ar pateikti tyrimo duomenys apima visų atitinkamų centrų pacientų duomenis. Atrankos kriterijus buvo vaikai, kuriems dar neprasidėjusi lytinė branda ir kuriems genetiškai diagnozuotas PWS, centre gydyti Norditropin mažiausiai 1 metus. Taigi tyrimo duomenys gali apimti netgi vaikus, kuriems skirta tik viena Norditropin dozė. Rinkodaros teisės turėtojas nepateikė jokios papildomos informacijos apie kitus PWS sergančius vaikus, dėl kurių nebuvo gautas informuotas sutikimas. Žmonėms skirtų vaistų komitetas priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į retrospektyvinį tyrimo modelį, pastebima atrankos paklaida.

Taip pat kilo abejonių dėl duomenų kokybės, nes nebuvo pagrindinės informacijos apie 10 % pacientų ūgį tyrimo pradžioje. Tyrimo pradžioje išmatuotas tik 37 pacientų ūgis. Tyrimo pradžioje pateiktas tik 28 pacientų IGF-1 standartinio nuokrypio balas. Duomenys apie ūgio didėjimo greičio

pokytį nebuvo laikomi svariais, kadangi pateikti nepakankami duomenys apie prieš tyrimą išmatuotą ūgį.

Be to, viena iš Norditropin indikacijų, skiriant vaistą sergantiems PWS, yra ne tik augimo skatinimas, bet ir kūno sudėjimo gerinimas. Taigi kūno sudėjimas galėjo tapti pagrindiniu tyrimo parametru. Tačiau duomenų apie kūno sudėjimą rinkimo metodai skyrėsi trijuose centruose. Vienas centras visiškai nerinko duomenų apie kūno sudėjimą, o kiti du centrai gavo duomenis tik iš 11 vaikų. 11 iš 41 vaiko gauti duomenys buvo nepakankami išvadai dėl šio parametro priimti. Ūgio didėjimo greitis taip pat galėjo būti reikšmingas parametras, tačiau negauti jokie duomenys. Nepateikti jokie duomenys apie galutinį suaugusių žmonių ūgį.

Taigi, surinkti retrospektyviniai duomenys yra nepakankami ir prastos kokybės.

Saugumas

31 (75,6 %) vaikui, sergančiam PWS, kuriam buvo taikomas gydymas Norditropin (vidutinė gydymo trukmė 4,1 metų, vaikų amžius nuo 0,3 iki 9,5 metų), pasireiškė 128 šalutiniai reiškiniai. Dauguma reiškinų buvo lengvo arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai pasitaikantys šalutiniai reiškiniai buvo kvėpavimo takų infekcijos, kuriomis dažnai suseraga maži vaikai (14,6 % vaikų) ir skoliozė, kuria dažnai suseraga PWS sergantys pacientai (19,5 % vaikų). Trisdešimt trys (33,26 %) šalutiniai reiškiniai, pasireiškę 17 (41,5 %) vaikų, buvo tikriausiai arba galimai susiję su gydymu Norditropin. Dažniausiai pasitaikantys tikriausiai arba galimai susiję šalutiniai reiškiniai buvo skoliozė (pasireiškė 8 vaikams, 19,5 %) ir miego apnėja (pasireiškė 3 vaikams, 7,3 %). Nė vieno mirties atvejo.

Preparatų, kurių sudėtyje yra somatropino, saugumo profilis yra gerai žinomas. Klinikinėje praktikoje pasitaiko miego apnėjos ir staigios mirties atvejų tarp pacientų, sergančių Prader-Willi sindromu, kuriems taikomas šis gydymas ir kurie turi vieną ar kelis šiuos rizikos faktorius: didelis nutukimas, anksčiau diagnozuotas viršutinių kvėpavimo takų nepraeinamumas ar miego apnėja arba nenustatyta kvėpavimo takų infekcija.

Pateikus retrospektyvinius duomenis, nepastebėta naujų pavojų sveikatos saugumui.

Naudos ir rizikos vertinimas

Žmonėms skirtų vaistų komitetas, išanalizavęs turimus duomenis, priėjo prie išvados, kad Norditropin, skiriamas PWS sergantiems pacientams gydyti, veiksmingumas grindžiamas ribotais ir nepatikimais duomenimis, kurie neabejotinai yra prastos kokybės. Tik 33 vaikai dalyvavo pirminiame veiksmingumo tyrime, o, atsižvelgiant į tyrimo modelį, pastebima atrankos paklaida. Taip pat kilo abejonių dėl duomenų kokybės, nes nebuvo pagrindinės informacijos apie 10 % pacientų ūgį tyrimo pradžioje. Nežinomas Norditropin poveikis tokiems pagrindiniams antriniams įverčiams kaip kūno sudėjimas ir ūgio didėjimo greitis. Nepateikti jokie duomenys apie galutinį suaugusių žmonių ūgį. Be to, retrospektyvinio tyrimo metu buvo skiriamos labai įvairios vaisto dozės (vidutinė dozė 0,03 mg/kg per parą – iki 0,06 mg/kg per parą). Žmonėms skirtų vaistų komiteto teigimu, siūlomos dozės (t. y. 0,035 mg/kg per dieną) loginis pagrindas yra neaiškus.

Kalbant apie saugumą, pateikus retrospektyvinius duomenis, nepastebėta naujų pavojų sveikatos saugumui.

Todėl, rinkodaros teisės turėtojo pateikti duomenys, ypač pagrindžiantys veiksmingumą, yra nepakankami indikacijos sergantiems PWS išplėtimui patvirtinti.

Be to, atsižvelgiant į Norditropin rinkodaros teisės teisinę bazę, t. y. vadovaujantis 2001/83/EB direktyvos 8 straipsnio 3 dalimi, netikslinga remtis perspektyviniais kito augimo hormonų preparato duomenimis siekiant gauti tokią pat indikaciją tokioms pat vaisto dozėms.

Atsisakymo priežastys

Kadangi

- Komitetas apsvairstė pranešimą dėl Danijos inicijuotos kreipimosi procedūros pagal Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnį.

- Komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos rinkodaros teisės turėtojas pateikė Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro ir susijusių vaistų saugumui ir veiksmingumui pagrįsti esant šiai indikacijai: „Vaikų, kuriems diagnozuotas Prader-Willi sindromas (PWS), patvirtintas atitinkamais genetiniais tyrimais, augimui skatinti ir kūno sudėjimui pagerinti“.
- Komiteto nuomone, rinkodaros teisės turėtojo pateikti duomenys, ypač pagrindžiantys veiksmingumą, yra nepakankami, kadangi yra gauti atlikus retrospektyvinį, stebimąjį ir nelyginamąjį tyrimą. Taip pat manoma, kad duomenys yra nepatikimi ir todėl pagal šią indikaciją vartotinų Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro ir susijusių vaistų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.
- Komitetas taip pat mano, kad informacija, pateikta siekiant pagrįsti prašymą išplėsti Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro ir susijusių vaistų indikacijas, neatitinka reikalavimų, taikomų preparatams, tvirtinamiems pagal 2001/83/EB direktyvos 8 straipsnio 3 dalį.

Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomenduoja nekeisti Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro ir susijusių vaistų rinkodaros teisės sąlygų (žr. I priedą).