

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums *EMA* skatījumā

Zinātniskie secinājumi

***Norditropin SimpleXx*, *Norditropin NordiFlex*, *Norditropin FlexPro* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Norditropin satur somatotropīnu, kas ir rekombinantas DNS tehnoloģijas ceļā iegūts cilvēka augšanas hormons, kurš reģistrēts Eiropas Savienībā savstarpējās atzīšanas procedūras (SAP) ietvaros. *Norditropin* reģistrēja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktu.

2010. gada 14. maijā reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza II tipa izmaiņas savstarpējās atzīšanas procedūras veidā *Norditropin SimpleXx*, *Norditropin NordiFlex*, *Norditropin FlexPro* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (DK/H/0001/005-007 un 011-016/II/078) ar lūgumu paplašināt indikācijas.

Atsauces un iesaistītās dalībvalstis nespēja panākt vienošanos par izmaiņām, tādēļ 2011. gada 20. aprīlī Dānija ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. pantu. CHMP tika izteikts lūgums sniegt atzinumu par to, vai reģistrācijas apliecības ir jāmaina, lai iekļautu šādu indikāciju:

“Augšanas un ķermeņa proporciju uzlabošana bērniem ar Prādera-Villi sindromu (PVS), kas apstiprināts ar atbilstošām ģenētiskām pārbaudēm.”

Pārskatīšanas procedūru sāka 2011. gada 19. maijā.

PVS ir ģenētiska slimība. PVS sastopamība ir 1 uz aptuveni 10 000–29 000 dzīvi dzimušo bērnu. Diagnozi nosaka, pamatojoties uz ģenētiskās pārbaudes rezultātiem un klīniskiem konstatējumiem.

Tās iezīmes ir īss augums, psihiska aizture, uzvedības traucējumi, hormonālas disfunkcijas, vājš muskuļu tonuss un hiperfāģija, kā arī hipoaktivitāte. Pēdējās divas pazīmes var izraisīt bērnam aptaukošanos. Arī pubertāte iestājas vēlāk un nereti ir nepilnīga. Lielākajai daļai sieviešu ar PVS ir amenoreja.

Bērniem ar PVS nereti vienlaikus ir augšanas hormona deficīts (AHD) (40–100 %, atkarībā no izmantotā provokācijas testa).

Eiropā divi rekombinanti augšanas hormona preparāti ir reģistrēti bērnu ar PVS ārstēšanai.

Iebilstošās dalībvalstis uzskatīja, ka dati, kas iegūti no pētījuma, kas iesniegts kopā ar *Novo Nordisk* pieteikumu ierosinātās indikācijas atbalstam, nav pietiekami (atklāts, nekontrolēts un retrospektīvs pētījums) un to kvalitāte nav laba (izmantots daudz devu, auguma mērījumi nav pilnīgi). Turklāt uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam nevajadzētu atsaukties uz cita augšanas hormona preparāta datiem, lai ierosinātu to pašu indikāciju, jo *Norditropin* nebija reģistrēts kā bioloģiski līdzīgas zāles.

Lai pierādītu efektivitāti un drošumu ierosinātās indikācijas gadījumā, pieteikuma dosjē bija balstīts uz pētījumu *GHLiquid-1961*. Šis bija retrospektīvs, novērojuma rakstura, atklāts, daudzcentru, starptautisks pētījums bērniem ar PVS, kas ārstēti ar *Norditropin*, lietojot to neregistrētai indikācijai – īsa auguma gadījumā.

Pētījuma primārais mērķis bija izpētīt auguma standarta novirzes rādītāja (ASNR) izmaiņas, kas radušās kā atbildes reakcija uz vienu gadu ilgu *Norditropin* lietošanu bērniem ar PVS (dēvēta par PVS populāciju). Sekundārie mērķi bija novērtēt tajā pašā populācijā auguma standarta novirzes rādītāja pārmaiņas no ārstēšanas sākuma līdz pēdējam novērojumam *Norditropin* terapijas laikā (dēvēta par PVS populāciju), ķermeņa proporciju pārmaiņas (beztauku ķermeņa masa un tauku masa), auguma izmaiņu ātrumu un tā pārmaiņas. Drošumu vērtēja pēc blakusparādībām, HbA1c, IGF-I, hematoloģiskiem rādītājiem, TSH, kopējā T3 un T4, brīvā T3 un T4.

Efektivitāte

GHLiquid-1961 pētījumā Eiropā bija iesaistīts četrdesmit viens (41) bērns ar ģenētiski dokumentētu PVS (19 meitenes un 22 zēni). Bērni pirmās *Norditropin* devas lietošanas laikā ārstēšanu ar augšanas hormonu vēl nekad nebija saņēmuši. Nebija īsa auguma pakāpes ierobežojumu un bērniem ārstēšanas sākumā bija jābūt pirmspubertātes vecumā. Vidējais vecums iekļaušanas brīdī bija 3,8 gadi (ne mazāk par 0,4 gadiem; ne vairāk par 12,2 gadiem). Visi bērni bija baltās rases pārstāvji.

Šajā pētījumā lietoto *Norditropin* devu izvēlējās pēc ārsta ieskatiem un ārstēšanas periodā atbilstoši pielāgoja (vidējā deva bija 0,03 mg/kg dienā).

Standartizējot atbilstoši PVS populācijai, pēc vienu gadu ilgas *Norditropin* terapijas īsa auguma bērniem ar PVS aplēstais vidējais auguma standarta novirzes rādītājs bija 0,9. Aplēstais auguma standarta novirzes rādītāja pieaugums līdz pēdējam novērojumam (aptuveni seši gadi) bija 1,3. Auguma standarta novirzes rādītājs uzlabojās no sākotnējā vidējā rādītāja -0,3 līdz 1,1 pēdējā novērojumā.

Standartizējot atbilstoši veselai populācijai, pēc vienu gadu ilgas *Norditropin* terapijas īsa auguma bērniem ar PVS aplēstais vidējais auguma standarta novirzes rādītājs bija 0,7. Aplēstais auguma standarta novirzes rādītāja pieaugums līdz pēdējam novērojumam bija 1,1. Auguma standarta novirzes rādītājs uzlabojās no sākotnējā vidējā rādītāja -1,8 līdz -1,2 pēc viena gada un līdz -0,7 pēdējā novērojumā (pēc aptuveni sešiem gadiem).

Bērnu skaits ar auguma standarta novirzes rādītāju virs -2 bija 19 (46 %) pētījuma sākumā, 27 (66 %) pēc vienu gadu ilgas terapijas un 35 (85 %) pēdējā novērojumā. Līdz ar to 35 bērniem no 41 (85 %) ar PVS pēc *Norditropin* terapijas augums atbilda veseliem bērniem noteiktam atsauces diapazonam. Vidējais auguma standarta novirzes rādītājs šai apakšgrupai bija -0,6 pirmajā gadā un -0,4 pēdējā novērojumā.

Ķermeņa proporcijas bija uzlabojušas, aplēstais vidējais ķermeņa masas pieaugums bija 9,9 %, un atbilstošs tauku masas samazinājums pēc vienu gadu ilgas *Norditropin* terapijas bija 9,9 %. Beztauku ķermeņa masa no pētījuma sākuma līdz pēdējam novērojumam palielinājās par 9,1 %.

Reālais beztauku ķermeņa masas procentuālais daudzums bija 61,8 % pētījuma sākumā, 71,9 % pirmajā gadā un 72,9 % pēdējā novērojumā. Reālais tauku masas procentuālais daudzums bija 38,2 % pētījuma sākumā, 28,1 % pirmajā gadā un 27,1 % pēdējā novērojumā.

Ņemot vērā iepriekš minētos datus, *CHMP* secināja, ka iesniegtais pētījums *GHLiquid-1961*, kas veido pamatu pieteikumam, kas iesniegts ar mērķi paplašināt *Norditropin* lietošanas indikāciju bērniem ar PVS, bija nekontrolēts, atklāts un retrospektīvs un neatbilda metodoloģiskiem standartiem pamatpierādījumu iegūšanai.

Papildus iepriekš minētajiem vispārējiem trūkumiem *CHMP* izraisīja bažas vēl daži citi *GHLiquid-1961* pētījuma aspekti, proti, pētījuma rezultātu derīgums un kvalitāte, un tie ir apkopoti tālāk.

Izmaiņu pieteikuma dosjē *Novo Nordisk* ieteiktā deva īsa auguma un mainītu ķermeņa proporciju ārstēšanai bērniem ar PVS bija 0,025–0,035 mg/kg dienā. Taču, ņemot vērā dažu iesaistīto dalībvalstu (IDV) lūgumus *CMDh* pārskatīšanas procedūras laikā, reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita, ka ieteicamā deva PVS gadījumā varētu būt 0,035 mg/kg dienā, tāda pati kā diviem citiem augšanas hormona preparātiem, kas reģistrēti tai pašai indikācijai.

CHMP secināja, ka ierosinātās devas (t. i., 0,035 mg/kg dienā) pamatojums aizvien nav skaidrs. Ieteicamā deva nav tāda pati kā *GHLiquid-1961* pētījumā pētītā, kas bija izvēlēta pēc ārsta ieskatiem un vidēji bija 0,03 mg/kg dienā. Turklāt uzskatīja, ka tādas pašas ieteicamās devas akceptēšana kā citiem augšanas hormona preparātiem nav piemērota, jo *Norditropin* nav pierādīta līdzīga efektivitāte, un šiem abiem preparātiem ir atšķirīgas ieteiktās devas citām indikācijām, t. i., Tērnera sindroma un hroniskas nieru slimības gadījumā.

Vēl viens fakts, kas radīja bažas, bija tas, ka, pamatojoties uz iekļaušanas kritēriju formulējumu, radās šaubas, vai visi pacienti pētījumā ir iekļauti no atbilstošiem centriem. Iekļaušanas kritērijs bija bērni pirmspubertātes vecumā ar ģenētiski diagnosticētu PVS, kas centrā ārstēti ar *Norditropin* vismaz vienu gadu. Varēja iekļaut pat bērnus, kuri bija saņēmuši tikai vienu *Norditropin* devu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks nesniedza papildu informāciju par citiem bērniem ar PVS, no kuriem nebija saņemta informācija piekrišana. *CHMP* secināja, ka, ņemot vērā pētījuma retrospektīvo plānojumu, nevar izslēgt atlases neobjektivitāti.

Ņemot vērā faktu, ka pamatinformācija, piemēram, sākotnējais augums, trūka 10 % pacientu, arī datu kvalitāti uzskatīja par diskutablu. Informācija par augumu pētījuma sākumā bija pieejama tikai 37 pacientiem. Informācija par IGF-1 standarta novirzes rādītāju pētījuma sākumā bija pieejama tikai 28 pacientiem. Uzskatīja, ka dati par auguma pārmaiņu ātrumu nav derīgi, jo dati par auguma mērījumiem pirms pētījuma bija nepilnīgi. Turklāt *Norditropin* indikācijas daļa PVS gadījumā ir ne tikai augšanas uzlabošanās, bet arī ķermeņa proporciju uzlabošanās. Tādējādi galvenajam vērtējam rādītājam vajadzēja būt ķermeņa proporcijām. Taču datu apkopošanas prakse par ķermeņa proporcijām trīs centros bija atšķirīga.

Vienā centrā datus par ķermeņa proporcijām neapkopoja vispār, bet no diviem pārējiem centriem dati bija pieejami tikai 11 bērniem. Dati par 11 bērniem no 41 bija pārāk skopi, lai varētu izdarīt secinājumus par šo vērtēto rādītāju. Auguma izmaiņu ātrums arī būtu vērtīgs vērtētais rādītājs, taču dati nav pieejami. Informācija par galīgo augumu pieaugušā vecumā nebija iesniegti.

Kopumā apkopotie retrospektīvie dati bija nepietiekami un to kvalitāte bija slikta.

Drošums

Norditropin iedarbības laikā (vidējā iedarbība 4,1 gadi, robežās no 0,3 līdz 9,5 gadiem) ziņots par kopumā 128 blakusparādībām 31 (75,6 %) bērnam ar PVS. Lielākā daļa traucējumu bija viegli/vidēji smagi. Visbiežāk novērotās blakusparādības bija elpceļu infekcijas, kas bieži sastopamas maziem bērniem (14,6 % bērnu), un skolioze, kas bieži sastopama PVS gadījumā (19,5 % bērnu). Trīsdesmit trīs (33,26 %) blakusparādības 17 (41,5 %) bērniem vērtēja kā varbūtēji/iespējami saistītas ar *Norditropin* terapiju. Biežākās blakusparādības ar varbūtēju/iespējamu saistību bija skolioze (astotiem bērniem, 19,5 %) un miega apnoja (trīs bērniem, 7,3 %). Ziņojumu par nāves gadījumiem nebija.

Somatropīnu saturošo zāļu drošuma īpašības ir labi zināmas. Par miega apnoju un pēkšņu nāvi klīniskā praksē pēc terapijas uzsākšanas ziņots tiem pacientiem ar Prādera-Villi sindromu, kuriem bija viens vai vairāki no šādiem riska faktoriem: izteikta aptaukošanās, anamnēzē augšējo elpceļu nosprostošanās vai miega apnoja, vai nediagnosticēta elpceļu infekcija.

Iesniegtie retrospektīvie dati jaunas bažas par drošumu neizraisīja.

Ieguvumi un risks

Attiecībā uz efektivitāti, pamatojoties uz pieejamiem datiem, *CHMP* secināja, ka *Norditropin* efektivitātes pierādīšana PVS gadījumā ir balstīta uz ierobežotiem un neuzticamiem acīmredzami sliktas kvalitātes datiem. Primārās efektivitātes analīzē bija iekļauti tikai 33 bērni un nevar izslēgt atlases neobjektivitāti pētījuma plānojuma dēļ. Turklāt datu kvalitāte ir diskutabla, jo informācijas par auguma mērījumiem pētījuma sākumā nebija 10 % pacientu. *Norditropin* ietekme uz galvenajiem sekundāriem vērtētiem rādītājiem, piemēram, ķermeņa proporcijām un auguma izmaiņu ātrumu, nav zināma. Informācija par galīgo augumu pieaugušā vecumā nav pieejama. Turklāt retrospektīvā pētījumā ir izmantots plašs devu klāsts (vidējā deva 0,03 mg/kg dienā – līdz 0,06 mg/kg dienā). *CHMP* secināja, ka ierosinātās devas (t. i., 0,035 mg/kg dienā) pamatojums aizvien nav skaidrs.

Attiecībā uz drošumu – iesniegtie retrospektīvie dati neizraisīja jaunas bažas par drošumu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati, īpaši efektivitātes atbalstam, nav pietiekami, lai pamatotu indikācijas paplašināšanu PVS gadījumā.

Turklāt nav pieņemami atsaukties uz prospektīviem datiem, kas iegūti ar citu augšanas hormona preparātu, lai pieteiktu to pašu indikāciju ar tādu pašu dozēšanas shēmu, ņemot vērā *Norditropin* reģistrācijas apliecības likumīgo pamatu, t. i., Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktu.

Atteikuma pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Dānijas ierosināto pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. pantu;
- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks bija iesniedzis, lai apliecinātu *Norditropin SimpleXx*, *Norditropin NordiFlex*, *Norditropin FlexPro* un sinonīmisku nosaukumu zāļu drošumu un efektivitāti ierosinātās indikācijas gadījumā – “Augšanas un ķermeņa proporciju uzlabošana bērniem ar Prādera-Villi sindromu (PVS), kas apstiprināts ar atbilstošām ģenētiskām pārbaudēm”;

- Komiteja uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati, jo īpaši efektivitātes apliecināšanai, ir ierobežoti, jo tie ir iegūti no retrospektīva, novērojuma rakstura, nesalīdzinoša pētījuma. Tāpat Komiteja uzskata, ka dati ir neuzticami, un tādēļ *Norditropin SimpleXx*, *Norditropin NordiFlex*, *Norditropin FlexPro* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ierosinātās indikācijas gadījumā ir nelabvēlīga;
- tāpat Komiteja uzskata, ka informācija, kas iesniegta, lai atbalstītu pieteikumu paplašināt *Norditropin SimpleXx*, *Norditropin NordiFlex*, *Norditropin FlexPro* un sinonīmisku nosaukumu zāļu indikācijas, neatbilst prasībām, kādas izvirzītas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktu reģistrētam preparātam;

CHMP ieteica atteikt izmaiņas *Norditropin SimpleXx*, *Norditropin NordiFlex*, *Norditropin FlexPro* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecībās.