

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez EMA

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatów Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro i nazwy produktów związanych (patrz Aneks 1)

Produkt leczniczy Norditropin zawiera somatotropinę, ludzki hormon wzrostu, wytwarzaną za pomocą technologii rekombinacji DNA. Produkt ten otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej w drodze procedury wzajemnego uznania. Produkt Norditropin został zatwierdzony zgodnie z art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.

W dniu 14 maja 2010 r. podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem dotyczącym preparatów Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro i nazwy produktów związanych (DK/H/0001/005-007 i 011-016/II/078) o wprowadzenie zmiany typu II w drodze procedury wzajemnego uznania polegającej na rozszerzeniu wskazań do stosowania.

Ponieważ referencyjne i zainteresowane państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia w kwestii zmiany, w dniu 20 kwietnia 2011 r. Dania wszczęła procedurę arbitrażową na mocy art. 13 rozporządzenia Komisji WE nr 1234/2008. Zwrócono się do CHMP o wydanie opinii dotyczącej zasadności zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w celu wprowadzeniu wskazania:

„Poprawa wzrostu i składu ciała u dzieci z zespołem Pradera-Williego (PWS) potwierdzonym za pomocą odpowiednich badań genetycznych”.

Procedura arbitrażowa rozpoczęła się w dniu 19 maja 2011 r.

Zespół Pradera-Williego (ang. Prader-Willi Syndrome, PWS) jest chorobą genetyczną. Częstość występowania PWS to 1 przypadek na około 10 000 - 29 000 żywych urodzin. Rozpoznanie ustala się w oparciu o badania genetyczne i objawy kliniczne.

Do objawów choroby należą: niski wzrost, opóźnienie umysłowe, zaburzenia zachowania, zaburzenia hormonalne, obniżone napięcie mięśniowe, hyperfagia (ciągłe uczucie głodu) oraz zmniejszona aktywność. Dwa ostatnie objawy mogą prowadzić do rozwoju otyłości dziecięcej. Rozwój płciowy jest także opóźniony i często niezupełny. Większość kobiet z PWS nie miesiączkuje. U dzieci z PWS często współistnieje niedobór hormonu wzrostu (40 do 100%, w zależności o zastosowanego testu prowokacji).

W Europie w leczeniu dzieci z PWS zatwierdzone są dwa rekombinowane produkty hormonu wzrostu.

Sprzeciwiające się państwa członkowskie uznały, że dane z badania, które firma Novo Nordisk przedłożyła z wnioskiem w celu poparcia proponowanego wskazania są niewystarczające (badanie przeprowadzone metodą próby otwartej, bez grupy kontrolnej, retrospektywne), a ich jakość jest słaba (szeroki zakres stosowanych dawek, brakujące pomiary wysokości). Ponadto uznano za niewłaściwe, że podmiot odpowiedzialny powołał się na dane dotyczące innego produktu hormonu wzrostu w celu ubiegania się o to samo wskazanie, ponieważ produkt Norditropin nie został zatwierdzony jako podobny biologiczny produkt leczniczy.

W celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa w proponowanym wskazaniu dokumentacja wniosku opierała się na badaniu GHLiquid-1961. Było to badanie retrospektywne, obserwacyjne, przeprowadzone metodą próby otwartej, wieloośrodkowe, wielonarodowościowe z udziałem dzieci z PWS leczonych produktem Norditropin z powodu niskiego wzrostu niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami.

Celem pierwszoplanowym badania było zbadanie zmian wartości wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (ang. height standard deviation score, HSDS) po 1-rocznym leczeniu produktem Norditropin dzieci z PWS (w odniesieniu do populacji PWS). Celami drugoplanowymi były: ocena w tej samej populacji zmiany wartości HSDS w okresie od rozpoczęcia leczenia do ostatniej obserwacji w czasie leczenia produktem Norditropin (w odniesieniu do populacji PWS), zmiany składu ciała (masy mięśniowej i masy tłuszczowej), tempa wzrostu i zmiany tempa wzrostu. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie działań niepożądanych, stężenia HbA1c, stężenia IGF-1, wyników badań hematologicznych, poziomu TSH, poziomu całkowitej T3 i T4, poziomu wolnej T3 i T4.

Skuteczność

Do badania GHLiquid-1961 włączono czterdzieści jeden (41) dzieci w Europie z PWS potwierdzonym za pomocą badań genetycznych (19 dziewcząt i 22 chłopców). Przed zastosowaniem pierwszej dawki produktu Norditropin dzieci nie były wcześniej leczone hormonem wzrostu. Nie było ograniczeń dotyczących stopnia niskowzrostu i na początku leczenia dzieci musiały być w wieku przedpokwitaniowym. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 3,8 lat (min. 0,4 roku; max. 12,2 lat). Wszystkie dzieci były rasy białej. Dawka produktu Norditropin w tym badaniu była ustalana przez lekarza i odpowiednio dostosowywana w trakcie leczenia (średnia dawka wynosiła 0,03 mg/kg/dobę).

Przy standaryzacji wyników do populacji z PWS po 1 roku leczenia produktem Norditropin dzieci z PWS z niskim wzrostem uzyskano średnie szacunkowe zwiększenie HSDS o 0,9. Szacunkowe zwiększenie HSDS wyniosło 1,3 do czasu ostatniej obserwacji (w przybliżeniu 6 lat). HSDS poprawił się w stosunku do stanu wyjściowego o średnio od -0,3 do -1,1 na ostatniej obserwacji.

Przy standaryzacji do normalnej populacji po 1 roku leczenia produktem Norditropin dzieci z PWS z niskim wzrostem uzyskano średnie szacunkowe zwiększenie HSDS o 0,7. Szacunkowe zwiększenie HSDS wyniosło 1,1 do czasu ostatniej obserwacji. HSDS poprawił się w stosunku do stanu wyjściowego o średnio od -1,8 do -1,2 po 1 roku i do -0,7 w czasie ostatniej obserwacji (w przybliżeniu 6 lat).

Liczba dzieci z wartością HSDS powyżej -2 wynosiła 19 (46%) na początku badania, 27 (66%) po 1 roku leczenia i 35 (85%) w czasie ostatniej obserwacji. Tak więc po leczeniu produktem Norditropin 35 z 41 (85%) dzieci z PWS osiągnęło wzrost mieszczący się w zakresie referencyjnym dla zdrowych dzieci. Średnia wartość HSDS w tej podgrupie wyniosła -0,6 po 1 roku i -0,4 w czasie ostatniej obserwacji.

Po 1 roku leczenia produktem Norditropin skład ciała poprawił się z szacunkowym średnim wzrostem masy ciała o 9,9% i odpowiednim zmniejszeniem masy tłuszczowej o 9,9%. Masa mięśniowa zwiększyła się o 9,1% w okresie od stanu wyjściowego do ostatniej obserwacji.

Rzeczywisty odsetek mięśniowej masy ciała wynosił 61,8% na początku badania, 71,9% po 1 roku i 72,9% w czasie ostatniej obserwacji. Rzeczywisty odsetek masy tłuszczowej wynosił 38,2% na początku badania, 28,1% po 1 roku i 27,1% w czasie ostatniej obserwacji.

Biorąc pod uwagę powyższe dane CHMP uznał, że przedstawione badanie GHLiquid-1961 stanowiące podstawę wniosku o rozszerzenie wskazania do stosowania produktu Norditropin u dzieci z PWS było badaniem bez grupy kontrolnej, przeprowadzonym metodą próby otwartej i retrospektywnym oraz niezgodnym ze standardami metodologicznymi wymaganymi dla podstawowej dokumentacji.

Oprócz powyżej wymienionych ogólnych braków CHMP miał zastrzeżenia w odniesieniu do niektórych innych aspektów badania GHLiquid-1961, a mianowicie wiarygodności i jakości wyników badania, co podsumowano poniżej.

W dokumentacji wniosku o zmianę zalecana dawka proponowana przez firmę Novo Nordisk w leczeniu niskiego wzrostu i zmienionego składu ciała u dzieci z PWS wynosiła 0,025 do 0,035 mg/kg/dobę. Jednakże po uwzględnieniu wniosków niektórych zainteresowanych państw członkowskich w czasie procedury arbitrażowej CMDh uzgodniono, że dawka zalecana w PWS może wynosić 0,035 mg/kg/dobę, tak samo jak w przypadku dwóch innych produktów zatwierdzonych w tym samym wskazaniu.

CHMP uznał, że uzasadnienie proponowanej dawki (tzn. 0,035 mg/kg/dobę) pozostaje niejasne. Zalecana dawka różni się od dawki badanej w badaniu GHLiquid-1961, która była ustalana przez lekarza i wynosiła średnio 0,03 mg/kg/dobę. Ponadto uznano, że przyjęcie takiej samej zalecanej dawki jak w przypadku innych produktów hormonu wzrostu było niewłaściwe, ponieważ nie wykazano porównywalnej skuteczności produktu Norditropin, a zalecenia dotyczące dawkowania w innych wskazaniach, tzn. zespole Turnera i przewlekłej niewydolności nerek dla tych dwóch produktów są inne.

Zastrzeżenia wzbudził także fakt, że na podstawie sformułowań kryteriów włączenia wątpliwe było, czy do badania włączono wszystkich pacjentów z poszczególnych ośrodków. Kryterium włączenia stanowiły dzieci w wieku przedpokwitaniowym z PWS rozpoznany na podstawie badań genetycznych, leczone produktem Norditropin przez co najmniej 1 rok w danym ośrodku. Nawet dzieci, które otrzymały jedną dawkę produktu Norditropin mogły być włączone. Podmiot

odpowiedzialny nie zamieścił dodatkowych informacji dotyczących innych dzieci z PWS, od których nie uzyskano świadomej zgody. CHMP uznał, że biorąc pod uwagę retrospektywny projekt badania nie można wykluczyć błędu selekcji.

Poddano także pod wątpliwość jakość danych z uwagi na fakt, że u 10% pacjentów brakowało podstawowych informacji, takich jak wyjściowy wzrost. Wyjściowy wzrost podano tylko dla 37 pacjentów. Wyjściowa wartość IGF-1 SDS była dostępna tylko dla 28 pacjentów. Dane dotyczące zmiany tempa wzrostu uznano za niewiarygodne z uwagi na niekompletność danych dotyczących pomiarów wysokości ciała przez rozpoczęciem badania.

Ponadto oprócz poprawy wzrostu częścią wskazania dla produktu Norditropin w PWS jest także poprawa składu ciała. Zatem skład ciała powinien być głównym punktem końcowym. Jednakże praktyka zbierania danych dotyczących składu ciała była różna w trzech ośrodkach. W jednym z ośrodków wcale nie zbierano danych dotyczących składu ciała, a z pozostałych dwóch ośrodków dostępne są dane dotyczące jedynie 11 dzieci. Dane od 11 z 41 dzieci były niewystarczające, aby można było wyciągnąć jakikolwiek wniosek dotyczący tego punktu końcowego.

Wartościowym punktem końcowym byłoby także tempo wzrostu, jednakże brak jest dostępnych danych. Nie przedstawiono danych dotyczących ostatecznego wzrostu w wieku dorosłym.

Ogólnie rzecz biorąc zebrane dane retrospektywne były niedostateczne i miały słabą jakość.

Bezpieczeństwo

W czasie ekspozycji na preparat Norditropin (średni czas ekspozycji 4,1 lat; od 0,3 roku do 9,5 lat) zgłoszono łącznie 128 zdarzeń niepożądanych u 31 dzieci (75,6%) z PWS. Większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia układu oddechowego, które występują często u małych dzieci (14,6% dzieci) i skolioza, która występuje często w PWS (19,5% dzieci). Trzydzieści trzy (33,26%) zdarzenia niepożądane u 17 (41,5 %) dzieci zostały ocenione jako prawdopodobnie/możliwe związane ze stosowaniem produktu Norditropin. Najczęściej występującymi prawdopodobnie/możliwie związanymi z leczeniem zdarzeniami niepożądanymi były skolioza (u 8 dzieci, 19,5%) i bezdech senny (u 3 dzieci, 7,3%). Nie zgłoszono zgonów.

Profil bezpieczeństwa produktów zawierających somatotropinę jest dobrze poznany. W praktyce klinicznej po rozpoczęciu leczenia zgłaszano przypadki bezdechu sennego i nagłe zgony u pacjentów z zespołem Pradera-Williego z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak: otyłość znacznego stopnia, występowanie w przeszłości obturacji dróg oddechowych lub bezdechu sennego lub nieokreślone zakażenie dróg oddechowych.

Z przedstawionych danych retrospektywnych nie wynikły żadne nowe kwestie dotyczące bezpieczeństwa.

Stosunek korzyści do ryzyka

W odniesieniu do skuteczności na podstawie dostępnych danych CHMP uznał, że wykazanie skuteczności produktu Norditropin w PWS opiera się na podstawie ograniczonych i nierzetelnych danych o wyraźnie słabej jakości. Do pierwszoplanowej analizy skuteczności włączono tylko 33 dzieci i ze względu na projekt badania nie można wykluczyć błędu selekcji. Ponadto jakość danych jest wątpliwa z uwagi na brak wyjściowych wartości wzrostu u 10% pacjentów. Skuteczność produktu Norditropin w odniesieniu do głównych drugoplanowych punktów końcowych, takich jak skład ciała i tempo wzrostu jest nieznana. Brak danych dotyczących ostatecznego wzrostu w wieku dorosłym. Ponadto w badaniu retrospektywnym stosowano szeroki zakres dawek (średnia dawka od 0,03 mg/kg/dobę do 0,06 mg/kg/dobę). CHMP uznał, że uzasadnienie proponowanej dawki (tzn. 0,035 mg/kg/dobę) jest niejasne.

W odniesieniu do bezpieczeństwa z przedstawionych danych z badania retrospektywnego nie wynikły żadne nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.

Podsumowując, dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny, w szczególności na poparcie skuteczności są niewystarczające, aby utrzymać rozszerzenie wskazania w PWS.

Ponadto uznano, że nie można zaakceptować odwołania się do prospektywnych danych uzyskanych dla innego produktu zawierającego hormon wzrostu w celu uzyskania tego samego wskazania w tym samym schemacie dawkowania, w świetle zasad prawnych pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Norditropin, tzn. art. 8 ust.3 dyrektywy 2001/83/WE.

Podstawy odmowy

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył wniosek dotyczący procedury arbitrażowej wszczętej przez Danię na mocy art. 12 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008.
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na poparcie bezpieczeństwa i skuteczności produktu Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro i nazwy produktów związanych w proponowanym wskazaniu „Poprawa wzrostu i składu ciała u dzieci z zespołem Pradera-Williego (PWS) potwierdzonym za pomocą odpowiednich badań genetycznych”.
- Komitet uznał, że dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny, w szczególności na poparcie skuteczności są ograniczone, ponieważ pochodzą z badania retrospektywnego, obserwacyjnego, nieporównawczego. Uznano także, że dane są nierzetelne, a zatem stosunek korzyści do ryzyka preparatów Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro i nazwy produktów związanych w proponowanym wskazaniu jest niekorzystny.
- Komitet uważa także, że dane przedstawione na poparcie wniosku o rozszerzenie wskazań do stosowania dla preparatów Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro i nazwy produktów związanych nie spełniają wymogów dla produktów zatwierdzonych na podstawie art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.

CHMP zalecił odmowę zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla preparatów Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).