

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené agentúrou EMA

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Liek Norditropin obsahuje somatotropín, čo je ľudský rastový hormón vyrobený technológiou rekombinantnej DNA, pre ktorý bolo v Európskej únii vydané povolenie na uvedenie na trh na základe postupu vzájomného uznávania (MRP). Liek Norditropin bol povolený v súlade s postupom podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES.

Dňa 14. mája 2010 držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil žiadosť o zmenu typu II na základe postupu vzájomného uznávania pre lieky Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a súvisiace názvy (DK/H/0001/005-007 a 011-016/II/078) a požiadal o rozšírenie indikácií.

Keďže referenčný členský štát a dotknuté členské štáty sa nedokázali dohodnúť, pokiaľ ide o túto zmenu, 20. apríla 2011 Dánsko postúpilo túto vec podľa článku 13 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008. Výbor CHMP bol požiadaný, aby vydal stanovisko k tomu, či sa majú povolenia na uvedenie na trh zmeniť tak, aby zahŕňali indikáciu:

„Zlepšenie rastu a stavby tela v prípade detí s Praderovým-Williho syndrómom (PWS) potvrdeným na základe príslušného genetického testovania.“

Konanie o postúpenej veci sa začalo 19. mája 2011.

Syndróm PWS je genetická porucha. Výskyt syndrómu PWS je 1 z približne 10 000 až 29 000 narodených detí. Diagnostika je založená na genetickom teste a na klinických zisteniach.

K hlavným znakom poruchy patrí nízky vzrast, mentálna retardácia, problémy so správaním, hormonálne dysfunkcie, slabý svalový tonus a hyperfágia, ako aj hypoaktivita. Posledné dva znaky môžu viesť k detskej obezite. Pubertálny vývin je tiež oneskorený a často neúplný. Väčšina žien so syndrómom PWS trpí amenoreou.

Deti so syndrómom PWS majú často aj deficienciu rastového hormónu (GHD) (40 až 100 % v závislosti od použitého provokačného testu).

V Európe sú povolené na liečbu detí so syndrómom PWS dva rekombinantné produkty obsahujúce rastový hormón.

Namietajúce členské štáty považovali údaje zo štúdie, ktoré boli predložené spolu so žiadosťou spoločnosti Novo Nordisk na podporu navrhutej indikácie, za nedostatočné (otvorená nekontrolovaná retrospektívna štúdia) a ich kvalitu za slabú (široký rozsah použitých dávok, neúplné merania výšky). Tiež sa považovalo za nevhodné, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa pri nároku na rovnakú indikáciu odvoláva na údaje o inom produkte obsahujúcom rastový hormón, keďže liek Norditropin nebol povolený ako podobný biologický liek.

Na preukázanie účinnosti a bezpečnosti v požadovanej indikácii bola dokumentácia k žiadosti založená na štúdiu GHLiquid-1961. Išlo o retrospektívnu pozorovaciu otvorenú multicentrovú viacnásobnú štúdiu skúmajúcu deti so syndrómom PWS liečené pre nízky vzrast liekom Norditropin mimo schválených indikácií.

Primárnym cieľom štúdie bolo preskúmať zmeny v skóre štandardnej odchýlky výšky (HSDS) ako reakciu na jednoročnú liečbu detí so syndrómom PWS liekom Norditropin (s odkazom na skupinu pacientov so syndrómom PWS). K sekundárnym cieľom patrilo posúdenie zmeny HSDS počas liečby liekom Norditropin v prípade rovnakej skupiny pacientov od začiatku liečby do posledného pozorovania (s odkazom na skupinu pacientov so syndrómom PWS), zmeny stavby tela (telesná hmotnosť bez tuku a tuková hmotnosť), rýchlosti rastu (HV) a zmeny v rýchlosti rastu. Bezpečnosť sa hodnotila na základe nežiaducich udalostí, hodnoty HbA1c, IGF-I, hematológie, TSH, celkových hormónov T3 a T4 a voľných hormónov T3 a T4.

Účinnosť

Do štúdie GHLiquid-1961 bolo zaradených štyridsaťjeden (41) detí z Európy s geneticky dokumentovaným syndrómom PWS (19 dievčat a 22 chlapcov). Pred podaním prvej dávky lieku Norditropin deti nedostávali liečbu rastovým hormónom. Pokiaľ ide o stupeň nízkeho veku, neexistovalo nijaké obmedzenie a deti museli byť na začiatku liečby pred pubertou. Priemerný vek pri zaradení do štúdie bol 3,8 roka (min. 0,4 roka; max. 12,2 roka). Všetky deti boli belosi. Podávanú dávku lieku Norditropin v tejto štúdii stanovil lekár a počas obdobia liečby dávku adekvátne upravoval (priemerná dávka bola 0,03 mg/kg/deň).

Po štandardizácii na skupinu pacientov so syndrómom PWS bol priemerný prírastok HSDS po 1 roku liečby liekom Norditropin v prípade detí s nízkym vekom so syndrómom PWS odhadnutý na 0,9. Odhadnutý prírastok HSDS pri poslednom pozorovaní (približne 6 rokov) bol 1,3. Hodnota HSDS sa pri poslednom pozorovaní zlepšila oproti začiatku priemerne o -0,3 až 1,1.

Po štandardizácii na normálnu populáciu bol priemerný prírastok HSDS po 1 roku liečby liekom Norditropin v prípade detí s nízkym vekom so syndrómom PWS odhadnutý na 0,7. Odhadnutý prírastok HSDS pri poslednom pozorovaní bol 1,1. Hodnota HSDS sa oproti začiatku zlepšila priemerne od -1,8 do -1,2 po jednom roku liečby, a do -0,7 pri poslednom pozorovaní (približne 6 rokov).

Počet detí s hodnotou HSDS vyššou ako -2 bol 19 (46 %) na začiatku, 27 (66 %) po 1 roku liečby, a 35 (85 %) pri poslednom pozorovaní. Po liečbe liekom Norditropin malo teda 35 zo 41 (85 %) detí so syndrómom PWS výšku v referenčnom rozsahu pre normálne deti. Priemerná hodnota HSDS pre túto podskupinu bola -0,6 po 1 roku a -0,4 pri poslednom pozorovaní.

Stavba tela sa po 1 roku liečby liekom Norditropin zlepšila a odhadnutá telesná hmotnosť sa zvýšila priemerne o 9,9 % so zodpovedajúcim znížením tukovej hmoty o 9,9 %. Telesná hmota bez tuku sa pri poslednom pozorovaní zvýšila oproti začiatku o 9,1 %.

Percento aktuálnej telesnej hmoty bez tuku bolo 61,8 % na začiatku, 71,9 % po 1. roku a 72,9 % pri poslednom pozorovaní. Percento aktuálnej tukovej hmoty bolo 38,2% na začiatku, 28,1% po 1. roku a 27,1% pri poslednom pozorovaní.

Vzhľadom na uvedené údaje výbor CHMP dospel k záveru, že predložená štúdia GHLiquid-1961 tvoriaca podklad žiadosti o rozšírenie indikácie pre liek Norditropin v prípade detí so syndrómom PWS bola nekontrolovaná, otvorená a retrospektívna a nebola v súlade s metodologickými normami pre kľúčový dôkaz.

Okrem uvedených celkových nedostatkov niektoré ďalšie aspekty štúdie GHLiquid-1961 viedli k výhradám výboru CHMP, najmä pokiaľ ide o platnosť a kvalitu výsledkov štúdie, ako sa uvádza ďalej.

V dokumentácii k žiadosti o zmenu bola odporúčaná dávka spoločnosti Novo Nordisk pre liečbu nízkeho veku a zmenenej stavby tela v prípade detí so syndrómom PWS 0,025 až 0,035 mg/kg/deň. Vzhľadom na požiadavky niektorých zúčastnených členských štátov (CMS) počas konania koordinačnej skupiny pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy humánnych liekov však držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uznal, že odporúčaná dávka v prípade syndrómu PWS by mohla byť 0,035 mg/kg/deň, čo je rovnaká dávka ako pre ďalšie dva produkty obsahujúce rastový hormón schválené v tej istej indikácii.

Výbor CHMP dospel k záveru, že odôvodnenie navrhutej dávky (t. j. 0,035 mg/kg/deň) stále nie je jasné. Odporúčaná dávka nie je rovnaká ako dávka skúmaná v štúdii GHLiquid-1961, ktorú zvolil lekár a ktorá bola v priemere 0,03 mg/kg/deň. Schválenie rovnakej odporúčanej dávky ako pre ďalšie produkty obsahujúce rastový hormón sa nepovažovalo za vhodné aj z dôvodu, že sa nepreukázala porovnateľná účinnosť lieku Norditropin a pre tieto dva produkty platia odlišné odporúčania týkajúce sa dávky pre iné indikácie, t. j. Turnerov syndróm a chronické ochorenie obličiek.

Ďalšia výhrada bola, že na základe znenia kritérií začlenenia nie je isté, či boli do štúdie zaradení všetci pacienti z príslušných centier. Kritériá začlenenia zahŕňali predpubertálne deti s geneticky diagnostikovaným syndrómom PWS liečené v centre liekom Norditropin najmenej 1 rok. Do štúdie mohli byť zaradené aj deti, ktoré dostali len jednu dávku lieku Norditropin. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nepredložil ďalšie informácie o deťoch so syndrómom PWS, v prípade ktorých sa nezískal informovaný súhlas. Výbor CHMP dospel k záveru, že vzhľadom na retrospektívny rozvrh štúdie sa nedá vylúčiť systémová chyba týkajúca sa výberu.

Kvalita údajov sa tiež považovala za spornú vzhľadom na to, že základné informácie, napríklad výška na začiatku, chýbali v prípade 10 % pacientov. Výška na začiatku bola dostupná len v prípade 37 pacientov. Hodnota IGF-1 SDS na začiatku bola dostupná len v prípade 28 pacientov. Údaje o zmene rýchlosti rastu sa považovali za neplatné, pretože údaje o meraniach výšky pred štúdiou boli neúplné.

Súčasťou indikácie pre liek Norditropin v prípade syndrómu PWS je navyše nielen zlepšenie rastu, ale aj zlepšenie stavby tela. Stavba tela by teda mala byť hlavným parametrom. Postup zberu údajov o stavbe tela sa však v troch centrách odlišoval. V jednom centre sa údaje o stavbe tela vôbec nezískavali a údaje z dvoch ďalších centier boli dostupné len v prípade 11 detí. Údaje od 11 zo 41 detí boli príliš obmedzené na vyvodenie akéhokoľvek záveru o tomto parametri. Rýchlosť rastu by tiež bola cenným parametrom, ale nie sú dostupné nijaké údaje. Neboli predložené nijaké údaje o konečnej výške v dospelosti.

Získané retrospektívne údaje boli celkovo nedostatočné a mali slabú kvalitu.

Bezpečnosť

Celkovo bolo hlásených 128 nežiaducich udalostí v prípade 31 (75,6 %) detí so syndrómom PWS počas expozície lieku Norditropin (priemerná expozícia 4,1 roka, rozsah 0,3 až 9,5 roka). Väčšina udalostí bola miernej/strednej závažnosti. K najčastejším nežiaducim udalostiam patrili infekcie dýchacích ciest, ktoré sú v prípade malých detí bežné (14,6 % detí) a skolióza, ktorá je pri syndróme PWS častá (19,5 % detí). Tridsaťtri (33,26 %) nežiaducich udalostí v prípade 17 (41,5 %) detí sa považovalo za pravdepodobne/možno súvisiace s liečbou liekom Norditropin. K najčastejším pravdepodobne/možno súvisiacim nežiaducim udalostiam patrila skolióza (v prípade 8 detí, 19,5 %) a spánkové apnoe (v prípade 3 detí, 7,3 %). Neboli hlásené nijaké úmrtia.

Profil bezpečnosti produktov obsahujúcich somatropín je dobre známy. Spánkové apnoe a náhla smrť boli hlásené v klinickej praxi po začatí liečby pacientov s Praderovým-Williho syndrómom, ktorí mali najmenej jeden z týchto rizikových faktorov: závažná obezita, anamnéza obštrukcie horných dýchacích ciest alebo spánkové apnoe alebo nezistená respiračná infekcia.

Na základe predložených retrospektívnych údajov nevznikli nijaké nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti.

Pomeru prínosu a rizika

Pokiaľ ide o účinnosť na základe dostupných údajov, výbor CHMP dospel k záveru, že dôkaz o účinnosti lieku Norditropin v prípade syndrómu PWS je založený na obmedzených a nespoľahlivých údajoch, ktoré majú zjavne slabú kvalitu. Do primárnej analýzy účinnosti bolo zaradených len 33 detí a vzhľadom na rozvrh štúdie sa nedá vylúčiť systémová chyba týkajúca sa výberu. Kvalita údajov je tiež sporná, pretože merania výšky na začiatku chýbali v prípade 10 % jedincov. Vplyv lieku Norditropin na hlavné sekundárne parametre, ako je stavba tela a rýchlosť rastu, nie je známy. Údaje o konečnej výške v dospelosti nie sú dostupné. V retrospektívnej štúdii sa tiež použil široký rozsah dávok (priemerná dávka 0,03 mg/kg/deň až 0,06 mg/kg/deň). Výbor CHMP dospel k záveru, že odôvodnenie navrhutej dávky (t. j. 0,035 mg/kg/deň) nie je jasné.

Pokiaľ ide o bezpečnosť, na základe predložených retrospektívnych údajov nevznikli nijaké nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti.

Údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, najmä údaje na podporu účinnosti, sú teda nedostatočné na schválenie rozšírenia indikácie v prípade syndrómu PWS.

Vzhľadom na právny základ povolenia na uvedenie lieku Norditropin na trh, t. j. článok 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES, sa pri nároku na rovnakú indikáciu s tým istým dávkovým režimom považuje za neprijateľné odvolávať sa na perspektívne údaje získané z iného produktu obsahujúceho rastový hormón.

Odôvodnenie zamietnutia

Kedže

- výbor vzal do úvahy oznámenie o konaní, ktoré začalo Dánsko podľa článku 13 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008,
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na podporu bezpečnosti a účinnosti liekov Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a súvisiace názvy v požadovanej indikácii „Zlepšenie rastu a stavby tela v prípade detí s Praderovým-Williho syndrómom (PWS) potvrdeným na základe príslušného genetického testovania“,
- výbor dospel k názoru, že údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, najmä údaje na podporu účinnosti, sa považujú za obmedzené, pretože sú odvodené z retrospektívnej pozorovacej nekomparatívnej štúdie, tiež sa usudzuje, že údaje sú nespoľahlivé a pomer prínosu a rizika liekov Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a súvisiace názvy v požadovanej indikácii preto nie je priaznivý,
- výbor dospel tiež k názoru, že údaje predložené na podporu žiadosti o rozšírenie indikácií liekov Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a súvisiace názvy nespĺňajú požiadavky pre produkt schválený podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES,

výbor CHMP odporučil zamietnuť zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro a súvisiace názvy (pozri prílohu I).