

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev, ki jih je predložila Evropska
agencija za zdravila**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Norditropin vsebuje somatotropin, ki je humani rastni hormon, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK, za katerega je bilo pridobljeno dovoljenje za promet z zdravilom v Evropski uniji v postopku z medsebojnim priznavanjem. Zdravilo Norditropin je bilo odobreno v skladu s členom 8(3) Direktive 2001/83/ES.

Dne 14. maja 2010 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil spremembo tipa II v postopku z medsebojnim priznavanjem za zdravila Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro in povezana imena (DK/H/0001/005-007 in 011-016/II/078), s katero je zaprosil za razširitev indikacij.

Ker referenčna in zadevne države članice niso dosegle sporazuma v zvezi s spremembo, je Danska 20. aprila 2011 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 13 Uredbe Komisije ES št. 1234/2008. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je zaprosila za mnenje o tem, ali naj bodo dovoljenja za promet z zdravili spremenjena tako, da bodo vključevala indikacijo:

„Izboljšanje rasti in sestave telesa pri otrocih s Prader-Willijevim sindromom (PWS), potrjenim z ustreznim genetskim testiranjem“.

Napotitveni postopek se je začel 19. maja 2011.

PWS je genetska motnja. Pojavi se pri enem od približno 10 000 do 29 000 živorojenih otrok. Diagnoza temelji na genetskem testu in kliničnih ugotovitvah.

Nekatere značilnosti PWS so nizka rast, duševna zaostalost, vedenjske motnje, hormonske motnje, slab mišični tonus, hiperfagija in hipoaktivnost. Slednji dve lahko vodita v otroško debelost. Tudi razvoj v puberteti je zakasnen in pogosto nepopoln. Večina žensk s PWS trpi za amenorejo.

Otroci s PWS imajo pogosto sočasno pomanjkanje ravnega hormona (PRH) (40 do 100 %, odvisno od uporabljenega provokacijskega testa).

V Evropi sta za zdravljenje otrok s PWS odobrena dva rekombinantna ravnega hormona.

Podatke iz študije, ki jih je družba Novo Nordisk predložila vlogi v podporo predlagani indikaciji, so ugovarjajoče države članice zavrnile kot nezadostne (odprta, nekontrolirana in retrospektivna študija) in neakovostne (širok razpon uporabljenih odmerkov, nepopolno merjenje telesne višine). Za neprimerno so štejele tudi, da se imetnik dovoljenja za promet sklicuje na podatke drugega zdravila, ki vsebuje ravnega hormon, da bi uveljavil enako indikacijo, saj zdravilo Norditropin ni bilo odobreno kot podobno biološko zdravilo.

Kot dokazilo za učinkovitost in varnost za vloženo indikacijo je vloga za pridobitev dovoljenja za promet temeljila na študiji GHLiquid-1961. To je bila retrospektivna, opazovalna, odprta, multicentrična, večnacionalna študija pri otrocih s PWS, ki so bili zdravljeni z zdravilom Norditropin zaradi nizke rasti, kar ni navedeno v indikacijah.

Primarni cilj študije je bil raziskati spremembe v vrednosti standardnega odklona telesne višine (HSDS) kot odgovor na enoletno zdravljenje z zdravilom Norditropin pri otrocih s PWS (glede na populacijo s PWS). Sekundarni cilji so bili oceniti spremembe HSDS od začetka zdravljenja do zadnjega opazovanja v okviru zdravljenja z zdravilom Norditropin v isti populaciji (glede na populacijo s PWS), spremembe v sestavi telesa (mršava telesna masa in maščobna masa), hitrost rasti in spremembe v hitrosti rasti. Varnost so ocenili z neželenimi dogodki, HbA1c, IGF-I, hematologijo, TSH, celokupnima T3 in T4, prostima T3 in T4.

Učinkovitost

V študijo GHLiquid-1961 je bilo vključenih enainštirideset (41) otrok iz Evrope z genetsko dokumentiranim PWS (19 deklic in 22 dečkov). V času prvega odmerka zdravila Norditropin otroci še niso bili izpostavljeni zdravljenju z ravnim hormonom. Glede stopnje nizke rasti ni bilo omejitev, otroci pa so morali biti ob začetku zdravljenja v predpubertetnem obdobju. Povprečna starost ob vključitvi je bila 3,8 leta (najnižja 0,4 leta; najvišja 12,2 leta). Vsi otroci so bili belci.

Uporabljeni odmerek zdravila Norditropin je v tej študiji izbral zdravnik po lastni presoji in ga v času zdravljenja ustrezno prilagodil (povprečni odmerek je bil 0,03 mg/kg/dan).

Ocenjeno povprečno povečanje HSDS v vrednosti 0,9, standardizirano na populacijo s PWS, je bilo doseženo po 1 letu zdravljenja z zdravilom Norditropin pri otrocih nizke rasti s PWS. Ocenjeno povečanje HSDS je znašalo 1,3 do zadnjega opazovanja (približno 6 let). HSDS se je izboljšala z izhodiščne srednje vrednosti -0,3 na 1,1 ob zadnjem opazovanju.

Ocenjeno povprečno povečanje HSDS v vrednosti 0,7, standardizirano na normalno populacijo, je bilo doseženo po 1 letu zdravljenja z zdravilom Norditropin pri otrocih nizke rasti s PWS. Ocenjeno povečanje HSDS je znašalo 1,1 do zadnjega opazovanja. HSDS se je izboljšala z izhodiščne srednje vrednosti -1,8 na -1,2 po 1 letu in na -0,7 ob zadnjem opazovanju (približno 6 let).

Število otrok s HSDS nad -2 je bilo 19 (46 %) otrok ob začetku, 27 (66 %) otrok po 1 letu zdravljenja in 35 (85 %) otrok ob zadnjem opazovanju. Iz tega sledi, da je 35 od 41 (85 %) otrok s PWS imelo višino znotraj referenčnega območja za normalne otroke po zdravljenju z zdravilom Norditropin. Povprečna HSDS za to podskupino je bila -0,6 ob enem letu in -0,4 ob zadnjem opazovanju.

Sestava telesa se je izboljšala z ocenjenim povprečnim povečanjem telesne mase za 9,9 % in z ustrežajočim zmanjšanjem maščobne mase za 9,9 % po prvem letu zdravljenja z zdravilom Norditropin. Mršava telesna masa se je od začetka do zadnjega opazovanja povečala za 9,1 %.

Dejanski odstotek mršave telesne mase je znašal 61,8 % na začetku, 71,9 % ob prvem letu in 72,9 % ob zadnjem opazovanju. Dejanski odstotek maščobne mase je znašal 38,2 % na začetku, 28,1 % ob prvem letu in 27,1 % ob zadnjem opazovanju.

Ob upoštevanju zgoraj navedenih podatkov je odbor CHMP zaključil, da je predložena študija GHLiquid-1961, ki predstavlja temelj vloge za razširitev indikacije za zdravilo Norditropin pri otrocih s PWS, nekontrolirana, odprta in retrospektivna študija, ki ni v skladu z metodološkimi standardi za ključni dokaz.

Poleg prej omenjene splošne pomanjkljivosti je odbor CHMP izrazil zadržke tudi v zvezi z nekaterimi drugimi vidiki študije GHLiquid-1961, zlasti v zvezi z veljavnostjo in kakovostjo rezultatov študije, ki so povzeti spodaj.

V vlogi za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom je bil priporočen odmerek družbe Novo Nordisk za zdravljenje nizke rasti in spremenjene sestave telesa pri otrocih s PWS 0,025 do 0,035 mg/kg/dan. Vendar pa se je ob upoštevanju zahtev nekaterih zadevnih držav članic v okviru napotitvenega postopka Usklajevalne skupine za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinjal, da bi lahko bil priporočen odmerek za PWS 0,035 mg/kg/dan, torej enak kot za drugi dve zdravili z rastnim hormonom, ki sta odobreni za enako indikacijo.

Odbor CHMP je sklenil, da je utemeljitev za predlagani odmerek (tj. 0,035 mg/kg/dan) še vedno nejasna. Priporočen odmerek ni enak odmerku, ki je bil preučen v študiji GHLiquid-1961 in izbran po presoji zdravnika, in je bil v povprečju 0,03 mg/kg/dan. Potrditev enakega priporočenega odmerka kot za drugi dve zdravili z rastnim hormonom se je prav tako štela za neustrezno, saj zdravilo Norditropin ni prikazalo primerljive učinkovitosti, povrh tega pa drugi dve zdravili za druge indikacije, npr. za Turnerjev sindrom in kronično ledvično bolezen, priporočata različne odmerke.

Naslednji zadržek je povzročilo dejstvo, da na podlagi besedila vključitvenih kriterijev ni bilo jasno, ali so bili v študijo vključeni vsi bolniki iz zadevnih centrov. Vključitveni kriteriji so zajemali predpubertetne otroke z genetsko diagnosticiranim PWS, ki so jih z zdravilom Norditropin vsaj eno leto zdravili v centru. Vključiti je bilo mogoče celo otroke, ki so prejeli le en odmerek zdravila Norditropin. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni podal nobenih dodatnih informacij o drugih otrocih s PWS, za katere ni pridobil prostovoljnega soglasja. Odbor CHMP je sklenil, da glede na retrospektivno zasnovo študije ni mogoče izključiti pristranskosti izbire.

Za vprašljivo so ocenili tudi kakovost podatkov, saj so osnovne informacije, denimo izhodiščna višina, manjkale za kar 10 % bolnikov. Višina ob izhodišču je bila na voljo le za 37 bolnikov. Vrednost standardnega odstopanja (SDS) za IGF-1 ob izhodišču je bila na voljo le za 28 bolnikov. Podatki o spremembi v hitrosti rasti niso bili upoštevani kot veljavni, saj podatki o meritvah višine pred preskušanjem niso bili popolni.

Del indikacije zdravila Norditropin pri PWS je poleg izboljšanja telesne višine tudi izboljšanje sestave telesa. Posledično bi morala biti sestava telesa ključna končna točka. Vendar pa se je praksa zbiranja podatkov o sestavi telesa med tremi centri razlikovala. En center podatkov o sestavi telesa sploh ni zbiral, podatki drugih dveh centrov pa so bili na voljo le za 11 otrok. Podatki za 11 od 41 otrok so bili prepičli, da bi lahko na njihovi podlagi sklepali na to končno točko. Tudi hitrost rasti bi bila koristna končna točka, a v zvezi z njo ni razpoložljivih podatkov. Podatki o končni višini odraslih oseb niso bili predloženi.

Na splošno so bili zbrani retrospektivni podatki nezadostni in slabe kakovosti.

Varnost

Skupno so poročali o 128 neželenih dogodkih pri 31 (75,6 %) otrocih s PWS v času izpostavljenosti zdravilu Norditropin (povprečna izpostavljenost je znašala 4,1 leta, z razponom od 0,3 do 9,5 leta). Neželeni učinki so bili večinoma blagi/zmerni. Najpogostejši neželeni učinki so bile okužbe dihalnih poti, ki so pogoste pri mlajših otrocih (14,6 % otrok) in skolioza, ki je pogosta pri PWS (19,5 % otrok). Triintrideset (33,26 %) neželenih dogodkov pri 17 (41,5 %) otrocih je bilo ocenjenih kot verjetno/mogoče povezanih z zdravljenjem z zdravilom Norditropin. Najbolj pogosti verjetno/mogoče povezani neželeni dogodki so bili skolioza (pri 8 otrocih, 19,5 %) in apneja v spanju (pri 3 otrocih, 7,3 %). O smrti niso poročali.

Varnostni profil zdravil, ki vsebujejo somatropin, je dobro znan. V klinični praksi so poročali o apneji v spanju in nenadni smrti po začetku zdravljenja pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, pri katerih je bil prisoten en ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: huda debelost, anamneza obstrukcije zgornjih dihalnih poti ali apneja v spanju ali neugotovljena okužba dihal.

Iz predloženih retrospektivnih podatkov niso izhajali nobeni novi zadržki glede varnosti zdravila.

Ocena razmerja med koristmi in tveganji

Na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor CHMP v zvezi z učinkovitostjo sklenil, da temelji prikaz učinkovitosti za zdravilo Norditropin pri zdravljenju PWS na omejenih in nezanesljivih podatkih očitne slabe kakovosti. V analizo primarne učinkovitosti je bilo vključenih le 33 otrok, zaradi zasnove študije pa ni mogoče izključiti pristranskosti izbire. Vprašljiva je tudi kakovost podatkov, saj so meritve izhodiščne višine manjkale za 10 % oseb. Učinkovitost zdravila Norditropin pri ključnih sekundarnih končnih točkah, kot sta sestava telesa in hitrost rasti, ni znana. Podatki o končni višini odraslih oseb niso na voljo. V retrospektivni študiji je bil uporabljen širok razpon odmerkov (povprečni odmerek je bil 0,03 mg/kg/dan vse do 0,06 mg/kg/dan). Odbor CHMP je sklenil, da je utemeljitev za predlagani odmerek (tj. 0,035 mg/kg/dan) nejasna.

Iz predloženih retrospektivnih podatkov niso izhajali nobeni novi zadržki glede varnosti zdravila.

Podatki, ki jih je v podporo učinkovitosti predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, torej ne zadoščajo za razširitev indikacije pri PWS.

Poleg tega je ob upoštevanju pravne podlage za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom Norditropin, tj. člena 8(3) Direktive 2001/83/ES, neprimerno, da se imetnik dovoljenja za promet sklicuje na prospektivne podatke, pridobljene za drugo zdravilo, ki vsebuje rastni hormon, da bi uveljavil enako indikacijo z enakim režimom odmerjanja.

Podlaga za zavrnitev

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je preučil obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožila Danska v skladu s členom 13 Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008;
- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v podporo varnosti in učinkovitosti zdravil Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro in povezanih imen za vloženo indikacijo „Izboljšanje rasti in sestave telesa pri otrocih s Prader-Willijevim sindromom (PWS), potrjenim z ustreznim genetskim testiranjem“;

- Odbor meni, da se podatki, ki jih je imetnik dovoljenja za promet predložil posebej za podporo učinkovitosti, štejejo za omejene, saj so izpeljani iz retrospektivne, opazovalne, neprimerjalne študije. Podatki se štejejo tudi za nezanesljive, zato je razmerje med koristmi in tveganji pri uporabi zdravil Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro in povezanih imen za vloženo indikacijo neugodno;
- Odbor tudi meni, da podrobni podatki, ki so bili predloženi v podporo vlogi za razširitev indikacij za zdravila Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro in povezana imena, niso v skladu z zahtevami zdravila, ki je bilo odobreno na podlagi člena 8(3) Direktive 2001/83/ES;

je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini priporočil zavrnitev spremembe dovoljenj za promet z zdravili Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro in povezanimi imeni (glejte Prilogo I).