

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Norditropin enthält Somatropin, ein humanes Wachstumshormon, das mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird und die Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung erhalten hat. Norditropin wurde gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen.

Am 14. Mai 2010 reichte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung eine Typ-II-Änderung für Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro und zugehörige Bezeichnungen ein (DK/H/0001/005-007 und 011-016/II/078), um eine Erweiterung der Indikationen zu beantragen.

Da die Referenz- und betroffenen Mitgliedstaaten hinsichtlich der Änderung keine Übereinkunft erzielen konnten, setzte Dänemark am 20. April 2011 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission in Gang. Der CHMP wurde um ein Gutachten darüber ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen geändert werden sollten, um folgende Indikation aufzunehmen:

„Verbesserung von Wachstum und Körperzusammensetzung bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom (PWS), das durch geeignete genetische Untersuchungen nachgewiesen wurde.“

Das Befassungsverfahren wurde am 19. Mai 2011 eingeleitet.

Beim PWS handelt es sich um eine genetische Störung. Die Inzidenz von PWS beträgt 1 von etwa 10 000 bis 29 000 Lebendgeborenen. Die Diagnose basiert auf einer genetischen Untersuchung und klinischen Befunden.

Zu den Merkmalen des PWS zählen Kleinwuchs, geistige Unterentwicklung, Verhaltensprobleme, Hormonstörungen, schwacher Muskeltonus sowie Hyperphagie und Hypoaktivität. Die beiden Letztgenannten können zu Kindheitsadipositas führen. Auch die Pubertätsentwicklung ist verzögert und oft unvollständig. Die meisten Frauen mit PWS leiden unter Amenorrhö.

Kinder mit PWS weisen oft einen begleitenden Wachstumshormonmangel (WHM) (40 % bis 100 %, je nach angewendetem Provokationstest) auf.

In Europa sind zwei rekombinante Wachstumshormonpräparate für die Behandlung von Kindern mit PWS zugelassen.

Die mit dem Antrag von Novo Nordisk zur Stützung der vorgeschlagenen Indikation vorgelegten Studiendaten wurden von den ablehnenden Mitgliedstaaten als unzureichend (offene, nicht kontrollierte und retrospektive Studie) und von mangelnder Qualität (Anwendung eines breiten Dosisbereichs, unvollständige Maße der Körpergröße) erachtet. Darüber hinaus hielt man es für unangemessen, dass sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Angabe derselben Indikation auf Daten eines anderen Wachstumshormonprodukts bezog, da Norditropin nicht als Biosimilar zugelassen worden ist.

Zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit bezüglich der beantragten Indikation basierte das Antragsdossier auf der Studie GHLiquid-1961. Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive, multizentrische, multinationale Open-Label-Beobachtungsstudie bei Kindern mit PWS, die mit Norditropin außerhalb der zugelassenen Indikation gegen Kleinwuchs behandelt wurden.

Primäres Ziel der Studie war die Ermittlung von Veränderungen in der Standardabweichung der Körperhöhe (Height Standard Deviation Score, HSDS) als Ansprechen auf eine einjährige Behandlung mit Norditropin von Kindern mit PWS (bezogen auf eine PWS-Population). Sekundäres Ziel war, in derselben Population die Veränderung des HSDS ab Behandlungsbeginn bis zur letzten Beobachtung während der Behandlung mit Norditropin (bezogen auf eine PWS-Population), die Veränderung der Körperzusammensetzung (fettfreie Körpermasse und Fettmasse), Wachstumsgeschwindigkeit (HV) und Veränderung der HV zu bewerten. Die Sicherheit wurde anhand von unerwünschten Ereignissen, HbA1c, IGF-I, Hämatologie, TSH, Gesamt-T3 und -T4, freiem T3 und T4 bewertet.

Wirksamkeit

In die Studie GHLiquid-1961 wurden einundvierzig (41) Kinder in Europa mit genetisch nachgewiesenem PWS (19 Mädchen und 22 Jungen) aufgenommen. Die Kinder waren bis zum Zeitpunkt der ersten Dosis von Norditropin nie zuvor mit Wachstumshormonen behandelt worden. Hinsichtlich des Ausmaßes des Kleinwuchses lagen keine Einschränkungen vor, während die Kinder bei Behandlungsbeginn präpubertären Alters sein mussten. Das Durchschnittsalter bei Aufnahme in die Studie betrug 3,8 Jahre (min. 0,4 Jahre, max. 12,2 Jahre). Alle Kinder waren hellhäutig. In dieser Studie wurde die Verabreichungsdosis von Norditropin nach Ermessen der Ärzte gewählt und während des Behandlungszeitraums entsprechend eingestellt (die mittlere Dosis betrug 0,03 mg/kg/Tag).

Bei Standardisierung auf die PWS-Population ergab sich nach einer einjährigen Behandlung mit Norditropin von kleinwüchsigen Kindern mit PWS ein geschätzter mittlerer Anstieg des HSDS von 0,9. Der geschätzte Anstieg des HSDS bis zur letzten Beobachtung (ca. 6 Jahre) betrug 1,3. Der HSDS verbesserte sich bei der letzten Beobachtung von einem mittleren Ausgangswert von -0,3 auf 1,1.

Bei Standardisierung auf die normale Population ergab sich nach einer einjährigen Behandlung mit Norditropin von kleinwüchsigen Kindern mit PWS ein geschätzter mittlerer Anstieg des HSDS von 0,7. Der geschätzte Anstieg des HSDS bis zur letzten Beobachtung betrug 1,1. Der HSDS verbesserte sich von einem mittleren Ausgangswert von -1,8 nach einem Jahr auf -1,2 und bei der letzten Beobachtung (ca. 6 Jahre) auf -0,7.

Die Zahl der Kinder mit einem HSDS über -2 betrug 19 (46 %) vor Behandlungsbeginn, 27 (66 %) nach einer einjährigen Behandlung und 35 (85 %) bei der letzten Beobachtung. Demzufolge hatten 35 von 41 Kindern mit PWS (85 %) nach der Behandlung mit Norditropin eine Körperhöhe, die innerhalb des Referenzbereichs für normale Kinder lag. Der mittlere HSDS betrug für diese Subgruppe -0,6 im Jahr 1 und -0,4 bei der letzten Beobachtung.

Die Körperzusammensetzung war verbessert, mit einem geschätzten mittleren Anstieg der Körpermasse um 9,9 % und einer entsprechenden Abnahme der Fettmasse um 9,9 % nach einer einjährigen Behandlung mit Norditropin. Die fettfreie Körpermasse erhöhte sich von den Ausgangswerten bis zur letzten Beobachtung um 9,1 %.

Der tatsächliche Anteil der fettfreien Körpermasse betrug 61,8 % vor Behandlungsbeginn, 71,9 % im Jahr 1 und 72,9 % bei der letzten Beobachtung. Der tatsächliche Anteil der Fettmasse betrug 38,2 % vor Behandlungsbeginn, 28,1 % im Jahr 1 und 27,1 % bei der letzten Beobachtung.

Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Daten gelang der CHMP zu dem Schluss, dass die vorgelegte Studie GHLiquid-1961, welche die Grundlage für den Antrag auf Erweiterung der Indikation von Norditropin bei Kindern mit PWS bildete, unkontrolliert, offen und retrospektiv war und den methodologischen Standards für einen grundlegenden Beweis nicht entsprach.

Abgesehen von den vorerwähnten generellen Mängeln stießen einige andere Aspekte der Studie GHLiquid-1961, bei denen es sich um die Aussagekraft und die Qualität der Studienergebnisse handelte und die nachfolgend zusammengefasst sind, beim CHMP auf Bedenken.

In dem Antragsdossier für die Änderung betrug die von Novo Nordisk empfohlene Dosis für die Behandlung von Kleinwuchs und veränderter Körperzusammensetzung bei Kindern mit PWS 0,025 bis 0,035 mg/kg/Tag. Unter Berücksichtigung von Ersuchen einiger betroffenen Mitgliedstaaten während der Befassung der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu, dass die Dosisempfehlung bei PWS 0,035 mg/kg/Tag sein könne, dieselbe, die auch für die beiden anderen WH-Präparate gilt, die für die gleiche Indikation zugelassen sind.

Der CHMP gelang zu dem Schluss, dass die Begründung für die vorgeschlagene Dosis (d. h. 0,035 mg/kg/Tag) weiterhin unklar bleibt. Die empfohlene Dosis entspricht nicht der in der Studie GHLiquid-1961 untersuchten Dosis, die nach Ermessen der Ärzte gewählt wurde und im Durchschnitt 0,03 mg/kg/Tag betrug. Darüber hinaus hielt man es für unangemessen, die gleiche Dosis zu akzeptieren, die für andere WH-Präparate empfohlen wird, da Norditropin keine vergleichbare Wirksamkeit aufgezeigt hat und diese zwei Präparate unterschiedliche Dosisempfehlungen für andere Indikationen, wie etwa das Turner-Syndrom oder die chronische Nierenerkrankung, haben.

Ein weiterer Aspekt, der Bedenken aufwarf, war die Tatsache, dass auf Grundlage der Formulierung der Aufnahmekriterien zweifelhaft war, ob alle Patienten aus den entsprechenden Zentren in die Studie aufgenommen wurden. Die Aufnahmekriterien wurden von präpubertären Kindern mit genetisch diagnostiziertem PWS erfüllt, die in dem Zentrum mindestens 1 Jahr mit Norditropin behandelt wurden. Selbst Kinder, die nur eine einzige Dosis Norditropin erhalten hatten, konnten in die Studie aufgenommen werden. Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde keine Zusatzinformation über die anderen Kinder mit PWS gegeben, von denen keine Einverständniserklärung vorlag. Der CHMP gelang zu dem Schluss, dass angesichts des retrospektiven Studiendesigns Auswahlverzerrungen nicht ausgeschlossen werden können.

In Anbetracht der Tatsache, dass Grundinformationen, wie etwa die Körperhöhe vor Behandlungsbeginn, bei 10 % der Patienten fehlten, wurde auch die Qualität der Daten als bedenklich erachtet. Die Körperhöhe vor Behandlungsbeginn war nur für 37 Patienten gegeben. IGF-1 SDS vor Behandlungsbeginn war nur für 28 Patienten gegeben. Die Daten über die Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit wurden als unzulässig erachtet, da die Messdaten der Körpergröße vor Studienbeginn unvollständig waren. Darüber hinaus ist nicht nur die Verbesserung des Wachstums, sondern auch die Verbesserung der Körperzusammensetzung Teil der Indikation von Norditropin beim PWS. Folglich wäre auch die Körperzusammensetzung ein Hauptendpunkt gewesen. Die Vorgehensweise bei der Datengewinnung über die Körperzusammensetzung war jedoch in den drei Zentren unterschiedlich. Ein Zentrum sammelte überhaupt keine Daten über die Körperzusammensetzung und von den anderen beiden Zentren waren nur von 11 Kindern Daten verfügbar. Daten über 11 von 41 Kindern waren zu spärlich, um etwaige Schlüsse über diesen Endpunkt zu ziehen. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit wäre ein wertvoller Endpunkt gewesen, jedoch waren darüber keine Daten verfügbar. Es wurden keine Daten über die endgültige Erwachsenengröße geliefert.

Insgesamt waren die gesammelten retrospektiven Daten unzureichend und von mangelnder Qualität.

Sicherheit

Insgesamt wurden 128 unerwünschte Ereignisse bei 31 Kindern mit PWS (75,6 %) während der Norditropin-Exposition (mittlere Exposition 4,1 Jahre, Spanne 0,3 bis 9,5 Jahre) berichtet. Die meisten Ereignisse waren von geringem bismäßigem Schweregrad. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Infektionen der Atemwege, die für Kleinkinder häufig sind (14,6 % der Kinder), und Skoliose, die bei PWS häufig ist (19,5 % der Kinder). Bei 33 unerwünschten Ereignissen (33,26 %), die bei 17 Kindern (41,5 %) auftraten, wurde ein Zusammenhang mit der Norditropin-Behandlung für möglich oder wahrscheinlich erachtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang zur Behandlung standen, waren Skoliose (bei 8 Kindern, 19,5 %) und Schlafapnoe (bei 3 Kindern, 7,3 %). Es wurden keine Todesfälle berichtet.

Das Sicherheitsprofil von Somatropin enthaltenden Arzneimitteln ist bekannt. Schlafapnoe und plötzlicher Tod wurden in der klinischen Praxis nach Einleitung der Therapie bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom berichtet, bei denen einer oder mehrere der nachfolgenden Risikofaktoren vorlagen: ausgeprägte Adipositas, Obstruktion der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Vorgeschichte oder unerkannte Atemwegsinfektionen.

Die vorgelegten retrospektiven Daten warfen keine neuen Sicherheitsbedenken auf.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bezüglich der Wirksamkeit gelang der CHMP auf der Grundlage der verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass der Nachweis der Wirksamkeit von Norditropin bei PWS auf begrenzten und unzuverlässigen Daten von offensichtlich mangelnder Qualität basiert. In die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden nur 33 Kinder einbezogen und aufgrund des Studiendesigns konnten Auswahlverzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus war die Qualität der Daten fragwürdig, da bei 10 % der Versuchspersonen Maße der Körperhöhe vor Therapiebeginn fehlten. Die Wirksamkeit von Norditropin ist bei sekundären Endpunkten, wie Körperzusammensetzung und Wachstumsgeschwindigkeit, unbekannt. Daten über endgültige Erwachsenengrößen sind nicht verfügbar. In der retrospektiven Studie wurde zudem ein breiter Dosisbereich (mittlere Dosis 0,03 mg/kg/Tag bis zu 0,06 mg/kg/Tag) angewendet. Der CHMP gelang zu dem Schluss, dass die Begründung für die vorgeschlagene Dosis (d. h. 0,035 mg/kg/Tag) unklar ist.

Was die Sicherheit betrifft, warfen die vorgelegten retrospektiven Daten keine neuen Sicherheitsbedenken auf.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen insbesondere zur Untermauerung der Wirksamkeit vorgelegt wurden, unzureichend sind, um die Erweiterung der Indikation bei PWS zu stützen.

Ferner wird es angesichts der Rechtsgrundlage der Zulassung von Norditropin, d. h. Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG, als unannehmbar betrachtet, sich zur Angabe derselben Indikation mit demselben Dosierschema auf die prospektiven Daten zu beziehen, die mit einem anderen WH-Präparat erhalten wurden.

Begründung der Versagung

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Bekanntmachung des Befassungsverfahrens, das von Dänemark gemäß Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission in Gang gesetzt wurde.
- Der Ausschuss überprüfte alle verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Stützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro und zugehörigen Bezeichnungen für die beantragte Indikation *„Verbesserung von Wachstum und Körperzusammensetzung bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom (PWS), das durch geeignete genetische Untersuchungen nachgewiesen wurde“* vorgelegt wurden.
- Der Ausschuss vertritt die Ansicht, dass die Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen insbesondere zur Untermauerung der Wirksamkeit vorgelegt wurden, für begrenzt betrachtet werden müssen, da sie einer retrospektiven, nicht vergleichbaren Beobachtungsstudie entstammen. Es wurde außerdem berücksichtigt, dass die Daten unzuverlässig sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro und zugehörigen Bezeichnungen demzufolge ungünstig ist.
- Der Ausschuss vertritt ferner die Ansicht, dass die näheren Angaben, die zur Stützung des Antrags auf Erweiterung der Indikationen von Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro und zugehörigen Bezeichnungen vorgelegt wurden, nicht den Anforderungen eines Arzneimittels entsprechen, das auf Grundlage von Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen wurde;

empfahl der CHMP, die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) zu versagen.