

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι απόρριψης που παρουσιάστηκαν από
τον EMA**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους (Βλέπε Παράρτημα Ι)

Το Norditropin περιέχει σωματοτροπίνη, η οποία είναι μια ανθρώπινη αυξητική ορμόνη που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, η οποία έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης (MRP). Το Norditropin εγκρίθηκε σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK.

Στις 14 Μαΐου 2010, ο ΚΑΚ υπέβαλε τροποποίηση τύπου ΙΙ μέσω της MRP για τα Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους (DK/H/0001/005-007 και 011-016/II/078), προκειμένου να ζητήσει επέκταση των ενδείξεων.

Δεδομένου ότι τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τα κράτη μέλη αναφοράς δεν κατάφεραν να καταλήξουν σε συμφωνία όσον αφορά την τροποποίηση, στις 20 Απριλίου 2011, η Δανία κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 13 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008. Η CHMP κλήθηκε να γνωμοδοτήσει σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας έπρεπε να τροποποιηθούν ώστε να συμπεριλαμβάνουν την ένδειξη:

«Βελτίωση της ανάπτυξης και της σύστασης του σώματος σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi (PWS), το οποίο επιβεβαιώνεται με κατάλληλες γενετικές δοκιμασίες».

Η διαδικασία παραπομπής ξεκίνησε στις 19 Μαΐου 2011.

Το σύνδρομο PWS είναι μια γενετική διαταραχή. Η συχνότητα εμφάνισης του PWS είναι 1 σε περίπου 10.000 έως 29.000 γεννήσεις. Η διάγνωση βασίζεται σε γενετικό έλεγχο και σε κλινικά ευρήματα.

Ορισμένα χαρακτηριστικά του είναι χαμηλό ανάστημα, νοητική υστέρηση, προβλήματα συμπεριφοράς, ορμονικές δυσλειτουργίες, υποτονία και υπερφαγία, καθώς και μειωμένη δραστηριότητα. Τα δύο τελευταία μπορεί να οδηγήσουν σε παιδική παχυσαρκία. Επίσης, παρατηρείται καθυστερημένη και συχνά ελλιπής ανάπτυξη κατά την εφηβεία. Οι περισσότερες γυναίκες με σύνδρομο Prader-Willi πάσχουν από αμηνόρροια.

Τα παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi έχουν συχνά ταυτόχρονη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD) (40 έως 100%, ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη δοκιμασία πρόκλησης).

Στην Ευρώπη, δύο προϊόντα ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία των παιδιών με σύνδρομο Prader-Willi.

Τα δεδομένα από τη μελέτη που υποβλήθηκαν με την αίτηση της Novo Nordisk με σκοπό την υποστήριξη της προτεινόμενης ένδειξης δεν θεωρήθηκαν επαρκή (ανοικτή, μη ελεγχόμενη και αναδρομική μελέτη) και καλής ποιότητας (ευρύ φάσμα δόσεων, ατελείς μετρήσεις ύψους) από τα ενιστάμενα κράτη μέλη. Επιπλέον, ο ΚΑΚ θεώρησε μη ενδεδειγμένο να αναφερθεί σε δεδομένα από άλλο προϊόν αυξητικής ορμόνης για να αιτηθεί την ίδια ένδειξη, καθώς το Norditropin δεν έχει εγκριθεί ως παρόμοιο βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

Προκειμένου να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αιτούμενης ένδειξης, ο φάκελος της αίτησης βασίστηκε στη μελέτη GHLiquid-1961. Αυτή ήταν μια αναδρομική, παρατηρητική, ανοικτή, πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη σε παιδιά με PWS που έλαβαν θεραπεία με Norditropin στο πλαίσιο μη προβλεπόμενης χρήσης για χαμηλό ανάστημα.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσει τις αλλαγές στη βαθμολογία τυπικής απόκλισης ύψους (HSDS) ως απάντηση στη θεραπεία διάρκειας ενός έτους με Norditropin σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi (αναφερόμενα ως πληθυσμός PWS). Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν να αξιολογηθεί στον ίδιο πληθυσμό η αλλαγή της HSDS από την έναρξη της θεραπείας έως την τελευταία παρατήρηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Norditropin (αναφερόμενος ως πληθυσμός PWS), η αλλαγή στη σύσταση του σώματος (άλιπη μάζα σώματος και λιπώδης μάζα), η ταχύτητα ύψους (HV) και η αλλαγή της ταχύτητας ύψους. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε βάσει των ανεπιθύμητων συμβάντων, της HbA1c, της IGF-I, των αιματολογικών εξετάσεων, της TSH, των συνολικών T3 και T4, καθώς και των ελεύθερων T3 και T4.

Αποτελεσματικότητα

Στη μελέτη GHLiquid-1961, ήταν εγγεγραμμένα σαράντα ένα (41) παιδιά στην Ευρώπη με γενετικά τεκμηριωμένο PWS (19 κορίτσια και 22 αγόρια). Τα παιδιά δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με αυξητική ορμόνη όταν τους χορηγήθηκε η πρώτη δόση του Norditropin. Δεν υπήρχε κανένας περιορισμός ως προς το βαθμό του χαμηλού αναστήματος και τα παιδιά έπρεπε να βρίσκονται σε προεφηβική ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν 3,8 έτη (ελάχ. 0,4 έτη· μέγ. 12,2 έτη). Όλα τα παιδιά ήταν Καυκάσια. Σε αυτήν τη μελέτη, η χορηγούμενη δόση του Norditropin επιλέχθηκε κατά την κρίση του ιατρού και αναπροσαρμόζονταν ανάλογα κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (η μέση δόση ήταν 0,03 mg/kg ημερησίως).

Όταν τυποποιήθηκε στον πληθυσμό με σύνδρομο Prader-Willi, παρατηρήθηκε μια κατ' εκτίμηση μέση αύξηση του HSDS της τάξης του 0,9 έπειτα από 1 έτος θεραπείας με Norditropin σε παιδιά χαμηλού αναστήματος με σύνδρομο Prader-Willi. Η εκτιμώμενη αύξηση της βαθμολογίας τυπικής απόκλισης ύψους ήταν 1,3 έως την τελευταία παρατήρηση (περίπου 6 έτη). Η βαθμολογία τυπικής απόκλισης ύψους βελτιώθηκε από μια μέση τιμή αναφοράς -0,3 σε 1,1 κατά την τελευταία παρατήρηση.

Όταν τυποποιήθηκε στον κανονικό πληθυσμό, παρατηρήθηκε μια κατ' εκτίμηση μέση αύξηση της βαθμολογίας τυπικής απόκλισης ύψους της τάξης του 0,7 έπειτα από 1 έτος θεραπείας με Norditropin σε παιδιά χαμηλού αναστήματος με σύνδρομο Prader-Willi. Η εκτιμώμενη αύξηση της βαθμολογίας τυπικής απόκλισης ύψους ήταν 1,1 έως την τελευταία παρατήρηση. Η βαθμολογία τυπικής απόκλισης ύψους βελτιώθηκε από μια μέση τιμή αναφοράς -1,8 σε -1,2 έπειτα από 1 έτος και σε -0,7 κατά την τελευταία παρατήρηση (περίπου 6 έτη).

Ο αριθμός των παιδιών με HSDS άνω του -2 ήταν 19 (46%) παιδιά κατά την έναρξη της θεραπείας, 27 (66%) παιδιά έπειτα από 1 έτος θεραπείας και 35 (85%) παιδιά κατά την τελευταία παρατήρηση. Ως εκ τούτου, τα 35 από τα 41 (85%) παιδιά με PWS είχαν ύψος εντός του εύρους αναφοράς για τα φυσιολογικά παιδιά μετά τη θεραπεία με Norditropin. Η μέση τιμή HSDS για την υποομάδα αυτή ήταν -0,6 στο 1ο έτος και -0,4 στην τελευταία παρατήρηση.

Η σύσταση του σώματος ήταν βελτιωμένη, με εκτιμώμενη μέση αύξηση της μάζας σώματος 9,9% και αντίστοιχη μείωση της λιπώδους μάζας 9,9% μετά από 1 έτος θεραπείας με Norditropin. Η άλιπη μάζα σώματος αυξήθηκε κατά 9,1% από την έναρξη της θεραπείας έως την τελευταία παρατήρηση.

Το πραγματικό ποσοστό της άλιπης μάζας σώματος ήταν 61,8% κατά την έναρξη, 71,9% κατά το 1^ο έτος και 72,9% κατά την τελευταία παρατήρηση. Το πραγματικό ποσοστό της λιπώδους μάζας ήταν 38,2% κατά την έναρξη, 28,1% κατά το 1^ο έτος και 27,1% κατά την τελευταία παρατήρηση.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η παρεχόμενη μελέτη GHLiquid-1961 που αποτελεί τη βάση της αίτησης επέκτασης της ένδειξης για το Norditropin σε παιδιά με PWS ήταν μη ελεγχόμενη, ανοικτή και αναδρομική και ότι δεν είναι σύμφωνη με τα μεθοδολογικά πρότυπα για τα βασικά αποδεικτικά στοιχεία.

Εκτός από την εν λόγω γενική ανεπάρκεια, ορισμένες άλλες πτυχές της μελέτης GHLiquid-1961, όπως η εγκυρότητα και η ποιότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης, προκάλεσαν ανησυχίες στην CHMP. Οι πτυχές αυτές συνοψίζονται κατωτέρω.

Στον φάκελο της αίτησης τροποποίησης, η συνιστώμενη δόση της Novo Nordisk για την αντιμετώπιση του χαμηλού αναστήματος και της αλλαγής της σύστασης του σώματος σε παιδιά με PWS ήταν 0,025 - 0,035 mg/kg ημερησίως. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα αιτήματα ορισμένων ενδιαφερόμενων κρατών μελών (CMS) κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής που κίνησε η ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση (CMD (h)), ο KAK συμφώνησε ότι η συνιστώμενη δόση για το σύνδρομο PWS θα μπορούσε να είναι 0,035 mg/kg ημερησίως, το ίδιο όπως και για τα άλλα δύο προϊόντα αυξητικής ορμόνης που έχουν εγκριθεί για την ίδια ένδειξη.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το σκεπτικό για την προτεινόμενη δόση (δηλαδή 0,035 mg/kg ημερησίως) εξακολουθεί να είναι ασαφές. Η συνιστώμενη δόση δεν είναι η ίδια με αυτήν που αναφέρεται στη μελέτη GHLiquid-1961, η οποία είχε επιλεγεί κατά την κρίση του ιατρού και ήταν κατά μέσο όρο 0,03 mg/kg ημερησίως. Επιπλέον, η αποδοχή της ίδιας συνιστώμενης δόσης με άλλα προϊόντα αυξητικής ορμόνης δεν κρίθηκε σκόπιμη, καθώς το Norditropin δεν έχει δείξει ανάλογη αποτελεσματικότητα και τα δύο αυτά προϊόντα έχουν διαφορετικές δοσολογικές συστάσεις για άλλες ενδείξεις, π.χ. σύνδρομο Turner και χρόνια νεφρική νόσο.

Ένα άλλο σημείο ανησυχίας ήταν το γεγονός ότι με βάση τη διατύπωση των κριτηρίων ένταξης, ήταν αμφίβολο κατά πόσον συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς στη μελέτη από τα αντίστοιχα κέντρα. Τα κριτήρια ένταξης ήταν παιδιά προεφηβικής ηλικίας στα οποία έχει διαγνωσθεί γενετικά το σύνδρομο Prader Willi και τα οποία έλαβαν θεραπεία με Norditropin για τουλάχιστον 1 έτος στο κέντρο. Μπορούσαν να συμπεριληφθούν ακόμα και παιδιά που είχαν λάβει μόνο μία δόση από το Norditropin. Ο ΚΑΚ δεν παρείχε επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα άλλα παιδιά με σύνδρομο Prader Willi για τα οποία δεν ελήφθη ενημερωμένη συγκατάθεση. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, δεδομένου του αναδρομικού σχεδιασμού της μελέτης, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο σφάλματος επιλογής.

Η ποιότητα των δεδομένων θεωρήθηκε επίσης αμφίβολη, δεδομένου του γεγονότος ότι βασικές πληροφορίες, όπως το ύψος κατά την έναρξη της θεραπείας, έλειπαν για το 10% των ασθενών. Το ύψος κατά την έναρξη ήταν διαθέσιμο μόνο για 37 ασθενείς. Η βαθμολογία τυπικής απόκλισης IGF-1 κατά την έναρξη ήταν διαθέσιμη μόνο για 28 ασθενείς. Τα στοιχεία σχετικά με την αλλαγή στην ταχύτητα αύξησης του ύψους δεν θεωρήθηκαν έγκυρα, καθώς τα στοιχεία των μετρήσεων ύψους που πραγματοποιήθηκαν πριν από τη δοκιμή ήταν ελλιπή.

Επιπλέον, όχι μόνο η βελτίωση της ανάπτυξης, αλλά και η βελτίωση της σύστασης του σώματος αποτελεί μέρος της ένδειξης του Norditropin στο σύνδρομο Prader Willi. Επομένως, η σύσταση του σώματος θα ήταν ένα βασικό καταληκτικό σημείο. Ωστόσο, η πρακτική της συλλογής στοιχείων σχετικά με τη σύσταση του σώματος διέφερε μεταξύ των τριών κέντρων. Ένα κέντρο δεν είχε συλλέξει καθόλου στοιχεία για τη σύσταση του σώματος και από τα άλλα δύο κέντρα υπήρχαν στοιχεία μόνο για 11 παιδιά. Τα στοιχεία για τα 11 από τα 41 παιδιά ήταν ελάχιστα ώστε να συναχθεί κάποιο συμπέρασμα σε αυτό το καταληκτικό σημείο.

Η ταχύτητα αύξησης του ύψους θα ήταν επίσης ένα πολύτιμο καταληκτικό σημείο, όμως δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία. Δεν παρασχέθηκαν στοιχεία σχετικά με το τελικό ύψος των ενηλίκων.

Συνολικά, τα αναδρομικά στοιχεία που συγκεντρώθηκαν ήταν ανεπαρκή και κακής ποιότητας.

Ασφάλεια

Αναφέρθηκαν συνολικά 128 ανεπιθύμητα συμβάντα σε 31 (75,6%) παιδιά με σύνδρομο Prader Willi κατά τη διάρκεια της έκθεσης στο Norditropin (μέση έκθεση 4,1 έτη, εύρος 0,3 έως 9,5 έτη). Η πλειονότητα των συμβάντων αυτών ήταν ήπιες/μέτριες σοβαρότητας. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, οι οποίες είναι συνήθεις στα μικρά παιδιά (14,6% των παιδιών) και σκολίωση, η οποία είναι συνήθης στο σύνδρομο Prader-Willi (19,5% των παιδιών). Τριάντα τρία (33,26%) ανεπιθύμητα συμβάντα σε 17 (41,5%) παιδιά αξιολογήθηκαν ως πιθανώς/ενδεχομένως σχετιζόμενα με τη θεραπεία με Norditropin. Τα πιο συχνά πιθανώς/ενδεχομένως σχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν η σκολίωση (σε 8 παιδιά, 19,5%) και η υπνική άπνοια (σε 3 παιδιά, 7,3%). Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι.

Το προφίλ ασφαλείας των προϊόντων που περιέχουν σωματοτροπίνη είναι γνωστό. Έχουν αναφερθεί υπνική άπνοια και αιφνίδιος θάνατος στην κλινική πρακτική μετά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi, οι οποίοι παρουσίαζαν έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: σοβαρή παχυσαρκία, ιστορικό απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών ή υπνικής άπνοιας ή απροσδιόριστη αναπνευστική λοίμωξη.

Δεν προέκυψαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια από τα στοιχεία που υποβλήθηκαν εκ των υστέρων.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, βάσει των διαθέσιμων στοιχείων, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η απόδειξη της αποτελεσματικότητας του Norditropin στο σύνδρομο Prader-Willi βασίζεται σε περιορισμένα και αναξιόπιστα στοιχεία καταφανούς κακής ποιότητας. Μόνο 33 παιδιά συμπεριλήφθηκαν στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας και δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο σφάλματος επιλογής λόγω του σχεδιασμού της μελέτης. Επιπλέον, η ποιότητα των στοιχείων είναι αμφισβητήσιμη, καθώς δεν υπήρχαν μετρήσεις ύψους κατά την έναρξη για το 10% των ασθενών. Η αποτελεσματικότητα του Norditropin στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως η σύσταση του σώματος και η ταχύτητα αύξησης του ύψους, είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για το τελικό ύψος των ενηλίκων. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε ευρύ φάσμα δόσεων στην αναδρομική μελέτη (μέση δόση 0,03 mg/kg ημερησίως - έως 0,06 mg/kg ημερησίως). Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το σκεπτικό της προτεινόμενης δόσης (δηλαδή 0,035 mg/kg ημερησίως) είναι ασαφές.

Όσον αφορά την ασφάλεια, δεν προέκυψαν νέες ανησυχίες από τα στοιχεία που υποβλήθηκαν εκ των υστέρων.

Εν κατακλείδι, τα στοιχεία που υπέβαλε ο ΚΑΚ, ιδίως για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας, είναι ανεπαρκή για να στηρίξουν την επέκταση της ένδειξης στο σύνδρομο Prader-Willi.

Επιπλέον, δεν θεωρείται αποδεκτό να αναφέρεται στα αναδρομικά στοιχεία που ελήφθησαν από άλλο προϊόν αυξητικής ορμόνης, προκειμένου να υποβάλει αίτηση για την ίδια ένδειξη με το ίδιο δοσολογικό σχήμα, σύμφωνα με τη νομική βάση της άδειας κυκλοφορίας του Norditropin, δηλαδή το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Λόγοι απόρριψης

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή εξέτασε την κοινοποίηση της διαδικασίας παραπομπής που κίνησε η Δανία σύμφωνα με το άρθρο 13 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας για την υποστήριξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους στην αιτούμενη ένδειξη «Βελτίωση της ανάπτυξης και της σύστασης του σώματος σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi (PWS), το οποίο επιβεβαιώνεται με κατάλληλες γενετικές δοκιμασίες».
- Η επιτροπή θεωρεί ότι τα στοιχεία που υπέβαλε ο ΚΑΚ, ιδίως για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας, θεωρούνται περιορισμένα, δεδομένου ότι προέρχονται από μια αναδρομική, παρατηρητική, μη συγκριτική μελέτη. Θεωρείται επίσης ότι τα στοιχεία είναι αναξιόπιστα και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους στην αιτούμενη ένδειξη είναι αρνητική.
- Η επιτροπή θεωρεί επίσης ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της αίτησης για επέκταση των ενδείξεων των Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους δεν συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις ενός προϊόντος που έχει εγκριθεί βάσει του άρθρου 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

η CHMP εισηγήθηκε την απόρριψη της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας για τα Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους (Βλέπε Παράρτημα Ι).