

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslaget fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro og relaterede navne (se bilag I)

Norditropin indeholder somatropin, som er et humant væksthormon fremstillet ved rekombinant dna-teknologi og har modtaget markedsføringstilladelse i EU gennem den gensidige anerkendelsesprocedure (MRP). Norditropin blev godkendt i overensstemmelse med artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

Den 14. maj 2010 indgav indehaveren af markedsføringstilladelsen en type II-ændringsansøgning gennem den gensidige anerkendelsesprocedure for Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro og relaterede navne (DK/H/0001/005-007 og 011-016/II/078) med henblik på udvidelse af indikationerne.

Da referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater ikke kunne nå til enighed vedrørende ændringsansøgningen, indledte Danmark den 20. april 2011 en indbringelse i henhold til artikel 13 i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008. CHMP blev anmodet om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen burde ændres, således at den omfattede følgende indikation:

"Forbedring af vækst og kropssammensætning hos børn med Prader-Willis syndrom (PWS) verificeret ved passende genetisk testning".

Indbringelsesproceduren blev indledt den 19. maj 2011.

PWS er en genetisk sygdom. Incidensen af PWS er 1 for hver 10 000 til 29 000 levendefødte. Diagnosen baseres på en genetisk test og kliniske fund.

Sygdommen kendetegnes af kort statur, mental retardering, adfærdsproblemer, hormonal dysfunktion, nedsat muskeltonus, hyperfagi og hypoaktivitet. De to sidstnævnte kan føre til fedme i barndommen. Desuden er pubertetsudviklingen forsinket og ofte ufuldstændig. De fleste piger med PWS har amenoré.

Børn med PWS har ofte ledsagende væksthormonmangel (GHD) (40 til 100 %, afhængigt af den anvendte provokationstest).

I Europa er to rekombinante væksthormonprodukter godkendt til behandling af børn med PWS.

De medlemsstater, der gjorde indsigelse, anså ikke data fra den undersøgelse, som Novo Nordisk havde indsendt sammen med ansøgningen til støtte for den foreslåede indikation, for at være tilstrækkelige (en åben, ikke kontrolleret, retrospektiv undersøgelse) eller af god kvalitet (stor spredning i den anvendte dosis, ufuldstændige højdemålinger). Desuden blev det fundet upassende, at indehaveren af markedsføringstilladelsen henviste til data vedrørende et andet væksthormonprodukt for at påberåbe sig samme indikation, eftersom Norditropin ikke var godkendt som et tilsvarende biologisk lægemiddel.

Virkning og sikkerhed ved anvendelse til den ansøgte indikation var i ansøgningsdossieret dokumenteret med undersøgelsen GHLiquid-1961. Denne undersøgelse var en retrospektiv, åben, multinationalt multicenter-observationsundersøgelse hos børn med PWS, der var blevet behandlet med Norditropin til den ikke godkendte indikation kort statur.

Undersøgelsens primære formål var at undersøge ændringerne i standardafvigelsesscore for højde (HSDS) som respons på 1 års behandling med Norditropin hos børn med PWS (omtalt som en PWS-population). De sekundære formål var hos samme population at vurdere ændringen i HSDS fra behandlingens start til sidste observation under behandlingen med Norditropin (omtalt som en PWS-population), ændring i kropssammensætning (fedtfri kropsmasse og fedtmasse), væksthastighed (HV) og ændring i væksthastighed. Sikkerheden blev vurderet ved bivirkninger, HbA1c, IGF-I, hæmatologi, TSH, totalt T3 og T4 samt frit T3 og T4.

Virkning

I undersøgelsen GHLiquid-1961 inkluderedes 41 børn i Europa med genetisk dokumenteret PWS (19 piger og 22 drenge). Børnene var naive for væksthormonbehandling, da de fik deres første dosis Norditropin. Der var ingen begrænsning i graden af kort statur, og børnene skulle være præ-

pubertale ved indledning af behandlingen. Gennemsnitsalderen ved inklusion var 3,8 år (min. 0,4 år; maks. 12,2 år). Alle børnene var af kaukasiske race.

I undersøgelsen blev dosis af Norditropin valgt efter lægens skøn og justeret i henhold dertil i løbet af behandlingsperioden (gennemsnitsdosis var 0,03 mg/kg/dag).

Ved standardisering i forhold til PWS-populationen fandtes en middelforøgelse i HSDS på 0,9 efter et års behandling med Norditropin af børn med lav højde med PWS. Den beregnede stigning i HSDS var 1,3 indtil sidste observation (ca. seks år). HSDS blev forbedret fra et gennemsnit på -0,3 ved baseline til 1,1 ved sidste observation.

Ved standardisering i forhold til normalpopulationen fandtes en middelforøgelse i HSDS på 0,7 efter et års behandling med Norditropin af børn med lav højde med PWS. Den beregnede stigning i HSDS var 1,1 indtil sidste observation. HSDS blev forbedret fra et gennemsnit på -1,8 ved baseline til -1,2 efter 1 år og til -0,7 ved sidste observation (ca. 6 år).

Antallet af børn med HSDS over -2 var 19 (46 %) ved baseline, 27 (66 %) efter et års behandling og 35 (85 %) ved sidste observation. Efter behandling med Norditropin havde således 35 ud af 41 (85 %) af børn med PWS en højde, der var inden for referenceområdet for normale børn. Den gennemsnitlige HSDS for denne undergruppe var -0,6 ved år 1 og -0,4 ved sidste observation.

Kropssammensætningen var efter 1 års behandling med Norditropin forbedret med en beregnet stigning i fedtfri kropsmasse på 9,9 % og en tilsvarende reduktion i fedtmasse på 9,9 %. Den fedtfri kropsmasse steg fra 9,1 % ved baseline til sidste observation.

Den faktiske fedtfri kropsmasseprocent var 61,8 % ved baseline, 71,9 % ved år 1 og 72,9 % ved sidste observation. Den faktiske fedtmasseprocent var 38,2 % ved baseline, 28,1 % ved år 1 og 27,1 % ved sidste observation.

På grundlag af ovenstående data konkluderede CHMP, at den forelagte undersøgelse GHLiquid-1961, der var grundlag for ansøgningen om udvidelse af indikationen for Norditropin til børn med PWS, var ukontrolleret, åben og retrospektiv og ikke i overensstemmelse med de metodemæssige normer for hoveddokumentation.

Ved siden af ovennævnte generelle mangler var der visse andre aspekter af GHLiquid-1961-undersøgelsen, der gav CHMP anledning til betænkelighed, nemlig undersøgelsesresultaternes validitet og kvalitet som sammenfattet nedenfor.

I dokumentationen til ændringsansøgningen var den af Novo Nordisk anbefalede dosis til behandling af lav højde og ændret kropssammensætning hos børn med PWS 0,025 til 0,035 mg/kg/dag. Efter anmodninger fra visse berørte medlemsstater under CMDh-indbringelsen tilsluttede indehaveren af markedsføringstilladelsen sig imidlertid, at den anbefalede dosis for PWS kunne være 0,035 mg/kg/dag, svarende til de to andre væksthormonprodukter, der er godkendt til samme indikation.

CHMP konkluderede, at rationale for den foreslåede dosis (dvs. 0,035 mg/kg/dag) fortsat er uklart. Den anbefalede dosis er ikke den samme som den, der blev undersøgt i GHLiquid-1961, hvor dosis blev valgt efter lægens skøn og i gennemsnit var 0,03 mg/kg/dag. Endvidere blev det ikke anset for passende at godkende den samme anbefalede dosis som for de øvrige væksthormonprodukter, da Norditropin ikke har udvist sammenlignelig virkning, og da der for de pågældende to produkter anbefales en anden dosering til andre indikationer, dvs. Turners syndrom og kronisk nyresygdom.

Desuden var der betænkelighed ved, at det ud fra ordlyden af inklusionskriterierne var tvivlsomt, om alle patienter er blevet inkluderet i undersøgelsen fra de respektive centre. Inklusionskriterierne var præpubertale børn, der var diagnosticeret med PWS og behandlet med Norditropin i mindst 1 år på centeret. Selv børn, der kun havde fået en enkelt dosis af Norditropin, kunne inkluderes. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gav ikke supplerende oplysninger om de andre børn med PWS, for hvilke der ikke blev opnået informeret samtykke. CHMP konkluderede, at det på baggrund af undersøgelsens retrospektive design ikke kan udelukkes, at der har været tale om selektionsbias.

Datakvaliteten blev desuden anset for tvivlsom på baggrund af, at grundlæggende oplysninger som højde ved baseline manglede for 10 % af patienternes vedkommende. Højde ved baseline forelå kun for 37 patienter. IGF-1 SDS ved baseline forelå kun for 28 patienter. Dataene om ændring i væksthastighed blev ikke anset for valide, da data om højdemålinger inden undersøgelsen var ufuldstændige.

Desuden omfatter indikationen for Norditropin ved PWS ikke kun forbedret vækst, men også forbedret kropssammensætning. Kropssammensætning måtte derfor forventes at have været et hovedendepunkt. Fremgangsmåden ved indsamlingen af data om kropssammensætning var imidlertid forskellig på de tre centre. På det ene center blev der slet ikke indsamlet data om kropssammensætning, og på de to andre centre forelå kun data for 11 børn. Data for 11 ud af 41 børn var utilstrækkeligt til at drage konklusioner om dette endepunkt.

Væksthastighed ville ligeledes have været et værdifuldt endepunkt, men der forelå ingen data. Der blev ikke forelagt data om endelig voksenhøjde.

Overordnet var de retrospektive data utilstrækkelige og af ringe kvalitet.

Sikkerhed

Der blev i alt indberettet 128 tilfælde af bivirkninger hos 31 (75,6 %) af børn med PWS under eksponeringen for Norditropin (gennemsnitlig eksponeringsvarighed 4,1 år, område 0,3 til 9,5 år). De fleste bivirkninger var af let til moderat sværhedsgrad. De hyppigste bivirkninger var luftvejsinfektioner, som er almindelige hos mindre børn (14,6 % af børnene), og skoliose, som er almindelig ved PWS (19,5 % af børnene). 33 (33,26 %) af bivirkningerne hos 17 (41,5 %) børn blev vurderet til at have sammenhæng eller muligvis at have sammenhæng med behandlingen med Norditropin. De hyppigste bivirkninger med sammenhæng eller mulig sammenhæng med behandlingen var skoliose (hos 8 børn, 19,5 %) og søvnapnø (hos tre børn, 7,3 %). Der blev ikke indberettet om dødsfald.

Sikkerhedsprofilen af produkter indeholdende somatropin er velkendt. Søvnnapnø og pludselig død er indberettet fra klinisk praksis efter initiering af behandlingen hos patienter med Prader-Willis syndrom med en eller flere af følgende risikofaktorer: svær fedme, tidligere øvre luftvejsobstruktion eller søvnapnø, og uidentificeret luftvejsinfektion.

De forelagte retrospektive data giver ikke anledning til nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

Benefit / risk

Vedrørende virkning konkluderede CHMP på grundlag af de foreliggende data, at påvisningen af virkning af Norditropin ved PWS er baseret på begrænsede og upålidelige data af åbenbar ringe kvalitet. Kun 33 børn blev inkluderet i den primære analyse af virkning, og selektionsbias kan ikke udelukkes på grund af undersøgelsens design. Desuden er datakvalitet tvivlsom, da højdemålinger ved baseline manglede for 10 % af personerne. Norditropins virkning på de vigtigste sekundære endepunkter som kropssammensætning og væksthastighed er ukendt. Der foreligger ingen data om endelig voksenhøjde. Desuden blev der i den retrospektive undersøgelse anvendt meget forskellige doser (gennemsnitsdosis 0,03 mg/kg/dag – op til 0,06 mg/kg/dag). CHMP konkluderede, at rationalet for den foreslåede dosis (dvs. 0,035 mg/kg/dag) er uklart.

Vedrørende sikkerheden gav de forelagte retrospektive data ikke anledning til nye betænkeligheder.

Som konklusion er de af indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagte data til støtte for virkningen utilstrækkelige til at underbygge udvidelsen af indikationen til PWS.

Desuden anses det ikke for acceptabelt at henvise til prospektive data, som er opnået med et andet væksthormonprodukt, til påberåbelse af samme indikation med samme dosisregime, i betragtning af, at det retlige grundlag for markedsføringstilladelsen for Norditropin er artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

Begrundelse for afslaget

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt at Danmark i henhold til artikel 13 i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008,
- udvalget gennemgik alle foreliggende data, der var indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen til støtte for sikkerheden og virkningen af Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro og relaterede navne til indikationen "Forbedring af vækst og krops-

sammensætning hos børn med Prader-Willis syndrom (PWS) verificeret ved passende genetisk testning”,

- udvalget anså de af indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagte data, navnlig til støtte for virkningen, for at være begrænsede, da de er udledt af en retrospektiv, ikke-komparativ observationsundersøgelse; derudover fandt udvalget, at dataene er upålidelige, og at benefit/risk-forholdet for Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro og relaterede navne til den ansøgte indikation er ugunstigt,
- udvalget var desuden af den opfattelse, at de forelagte oplysninger til støtte for ansøgningen om udvidelse af indikationerne for Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro og relaterede navne ikke opfylder kravene for et produkt, der er godkendt på grundlag af artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF,

anbefalede CHMP afslag på ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelserne for Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro og relaterede navne (se bilag I).