

## **Liite II**

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet  
myyntiluvan muutoksen epäämiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

### Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Norditropin SimpleXxia, Norditropin NordiFlexia, Norditropin FlexProta ja valmisteen muita kauppanimiä (ks. liite I)

Norditropin sisältää somatropiinia, joka on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua ihmisen kasvuhormonia. Sille on myönnetty myyntilupa Euroopan unionissa keskinäisen tunnustamisen menettelyn (MRP) kautta. Norditropin hyväksyttiin direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

Myyntiluvan haltija lähetti 14. toukokuuta 2010 käyttöaiheiden laajentamista koskevan tyyppin II muutosta koskevan hakemuksen Norditropin SimpleXxia, Norditropin NordiFlexia, Norditropin FlexProta ja valmisteen muita kauppanimiä varten (DK/H/0001/005-007 and 011-016/II/078) keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta.

Koska viitejäsenvaltio ja asianosaiset jäsenvaltiot eivät päässeet yhteisymmärrykseen muutoksen suhteen, Tanska käynnisti 20. huhtikuuta 2011 komission asetuksen EY nro 1234/2008 13 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn. Lääkevalmistekomitealta pyydettiin lausuntoa siitä, pitäisikö myyntilupaa muuttaa siten, että mukaan otettaisiin seuraava käyttöaihe:

*"Soveltuvilla geneettisillä kokeilla varmistetusta Prader-Willi -syndroomasta (PWS) kärsivien lasten kasvun ja kehon koostumuksen parantaminen"*

Lausuntopyyntömenettely käynnistettiin 19. toukokuuta 2011.

PWS on perinnöllinen sairaus. Sen esiintyvyys on 1:10 000 – 1:29 000 elävänä syntyneistä. Diagnoosi perustuu geneettiseen testaukseen ja kliinisiin havaintoihin.

PWS:n piirteitä ovat mm. lyhytkasvuisuus, älyllinen kehitysvammaisuus, käyttäytymisongelmat, hormonaaliset toimintahäiriöt, lihasten hypotonia ja ylensyöminen sekä vähentynyt aktiivisuus. Viimeiset kaksi voivat johtaa lapsuusajan liikalihavuuteen. Lisäksi puberteetti viivästyy ja on usein epätäydellinen. Useimmilta PWS:sta kärsiviltä naisilla puuttuvat kuukautiset.

PWS:sta kärsivillä lapsilla on usein samanaikainen kasvuhormonin vajaus (GHD) (40–100 % altistuskokeesta riippuen).

Euroopassa on hyväksytty kaksi yhdistelmäkasvuhormonivalmistetta PWS:sta kärsivien lapsien hoitoon.

Vastustavalla kannalla olevien jäsenvaltioiden mielestä Novo Nordiskin ehdotetun käyttöaiheen tueksi hakemuksessaan esittämä tutkimustieto ei ollut riittävää (avoin, kontrolloimaton ja retrospektiivinen tutkimus), ei myöskään laadultaan hyvää (annoksissa laajaa vaihtelua, pituusmittaukset epätäydellisiä). Lisäksi katsottiin epäasianmukaiseksi, että myyntiluvan haltija oli viitannut toista kasvuhormonivalmistetta koskeviin tietoihin saman käyttöaiheen perusteena, sillä Norditropinia ei ollut hyväksytty sen kanssa samankaltaisena biologisena lääkevalmisteena.

Hakemusasiakirjoissa käytettiin GHLiquid-1961-tutkimukseen perustuvia tietoja osoittamaan valmisteen teho ja turvallisuus haetussa käyttöaiheessa. GHLiquid-1961 oli retrospektiivinen, ei-kokeellinen, avoin, monikansallinen monikeskustutkimus, jossa Norditropin-valmistetta käytettiin käyttöaiheesta poikkeavasti hoidettaessa PWS:sta kärsivien lapsien lyhytkasvuisuutta.

Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli tutkia muutoksia suhteellisessa pituudessa (HSDS, height standard deviation score) vasteena PSW:sta kärsivien lasten Norditropin-hoidolle 1 vuoden ajan. Verrokkiryhmänä käytettiin PWS-populaatiota. Toissijaisina tavoitteina oli arvioida HSDS:n muutos hoidon alusta viimeiseen Norditropin-hoitokertaan (verrattuna PWS-populaatioon), muutos kehon koostumuksessa (kehon rasvaton massa ja rasvamassa), pituuskasvunopeus (HV) ja muutokset HV:ssa. Turvallisuutta arvioitiin haittatapahtumina ja mittaamalla HbA1c, IGF-I, veriarvot, TSH, kokonais-T3 ja -T4, vapaa T3 ja T4.

## Teho

GHLiquid-1961-tutkimuksessa oli mukana 41 eurooppalaista lasta, joilla oli geneettisesti varmistettu PWS (19 tyttöä ja 22 poikaa). Lapset eivät ensimmäiseen Norditropin-annokseen mennessä olleet aikaisemmin saaneet kasvuhormonihoitoa. Tutkimukseen osallistumista ei rajoitettu lyhytkasvuisuusasteen perusteella, ja lasten oli oltava prepubertaalisia hoidon alkaessa.

Hoidon alkaessa lasten keskimääräinen ikä oli 3,8 vuotta (minimi 0,4 vuotta, maksimi 12,2 vuotta). Kaikki lapset olivat eurooppalaista alkuperää.

Tässä tutkimuksessa Norditropin-annos valittiin hoitavan lääkärin harkinnan mukaan; lääkäri myös korjasi annostusta tarvittaessa hoidon aikana. Keskimääräinen annos oli 0,03 mg/kg/vrk.

Arvioitu keskimääräinen HSDS-lisäys oli 0,9 lyhytkasvuissa, PWS:sta kärsivillä lapsilla yhden Norditropin-hoitovuoden jälkeen, kun tulokset standardoitiin PWS-populaatioon nähden. Arvioitu HSDS-lisäys oli viimeiseen havainnointiin mennessä (noin 6 vuodessa) 1,3. HSDS parani lähtötilanteen keskiarvosta -0,3 viimeisen havaintopisteen 1,1:een.

Arvioitu keskimääräinen HSDS lisäys oli 0,7 lyhytkasvuissa, PWS:sta kärsivillä lapsilla yhden Norditropin-hoitovuoden jälkeen, kun tulokset standardoitiin normaalipopulaatioon nähden. Arvioitu HSDS-lisäys oli viimeiseen havainnointiin mennessä 1,1. HSDS parani lähtötilanteen -1,8:n keskiarvosta -1,2:een yhden vuoden hoidolla ja -0,7:ään viimeiseen havaintoon mennessä (noin 6 vuotta).

Lapsia, joiden HSDS oli yli -2, oli lähtötilanteessa 19 (46 %), yhden hoitovuoden jälkeen 27 (66 %) ja viimeiseen havainnointiin mennessä 35 (85 %). Näin ollen 35:lla 41:stä (85 %) PWS:sta kärsivästä lapsesta pituus oli normaalilasten vertailuarvojen puitteissa. Tässä alaryhmässä HSDS oli -0,6 yhden vuoden kohdalla ja -0,4 viimeisessä havaintopisteessä.

Kehon koostumus parani yhden Norditropin-hoitovuoden kuluessa siten, että kehon massa lisääntyi 9,9 %:lla ja rasvamassa pieneni 9,9 %:lla. Kehon rasvaton massa lisääntyi 9,1 %:lla lähtötilanteesta viimeiseen havaintopisteeseen.

Kehon havaittu rasvaton massa oli lähtötilanteessa 61,8 %, yhden vuoden kohdalla 71,9 % ja viimeisessä havaintopisteessä 72,9 %. Kehon havaittu rasvamassa oli lähtötilanteessa 38,2 %, yhden vuoden kohdalla 28,1 % ja viimeisessä havaintopisteessä 27,1 %.

Yllä esitetyt tiedot huomioon ottaen lääkevalmistekomitea katsoi, että Norditropinin PWS-lapsia koskevan uuden käyttöaiheen tueksi esitetty, hakemuksen perustana oleva GHLiquid-1961-tutkimus oli kontrolloimaton, avoin ja retrospektiivinen, eivätkä tutkimusmenetelmät olleet sen tasoisia, joita vaaditaan ratkaisevaa tutkimusnäyttöä varten.

Yllä mainittujen yleisten puutteiden lisäksi GHLiquid-1961-tutkimuksessa oli muitakin lääkevalmistekomiteaa huolettaneita puolia, jotka koskivat tutkimuksen validiteettia ja tulosten laatua ja jotka on esitetty tässä lyhyesti:

Uutta käyttöaihetta koskevassa hakemuksessaan Novo Nordisk suosittelee lyhytkasvuisten ja kehonrakenteeltaan poikkeavien PWS-lasten hoitoon lääkevalmisteannosta 0,025-0,035 mg/kg/vrk. Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmisille tarkoitetut lääkevalmisteet) (CMDh) lausuntopyyntömenettelyssä myyntiluvan haltija kuitenkin myöntyi tiettyjen asianosaisten jäsenvaltioiden (CMS) pyyntöön, että PWS:n hoidossa suositusannos olisi 0,035 mg/kg/vrk eli sama, joka oli hyväksytty kahdelle muulle kasvuhormonivalmisteelle samaan käyttöaiheeseen.

Lääkevalmistekomitean mielestä on edelleen selvittämättä, miten ehdotettuun annostukseen (so. 0,035 mg/kg/vrk) päädyttiin. Suositusannos ei ole sama kuin GHLiquid-1961-tutkimuksessa käytetty: tutkimuksessa annoksesta päätti hoitava lääkäri, ja se oli keskimäärin 0,03 mg/kg/vrk. Lisäksi, saman suositusannoksen hyväksymisen kuin muilla kasvuhormonivalmisteilla katsottiin olevan arveluttavaa, koska Norditropinin tehon ei ole osoitettu olevan vertailukelpoinen niiden kanssa ja koska näillä kahdella kasvuhormonivalmisteilla on muissa käyttöaiheissa, so. Turnerin oireyhtymässä ja kroonisessa munuaistaudissa, erilainen annostus.

Toinen huolenaihe on, että tutkimuksen mukaanottokriteerien sanamuodosta ei voi päätellä, onko kustakin tutkimuspaikasta hyväksytty kaikki potilaat mukaan tutkimukseen. Mukaanottokriteereinä olivat prepuberteetti, geneettisesti diagnosoitu PWS, Norditropin-hoito ainakin yhden vuoden ajan keskuksessa. Lapset, jotka olivat saaneet vaikkapa vain yhden Norditropin-annoksen, on voitu ottaa mukaan. Myyntiluvan haltijalta ei saatu lisätietoa muista PWS-lapsista, joiden osalta ei ollut saatu tietoon perustuvaa suostumusta. Lääkevalmistekomitea katsoi, että kun otetaan huomioon tutkimuksen retrospektiivinen luonne, aineiston valikoitumisharhan (selection bias) mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Aineiston laadun katsottiin myös olevan kyseenalainen, sillä 10 prosentista potilaista puuttui perustietoja, kuten pituus lähtötilanteessa. Lähtötilanteen pituustiedot saatiin vain 37 potilaan osalta. IGF-1:n standardipoikkeamapisteytys (SDS) oli saatavilla vain 28 potilaan osalta.

Kasvunopeuden muutoksia koskevaa aineistoa ei pidetty validina, sillä tutkimusta edeltänyt pituusmittausaineisto oli epätäydellinen. Kasvun paranemisen lisäksi Norditropinin käyttöaiheeseen PWS:ssa kuuluu myös kehon koostumus. Näin ollen kehon koostumus olisi ollut yksi keskeinen päätetapahtuma. Kehon koostumusta koskeva tieto kerättiin kuitenkin eri menetelmin tutkimuksen kolmessa keskuksessa. Yhdessä keskuksista ei kerätty ollenkaan kehon koostumusta koskevaa tietoa, ja toisista kahdesta keskuksista tieto oli saatavilla vain 11 lapsen osalta. Aineisto, joka koskee vain 11 lasta 41:stä, on liian niukkaa tätä päätetapahtumaa koskevien johtopäätösten tekemiseksi.

Kasvunopeus olisi myös ollut arvokas päätetapahtuma; siitä ei kuitenkaan ole tietoja saatavana. Lopullisesta aikuispituudesta ei annettu tietoja.

Kerätty retrospektiivinen tutkimustieto oli kaiken kaikkiaan riittämätöntä ja laadultaan heikkoa.

## **Turvallisuus**

Norditropin-altistuksen aikana (keskimääräinen altistus 4,1 vuotta, vaihteluväli 0,3–9,5 vuotta) kirjattiin yhteensä 128 haittatapahtumaa 31:llä (75,6 %) PWS-lapsella. Suurin osa tapahtumista oli vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittatapahtumia olivat hengitystieinfektiot, jotka olivat yleisiä nuorilla lapsilla (14,6 prosentilla lapsista) ja skolioosi, joka on yleinen PWS:ssa (19,5 prosentilla lapsista). Kolmenkymmenenkolmen (33,26 %) haittatapahtuman 17:llä (41,5 %) lapsella arvioitiin liittyvän mahdollisesti tai todennäköisesti Norditropin-hoitoon. Yleisimmät näistä olivat skolioosi (8 lapsella, 19,5 %) ja uniapnea (3 lapsella, 7,3 %). Kuolemia ei raportoitu.

Somatropiinia sisältävien valmisteiden turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin. Uniapneaa ja äkillisiä kuolemia on raportoitu kliinisessä hoitotyössä, kun hoito on aloitettu Prader-Willin oireyhtymästä kärsivillä potilailla, joilla on yksi tai useampia seuraavista riskitekijöistä: vakava liikalihavuus, aiemmin todettu ylähengitystieahtaus, uniapnea tai tunnistamaton hengitystieinfektio.

Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei ilmennyt esitettyssä retrospektiivisessä aineistossa.

## **Hyöty-riskisuhde**

Tehon suhteen lääkevalmistekomitea päätyi saatavilla olevan tiedon perusteella siihen tulokseen, että näyttö Norditropinin tehosta PWS:n hoidossa perustuu vähäiseen ja epäluotettavaan aineistoon, joka näyttää laadultaan olevan heikkoa. Vain 33 lasta otettiin mukaan ensisijaiseen tehoanalyysiin, eikä tutkimusasetelman luonteen vuoksi valikoitumisharhan mahdollisuutta voida jättää laskuista. Lisäksi aineiston laatu on arveluttava, sillä lähtötilanteen pituusmittauksista puuttuivat tiedot 10 prosentilta tutkimuspotilaista. Norditropinin tehoa keskeisissä toissijaisissa päätetapahtumissa, kuten kehon koostumus ja pituuskasvunopeus, ei tiedetä. Lopullisista aikuispituuksista ei ole tietoa saatavana. Lisäksi tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa käytettiin suuresti vaihtelevia hoitoannoksia (keskimääräinen annos 0,03 mg/kg/vrk; korkeimmillaan 0,06 mg/kg/vrk). Lääkevalmistekomitea katsoo olevan epäselvää, miten ehdotettuun annostukseen (eli 0,035 mg/kg/vrk) päädyttiin.

Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei ilmennyt esitettyssä retrospektiivisessä aineistossa.

Yhteenvetona todetaan, että myyntiluvan haltijan esittämä tieto, erityisesti tehoa tukeva aineisto, on riittämätöntä tukemaan käyttöaiheen laajentamista koskemaan myös PWS:n hoitoa.

Lisäksi ei katsottu hyväksyttäväksi sitä, että muilla GH-tuotteilla saatuun prospektiiviseen tietoon viitattiin saman käyttöaiheen ja saman annostuksen perusteena, kun otetaan huomioon Norditropin-valmisteen myyntiluvan oikeudellinen perusta, ts. direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohta.

## **Myyntiluvan epäämisen syyt**

Ottaen huomioon, että

- komitea käsitteli ilmoitusta Tanskan käynnistämästä komission asetuksen (EY) nro 1234/2008 13 artiklan mukaisesta lausuntopyyntömenettelystä,
- komitea tarkasteli kaikkea saatavilla olevaa myyntiluvan haltijan toimittamaa, Norditropin SimpleXxin, Norditropin NordiFlexin, Norditropin FlexPron ja valmisteen muiden kauppanimien

tehoa ja turvallisuutta tukevaa tietoa haetussa käyttöaiheessa "soveltuvilla geneettisillä kokeilla varmistetusta Prader-Willin oireyhtymästä (PWS) kärsivien lasten kasvun ja kehon koostumuksen parantaminen",

- komitea katsoi, että myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot ovat erityisesti tehon osalta rajoittuneita, sillä ne ovat peräisin retrospektiivisestä, ei-kokeellisesta, ei-vertailevasta tutkimuksesta. Komitea katsoi myös, että aineisto on epäluotettavaa, ja siksi Norditropin SimpleXxin, Norditropin NordiFlexin, Norditropin FlexPron ja valmisteiden muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on epädullinen hakemuksen käyttöaiheessa,
- lisäksi komitea katsoi, että Norditropin SimpleXxin, Norditropin NordiFlexin, Norditropin FlexPron ja valmisteiden muiden kauppanimien käyttöaiheiden laajentamista varten toimitettu aineisto ei ollut direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan perusteella hyväksytyille valmisteille asetettujen vaatimusten mukaista,

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan muuttamisen epäämistä lääkevalmisteille Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro ja valmisteiden muut kauppanimet (ks. liite I).