

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation de Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro et noms associés (voir Annexe I)

Norditropin contient de la somatropine, une hormone de croissance humaine produite par la technique de l'ADN recombinant, qui a reçu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne via la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP). Norditropin a été approuvé conformément à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

Le 14 mai 2010, le titulaire de l'AMM a soumis une demande de modification de type II relevant de la MRP pour Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro et noms associés (DK/H/0001/005-007 et 011-016/II/078), pour une extension des indications.

L'État membre de référence et les États membres concernés n'ayant pu parvenir à un accord sur la modification, le Danemark a formé, le 20 avril 2011, une saisine sur le fondement de l'article 13 du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission. Le CHMP a été invité à émettre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées pour y inclure l'indication suivante:

«Amélioration de la croissance et de la composition corporelle chez les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi (SPW) confirmé par le test génétique approprié».

La procédure de saisine a débuté le 19 mai 2011.

Le SPW est une maladie génétique. L'incidence du SPW est d'un cas sur environ 10 000 à 29 000 naissances vivantes. Le diagnostic repose sur un test génétique et sur des observations cliniques.

Le syndrome se caractérise, entre autres, par une petite taille, un retard mental, des problèmes de comportement, des dysfonctionnements hormonaux, une faible tonicité musculaire et de l'hyperphagie, ainsi qu'une hypoactivité. Les deux derniers symptômes peuvent conduire à une obésité de l'enfant. Le développement de la puberté est également retardé et souvent incomplet. La plupart des filles atteintes du SPW souffrent d'aménorrhée.

Les enfants atteints du SPW présentent souvent une déficience concomitante en hormone de croissance (DHC) (40 à 100 %, en fonction du test de stimulation utilisé).

En Europe, deux produits à base d'hormone de croissance recombinante sont autorisés pour le traitement des enfants atteints du SPW.

Les données de l'étude, qui ont été présentées avec la demande soumise par Novo Nordisk à l'appui de l'indication proposée, ont été considérées comme étant insuffisantes (étude ouverte, non contrôlée et rétrospective) et de qualité médiocre (utilisation d'une large gamme de doses, mesures de la taille incomplètes) par les États membres ayant soulevé des objections. De plus, la référence par le titulaire de l'AMM à des données d'un autre produit à base d'HC pour revendiquer la même indication a été jugée inappropriée, dans la mesure où Norditropin n'était pas autorisé en tant que médicament biologique similaire.

Afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi dans l'indication revendiquée, le dossier de demande était fondé sur l'étude GHLiquid-1961. Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, ouverte, multicentrique, multinationale, menée chez des enfants atteints du SPW traités par Norditropin hors indication pour une petite taille.

L'étude portait principalement sur les modifications du score de déviation standard pour la taille (SDST) en réponse à 1 an de traitement par Norditropin chez des enfants atteints du SPW (comparés à la population SPW). Les objectifs secondaires visaient à évaluer dans la même population la variation du SDST entre le début du traitement et la dernière observation au cours du traitement par Norditropin (comparée à la population SPW), l'évolution de la composition corporelle (masse corporelle maigre et masse grasse), la vitesse de croissance (VC) et la variation de la VC. La sécurité a été évaluée à l'aide d'événements indésirables, l'HbA1c, l'IGF-I, l'hématologie, les hormones TSH, T3 et T4 totales, ainsi que T3 et T4 libres.

Efficacité

L'étude GHLiquid-1961 incluait quarante et un (41) enfants d'Europe présentant un SPW génétiquement documenté (19 filles et 22 garçons). Les enfants étaient naïfs de traitement par

l'HC au moment où ils ont reçu la première dose de Norditropin. Il n'y avait pas de restriction concernant le degré de petite taille et les enfants devaient être prépubères au début du traitement. L'âge moyen au moment de l'inclusion était de 3,8 ans (minimum 0,4 an; maximum 12,2 ans). Tous les enfants étaient de type caucasien.

Dans cette étude, la dose de Norditropin administrée a été choisie à discrétion par le médecin, puis adaptée au cours de la période de traitement (la dose moyenne était de 0,03 mg/kg/jour).

Après standardisation à la population SPW, il a été estimé qu'un gain moyen du SDST de 0,9 avait été obtenu après 1 an de traitement par Norditropin, chez les enfants de petite taille atteints du SPW. Le gain estimé du SDST était de 1,3 jusqu'au moment de la dernière observation (après environ 6 ans). Le SDST s'était amélioré par rapport à une moyenne en ligne de base de -0,3 à 1,1 lors de la dernière observation.

Après standardisation à la population normale, il a été estimé qu'un gain moyen du SDST de 0,7 avait été obtenu après 1 an de traitement par Norditropin, chez les enfants de petite taille atteints du SPW. Le gain estimé du SDST était de 1,1 jusqu'au moment de la dernière observation. Le SDST s'était amélioré par rapport à une moyenne en ligne de base de -1,8 à -1,2 après 1 an et à -0,7 lors de la dernière observation (après environ 6 ans).

Le nombre d'enfants avec un SDST supérieur à -2 était de 19 enfants (46 %) en ligne de base, 27 enfants (66 %) après 1 an de traitement et 35 enfants (85 %) lors de la dernière observation. Ainsi, 35 sur 41 (85%) enfants atteints du SPW avaient une taille comprise dans l'intervalle de référence pour les enfants normaux après le traitement par Norditropin. Le SDST moyen pour ce sous-groupe était de -0,6 à un an et de -0,4 lors de la dernière observation.

La composition corporelle s'était améliorée, avec une augmentation moyenne de la masse corporelle estimée à 9,9 % et une diminution correspondante de la masse grasse de 9,9 % après 1 an de traitement par Norditropin. La masse corporelle maigre avait augmentée de 9,1 % par rapport à la ligne de base lors de la dernière observation.

Le pourcentage réel de masse corporelle maigre était de 61,8 % en ligne de base, 71,9 % à un an et 72,9 % lors de la dernière observation. Le pourcentage réel de masse corporelle grasse était de 38,2 % en ligne de base, 28,1 % à un an et 27,1 % lors de la dernière observation.

Compte tenu des données indiquées ci-dessus, le CHMP a conclu que l'étude GHLiquid-1961 présentée, sur laquelle était fondée la demande d'extension de l'indication de Norditropin aux enfants atteints du SPW, était une étude non contrôlée, ouverte et rétrospective, ne répondant pas aux normes méthodologiques d'une étude pivot.

Outre l'insuffisance générale susmentionnée, plusieurs autres aspects de l'étude GHLiquid-1961 suscitaient des inquiétudes pour le CHMP, notamment la validité et la qualité des résultats de l'étude, et sont résumés ci-dessous.

Dans le dossier de demande de modification, la dose recommandée par Novo Nordisk pour le traitement de la petite taille et de la modification de la composition corporelle chez les enfants atteints du SPW était de 0,025 à 0,035 mg/kg/jour. Cependant, prenant en considération les demandes de certains États membres concernés (EMC) au cours de la procédure de saisine du groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées [(CMD(h))], le titulaire de l'AMM a convenu que la recommandation de dose pour le SPW pourrait être de 0,035 mg/kg/jour, donc la même que celle pour les deux autres produits à base d'HC autorisés pour la même indication.

Le CHMP a estimé que la logique de la dose proposée (à savoir 0,035 mg/kg/jour) n'est toujours pas claire. La dose recommandée n'est pas la même que celle examinée dans l'étude GHLiquid-1961, qui a été choisie à discrétion par le médecin et était en moyenne de 0,03 mg/kg/jour. De plus, le fait d'accepter la même dose recommandée que pour d'autres produits à base d'HC a été considéré comme non approprié, dans la mesure où Norditropin ne s'est pas avéré être d'une efficacité comparable et que ces deux produits ont des recommandations de dose différentes pour d'autres indications, notamment le syndrome de Turner et l'insuffisance rénale chronique.

Un autre sujet d'inquiétude était le fait que la formulation des critères d'inclusion suscite un doute quant à l'inclusion dans l'étude de tous les patients par les centres respectifs. Les critères d'inclusion étaient «enfants prépubères atteints de SPW génétiquement diagnostiqué, traités par Norditropin pendant au moins 1 an dans le centre». Même des enfants n'ayant reçu qu'une seule dose de Norditropin ont pu être inclus. Aucune information complémentaire n'a été donnée par le

titulaire de l'AMM concernant les autres enfants atteints du SPW, pour lesquels un consentement éclairé n'a pas été obtenu. Le CHMP a conclu qu'au vu de la conception rétrospective de l'étude, il ne peut être exclu que les résultats soient biaisés par la sélection.

La qualité des données a également été considérée comme étant discutable, étant donné que des informations fondamentales, comme la taille en ligne de base, étaient manquantes pour 10 % des patients. La taille en ligne de base n'était disponible que pour 37 patients. Le SDS de l'IGF-1 en ligne de base n'était disponible que pour 28 patients. Les données relatives à la vitesse de croissance n'ont pas été considérées comme valides, les données des mesures de la taille effectuées avant l'essai étant incomplètes.

De plus, l'indication de la Norditropin dans le SPW comprend non seulement l'amélioration de la croissance, mais également l'amélioration de la composition corporelle. Cette dernière aurait dû être un critère principal d'évaluation. La pratique de la collecte de données relatives à la composition corporelle a cependant été différente pour les trois centres. L'un d'entre eux n'a pas du tout collecté de données relatives à la composition corporelle et pour les deux autres centres, seules des données pour 11 enfants étaient disponibles. Des données concernant 11 enfants sur 41 étaient insuffisantes pour pouvoir tirer une quelconque conclusion concernant ce critère d'évaluation.

La vitesse de croissance aurait également constitué un critère d'évaluation précieux; cependant, aucune donnée concernant ce paramètre, ni la taille adulte finale, n'a été présentée.

Globalement, les données rétrospectives collectées étaient insuffisantes et de qualité médiocre.

Sécurité

128 événements indésirables ont été signalés au total chez 31 enfants (75,6 %) atteints du SPW pendant l'exposition à Norditropin (exposition moyenne de 4,1 ans pour un intervalle de 0,3 à 9,5 ans). La majorité des événements étaient de gravité légère ou modérée. Les événements indésirables les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires, qui sont courantes chez les jeunes enfants (14,6 % des enfants) et une scoliose, fréquemment associée au SPW (19,5 % des enfants). Trente-trois événements indésirables (33,26 %) chez 17 enfants (41,5 %) ont été évalués comme ayant un lien probable/possible avec le traitement par Norditropin. Les événements indésirables les plus fréquents ayant un lien probable/possible avec Norditropin étaient la scoliose (chez 8 enfants, 19,5 %) et l'apnée du sommeil (chez 3 enfants, 7,3 %). Aucun décès n'a été rapporté.

Le profil de sécurité des produits contenant de la somatropine est bien connu. L'apnée du sommeil et la mort subite ont été signalés en pratique clinique après l'instauration du traitement chez des patients atteints du syndrome de Prader-Willi, qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants: obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou apnée du sommeil, ou une infection respiratoire non identifiée.

Les données rétrospectives présentées n'ont suscité aucune nouvelle inquiétude concernant la sécurité.

Rapport bénéfice / risque

En ce qui concerne l'efficacité évaluée sur la base des données disponibles, le CHMP a estimé que la démonstration de l'efficacité de Norditropin dans le traitement du SPW est fondée sur des données limitées et non fiables d'une qualité médiocre apparente. Seulement 33 enfants ont été inclus dans l'analyse principale de l'efficacité et il ne peut être exclu que les résultats soient biaisés par la sélection, en raison de la conception de l'étude. De plus, la qualité des données est discutable, car les mesures de la taille en ligne de base étaient manquantes pour 10 % des sujets. L'efficacité de Norditropin en ce qui concerne les principaux critères secondaires, tels que la composition corporelle et la vitesse de croissance, est inconnue. Des données sur les tailles adultes finales ne sont pas disponibles. Par ailleurs, il a été utilisé un large intervalle de doses dans l'étude rétrospective (dose moyenne de 0,03 mg/kg/jour – jusqu'à 0,06 mg/kg/jour). Le CHMP a estimé que la logique de la dose proposée (à savoir 0,035 mg/kg/jour) n'est pas claire.

Concernant la sécurité, les données rétrospectives présentées n'ont suscité aucune nouvelle inquiétude.

En conclusion, les données présentées par le titulaire de l'AMM, notamment à l'appui de l'efficacité, sont insuffisantes pour justifier l'extension de l'indication au SPW.

En outre, il est considéré comme non acceptable de faire référence aux données prospectives obtenues avec un autre produit à base d'HC pour revendiquer la même indication avec la même posologie, au vu de la base juridique de l'autorisation de mise sur le marché de Norditropin, à savoir l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

Motifs du refus

Considérant que

- le comité a examiné la notification de la saisine formée par le Danemark sur le fondement de l'article 13 du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission;
- le comité a passé en revue toutes les données disponibles présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, pour étayer la sécurité et l'efficacité de Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro et noms associés dans l'indication faisant l'objet de la demande: «Amélioration de la croissance et de la composition corporelle chez les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi (SPW) confirmé par le test génétique approprié»;
- le comité est d'avis que les données présentées par le titulaire de l'AMM, en particulier pour étayer l'efficacité, sont considérées comme étant limitées, car elles sont issues d'une étude rétrospective, observationnelle, non comparative. Il est également estimé que les données ne sont pas fiables et que par conséquent le rapport bénéfice/risque de Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro et noms associés, dans l'indication faisant l'objet de la demande, est défavorable;
- le comité estime également que les éléments présentés à l'appui de la demande d'extension des indications de Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro et noms associés ne répondent pas aux exigences d'un produit autorisé sur le fondement de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE,

le CHMP a recommandé le refus de la modification des autorisations de mise sur le marché pour Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro et noms associés (voir Annexe I).