

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivazioni del rifiuto presentati dall'EMA

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e denominazioni associate (vedere allegato I)

Norditropin contiene somatotropina, un ormone della crescita umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante, che ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (MRP). Norditropin è stato approvato in conformità all'articolo 8, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE.

Il 14 maggio 2010, il MAH ha inoltrato tramite MRP una variazione di tipo II relativa a Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e denominazioni associate (DK/H/0001/005-007 e 011-016/II/078), per richiederne un'estensione delle indicazioni.

Visto che gli Stati membri e di riferimento non sono stati in grado di raggiungere un accordo relativo alla variazione, il 20 aprile 2011 la Danimarca ha presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 13 del regolamento CE n. 1234/2008 della Commissione. È stato richiesto al CHMP di esprimere un parere relativo alla necessità o meno di modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio in modo tale da includere l'indicazione:

"Miglioramento della crescita e della composizione corporea in bambini affetti da sindrome di Prader-Willi (PWS) confermato da idoneo test genetico".

La procedura di deferimento è iniziata il 19 maggio 2011.

La PWS è una malattia genetica. L'incidenza della PWS è compresa tra circa 1:10000 e 1:29000 nati vivi. La diagnosi si basa su un test genetico e su criteri clinici.

Tra le caratteristiche della sindrome ci sono: bassa statura, ritardo mentale, problemi comportamentali, disfunzioni ormonali, debolezza muscolare e iperfagia, così come ipoattività. Le ultime due caratteristiche possono provocare obesità infantile. Anche lo sviluppo puberale è ritardato e, spesso, è incompleto. Molti dei soggetti di sesso femminile sono anche affetti da amenorrea.

I bambini affetti da PWS spesso presentano un concomitante deficit dell'ormone della crescita (GHD) (dal 40 al 100%, a seconda del test di provocazione utilizzato).

In Europa sono stati approvati due prodotti a base di GH ricombinante per il trattamento della PWS nei bambini.

I dati dello studio presentati con la richiesta di autorizzazione di Novo Nordisk per supportare le indicazioni proposte non sono stati considerati sufficienti (studio retrospettivo, non controllato, in aperto) e di buona qualità (ampio intervallo di dosi utilizzato, misurazioni di altezza incomplete) dagli Stati membri in oggetto. Inoltre, è stato giudicato inappropriato il riferimento, fatto dal MAH, ai dati relativi ad altri prodotti GH per ottenere la stessa indicazione in quanto Norditropin non è stato autorizzato come prodotto medicinale biosimilare.

Per dimostrare l'efficacia e la sicurezza relative alle indicazioni di applicazione, la documentazione della richiesta di autorizzazione è stata messa a punto sulla base dello studio GHLiquid-1961. Si tratta di uno studio multinazionale, multicentrico, in aperto, osservazionale, retrospettivo condotto su bambini affetti da PWS trattati per la bassa statura con Norditropin al di fuori delle indicazioni approvate.

L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare le variazioni della deviazione standard dell'altezza (HSDS) dopo 1 anno di trattamento con Norditropin, nei bambini affetti da PWS (riferite alla popolazione PWS). Gli obiettivi secondari erano quelli di valutare nella stessa popolazione la variazione di HSDS, dall'inizio del trattamento fino all'ultima osservazione durante il trattamento con Norditropin (riferita alla popolazione PWS), la variazione in composizione corporea (massa magra e massa grassa), la velocità di crescita in altezza (HV) e la sua variazione. La sicurezza è stata valutata mediante le reazioni negative, l'HbA1c, l'IGF-I, il quadro ematologico, il TSH, il T3 e il T4 totale, il T3 ed il T4 libero.

Efficacia

Nello studio GHLiquid-1961 sono stati arruolati in Europa quarantuno (41) bambini affetti da PWS geneticamente documentata (19 bambine e 22 bambini). I bambini non erano mai stati trattati con GH al momento della prima dose di Norditropin. Nessuna restrizione relativa al livello di bassa statura è stata applicata e i bambini dello studio dovevano essere in fase prepuberale all'inizio del trattamento. L'età media al momento dell'inclusione nello studio era di 3,8 anni (minimo 0,4 anni; massimo 12,2 anni). Tutti i bambini erano caucasici.

In questo studio il dosaggio di Norditropin somministrato è stato scelto a discrezione del medico e aggiustato di volta in volta durante il periodo di trattamento (il dosaggio medio era 0.03 mg/kg/giorno).

Standardizzato sulla popolazione PWS, si ottiene un aumento medio stimato di HSDS di 0,9 in bambini di bassa statura affetti da PWS dopo un 1 anno di trattamento con Norditropin. L'aumento stimato di HSDS era di 1,3 all'ultima osservazione (approssimativamente 6 anni). La HSDS è migliorata da una media basale di 0,3 a 1,1 all'ultima osservazione.

Standardizzato sulla popolazione normale, si ottiene un aumento medio stimato di HSDS di 0,7 in bambini di bassa statura affetti da PWS dopo un 1 anno di trattamento con Norditropin. L'aumento stimato di HSDS era di 1,1 all'ultima osservazione. La HSDS è migliorata da una media basale di -1,8 a -1,2 dopo 1 anno ed a -0,7 all'ultima osservazione (approssimativamente 6 anni).

I bambini con HSDS superiore a -2 erano 19 (46%) alla visita basale, 27 (66%) dopo 1 anno di trattamento e 35 (85%) all'ultima osservazione. Per cui 35 dei 41 bambini (85%) affetti da PWS avevano un'altezza entro l'intervallo di riferimento per i bambini di statura nella norma dopo il trattamento con Norditropin. La media di HSDS per questo sottogruppo era -0,6 dopo 1 anno e -0,4 all'ultima osservazione.

La composizione corporea è migliorata, con un aumento medio stimato della massa corporea del 9,9% e una corrispondente riduzione della massa grassa del 9,9% dopo 1 anno di trattamento con Norditropin. La massa magra è aumentata del 9,1% dalla visita basale fino all'ultima osservazione.

La percentuale di massa magra reale era il 61,8% alla visita basale, 71,9% dopo 1 anno e 72,9% all'ultima osservazione. La percentuale di massa grassa reale era il 38,2% alla visita basale, 28,1% dopo 1 anno e 27,1% all'ultima osservazione.

Considerando i dati sopra menzionati, il CHMP ha concluso che lo studio GHLiquid-1961 fornito, sul quale si fonda la base per la richiesta di autorizzazione all'estensione dell'indicazione di Norditropin ai bambini affetti da PWS, era non controllato, in aperto e retrospettivo e non conforme agli standard metodologici per la dimostrazione cardine.

Oltre la sopramenzionata lacuna generale il CHMP ha evidenziato altri aspetti dello studio GHLiquid-1961 che destano perplessità come la validità e la qualità dei risultati dello studio e che sono elencati di seguito.

Nella documentazione relativa alla richiesta di autorizzazione alla variazione, il dosaggio raccomandato da Novo Nordisk per il trattamento della bassa statura e dell'alterata composizione corporea nei bambini affetti da PWS era compreso tra 0,025 e 0,035 mg/kg/giorno. Tuttavia, considerando le richieste provenienti da alcuni Stati membri interessati (CSM) nel corso del deferimento al CMDh, il MAH ha concordato che dose raccomandata per la PWS può essere 0,035 mg/kg/giorno, la stessa degli altri due prodotti GH approvati per la stessa indicazione.

Il CHMP ha concluso che il rationale per il dosaggio proposto (cioè 0,035 mg/kg/giorno) è ancora poco chiaro. Il dosaggio raccomandato non è lo stesso di quello esaminato nello studio GHLiquid-1961 che era scelto a discrezione del medico ed era in media 0.03 mg/kg/giorno. Inoltre, non è stato considerato opportuno accettare lo stesso dosaggio raccomandato degli altri prodotti GH, in quanto Norditropin non ha dimostrato un'efficacia comparabile e quei due prodotti hanno differenti raccomandazioni di dosaggio per altre indicazioni, cioè la sindrome di Turner e l'insufficienza renale cronica.

Un'altra perplessità è rappresentata dal dubbio che tutti i pazienti, in base alla formulazione dei criteri di inclusione, siano stati inclusi nello studio dai rispettivi centri. I criteri di inclusione erano bambini in età prepuberale con diagnosi genetica di PWS, trattati con Norditropin per almeno 1 anno nel centro. Potevano essere inclusi anche i bambini che avevano ricevuto solo una dose di Norditropin. Non è stata fornita alcuna informazione aggiuntiva dal MAH sugli altri bambini affetti

da PWS per i quali non è stato ottenuto il consenso informato. Il CHMP ha concluso che, dato il disegno retrospettivo dello studio, non sia da escludere un bias di selezione.

Anche la qualità dei dati è stata considerata discutibile a causa della mancanza, nel 10% dei pazienti, di alcune informazioni basilari, come l'altezza alla visita basale. L'altezza alla visita basale era disponibile solo per 37 pazienti. IGF-1 SDS alla visita basale era disponibile solo per 28 pazienti. I dati sulla modifica della velocità di crescita in altezza non sono stati considerati validi, in quanto i dati pre-clinici sulle misurazioni dell'altezza erano incompleti. Inoltre, parte dell'indicazione di Norditropin nel trattamento della PWS è rappresentato non solo dal miglioramento della crescita ma anche dal miglioramento della composizione corporea. Di conseguenza il controllo della composizione corporea avrebbe dovuto rappresentare un obiettivo chiave. Eppure, la raccolta dei dati sulla composizione corporea è stata eseguita in maniera differente nei tre centri. Un centro non ha raccolto alcun dato sulla composizione corporea e gli altri due centri hanno raccolto i dati solo su 11 bambini. I dati raccolti in 11 bambini su 41 sono risultati troppo scarsi per trarre conclusioni su questo obiettivo. Anche la velocità di crescita in altezza avrebbe potuto rappresentare un obiettivo interessante, eppure non è disponibile alcun dato. Non è stato fornito alcun dato neanche sull'altezza finale da adulti.

In generale, i dati retrospettivi raccolti sono insufficienti e di scarsa qualità.

Sicurezza

Sono state riportate 128 reazioni negative in 31 bambini (75,6%) affetti da PWS durante l'esposizione a Norditropin (esposizione media 4,1 anni, intervallo da 0,3 a 9,5 anni). La maggior parte di queste reazioni sono state di gravità leggera/moderata. Le reazioni negative più frequenti sono state infezioni del tratto respiratorio che sono comuni nei bambini piccoli (14,6% dei bambini), e la scoliosi che è comune nella PWS (19,5% dei bambini). Trentatré (33,26%) reazioni negative in 17 (41,5%) bambini sono state valutate come probabilmente/possibilmente associate al trattamento con Norditropin. Le più frequenti di queste reazioni negative probabilmente/possibilmente associate al trattamento sono stati la scoliosi (in 8 bambini, 19,5%) e l'apnea notturna (in 3 bambini, 7,3%). Non è stato riportato alcun decesso.

Il profilo di sicurezza dei prodotti contenenti somatropina è ben conosciuto. L'apnea notturna e la morte improvvisa sono stati riportati nella pratica clinica dopo l'inizio della terapia in pazienti affetti dalla sindrome di Prader-Willi che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, storia clinica di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea notturna, o infezione respiratoria ad eziologia non identificata.

I dati retrospettivi presentati non hanno prodotto nuove perplessità relative alla sicurezza.

Profilo rischio-beneficio

In relazione all'efficacia sulla base dei dati disponibili il CHMP ha concluso che la dimostrazione di efficacia di Norditropin nella PWS è basata su dati limitati e inaffidabili di evidente scarsa qualità. Solo 33 bambini sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria e, a causa del progetto dello studio, non può essere escluso un bias di selezione. Inoltre, la qualità dei dati è stata considerata discutibile, come per la mancanza, nel 10% dei soggetti, di dati relativi all'altezza alla visita basale. L'efficacia di Norditropin sugli obiettivi chiave secondari come la composizione corporea e la velocità di crescita in altezza, non sono noti. Non sono disponibili dati sui pesi finali di adulti. Inoltre, nello studio retrospettivo è stato utilizzato un ampio intervallo di dosi (dosaggio medio da 0,03 mg/kg/giorno - fino a 0,06 mg/kg/giorno). Il CHMP ha concluso che il razionale relativo alla dose proposta (cioè 0,035 mg/kg/giorno) è poco chiaro.

In merito alla sicurezza, i dati retrospettivi presentati non hanno prodotto nuove perplessità.

In conclusione, i dati forniti dal MAH, in particolare per supportare l'efficacia, sono insufficienti per sostenere l'estensione di indicazione nella PWS.

Inoltre, non è considerato accettabile fare riferimento a dati prospettici ottenuti con altro prodotto GH per ottenere la stessa indicazione con lo stesso regime di dosaggio, in considerazione delle basi legali per l'autorizzazione all'immissione in commercio di Norditropin, cioè l'articolo 8, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE.

Motivazioni del rifiuto

Considerando che:

- Il comitato ha considerato la notifica di deferimento presentata dalla Danimarca in conformità all'articolo 13 del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione.
- Il comitato ha revisionato tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, a supporto della sicurezza e dell'efficacia di Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e denominazioni associate nell'indicazione di applicazione "Miglioramento della crescita e della composizione corporea in bambini affetti da sindrome di Prader-Willi (PWS) confermato da idoneo test genetico".
- È opinione del Comitato che i dati forniti dal MAH, in particolare per supportare l'efficacia, siano limitati in quanto derivati da uno studio non comparativo, osservazionale e retrospettivo. Inoltre, i dati sono considerati inaffidabili e pertanto il rapporto rischi-benefici di Norditropin SimpleXx, di Norditropin NordiFlex, di Norditropin FlexPro e denominazioni associate nelle indicazioni di applicazione non è positivo.
- È altresì opinione del comitato che i dettagli presentati a supporto della richiesta di autorizzazione ad estendere le indicazioni di Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e denominazioni associate non siano conformi ai requisiti di un prodotto autorizzato in base all'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

il CHMP ha raccomandato il rifiuto della variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e per le denominazioni associate (vedere allegato I).