

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għar-rifjut ippreżentati mill-EMA

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro u ismijiet assoċjati (ara anness I)

Norditropin fih somatropin li huwa ormon tat-tkabbir uman prodott permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA li rċieva awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Unjoni Ewropea permezz tal-Proċedura ta' Rikonossiment Reċiproku (MRP). Norditropin kien approvat skont l-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Fl-14 ta' Mejju 2010, il-MAH issottometta varjazzjoni tat-tip II permezz tal-MRP għal Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro u ismijiet assoċjati (DK/H/0001/005-007 u 011-016/II/078), biex jitlob estensjoni tal-indikazzjonijiet.

Minhabba li l-Istati Membri ta' referenza u l-Istati Membri kkonċernati ma setgħux jilhqqu ftehim fir-rigward tal-varjazzjoni, fl-20 ta' April 2011, id-Danimarka bdiet riferiment skont l-Artikolu 13 tar-Regolament tal-Kummissjoni KE Nru 1234/2008. Is-CHMP intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhomx jiġu varjati biex jinkludu l-indikazzjoni:

"Titjib fit-tkabbir u fil-kompożizzjoni tal-ġisem fi tfal bis-sindromu ta' Prader-Willi (PWS) ikkonfermat b'testijiet ġenetiċi adegwati".

Il-proċedura ta' riferiment inbdiet fid-19 ta' Mejju 2011.

PWS hija marda ġenetika. L-inċidenza ta' PWS hija ta' 1 minn kull 10,000 sa 29,000 twelid ħaj. Id-dijanjożi hija bbażata fuq test ġenetiku u fuq sejbiet kliniċi.

Fost il-karatteristiċi tiegħu hemm statura qasira, ritardazzjoni mentali, problemi fl-imġiba, disfunzjonijiet ormonali, saħħa muskulari batuta u iperfaġġa kif ukoll ipoattività. L-aħħar tnejn jistgħu jwasslu għall-obeżità fit-tfulija. L-iżvilupp fil-pubertà jiġi wkoll ittardjat u ħafna drabi ma jkunx komplut. Ħafna min-nisa b'PWS isofru minn amenorreja.

Ħafna drabi tfal b'PWS ikollhom defiċjenza konkomittanti tal-ormon tat-tkabbir (GHD) (40 sa 100%, skont it-test ta' provokazzjoni użat).

Fl-Ewropa, hemm żewġ prodotti rikombinanti tal-GH approvati għall-kura ta' tfal b'PWS.

Id-dejta mill-istudju li giet sottomessa mal-applikazzjoni ta' Novo Nordisk biex tappoġġa l-indikazzjoni proposta ma tqiesitx suffiċjenti (studju b'tikketta miftuħa, mhux ikkontrollat u retrospettiv) u ta' kwalità tajba (firxa wiesgħa ta' dożi użati, kejl tat-tul mhux komplut) mill-Istati Membri li oġġezzjonaw. Barra minn hekk, ma kienx meqjus xieraq li l-MAH jirreferi għal dejta minn prodott ieħor tal-GH biex jiddikjara l-istessindikazzjoni minhabba li Norditropin ma kienx awtorizzat bħala prodott mediċinali bijoloġiku simili.

Sabiex juri l-effikaċja u s-sigurtà fl-indikazzjoni applikata, id-dossier tal-applikazzjoni kien ibbażat fuq l-istudju GHLiquid-1961. Dan kien studju retrospettiv, ta' osservazzjoni, b'tikketta miftuħa, multicentriku, multinazzjonali fuq tfal b'PWS li rċewew kura bi Norditropin bla tikketta għal statura qasira.

L-għan ewlieni tal-istudju kien li jinvestiga tibdil fil-punteġġ tad-devjazzjoni standard għat-tul (HSDS) bħala reazzjoni għal sena ta' kura bi Norditropin fuq tfal b'PWS (referenzjat għal popolazzjoni PWS). L-għanijiet sekondarji kienu li fl-istess popolazzjoni tiġi evalwata l-bidla fl-HSDS mill-bidu tal-kura sal-aħħar osservazzjoni waqt il-kura bi Norditropin (referenzjat għal popolazzjoni PWS), il-bidla fil-kompożizzjoni tal-ġisem (massa bla xaħam tal-ġisem u l-massa ta' xaħam), il-veloċità tat-tul (HV) u l-bidla fl-HV. Is-sigurtà giet evalwata permezz tal-effetti avversi, HbA1c, IGF-I, ematoloġija, TSH, T3 u T4 totali, T3 u T4 ħielsa.

Effikaċja

Fl-istudju GHLiquid-1961 ħadu sehem wieħed u erbgħin (41) tifel u tifla fl-Ewropa b'PWS ġenetikament iddokumentat (19-il tifla u 22 tifel). It-tfal kienu ġodda għat-terapija tal-GH fil-ħin tal-ewwel doża ta' Norditropin. Ma kien hemm ebda restrizzjoni fuq il-grad ta' statura qasira u t-tfal

kellhom ikunu fil-perjodu ta' qabel il-pubertà fil-bidu tal-kura. L-età medja waqt l-inkluzjoni kienet ta' 3.8 snin (min 0.4 snin; mass 12.2 snin). It-tfal kollha kienu Kawkasi.

F'dan l-istudju, id-doża ta' Norditropin li ngħatat intgħazlet fid-diskrezzjoni tat-tabib u agġustata kif xieraq matul il-perjodu ta' kura (id-doża medja kienet ta' 0.03 mg/kg/kuljum).

Meta gie standardizzat għall-popolazzjoni PWS, inkisbet żieda medja stmata fl-HSDS ta' 0.9 wara sena kura bi Norditropin fuq tfal qosra b'PWS. Iż-żieda stmata fl-HSDS kienet ta' 1.3 sal-aħħar osservazzjoni (madwar 6 snin). L-HSDS tjeib minn medja ta' -0.3 fil-linja bażi sa 1.1 waqt l-aħħar osservazzjoni.

Meta standardizzat għall-popolazzjoni normali, inkisbet żieda medja stmata fl-HSDS ta' 0.7 wara sena kura bi Norditropin fuq tfal qosra b'PWS. Iż-żieda stmata fl-HSDS kienet ta' 1.1 sal-aħħar osservazzjoni (madwar 6 snin). L-HSDS tjeib minn medja ta' -1.8 fil-linja bażi sa -1.2 wara sena u sa -0.7 waqt l-aħħar osservazzjoni).

In-numru ta' tfal b'HSDS 'il fuq minn -2 kien ta' 19 (46%)-il tifel u tifla fil-linja bażi, 27 (66%) tifel u tifla wara sena kura u 35 (85%) tifel u tifla waqt l-aħħar osservazzjoni. Għalhekk, 35 minn 41 (85%) tifel u tifla b'PWS kellhom tul fil-medda ta' referenza għat-tfal normali wara l-kura bi Norditropin. L-HSDS medju għal dan is-subgrupp kien ta' -0.6 fl-Ewwel Sena u ta' -0.4 waqt l-aħħar osservazzjoni.

Il-kompożizzjoni tal-ġisem kienet tjeibet, b'żieda medja stmata fl-massa tal-ġisem ta' 9.9% u tnaqqis korrispondenti fil-massa ta' xaham ta' 9.9% wara sena kura bi Norditropin. Il-massa bla xaham tal-ġisem żdiedet b'9.1% mil-linja bażi sal-aħħar osservazzjoni.

Il-perċentwal attwali tal-massa bla xaham tal-ġisem kien ta' 61.8% fil-linja bażi, 71.9% fl-Ewwel Sena u ta' 72.9% waqt l-aħħar osservazzjoni. Il-perċentwal attwali tal-massa tax-xaham kien ta' 38.2% fil-linja bażi, 28.1% fl-Ewwel Sena u ta' 27.1% waqt l-aħħar osservazzjoni.

Filwaqt li kkunsidra l-informazzjoni msemmiha hawn fuq, is-CHMP ikkonkluda li l-istudju pprovdut GHLiquid-1961 li jiffirma l-baži għall-applikazzjoni biex tiġi estiża l-indikazzjoni għal Norditropin fi tfal b'PWS ma kienx ikkontrollat, b'tikketta miftuħa u retrospettiv u ma kienx skont l-istandards metodoloġiċi għal evidenza pivotali.

Minbarra d-defiċjenza ġenerali msemmiha qabel, xi aspetti oħra tal-istudju GHLiquid-1961 qajmu thassib għas-CHMP prinċipalment il-validità u l-kwalità tar-riżultati tal-istudju u li huma mogħtija fil-qosor hawn taht.

Fid-dossier tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni, id-doża rakkomandata minn Novo Nordisk għall-kura ta' statura qasira u ta' kompożizzjoni mibdula tal-ġisem fi tfal b'PWS kienet ta' 0.025 sa 0.035 mg/kg/jum. Madankollu, meta qies talbiet minn xi Stati Membri kkonċernati (CMS) matul ir-riferiment tas-CMDh, il-MAH qabel li r-rakkomandazzjoni tad-doża għal PWS tista' tkun ta' 0.035 mg/kg/kuljum, l-istess bħaż-żewġ prodotti l-oħra tal-GH approvati fl-istess indikazzjoni.

Is-CHMP ikkonkluda li r-raġuni għad-doża proposta (jiġifieri 0.035 mg/kg/kuljum) għadha mhijiex ċara. Id-doża rakkomandata mhijiex l-istess bħal dik studjata fil-GHLiquid-1961 li ntgħazlet fid-diskrezzjoni tat-tabib u bħala medja kienet ta' 0.03 mg/kg/kuljum. Barra minn hekk, l-aċċettazzjoni tal-istess doża rakkomandata bħal tal-prodotti l-oħra tal-GH ma kienitx meqjusa adegwata minhabba li Norditropin ma weriex effikaċja komparabbli u dawk iż-żewġ prodotti għandhom rakkomandazzjonijiet differenti tad-doża għal indikazzjonijiet oħra, jiġifieri s-sindromu ta' Turner u mard renali kroniku.

Punt ieħor ta' thassib kien il-fatt li, abbażi tat-test tal-kriterji ta' inkluzjoni, kien hemm dubju jekk il-pazjenti kollha miċ-ċentri rispettivi kinux ġew inkluzi fl-istudju. Il-kriterji ta' inkluzjoni kienu tfal qabel il-pubertà b'PWS dijanjostikat b'mod ġenerali, li kienu rċevew Norditropin għal mill-inqas sena fiċ-ċentru. Anke t-tfal li kienu rċevew biss doża waħda ta' Norditropin setgħu jiġu inkluzi. Ma ngħatat l-ebda informazzjoni addizzjonali mill-MAH dwar it-tfal l-oħra b'PWS li għalihom ma kienx inkiseb il-kunsens infurmat. Is-CHMP ikkonkluda li minhabba d-disinn retrospettiv tal-istudju, ma jistax jiġi eskluż il-preġudizzju tal-għażla.

Il-kwalità tad-dejta kienet ukoll ikkunsidrata dubjuża minhabba l-fatt li l-informazzjoni bażika bħat-tul fil-linja bażi kienet nieqsa f'10% tal-pazjenti. It-tul fil-linja bażi kien disponibbli biss għal 37 pazjent. L-IGF-1 SDS fil-linja bażi kien disponibbli biss għal 28 pazjent. Dejta dwar il-bidla fil-veloċità tat-tul ma kinitx ikkunsidrata bħala valida, minhabba li d-dejta dwar il-kejl tat-tul qabel il-

prova ma kiinitx kompleta. Barra minn hekk, mhux biss it-titjib fit-tkabbir, iżda wkoll it-titjib fil-kompożizzjoni tal-ġisem hija parti mill-indikazzjoni ta' Norditropin f'PWS. Għalhekk il-kompożizzjoni tal-ġisem kienet tkun punt ta' tmiem ewlieni. Madankollu, il-prattika tal-ġbir tad-dejta dwar il-kompożizzjoni tal-ġisem kienet tvarja madwar il-tliet centri. Centru wiehed ma kien għabar l-ebda dejta dwar il-kompożizzjoni tal-ġisem u miż-żewġ centri l-oħra, id-dejta kienet disponibbli biss fuq 11-il tifel u tifla. Dejta minn 11 minn 41 tifel u tifla kienet skarsa wisq sabiex tingħibed xi konklużjoni dwar dan il-punt aħħari.

Il-veloċità tat-tul kienet tkun ukoll punt aħħari siewi, madankollu ma hemm l-ebda dejta disponibbli. Ma ġiet ipprovduta l-ebda dejta dwar it-tul finali bħala adulti.

B'mod ġenerali, id-dejta retrospettiva miġbura ma kinitx biżżejjed u kienet ta' kwalità dgħajfa.

Sigurtà

Ġew irrapportati total ta' 128 avveniment avversi fuq 31 (75.6%) tifel u tifla b'PWS matul l-espożizzjoni bi Norditropin (espożizzjoni medja ta' 4.1 snin, medda ta' bejn 0.3 sa 9.5 snin). Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa/moderata. L-aktar avvenimenti avversi frekwenti kienu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju li huma komuni fi tfal żgħar (14.6% tat-tfal) u l-iskoljozi li hija komuni f'PWS (19.5% tat-tfal). Tlieta u tletin (33.26%) avveniment avversi fuq 17 (41.5%)-il tifel u tifla ġew evalwati bħala probabbilment/possibbilment relatati mal-kura bi Norditropin. L-aktar avvenimenti avversi frekwenti probabbilment/possibbilment relatati kienu l-iskoljozi (fi 8 it-tfal, 19.5%) u l-apnea waqt l-irqad (fi 3 tfal, 7.3%). Ma kienx hemm imwiet irrapportati.

Il-profil tas-sigurtà ta' prodotti li fihom somatropin huwa magħruf sew. L-apnea waqt l-irqad u mwiet f'daqqa kienu rrapportati fil-prattika klinika wara l-bidu ta' terapija f'pazjenti bis-sindromu ta' Prader-Willi li kellhom wiehed jew aktar mill-fatturi ta' riskju li ġejjin: obeżità severa, storja ta' ostruzzjoni tal-passaġġ ta' fuq tan-nifs jew apnea waqt l-irqad, jew infezzjoni respiratorja mhux identifikata.

Mid-dejta retrospettiva sottomessa ma ħareġ l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà.

Benefiċċju-Riskju

Fir-rigward tal-effikaċja abbażi tad-dejta disponibbli, is-CHMP ikkonkluda li l-wiri ta' effikaċja għall-Norditropin f'PWS hija bbażata fuq dejta limitata u mhux affidabbli u kjarament ta' kwalità fqira. Fl-analiżi primarja tal-effikaċja ġew inkluzi biss 33 tifel u tifla u minħabba d-disinn tal-istudju ma jistax jiġi eskluż il-preġudizzju tal-għażla. Barra minn hekk, il-kwalità tad-dejta hija dubjuża, peress li l-kejl tat-tul fil-linja bażi kien nieqes f'10% tas-suġġetti. L-effikaċja ta Norditropin fuq il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin bħall-kompożizzjoni tal-ġisem u l-veloċità tat-tul mhijiex magħrufa. Dejta dwar it-tul finali bħala adulti finali mhijiex disponibbli. Barra minn hekk, fl-istudju retrospettiv intużaw firxa wiesgħa ta' dożi (doża medja ta' 0.03 mg/kg/kuljum - sa 0.06 mg/kg/kuljum). Is-CHMP ikkonkluda li r-raġuni għad-doża proposta (jiġifieri 0.035 mg/kg/kuljum) mhijiex ċara.

Fir-rigward tas-sigurtà, mid-dejta retrospettiva sottomessa ma ħareġ l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà.

Bħala konklużjoni, id-dejta pprovduta mill-MAH b'mod partikolari biex tappoġġa l-effikaċja mhijiex biżżejjed biex issostni l-estensjoni tal-indikazzjoni f'PWS.

Barra minn hekk, fid-dawl tal-baži legali tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Norditropin, jiġifieri l-Artikolu 8 (3) tad-Direttiva 2001/83/KE, mhuwiex ikkunsidrat aċċettabbli li jsir riferiment għad-dejta prospettiva miksuba bi prodott ieħor tal-GH sabiex tiġi sostnuta l-istess indikazzjoni bl-istess reġimen ta' dożaġġ.

Raġunijiet għar-rifjut

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdiya mid-Danimarka taht l-Artikolu 13 tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1234/2008.
- Il-Kumitat irreveda d-deja kollha disponibbli sottomessa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, biex tappoġġa s-sigurtà u l-effikaċja ta' Norditropin SimpleXx, Norditropin

NordiFlex, Norditropin FlexPro u ismijiet assoċjati fl-indikazzjoni applikata "Titjib fit-tkabbir u fil-kompożizzjoni tal-ġisem fit-tfal bis-sindromu ta' Prader-Willi (PWS) ikkonfermat b'testijiet ġenetiċi xierqa".

- Il-Kumitat huwa tal-fehma li d-dejta sottomessa mill-MAH b'mod partikolari biex tappoġġa l-effikaċja hija kkunsidrata limitata minħabba li ġejja minn studju retrospettiv, ta' osservazzjoni, mhux komparattiv. Ġie kkunsidrat ukoll li d-dejta mhijiex affidabbli u għalhekk il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro u ismijiet assoċjati fl-indikazzjoni applikata mhijiex favorevoli.
- Il-Kumitat huwa wkoll tal-fehma li d-dettalji sottomessi b'appoġġ għall-applikazzjoni biex testendi l-indikazzjonijiet ta' Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro u ismijiet assoċjati m'humiex konformi mar-rekwiżiti ta' prodott awtorizzat abbażi tal-Artikolu 8 (3) tad-Direttiva 2001/83/KE.

is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-varjazzjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro u ismijiet assoċjati (ara Anness I).