

Bijlage II

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering, opgesteld
door het EMA**

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro en verwante namen (zie bijlage I)

Norditropin bevat somatropine, een menselijk groeihormoon dat geproduceerd wordt met recombinant-DNA-technologie. De vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie werd verleend via een wederzijdse erkenningsprocedure. Norditropin werd goedgekeurd overeenkomstig artikel 8, lid 3 van Richtlijn 2001/83/EG.

Op 14 mei 2010 heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag ingediend voor een type II-wijziging via de wederzijdse erkenningsprocedure voor Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro en verwante namen (DK/H/0001/005-007 en 011-016/II/078), met een verzoek tot uitbreiding van de indicaties.

Aangezien de verwijzende en betrokken lidstaten niet tot overeenstemming konden komen over de wijziging, heeft Denemarken op 20 april 2011 een verwijzingsprocedure krachtens artikel 13 van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie in gang gezet. Het CHMP werd verzocht een advies uit te brengen over een wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen met toevoeging van de volgende indicatie:

“Verbetering van groei en lichaamssamenstelling van kinderen met het syndroom van Prader-Willi (PWS), bevestigd door gericht genetisch onderzoek”.

De verwijzingsprocedure werd gestart op 19 mei 2011.

PWS is een genetisch bepaalde aandoening. De incidentie van PWS is 1 op ongeveer 10 000 tot 29 000 levendgeborenen. De diagnose berust op genetisch onderzoek en klinische bevindingen.

De kenmerken van PWS zijn: geringe lichaamslengte, mentale retardatie, gedragsproblemen, hormonale dysfunctie, hypotonie, overmatige eetlust en verminderde lichamelijke activiteit. Deze beide laatste kenmerken kunnen al op kinderleeftijd leiden tot obesitas. De puberteitsontwikkeling is vertraagd en vaak incompleet. De meeste vrouwelijke PWS-patiënten lijden aan amenorroe.

Kinderen met PWS hebben vaak tevens een groeihormoondeficiëntie (GHD) (40 tot 100%, afhankelijk van de gebruikte provocatietest).

In Europa zijn twee recombinant-GH-producten goedgekeurd voor de behandeling van kinderen met PWS.

De onderzoeksgegevens die bij de aanvraag van Novo Nordisk werden ingediend ter onderbouwing van de voorgestelde indicatie, werden beschouwd als niet-toereikend (een open-label, niet-gecontroleerd, retrospectief onderzoek) en van onvoldoende kwaliteit (grote doseringsbreedte, lengtemetingen niet compleet) door de lidstaten die bezwaar hadden gemaakt. Bovendien vond men het ongepast dat de vergunninghouder verwees naar gegevens over een ander GH-product om dezelfde indicatie te claimen, omdat Norditropin niet was goedgekeurd als een soortgelijk biologisch geneesmiddel.

Voor het aantonen van de werkzaamheid en veiligheid in de aangevraagde indicatie, werd het aanvraagdossier gebaseerd op het onderzoek GHLiquid-1961. Dit was een retrospectief, open-label, in meerdere centra uitgevoerd, multinationaal observationeel onderzoek bij kinderen met PWS, die off-label met Norditropin behandeld werden wegens geringe lichaamslengte.

De primaire doelstelling van het onderzoek was een beoordeling van de veranderingen in de Lengte Standaard Deviatie Score (lengte-SDS), als respons op 1 jaar behandeling van kinderen met PWS met Norditropin (met een PWS-populatie als referentie). De secundaire doelstellingen waren beoordeling in dezelfde populatie van de verandering in lengte-SDS tussen het begin van de behandeling en de laatste observatie tijdens behandeling met Norditropin (met een PWS-populatie als referentie), veranderingen in lichaamssamenstelling (lean body mass en fat mass), groeisnelheid en verandering in groeisnelheid. De veiligheid werd beoordeeld aan de hand van bijwerkingen, HbA1c, IGF-I, hematologie, TSH, totaal T3 en T4, vrij T3 en T4.

Werkzaamheid

De onderzoekspopulatie van het GHLiquid-1961-onderzoek bestond uit eenenveertig (41) Europese kinderen met PWS, vastgesteld door genetisch onderzoek (19 meisjes en 22 jongens). De kinderen waren op het moment van hun eerste dosis Norditropin nog niet eerder met groeihormoon behandeld. Er waren geen restricties op het gebied van lichaamslengte en de kinderen moesten bij het begin van de behandeling prepuberaal zijn. De gemiddelde leeftijd bij opname in het onderzoek was 3,8 jaar (min 0,4 jaar; max 12,2 jaar). Alle kinderen waren blank. In dit onderzoek werd de dosering van Norditropin door de arts tijdens de behandelperiode naar eigen inzicht gekozen en zo nodig aangepast (de gemiddelde dosis was 0,03 mg/kg/dag).

Gestandaardiseerd naar de PWS-populatie werd na 1 jaar Norditropin-behandeling een geschatte winst in lengte-SDS van 0,9 bereikt bij te kleine kinderen met PWS. De geschatte winst in lengte-SDS was 1,3 tot de laatste observatie (ongeveer 6 jaar). De lengte-SDS verbeterde van een gemiddelde op baseline van -0,3 tot 1,1 bij de laatste observatie.

Bij standaardisatie naar de normale populatie werd een geschatte gemiddelde winst in lengte-SDS van 0,7 bereikt na 1 jaar Norditropin-behandeling van te kleine kinderen met PWS. De geschatte winst in lengte-SDS was 1,1 tot de laatste observatie. De lengte-SDS verbeterde van een gemiddelde op baseline van -1,8 tot -1,2 na 1 jaar en tot 0,7 bij de laatste observatie (ongeveer 6 jaar).

Het aantal kinderen met een lengte-SDS boven -2 was 19 kinderen (46%) op baseline, 27 kinderen (66%) na 1 jaar behandeling en 35 kinderen (85%) bij de laatste observatie. Daarom hadden 35 van de 41 kinderen (85%) kinderen met PWS na behandeling met Norditropin een lengte binnen de referentiebreedte voor normale kinderen. De gemiddelde lengte-SDS voor deze subgroep was -0,6 na 1 jaar en -0,4 bij de laatste observatie.

De lichaamssamenstelling was verbeterd, met een geschatte gemiddelde toename in body mass van 9,9% en een overeenkomstige vermindering in fat mass van 9,9% na 1 jaar Norditropin-behandeling. De lean body mass nam toe met 9,1% tussen baseline en de laatste observatie.

Het werkelijke lean body mass percentage was 61,8% op baseline, 71,9% na 1 jaar en 72,9% bij de laatste observatie. Het werkelijke fat mass percentage was 38,2% op baseline, 28,1% na 1 jaar en 27,1% bij de laatste observatie.

Op grond van de bovenvermelde gegevens, was het CHMP van mening dat het ingediende onderzoek GHLiquid-1961, dat de basis vormde voor de aanvraag tot uitbreiding van de indicatie voor Norditropin bij kinderen met PWS, ongecontroleerd, open-label en retrospectief was en niet in overeenstemming was met de methodologische normen voor belangrijke bewijsvoering.

Naast de eerder genoemde algemene tekortkomingen, was er bij het CHMP ook bezorgdheid over een aantal andere aspecten van het GHLiquid-1961-onderzoek, met name de validiteit en de kwaliteit van de onderzoeksresultaten. Zij worden hieronder vermeld.

In het aanvraagdossier voor de wijziging bedroeg de door Novo Nordisk aanbevolen dosis Norditropin voor behandeling van groeiachterstand en verandering van de lichaamssamenstelling van PWS-kinderen 0,025 tot 0,035 mg/kg/dag. Na verzoeken van een aantal betrokken lidstaten tijdens de CMDh-verwijzing, besloot de vergunninghouder tot een aanbevolen dosis van 0,035 bij PWS, dezelfde dosering als bij de andere twee GH-producten die goedgekeurd zijn voor dezelfde indicatie.

Het CHMP was van mening dat de rationale voor de voorgestelde dosering (d.w.z. 0,035 mg/kg/dag) nog niet duidelijk is. De aanbevolen dosis is niet dezelfde als de dosis die bestudeerd werd in GHLiquid-1961, die door de arts naar eigen inzicht werd gekozen en die gemiddeld 0,03 mg/kg/dag bedroeg. Daarnaast werd het niet juist geacht dezelfde aanbevolen dosis te kiezen als voor andere GH-producten, omdat voor Norditropin geen vergelijkbare werkzaamheid is aangetoond en deze twee producten andere dosisaanbevelingen hebben voor andere indicaties (syndroom van Turner en chronische nierziekte).

Een ander punt van bezorgdheid was het feit dat het, op grond van de formulering van de inclusiecriteria, twijfelachtig was of alle patiënten van de verschillende onderzoekscentra in het onderzoek waren opgenomen. De inclusiecriteria waren prepuberale kinderen met PWS, vastgesteld door genetisch onderzoek, die ten minste 1 jaar lang in het desbetreffende ziekenhuis behandeld waren met Norditropin. Zelfs kinderen die slechts een enkele dosis Norditropin hadden gekregen, kwamen in aanmerking voor opname in het onderzoek. De vergunninghouder verstrekke

geen aanvullende informatie over de andere kinderen met PWS aan wie geen geïnformeerde toestemming was gevraagd. Het CHMP was van mening dat, gezien de retrospectieve opzet van het onderzoek, selectiebias niet kan worden uitgesloten.

De kwaliteit van de gegevens werd ook als twijfelachtig beschouwd, gezien het feit dat belangrijke informatie, zoals de lengte op baseline, bij 10% van de patiënten ontbrak. De lengte op baseline was slechts voor 37 patiënten beschikbaar. IGF-1 SDS op baseline was slechts voor 28 patiënten beschikbaar. Gegevens over veranderingen in groeisnelheid werden niet valide geacht omdat de lengtegegevens van voor het onderzoek niet compleet waren. Bovendien is naast verbetering van de groei, ook verbetering van de lichaamssamenstelling onderdeel van de indicatie van Norditropin bij PWS. Daarom zou lichaamssamenstelling een belangrijk eindpunt moeten zijn. De praktijk van het verzamelen van gegevens over lichaamssamenstelling was echter in de drie centra verschillend. Een centrum verzamelde helemaal geen gegevens over lichaamssamenstelling en van de andere twee centra waren slechts gegevens beschikbaar over 11 kinderen. Gegevens van 11 van de 41 kinderen waren ontoereikend om een conclusie te trekken over dit eindpunt. Groeisnelheid zou een waardevol eindpunt geweest zijn, maar daarover ontbraken gegevens. Er waren ook geen gegevens over de uiteindelijke volwassen lengte.

De conclusie was dat de retrospectieve gegevens onvoldoende en van slechte kwaliteit waren.

Veiligheid

Over 31 kinderen met PWS (75,6%) werden in totaal 128 ongewenste voorvallen gemeld tijdens blootstelling aan Norditropin (gemiddelde blootstelling 4,1 jaar, spreiding 0,3 tot 9,5 jaar). De meeste ongewenste voorvallen waren licht tot matig van ernst. De meest gemelde ongewenste voorvallen waren luchtweginfecties, die vaak voorkomen bij jonge kinderen (14,6% van de kinderen) en scolioses, die vaak voorkomen bij PWS (19,5% van de kinderen). Drieëndertig (33,26%) van de ongewenste voorvallen bij 17 (41,5%) werden beoordeeld als mogelijk/waarschijnlijk gerelateerd aan de behandeling met Norditropin. De meest gemelde, mogelijk/waarschijnlijk gerelateerde ongewenste voorvallen waren scoliose (bij 8 kinderen, 19,5%) en slaapapnoe (bij 3 kinderen, 7,3%). Er werden geen gevallen van overlijden gerapporteerd.

Het veiligheidsprofiel van somatotrope-bevattende producten is bekend. In de klinische praktijk werden slaapapnoe en plotselinge dood gerapporteerd na het instellen van de behandeling bij Prader-Willi-patiënten met een of meer van de volgende risicofactoren: ernstige obesitas, anamnese van obstructie van de bovenste luchtwegen, slaapapnoe of niet-geïdentificeerde luchtweginfectie.

De ingediende, retrospectieve gegevens leverden geen nieuwe veiligheidsproblemen op.

Baten en risico's

Op het gebied van de werkzaamheid besloot het CHMP op grond van de beschikbare gegevens, dat het aantonen van de werkzaamheid van Norditropin bij PWS berust op beperkte en onbetrouwbare gegevens van aantoonbaar slechte kwaliteit. Slechts 33 kinderen waren opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse en wegens de opzet van het onderzoek kan selectiebias niet worden uitgesloten. Bovendien is de kwaliteit van de gegevens twijfelachtig omdat de gegevens over de lengte op baseline ontbraken bij 10% van de patiënten. De werkzaamheid van Norditropin op de belangrijkste secundaire eindpunten zoals lichaamssamenstelling en groeisnelheid is niet bekend. Gegevens over de uiteindelijke volwassen lengte zijn niet beschikbaar. Verder werd in het retrospectieve onderzoek een breed scala van doseringen gebruikt (gemiddelde dosis 0,03 mg/kg/dag – tot maximaal 0,06 mg/kg/dag). Het CHMP was van mening dat de rationale voor de voorgestelde dosering (0,035 mg/kg/dag) niet duidelijk is.

Op het gebied van de veiligheid leverden de ingediende retrospectieve gegevens geen nieuwe problemen op.

Het CHMP concludeerde dat de gegevens die door de vergunninghouder werden ingediend ter onderbouwing van de werkzaamheid niet toereikend waren om de uitbreiding van de indicatie met PWS te rechtvaardigen.

Bovendien vond men het niet aanvaardbaar om te verwijzen naar de toekomstige gegevens over een ander GH-product om dezelfde indicatie met hetzelfde doseringsschema te claimen, met het

oog op de wettelijke basis van de handelsvergunning van Norditropin, d.w.z. artikel 8, lid 3 van Richtlijn 2001/83/EG.

Redenen voor weigering

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving van de verwijzing, in gang gezet door Denemarken krachtens artikel 13 van de Commissieverordening (EG) nr. 1234/2008 heeft beoordeeld;
- het CHMP alle beschikbare gegevens heeft bestudeerd, die ingediend waren door de vergunninghouder ter onderbouwing van de veiligheid en werkzaamheid van Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro en verwante namen, in de voorgestelde indicatie "Verbetering van groei en lichaamssamenstelling van kinderen met het syndroom van Prader-Willi (PWS), bevestigd door genetisch onderzoek";
- het CHMP van mening is dat de gegevens die door de vergunninghouder vooral waren ingediend ter onderbouwing van de werkzaamheid, beperkt zijn, omdat zij zijn afgeleid van een retrospectief, niet-vergelijkend observationeel onderzoek. Het CHMP was verder van mening dat de gegevens onbetrouwbaar zijn en dat daarom de baten-risicoverhouding van Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro en verwante namen in de voorgestelde indicatie ongunstig is;
- het CHMP ook van mening is dat de ingediende gegevens ter onderbouwing van de aanvraag tot uitbreiding van de indicaties van Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro en verwante namen niet in overeenstemming zijn met de vereisten voor goedkeuring van een product op basis van artikel 8, lid 3 van Richtlijn 2001/83/EG

adviseert het CHMP tot weigering van de wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro en verwante namen (zie bijlage I).