

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela  
EMA**

## **Conclusões científicas**

### **Resumo da avaliação científica do Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e nomes associados (ver Anexo I)**

Norditropin contém somatropina, que é uma hormona de crescimento humano produzida pela tecnologia de ADN recombinante que recebeu uma Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM). Norditropin foi aprovado em conformidade com o n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE.

Em 14 de maio de 2010, o titular da AIM submeteu uma alteração de tipo II através do PRM para Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e nomes associados (DK/H/0001/005-007 e 011-016/II/078), para solicitar uma extensão das indicações.

Na medida em que os Estados-Membros de referência e envolvidos não conseguiram chegar a acordo quanto à alteração, em 20 de abril de 2011 a Dinamarca desencadeou o procedimento de consulta previsto no artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão. Foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer quanto à possível alteração das autorizações de introdução no mercado por forma a incluírem a indicação:

*"Melhoria do crescimento e composição corporal em crianças com síndrome de Prader-Willi (SPW) confirmada por testes genéticos apropriados".*

O procedimento de consulta foi iniciado em 19 de maio de 2011.

A SPW é um distúrbio genético. A incidência da SPW é de 1 em cerca de 10 000 a 29 000 nados-vivos. O diagnóstico baseia-se num teste genético e em achados clínicos.

A estatura baixa, o atraso mental, os problemas comportamentais, as disfunções hormonais, o mau tônus muscular e a hiperfagia, bem como a hipoatividade, são algumas das suas características. As duas últimas podem causar obesidade infantil. O desenvolvimento da puberdade sofre também um atraso e é muitas vezes incompleto. A maioria das mulheres com SPW sofre de amenorreia.

É frequente as crianças com SPW apresentarem uma deficiência concomitante da hormona do crescimento (DHC) (40 a 100%, dependendo do teste de provação utilizado).

Na Europa, existem dois medicamentos recombinantes da HC aprovados para o tratamento de crianças com SPW.

Os dados do estudo que foram submetidos com o pedido da Novo Nordisk para fundamentar a indicação proposta não foram considerados nem suficientes (estudo sem ocultação, não controlado e retrospectivo) nem de boa qualidade (amplo intervalo de doses utilizadas e medições incompletas da altura) pelos Estados-Membros discordantes. Além do mais, foi considerado inadequado o facto de o titular da AIM se referir a dados de um outro medicamento da HC para reivindicar a mesma indicação dado que Norditropin não tinha sido autorizado como um medicamento biológico similar.

Para demonstrar a eficácia e segurança na indicação solicitada, o dossier do pedido baseou-se no estudo GHLiquid-1961. Este foi um estudo retrospectivo, observacional, sem ocultação, multicêntrico e multinacional, realizado em crianças com SPW tratadas com Norditropin, no âmbito de uma utilização não conforme a indicação, para a estatura baixa.

O estudo teve por objetivo principal estudar as alterações a nível da classificação de desvio-padrão da altura (HSDS - *height standard deviation score*) em resposta a 1 ano de tratamento com Norditropin em crianças com SPW (referenciadas perante uma população SPW). Os objetivos secundários foram avaliar na mesma população a alteração ocorrida a nível da HSDS desde o início do tratamento até à última observação durante o tratamento com Norditropin (referenciada perante uma população SPW), a alteração da composição corporal (massa corporal magra e massa gorda), velocidade da altura (VA) e alteração da VA. A segurança foi avaliada por acontecimentos adversos, HbA1c, IGF-I, hematologia, TSH, T3 e T4 totais e T3 e T4 livres.

## **Eficácia**

No estudo GHLiquid-1961, foram incluídas quarenta e uma (41) crianças na Europa com SPW geneticamente documentada (19 raparigas e 22 rapazes). As crianças nunca tinham recebido

qualquer terapêutica com a HC até à primeira dose de Norditropin. Não existia qualquer restrição quanto ao grau de estatura baixa e as crianças tinham de ser pré-púberes no início do tratamento. A média de idades no momento da inclusão foi de 3,8 anos (mínimo de 0,4 anos; máximo de 12,2 anos). Todas as crianças eram caucasianas.

Neste estudo, a dose de Norditropin administrada foi deixada ao critério do médico e ajustada em conformidade durante o período de tratamento (a dose média foi de 0,03 mg/kg/dia).

Quando padronizada perante a população SPW, obteve-se um aumento médio estimado da HSDS de 0,9 após 1 ano de tratamento com Norditropin nas crianças baixas com SPW. O aumento estimado da HSDS foi de 1,3 até à última observação (cerca de 6 anos). A HSDS sofreu uma melhoria desde uma média de nível basal de -0,3 até 1,1 na última observação.

Quando padronizada perante a população normal, obteve-se um aumento médio estimado da HSDS de 0,7 após 1 ano de tratamento com Norditropin nas crianças baixas com SPW. O aumento estimado da HSDS foi de 1,1 até à última observação. A HSDS sofreu uma melhoria desde uma média de nível basal de -1,8 até -1,2 após 1 ano e até -0,7 na última observação (cerca de 6 anos).

O número de crianças com uma HSDS superior a -2 foi de 19 (46%) crianças no nível basal, 27 (66%) crianças após 1 ano de tratamento e 35 (85%) crianças na última observação. Assim, 35 das 41 (85%) crianças com SPW apresentaram uma altura dentro do intervalo de referência para as crianças normais após o tratamento com Norditropin. A HSDS média para este subgrupo foi de -0,6 no Ano 1 e de -0,4 na última observação.

A composição corporal melhorou, com um aumento médio estimado da massa corporal de 9,9% e uma redução correspondente da massa gorda de 9,9% após 1 ano de tratamento com Norditropin. A massa corporal magra aumentou 9,1% desde o nível basal até à última observação.

A percentagem real de massa corporal magra foi de 61,8% no nível basal, 71,9% no Ano 1 e 72,9% na última observação. A percentagem real de massa gorda foi de 38,2% no nível basal, 28,1% no Ano 1 e 27,1% na última observação.

Considerando os dados supramencionados, o CHMP concluiu que o estudo fornecido GHLiquid-1961 que está na base do pedido de extensão da indicação para Norditropin em crianças com SPW foi um estudo não-controlado, sem ocultação e retrospectivo, que não esteve em conformidade com as normas metodológicas em termos de evidência fundamental.

Além da deficiência geral supramencionada, alguns outros aspectos do estudo GHLiquid-1961 geraram preocupações junto do CHMP, nomeadamente a validade e a qualidade dos resultados do estudo, e são resumidos de seguida.

No dossier do pedido de alteração, a dose recomendada de Novo Nordisk para o tratamento da estatura baixa e composição corporal alterada em crianças com SPW variou entre 0,025 e 0,035 mg/kg/dia. Contudo, considerando os pedidos de alguns Estados-Membros Envolvidos (EME) durante a consulta do CMDh, o titular da AIM concordou que a recomendação da dose para a SPW poderia ser de 0,035 mg/kg/dia, a mesma que se aplica aos dois outros medicamentos da HC aprovados na mesma indicação.

O CHMP concluiu que a justificação para a dose proposta (ou seja, 0,035 mg/kg/dia) ainda não é clara. A dose recomendada não é igual à estudada no GHLiquid-1961, que foi deixada ao critério do médico e que correspondeu, em média, a 0,03 mg/kg/dia. Além disso, aceitar a mesma dose recomendada para outros medicamentos da HC não foi considerado adequado na medida em que Norditropin não apresentou uma eficácia comparável e esses dois medicamentos possuem diferentes recomendações de dose para outras indicações como, por exemplo, síndrome de Turner e doença renal crónica.

Um outro ponto de preocupação foi o facto de, com base no texto dos critérios de inclusão, ser duvidoso se todos os doentes tinham sido incluídos no estudo a partir dos respetivos centros. Os critérios de inclusão foram crianças pré-púberes com SPW geneticamente diagnosticada, tratadas com Norditropin durante pelo menos 1 ano no centro. Foi inclusivamente possível incluir crianças que só tinham recebido uma dose de Norditropin. O titular da AIM não forneceu informações adicionais acerca das outras crianças com SPW nas quais não foi obtido consentimento esclarecido. O CHMP concluiu que, considerando a conceção retrospectiva do estudo, não era possível excluir um enviesamento na seleção.

A qualidade dos dados foi também considerada questionável dada a falta de informações básicas, como a altura no nível basal, em 10% dos doentes. A altura no nível basal só esteve disponível para 37 doentes. A classificação do desvio-padrão (SDS) do IGF-1 só esteve disponível para 287 doentes. Considerando que os dados sobre as medições da altura pré-ensaio estavam incompletos, os dados relativos à alteração da velocidade da altura não foram considerados válidos.

Além disso, não só a melhoria do crescimento mas também a melhoria da composição corporal faz parte da indicação de Norditropin na SPW. Deste modo, a composição corporal teria sido um critério de avaliação (*endpoint*) fundamental. Contudo, a prática de recolha de dados relativos à composição corporal diferiu entre os três centros. Um centro não recolheu dados relativos à composição corporal e, nos dois outros centros, só estavam disponíveis em 11 crianças. Os dados de 11 das 41 crianças foram demasiado escassos para se chegar a alguma conclusão quanto a este critério de avaliação.

A velocidade da altura teria constituído também um critério de avaliação valioso. Contudo, não existem dados disponíveis. Não foram fornecidos dados sobre a altura final dos adultos.

Globalmente, os dados retrospectivos recolhidos foram insuficientes e de má qualidade.

### **Segurança**

Foi notificado um total de 128 acontecimentos adversos em 31 (75,6%) crianças com SPW durante a exposição a Norditropin (exposição média de 4,1 anos, intervalo de 0,3 a 9,5 anos). A maioria dos acontecimentos teve uma gravidade ligeira/moderada. Os acontecimentos adversos mais frequentes incluíram infecções das vias respiratórias, que são habituais nas crianças pequenas (14,6% de crianças), e escoliose, que é habitual na SPW (19,5% das crianças). Trinta e três (33,26%) acontecimentos adversos em 17 (41,5%) crianças foram avaliados como estando provavelmente/possivelmente relacionados com o tratamento com Norditropin. Os acontecimentos adversos provavelmente/possivelmente relacionados mais frequentes foram a escoliose (em 8 crianças, 19,5%) e a apneia do sono (em 3 crianças, 7,3%). Não foram notificadas mortes.

É bem conhecido o perfil de segurança dos medicamentos contendo somatropina. A ocorrência de apneia do sono e morte súbita foi notificada na prática clínica após o início da terapêutica em doentes com síndrome de Prader-Willi com um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, antecedentes de obstrução das vias respiratórias superiores ou apneia do sono, ou infecção respiratória não-identificada.

Não emergiu qualquer preocupação de segurança nova dos dados retrospectivos submetidos.

### **Risco-benefício**

Relativamente à eficácia, com base nos dados disponíveis, o CHMP concluiu que a demonstração da eficácia para Norditropin na SPW se baseia em dados limitados e pouco fiáveis, de aparente má qualidade. Só foram incluídas 33 crianças na análise da eficácia primária e não é possível excluir o enviesamento na seleção devido à conceção do estudo. Adicionalmente, a qualidade dos dados é questionável considerando a falta de medições da altura no nível basal em 10% dos doentes. Desconhece-se a eficácia de Norditropin em critérios secundários de avaliação cruciais, como composição corporal e velocidade da altura. Não existem disponíveis dados relativos às alturas finais na idade adulta. Além disso, foi utilizado um amplo intervalo de doses no estudo retrospectivo (dose média de 0,03 mg/kg/dia – até 0,06 mg/kg/dia). O CHMP concluiu que a justificação para a dose proposta (ou seja, 0,035 mg/kg/dia) não é clara.

Relativamente à segurança, não emergiu qualquer preocupação de segurança nova dos dados retrospectivos submetidos.

Concluindo, os dados fornecidos pelo titular da AIM, sobretudo para suportar a eficácia, são insuficientes para sustentarem a extensão da indicação na SPW.

Além disso, segundo a base legal da Autorização de Introdução no Mercado de Norditropin, ou seja, o n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE, não é considerada aceitável a referência aos dados prospectivos obtidos com um outro medicamento da HC para reivindicar a mesma indicação com o mesmo regime posológico.

## **Fundamentos para a recusa**

Considerando que

- O Comité considerou a notificação da consulta desencadeada pela Dinamarca nos termos do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão.
- O Comité reviu todos os dados disponíveis submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para suportar a segurança e eficácia de Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e nomes associados na indicação solicitada: “Melhoria do crescimento e composição corporal em crianças com síndrome de Prader-Willi (SPW) confirmada por testes genéticos apropriados”.
- O Comité é da opinião que os dados submetidos pelo titular da AIM, mais especificamente para suportar a eficácia, são considerados limitados na medida em que derivaram de um estudo retrospectivo, observacional e não-comparativo. Considera-se também que os dados não são fiáveis e, por conseguinte, a relação risco-benefício de Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e nomes associados na indicação objeto do pedido é desfavorável.
- O Comité considera ainda que as informações submetidas para fundamentar o pedido de extensão das indicações de Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e nomes associados não estão em conformidade com os requisitos de um medicamento autorizado com base no n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE.

o CHMP recomendou a recusa da alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro e nomes associados (ver Anexo I).