

Anexa II

Concluzii științifice și motive de respingere prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice a Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro și a denumirilor asociate (vezi Anexa I)

Norditropin conține somatotropină, care este un hormon de creștere uman produs prin tehnologia ADN-ului recombinant, obținând autorizația de introducere pe piață în Uniunea Europeană prin intermediul procedurii de recunoaștere reciprocă (MRP). Norditropin a fost aprobat în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.

La data de 14 mai 2010, titularul autorizației de introducere pe piață a înaintat o modificare de tip II prin intermediul MRP pentru Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro și denumirile asociate (DK/H/0001/005-007 și 011-016/II/078), în vederea solicitării unei extinderi a indicațiilor.

Întrucât statul care a efectuat sesizarea și statele membre în cauză nu au putut ajunge la un acord cu privire la modificare, pe data de 20 aprilie 2011, Danemarca a inițiat o sesizare în baza articolului 13 din Regulamentul Comisiei (CE) nr. 1234/2008. A fost solicitat avizul CHMP cu privire la caracterul oportun al modificării autorizației de introducere pe piață, astfel încât aceasta să includă indicația:

"Ameliorarea creșterii și a compoziției corporale la copiii cu sindromul Prader-Willi (SPW) confirmată prin intermediul testărilor genetice adecvate".

Procedura de sesizare a fost inițiată pe data de 19 mai 2011.

SPW este o tulburare genetică. Incidența SPW este de 1 la aproximativ 10.000 până la 29.000 de nașteri vii. Diagnosticul se bazează pe un test genetic și pe concluziile clinice.

Statura mică, retardul mental, problemele comportamentale, disfuncțiile hormonale, tonusul muscular scăzut și hiperfagia, precum și hipoactivitatea, sunt unele dintre caracteristicile sale. Ultimele două pot conduce la obezitate în rândul copiilor. Dezvoltarea puberală este, de asemenea, întârziată și adeseori incompletă. Majoritatea femeilor cu SPW suferă de amenoree.

De multe ori, copiii cu SPW prezintă concomitent deficiența hormonului de creștere (DHC) (40 până la 100%, în funcție de testul de stimulare utilizat).

În Europa, sunt aprobate două medicamente care conțin HC recombinant pentru tratamentul copiilor cu SPW.

Datele din cadrul studiului, care au fost transmise odată cu cererea Novo Nordisk de a sprijini indicația propusă nu au fost considerate ca suficiente (studiu deschis, necontrolat și retrospectiv) și de bună calitate (interval mare de dozaj, măsurători incomplete ale înălțimii) de către Statele Membre care au obiectat. Mai mult decât atât, s-a considerat că este inadecvat ca titularul autorizației de introducere pe piață să facă referire la date aferente unui alt medicament care conține HC pentru a revendica aceeași indicație, întrucât Norditropin nu a fost autorizat ca un medicament biologic similar.

Pentru a demonstra eficacitatea și siguranța în cadrul indicației conținute în cerere, dosarul de cerere s-a bazat pe studiul GHLiquid-1961. Acesta a fost un studiu retrospectiv, observațional, deschis, multicentric, internațional, desfășurat în cazul copiilor cu SPW tratați pentru statură mică cu Norditropin în afara indicațiilor terapeutice înregistrate oficial.

Obiectivul principal al studiului a fost să investigheze modificările scorului deviației standard a înălțimii (height standard deviation score - HSDS) ca răspuns la 1 an de tratament cu Norditropin la copiii cu SPW (denumită drept populație SPW). Obiectivele secundare au fost ca în cadrul aceleiași populații să evalueze modificarea HSDS de la inițierea tratamentului până la ultima observare din timpul tratamentului cu Norditropin (denumită drept populație SPW), modificarea compoziției corporale (masă totală de țesut slab și masă de țesut adipos), viteza de creștere în înălțime (height velocity - HV) și modificarea la nivelul HV. Siguranța a fost evaluată pe baza evenimentelor adverse, HbA1c, IGF-I, hematologie, TSH, T3 și T4 total, T3 și T4 liber.

Eficacitate

În studiul GHLiquid-1961 au fost înrolați patruzeci și unu (41) de copii din Europa cu SPW dovedit din punct de vedere genetic (19 fete și 22 de băieți). Copiii nu mai primiseră tratament anterior cu HC la momentul administrării primei doze de Norditropin. Nu au existat restricții cu privire la gradul nanismului, iar copiii trebuiau să aibă o vârstă prepuberală în momentul inițierii tratamentului. Media de vârstă la includere a fost de 3,8 ani (minim 0,4 ani; maxim 12,2 ani). Toți copiii au fost de origine caucaziană.

În cadrul acestui studiu, alegerea dozei de Norditropin administrată a fost lăsată la latitudinea medicului și a fost ajustată ca atare pe durata perioadei de tratament (doza medie a fost de 0,03 mg/kg/zi).

Prin standardizarea la nivelul populației SPW, s-a obținut o creștere medie estimată a HSDS de 0,9 după 1 an de tratament cu Norditropin la copiii de statură mică cu SPW. Creșterea estimată a HSDS a fost de 1,3 până la ultima observație (aproximativ 6 ani). HSDS s-a îmbunătățit de la o medie inițială de -0,3 la 1,1 la ultima observație.

Prin standardizarea la nivelul populației normale, s-a obținut o creștere medie estimată a HSDS de 0,7 după 1 an de tratament cu Norditropin la copiii de statură mică cu SPW. Creșterea estimată a HSDS a fost de 1,1 până la ultima observație. HSDS s-a îmbunătățit de la o medie inițială de -1,8 la -1,2 după 1 an și la -0,7 la ultima observație (aproximativ 6 ani).

Numărul copiilor cu HSDS peste -2 a fost de 19 (46%) copii la vizita inițială, 27 (66%) de copii după 1 an de tratament și 35 (85%) de copii la ultima observație. Astfel, 35 din 41 (85%) de copii cu SPW au avut o înălțime în intervalul de referință pentru copiii normali după tratamentul cu Norditropin. Media HSDS pentru acest subgrup a fost de -0,6 în anul 1 și -0,4 la ultima observație.

Compoziția corporală s-a îmbunătățit, cu o creștere medie estimată a masei corporale de 9,9% și o scădere corespunzătoare a masei adipoase de 9,9% după 1 an de tratament cu Norditropin. Masa totală de țesut slab a crescut cu 9,1% de la vizita inițială până la ultima observație.

Procentul efectiv al masei totale de țesut slab a fost de 61,8% la vizita inițială, 71,9% în anul 1 și 72,9% la ultima observație. Procentul efectiv al masei adipoase a fost de 38,2% la vizita inițială, 28,1% în anul 1 și 27,1% la ultima observație.

Luând în considerare datele menționate mai sus, CHMP a concluzionat că studiul furnizat GHLiquid-1961, care s-a constituit drept baza cererii de extindere a indicației Norditropin la copiii cu SPW, a fost unul necontrolat, deschis și retrospectiv, neconform cu standardele metodologice pentru dovezi esențiale.

În afara deficiențelor generale menționate mai sus, au existat și alte aspecte ale studiului GHLiquid-1961, care au ridicat semne de întrebare pentru CHMP, și anume validitatea și calitatea rezultatelor studiului, acestea fiind rezumate mai jos.

În dosarul de cerere de modificare, doza recomandată de Novo Nordisk pentru tratamentul nanismului și a compoziției corporale modificate la copiii cu SPW a fost de la 0,025 până la 0,035 mg/kg/zi. Totuși, luând în considerare solicitările din partea unor state membre în cauză (Concerned Member States - CMS) de pe parcursul sesizării CMDh, titularul autorizației de introducere pe piață a fost de acord ca doza recomandată pentru SPW să poată fi de 0,035 mg/kg/zi, la fel ca în cazul celorlalte două medicamente ce conțin HC, aprobate pentru aceeași indicație.

CHMP a concluzionat că motivul dozei propuse (adică, 0,035 mg/kg/zi) este încă neclar. Doza recomandată nu este aceeași ca cea studiată în GHLiquid-1961, a cărei alegere a fost lăsată la latitudinea medicului și care a fost în medie egală cu 0,03 mg/kg/zi. În plus, acceptarea aceleiași doze recomandate precum în cazul altor medicamente care conțin HC nu a fost considerată ca fiind adecvată, întrucât Norditropin nu a demonstrat că are o eficacitate comparabilă, iar cele două medicamente au recomandări diferite privind dozele pentru alte indicații, precum sindromul Turner și boala renală cronică.

Un alt aspect important a fost faptul că, pe baza formulării criteriilor de includere, existau îndoieli dacă toți pacienții din respectivele centre au fost incluși în studiu. Criteriile de includere au prevăzut înrolarea copiilor cu o vârstă prepuberală, cu SPW diagnosticat din punct de vedere genetic, tratați cu Norditropin timp de cel puțin 1 an în cadrul centrului. Chiar și copiii care au primit doar o doză de Norditropin puteau fi incluși. Titularul autorizației de introducere pe piață nu oferea informații suplimentare cu privire la ceilalți copii cu SPW în cazul cărora nu s-a obținut un

consimțământ în cunoștință de cauză. CHMP a concluzionat că, dat fiind design-ul retrospectiv al studiului, nu se poate exclude o distorsionare a selecției.

Calitatea datelor a fost considerată, de asemenea, îndoielnică datorită faptului că informațiile de bază, precum înălțimea la vizita inițială lipsea la 10% din pacienți. Înălțimea la vizita inițială a fost disponibilă doar pentru 37 de pacienți. Scorul abaterii standard al IGF-1 la vizita inițială a fost disponibil doar pentru 28 de pacienți. Datele cu privire la modificarea vitezei de creștere în înălțime nu au fost considerate valide, întrucât datele cu privire la măsurătorile înălțimii anterioare studiului clinic au fost incomplete.

În plus, nu doar îmbunătățirea creșterii, ci și îmbunătățirea compoziției corporale fac parte din indicația Norditropin în cazul SPW. Astfel, compoziția corporală ar fi fost un punct final cheie. Totuși, modul de colectare a datelor cu privire la compoziția corporală a fost diferit în cazul celor trei centre. Un centru nu a colectat deloc date cu privire la compoziția corporală, iar în cazul celorlalte două centre datele au fost disponibile doar pentru 11 copii. Datele referitoare la 11 din cei 41 de copii au fost prea puține pentru a trage vreo concluzie cu privire la acest punct final. Viteza de creștere în înălțime ar fi fost, de asemenea, un punct final valoros, totuși nu există date disponibile cu privire la aceasta. Nu s-au furnizat date referitoare la înălțimea finală a adultului.

În general, datele retrospective colectate au fost insuficiente și de proastă calitate.

Siguranța

Un total de 128 de evenimente adverse au fost raportate în cazul a 31 (75,6%) de copii cu SPW în timpul expunerii la Norditropin (expunere medie de 4,1 ani, interval între 0,3 și 9,5 ani). Majoritatea evenimentelor au fost de o severitate ușoară/moderată. Cele mai frecvente evenimente adverse au fost infecții ale tractului respirator, care sunt frecvente în rândul copiilor mici (14,6% din copii) și scolioză, care este frecventă în cazul SPW (19,5% din copii). Treizeci și trei (33,26%) de evenimente adverse în cazul a 17 (41,5%) copii au fost evaluate ca fiind în mod probabil/posibil legate de tratamentul cu Norditropin. Cele mai frecvente evenimente adverse, legate în mod probabil/posibil de tratament, au fost scolioza (la 8 copii, 19,5%) și apneea din timpul somnului (la 3 copii, 7,3%). Nu s-au raportat decese.

Profilul de siguranță al medicamentelor care conțin somatropină este bine cunoscut. Apneea din timpul somnului și decesul brusc au fost raportate în practica clinică după inițierea tratamentului la pacienții cu sindromul Prader-Willi, care prezentau unul sau mai mulți din următorii factori de risc: obezitate severă, antecedente de obstrucție a căilor respiratorii superioare sau apnee în timpul somnului, ori infecție respiratorie neidentificată.

Din datele retrospective înaintate nu au apărut noi preocupări cu privire la siguranță.

Beneficiu-risc

Referitor la eficacitate, pe baza datelor disponibile, CHMP a concluzionat că demonstrarea eficacității Norditropin în SPW se bazează pe date limitate și nesigure, de o calitate evident proastă. Doar 33 de copii au fost incluși în analiza eficacității primare și nu se poate exclude distorsionarea selecției datorită modului cum a fost conceput studiul. Mai mult decât atât, calitatea datelor este îndoielnică, întrucât măsurătorile înălțimii la vizita de selecție au lipsit la 10% din subiecți. Eficacitatea Norditropin aferentă obiectivelor secundare cheie, precum compoziția corporală și viteza de creștere în înălțime, este necunoscută. Nu s-au furnizat date referitoare la înălțimea finală a adultului. Mai mult decât atât, în cadrul studiului retrospectiv s-a utilizat un interval mare de dozaj (media de dozaj 0,03 mg/kg/zi – până la 0,06 mg/kg/zi). CHMP a concluzionat că motivul utilizării dozei propuse (adică, 0,035 mg/kg/zi) este neclar.

În privința siguranței, nu au apărut noi preocupări cu privire la siguranță din datele retrospective înaintate.

În concluzie, datele furnizate de către titularul autorizației de introducere pe piață, în special pentru a sprijini eficacitatea, sunt insuficiente pentru a susține extinderea indicației pentru SPW.

În plus, din perspectiva bazei legale a autorizației de introducere pe piață a Norditropin, adică articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, se consideră că nu este acceptabil să se facă referire la datele prospective obținute cu un alt medicament ce conține HC în vederea revendicării aceleiași indicații cu aceeași schemă de dozaj.

Motive de respingere

Întrucât

- Comitetul a luat în considerare notificarea privind sesizarea inițiată de Danemarca, în baza Articolului 13 din Regulamentul Comisiei (CE) nr. 1234/2008.
- Comitetul a revizuit toate datele disponibile înaintate de către titularul autorizației de introducere pe piață pentru a sprijini siguranța și eficacitatea Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro și a denumirilor asociate în indicația cerută „Ameliorarea creșterii și a compoziției corporale la copiii cu sindromul Prader-Willi (SPW) confirmată prin intermediul testărilor genetice adecvate”.
- Comitetul consideră că datele înaintate de către titularul autorizației de introducere pe piață, în special pentru a sprijini eficacitatea, sunt considerate ca fiind limitate deoarece derivă dintr-un studiu retrospectiv, observațional, non-comparativ. Se consideră, de asemenea, că datele sunt nesigure și din acest motiv raportul beneficiu-risc al Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro și al denumirilor asociate în indicația cerută este nefavorabil.
- De asemenea, Comitetul consideră că datele înaintate pentru sprijinirea cererii de extindere a indicațiilor Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro și ale denumirilor asociate nu se conformează cerințelor unui medicament autorizat în baza articolului 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.

CHMP a recomandat refuzul modificării autorizațiilor de introducere pe piață pentru Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro și denumirile asociate (vezi Anexa I).