

## **Bilaga II**

### **EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro och associerade namn (se bilaga I)

Norditropin innehåller somatropin, som är ett mänskligt tillväxthormon som har framställts med hjälp av rekombinant DNA-teknik och har godkänts för försäljning inom EU genom förfarandet för ömsesidigt erkännande. Norditropin godkändes i enlighet med artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG.

Den 14 maj 2010 överlämnade innehavaren av godkännandet för försäljning en typ II-ändring via förfarandet för ömsesidigt erkännande för Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro och associerade namn (DK/H/0001/005-007 och 011-016/II/078), i avsikt att ansöka om en utvidgning av indikationerna.

Då referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna inte lyckades nå en överenskommelse angående ändringen, inledde Danmark den 20 april 2011 ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 13 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008. CHMP ombads avge sitt yttrande om huruvida godkännandena för försäljning skulle ändras så att följande indikation ingår:

*"Förbättrad tillväxt och kroppssammansättning hos barn med Prader-Willis syndrom bekräftat med lämplig genetisk analys".*

Hänskjutningsförfarandet inleddes den 19 maj 2011.

Prader-Willis syndrom är en genetisk sjukdom. Incidensen av Prader-Willis syndrom är 1 per cirka 10 000 till 29 000 levande födda. Diagnosen bygger på en genetisk analys och på kliniska fynd.

Kortväxthet, psykisk utvecklingsstörning, beteendestörningar, hormonell dysfunktion, låg muskeltonus och hyperfagi samt hypoaktivitet är några kännetecken. De två sista kan leda till övervikt hos barn. Pubertetsutvecklingen är också försenad och ofta ofullständig. De flesta kvinnor med Prader-Willis syndrom lider av amenorré.

Barn med Prader-Willis syndrom har ofta samtidig tillväxthormonbrist (GH-brist) (mellan 40 och 100 procent, beroende på det provokationstest som använts).

I EU har två rekombinanta GH-produkter godkänts för behandling av barn med Prader-Willis syndrom.

De medlemsstater som framställt invändningar fann att de studiedata som lämnades in med Novo Nordisks ansökan till stöd för den föreslagna indikationen inte var tillräckliga (öppen, okontrollerad och retrospektiv studie) och av hög kvalitet (stor variation av använda doser, ofullständiga längdmätningar). Dessutom ansågs det olämpligt att innehavaren av godkännandet för försäljning hänvisade till data från en annan GH-produkt för att begära samma indikation eftersom Norditropin inte var godkänt som ett liknande biologiskt läkemedel.

För att påvisa effekt och säkerhet vid den ansökta indikationen baserades ansökningshandlingen på studien GHLiquid-1961. Detta var en retrospektiv, observationell, öppen, multinationell, multicenterstudie av barn med Prader-Willis syndrom som behandlades för kortväxthet med Norditropin utan att den godkända indikationen följdes (off-label).

Studiens huvudmål var att undersöka förändringar av längdens standardavvikelsepoäng (height standard deviation score - HSDS) som svar på 1 års Norditropin-behandling av barn med Prader-Willis syndrom (i en Prader-Willis syndrom-population). De sekundära målen var att i samma population utvärdera förändringen av HSDS från behandlingens början till sista observationen under Norditropin-behandling (i en Prader-Willis syndrom-population), kroppssammansättningens förändring (mager kroppsvävnad och fettvävnad), längdhastigheten (height velocity - HV) och förändringen av HV. Säkerheten bedömdes utifrån oönskade händelser, HbA1c, IGF-I, hematologi, TSH, totalt T3 och T4, fritt T3 och T4.

## Effekt

I studien GHLiquid-1961 ingick fyrtioen (41) barn i Europa med genetiskt dokumenterad Prader-Willis syndrom (19 flickor och 22 pojkar). Barnen var behandlingsnaiva vad gäller tillväxthormon vid tiden för den första dosen av Norditropin. Det förekom ingen begränsning av graden av kortväxthet och barnen måste vara prepubertala vid behandlingens början. Medelåldern vid inklusion var 3,8 år (minimum 0,4 år; maximum 12,2 år). Alla barn var kaukasiska.

I denna studie valde läkaren själv vilken dos av Norditropin som skulle tillföras och justerade även denna under behandlingsperioden (den genomsnittliga dosen var 0,03 mg/kg/dag).

Vid standardisering till Prader-Willis syndrom-populationen, erhölls en beräknad genomsnittlig vinst i HSDS på 0,9 efter 1 års Norditropin-behandling av korta barn med Prader-Willis syndrom. Den beräknade vinsten i HSDS var 1,3 till sista observationen (cirka 6 år). HSDS förbättrades från ett genomsnitt vid baseline på -0,3 till 1,1 vid sista observationen.

Vid standardisering till den normala populationen, erhölls en beräknad genomsnittlig vinst i HSDS på 0,7 efter 1 års Norditropin-behandling av korta barn med Prader-Willis syndrom. Den beräknade vinsten i HSDS var 1,1 till sista observationen. HSDS förbättrades från ett genomsnitt vid baseline på -1,8 till -1,2 efter 1 år och till -0,7 vid sista observationen (cirka 6 år).

Antalet barn med ett HSDS över -2 var 19 (46 procent) barn vid baseline, 27 (66 procent) barn efter 1 års behandling och 35 (85 procent) barn vid sista observationen. 35 av 41 (85 procent) barn med Prader-Willis syndrom hade därför en längd som låg inom referensintervallet för normala barn efter Norditropin-behandling. Genomsnittligt HSDS för denna undergrupp var -0,6 vid år 1 och -0,4 vid sista observationen.

Kroppssammansättningen förbättrades, med en uppskattad genomsnittlig ökning av kroppsmassan på 9,9 procent och en motsvarande minskning av fettvävnaden på 9,9 procent efter 1 års Norditropin-behandling. Mager kroppsvävnad ökade med 9,1 procent från baseline till sista observationen.

Det faktiska procenttalet för mager kroppsvävnad var 61,8 procent vid baseline, 71,9 procent vid år 1 och 72,9 procent vid sista observationen. Det faktiska procenttalet för fettvävnad var 38,2 procent vid baseline, 28,1 procent vid år 1 och 27,1 procent vid sista observationen.

CHMP tog hänsyn till ovanstående data och fann att den tillhandhållna studien GHLiquid-1961, som låg till grund för ansökan om att utöka indikationen för Norditropin hos barn med Prader-Willis syndrom, var okontrollerad, öppen och retrospektiv och inte överensstämde med de metodologiska standarderna för centrala fynd.

Utöver den tidigare nämnda allmänna bristen ansåg CHMP att vissa aspekter av studien GHLiquid-1961 var oroväckande, dvs. studieresultatens validitet och kvalitet, vilka sammanfattas nedan.

Den dos som Novo Nordisk rekommenderade i ändringsansökan för behandling av kortväxthet och ändrad kroppssammansättning hos barn med Prader-Willis syndrom var 0,025 till 0,035 mg/kg/dag. Vid sin bedömning av önskemål från vissa berörda medlemsstater under hänskjutningsförfarandet i samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)) godtog dock innehavaren av godkännandet för försäljning att dosrekommendationen för Prader-Willis syndrom kan vara 0,035 mg/kg/dag, vilket är samma som för de två andra GH-produkter som godkänts för samma indikation.

CHMP fann att motivet för den föreslagna dosen (dvs. 0,035 mg/kg/dag) fortfarande är oklart. Den rekommenderade dosen är inte samma som den som undersöktes i studien GHLiquid-1961, som valdes av läkaren själv och i genomsnitt var 0,03 mg/kg/dag. Dessutom ansågs det inte lämpligt att samma rekommenderade dos skulle accepteras som för andra GH-produkter, då Norditropin inte har visat jämförbar effekt och då dessa två produkter har andra dosrekommendationer för andra indikationer, dvs. Turners syndrom och kronisk njursjukdom.

En annan invändning gällde inklusionskriteriernas ordalydelse som gjorde det tveksamt om alla patienter hade tagits med i studien från de olika centrumen. Inklusionskriterierna var prepubertala barn med genetiskt diagnostiserat Prader-Willis syndrom, som behandlats med Norditropin i minst 1 år på centrumet. Också barn som bara hade fått en enda dos av Norditropin kunde ingå. Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll ingen ytterligare information om övriga barn med Prader-Willis syndrom för vilka informerat samtycke inte hade erhållits. CHMP fann att studiens retrospektiva utformning gjorde att snedvridning (bias) av urvalet inte kunde uteslutas.

Uppgifternas kvalitet ansågs också tveksam med tanke på att grundläggande information såsom längd vid baseline saknades hos 10 procent av patienterna. Längd vid baseline var bara tillgänglig för 37 patienter. IGF-1 SDS vid baseline var bara tillgänglig för 28 patienter. Data om förändring av längdhastigheten ansågs sakna betydelse, då uppgifterna om längdmätningar före provningen var ofullständiga.

Dessutom ingår inte bara förbättrad tillväxt utan också förbättrad kroppssammansättning i indikationen för Norditropin vid Prader-Willis syndrom. Kroppssammansättning skulle alltså ha varit

en central ändpunkt. Insamlingen av data om kroppssammansättningen skiljde sig likväl åt mellan de tre centrumen. Ett av centrumen samlade överhuvudtaget inte in data om kroppssammansättningen, och från de andra två centrumen fanns det bara data att tillgå om 11 barn. Data från 11 av 41 barn var alltför otillräckligt för att en slutsats skulle kunna dras om denna ändpunkt.

Längdhastigheten skulle ha varit en värdefull ändpunkt, men här saknas tillgängliga uppgifter. Inga uppgifter tillhandahölls om slutlig längd i vuxen ålder.

Totalt sett var de insamlade retrospektiva uppgifterna otillräckliga och av låg kvalitet.

### **Säkerhet**

Totalt 128 oönskade händelser rapporterades hos 31 (75,6 procent) barn med Prader-Willis syndrom under exponering för Norditropin (genomsnittlig exponering 4,1 år, intervallet 0,3 till 9,5 år). De flesta händelser var av lindrig/måttlig svårighetsgrad. De oftast förekommande oönskade händelserna var luftvägsinfektioner, som är vanliga hos små barn (14,6 procent av barnen) samt skolios, som är vanligt vid Prader-Willis syndrom (19,5 procent av barnen). Trettiofyra (33,26 procent) oönskade händelser hos 17 (41,5 procent) barn bedömdes vara sannolikt/möjligen relaterade till Norditropin-behandling. De oftast förekommande sannolikt/möjligen relaterade oönskade händelserna var skolios (hos 8 barn, 19,5 procent) och sömnapné (hos 3 barn, 7,3 procent). Inga dödsfall rapporterades.

Säkerhetsprofilen för somatotropin-innehållande produkter är välkänd. Sömnapné och plötsliga dödsfall har rapporterats vid klinisk tillämpning efter påbörjad behandling av patienter med Prader-Willis syndrom som hade en eller fler av följande riskfaktorer: kraftig övervikt, tidigare obstruktion i övre luftvägarna eller sömnapné, eller oidentifierad luftvägsinfektion.

Inga nya säkerhetsrisker påvisades i de inlämnade retrospektiva uppgifterna.

### **Nytta-risk**

Vad gäller effekten fann CHMP utifrån de tillgängliga uppgifterna att påvisandet av Norditropins effekt vid Prader-Willis syndrom baseras på begränsade och osäkra uppgifter av uppenbart låg kvalitet. Endast 33 barn ingick i analysen av primäreffekt, och snedvridning (bias) av urvalet kan inte uteslutas till följd av studiens utformning. Uppgifternas kvalitet är dessutom tveksam, då längdmätningar vid baseline saknades hos 10 procent av patienterna. Norditropins effekt på centrala sekundära effektmått såsom kroppssammansättning och längdhastighet är okänd. Data saknas om slutlig längd i vuxen ålder. Dessutom har en stor variation av doser använts i den retrospektiva studien (genomsnittlig dos 0,03 mg/kg/dag – upp till 0,06 mg/kg/dag). CHMP fann att motivet för den föreslagna dosen (dvs. 0,035 mg/kg/dag) är oklart.

Vad gäller säkerheten påvisades inga nya säkerhetsrisker i de inlämnade retrospektiva uppgifterna.

De uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning särskilt tillhandahöll till stöd för effekten är sammanfattningsvis otillräckliga för att motivera utvidgningen av indikationen vid Prader-Willis syndrom.

Dessutom anses det inte acceptabelt att hänvisa till prospektiva uppgifter som erhållits från en annan GH-produkt för att begära samma indikation med samma dosbehandling, med tanke på den rättsliga grunden för Norditropins godkännande för försäljning, dvs. artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG.

### **Skäl till avslag**

CHMP har rekommenderat att ändringen av godkännandena för försäljning avslås för Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro och associerade namn (se bilaga I) av följande skäl:

- Kommittén har beaktat den hänskjutningsanmälan som Danmark inlett i enlighet med artikel 13 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning har lämnat in till stöd för säkerheten och effekten av Norditropin SimpleXx,

Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro och associerade namn vid den ansökta indikationen "Förbättrad tillväxt och kroppssammansättning hos barn med Prader-Willis syndrom bekräftat med genetisk analys".

- Kommittén anser att de uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning särskilt har lämnat in till stöd för effekten är av begränsat värde eftersom de kommer från en retrospektiv, observationell, icke-jämförande studie. Dessutom anser kommittén att uppgifterna är osäkra och att nytta-riskförhållandet för Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro och associerade namn därför är ogynnsamt.
- Kommittén anser dessutom att de uppgifter som lämnats in till stöd för ansökan om att utvidga indikationerna för Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro och associerade namn inte överensstämmer med kraven för en produkt som har godkänts på grundval av artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG.