

Приложение II

**Научни заключения и основания за изменение на кратките
характеристики на продукта и означенията върху листовката,
представени от ЕМА**

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за лекарствени продукти, съдържащи соматропин (вж. Приложение I)

Соматропин е рекомбинантен човешки растежен хормон (rhGH), който въздейства върху метаболизма на липидите, въглехидратите и протеините. При деца с неадекватно ендогенно производство на растежен хормон, соматропин стимулира растежа на височина и повишава скоростта на растеж. При възрастни соматропин поддържа нормалното устройство на тялото, като повишава азотната задръжка и стимулира растежа на скелетните мускули, както и разграждането на телесните мазнини.

В момента в Съюза има девет одобрени соматропинови лекарствени продукта: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, одобрени чрез процедура по взаимно признаване (MRP) или на ниво национални органи (NAP), и Omnitrope, NutropinAq и Valtropin, които са одобрени централно (CAP).

Соматропиновите (rhGH) продукти са налични в Европа от края на 1980-те години за лечението на няколко състояния, свързани с дефицит на растежния хормон и/или нисък ръст.

В Съюза соматропин е одобрен за използване при деца за дефицит на растежния хормон (включително идиопатичен дефицит на растежния хормон), неправилен растеж при пациенти със синдрома на Turner, хронична бъбречна недостатъчност или дефицит на хомеобокс съдържащия ген за нисък ръст (SHOX), синдрома на Prader-Willi и при пациенти, родени на ранна гестационна възраст (SGA). Някои показания не са одобрени за всички лекарства, съдържащи соматропин.

Безопасността на терапията с растежен хормон е основана главно на големи пробни групи от пациенти, проследени в следпродажбени бази данни по време на или не за дълго след лечението. Затова в момента информацията относно дългосрочната безопасност на соматропин е ограничена.

Лечението със соматропин е свързано с потенциал за образуване на тумори и в момента това се отбелязва в информацията за продукта на всички лекарствени продукти, съдържащи соматропин. На първо място това се дължи на правдоподобната биологична теория, основана на установения туморогенен потенциал на инсулино-подобния фактор на растежа 1 (IGF-1), който е ключовия медиатор в действието на растежния хормон и който се секретира в отговор на активацията на рецепторите за растежен хормон. На второ място поради няколко публикувани проучвания, които отчитат повишен риск от смъртност от тумори и/или свързана с тумори за пациенти, лекувани с растежен хормон (Swerdlow и др. 2002¹, Sklar и др. 2002² и от Ergun-Longmire и др. 2006³).

Широко епидемиологично изследване, основано на данни от регистъра на асоциацията France-Hypophyse, се провежда от 2007 г. – изследването French Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). Това

¹Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P и др. Risk of cancer in patients treated with pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. (Риск от рак при пациенти, лекувани с растежен хормон на хипофизата в Обединеното Кралство, 1959-85: групово изследване.) Lancet 2002; 360:273-277.

²Sklar CA, Mertens AC, Mitby P и др. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. (Риск от повторно заболяване и втори неоплазми при оцелели от рак в детството, лекувани с растежен хормон: отчет от изследването за оцелелите от рак в детството.) J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002;87:3136-3141

³Ergun Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W и др. Growth hormone treated and risk of second malignant neoplasms in the childhood cancer survivor. (Лекувани с растежен хормон и риск от втори злокачествени неоплазми при оцелелите от рак в детството.) J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3494-3498

дългосрочно наблюдаващо изследване е събрало данни от всички пациенти, лекувани с rhGH в периода от 1985 до 1996 и които са били по-възрастни от 18 години в момента на събиране на данните през 2007 г. Главната цел на изследването е била да оцени общата и свързаната с рак смъртност и рисковете за смъртност в сравнение с рисковете в общата популация.

Всички 10330 пациенти са били определени към три категории на риска за дългосрочната смъртност въз основа на клиничното състояние. Популацията с малък риск, определена като лечение за идиопатичен дефицит на растежния хормон, идиопатичен нисък ръст, нисък ръст при деца, родени на ранна гестационна възраст, или изолиран дефицит на растежния хормон, е била включена в анализа за смъртността (n=6892 пациента, отговарящо на 116403 човекогодишни наблюдение).

На 9 декември 2010 г. френският компетентен национален орган (AFSSAPS) информира Европейската комисия, Европейската агенция по лекарствата и държавите членки за непубликувани резултати на изследването SAGHE, показващи смъртност от всякаква причина, значително по-висока при деца, лекувани с rhGH (стандартен коефициент за смъртност – с SMR от 1,33, 95% CI 1,08;1,64). Тези резултати предполагат повишена смъртност с по-високите дози и поради заболявания на кръвоносната система (субарахноиден или интрацеребрален кръвоизлив) и костни тумори.

Тази информация беше разпространена с бърза тревога, задействайки процедура почлен 107 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Съществуваха опасения относно въздействието на резултатите от това изследване върху съотношението полза-риск на лекарствените продукти, съдържащи соматропин.

CHMP прегледа всички подадени данни, включително данните от френското изследване SAGHE и от клиничните изследвания, регистри, групи и базите данни за безопасност (проследяване на лекарствената безопасност), както и наличните в литературата данни, отнасящи се до кардиоваскуларния риск и риска от неоплазми, свързани с лечението със соматропин.

Резултатите от френското изследване SAGHE – дългосрочно наблюдаващо изследване при висок брой пациенти и средно продължение от 17 години, предполагат общо повишение на смъртността при пациенти, лекувани със соматропин за изолиран дефицит на растежния хормон (GDH), идиопатичен нисък ръст (ISS) и родени на ранна гестационна възраст (SGA), сравнени с общата популация. Повишената смъртност беше очевидна при използване на по-високи дози и се дължи на субарахноиден или интрацеребрален кръвоизлив и костни тумори.

Това изследване, обаче, представя значителни методологични ограничения, които не позволяват тези резултати да се използват с голяма тежест. А именно, общата популация, използвана като справочна група за изчисляването на стандартните коефициенти за смъртност, което води до неизмеримо объркване. Също така характеристиките на лекуваните пациенти, които сами за себе си могат да се свържат с повишена смъртност дори ако са в група с малък риск (т. е. лекувани за изолиран дефицит на растежния хормон, идиопатичен нисък ръст и родени на ранна гестационна възраст).

Общият риск от смъртност беше малък – с 23 смъртни случая повече от очакваните 70. От всички 93 случая на смъртност от всякаква причина 21, определени като получили се в резултат на „зле определени условия“, са с неизвестна причина. Предположеният повишен риск с по-високите дози е статистически значителен само в групата, лекувана със средни дози над 50 µg/kg/ден

(n=281). Забелязано е, че в тази група 225 (80%) пациенти са били част от спонсорирано от компанията изследване, проведено при деца, родени на ранна гестационна възраст (SGA), а като цяло това се счита за прекалено малка субпопулация за ясно свързване на предположения риск с дозата. В допълнение, рискът се повишава с кратката продължителност на лечението, но въпреки това поданализът на натрупващите се дози не потвърди това откритие. В заключение, данните от групата пациенти, починали поради заболявания на кръвоносната система, показаха, че всички освен един са били лекувани за диагноза дефицит на растежния хормон. За 3 от 9 пациента не е имало информация относно наличието на кардиоваскуларни рискови фактори. Тази информация е много ограничена, което не позволява да се направи заключение във връзка с кардиоваскуларните рискове. В момента няма налични данни относно възникването на нефатални неоплазми при пациенти от изследването SAGHE, а резултатите за смъртността продължават и сега. .

Всички останали данни, прегледани от CHMP, не са потвърдили резултатите от изследването SAGHE или създали нови или допълнителни опасения за безопасността.

Като цяло, с оглед на ограниченията на френското изследване SAGHE откритията за очевидно повишен риск на смъртността при деца, лекувани със соматропин (повишен риск с по-високите дози и свързан със субарахноиден или интрацеребрален кръвоизлив и костни тумори), не могат да се разглеждат като сигурни данни.

Резултатите от френското изследване SAGHE, обаче, се разглеждат като потенциален сигнал за безопасността, който трябва да се има предвид по-нататък заедно с дългосрочните данни относно безопасността, които ще станат достъпни след 2 години, а именно резултатите от изследването на Европейския SAGHE консорциум. Изследването SAGHE в Европа е част от програмата FP7 за здравна работа, а представителната извадка е приблизително 30 000 пациенти, които ще бъдат включени в 8-те замесени държави (Франция, Белгия, Обединеното Кралство, Холандия, Швейцария, Италия, Германия и Швеция). . Изследването е стартирано на 1 юни 2009 г., а резултатите се очакват през 2013 г.

С оглед на обсъденото по-горе, Комитетът сметна за оправдано да съгласува или включи, както е подходящо, противопоказанията за всички лекарствени продукти, съдържащи соматропин, във връзка с потенциала за повишаване на туморното образуване, свързано с лечението. Постигна се споразумение определената формулировка да бъде включена в Точка 4.3 от кратките характеристики на продукта (КХП) и да бъде отразена в листовките на всички лекарствени продукти, съдържащи соматропин. (вж. Приложение II).

Потенциалният риск трябва също така да бъде отразен в плана за управление на риска за всички соматропинови продукти, както и потенциалния риск от субарахноиден или интрацеребрален кръвоизлив.

В заключение, за да се обърне внимание на потенциалния сигнал за повишен риск с повишена доза, както предполагат резултатите от френското изследване SAGHE, се постигна споразумение в информацията за продукта на всички лекарствени продукти, съдържащи соматропин, да се наблегне на това, че максималната препоръчителна дневна доза не трябва да се превишава.

Основания за изменение на кратките характеристики на продукта и означенията върху листовката

Като се има предвид, че

- Комитетът взе предвид процедурата по член 107 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствените продукти, съдържащи соматропин;
- Комитетът взе предвид резултатите от френското изследване SAGHE и всички налични данни, представени от клиничните изследвания, регистри, групи и базите данни за безопасност, отнасящи се до кардиоваскуларния риск и риска от неоплазми, свързани с лечението със соматропин.
- Комитетът постигна съгласие, че френското изследване SAGHE има значителни методологични ограничения (напр. общата популация, използвана като справка за изчисляването на смъртността). С оглед на тези ограничения Комитетът заключи, че откритията от изследването за очевидно повишен риск на смъртността при деца, лекувани със соматропин (повишен риск с по-високите дози и свързан със субарахноиден или интрацеребрален кръвоизлив и костни тумори), не могат да се разглеждат като сигурни данни.
- Останалите прегледани данни не са потвърдили резултатите от изследването SAGHE или създали допълнителни опасения за безопасността.
- Комитетът, обаче, постигна съгласие резултатите от френското изследване SAGHE да се разглеждат като потенциален сигнал за безопасността. Като взе предвид предишните публикувани данни и информацията, която вече е включена в информацията за продукта за някои соматропини, Комитетът реши, че е оправдано да съгласува съществуващите противопоказания за всички лекарства, съдържащи соматропин, когато има каквото и да е свидетелство за дейността на тумор. Това също така трябва да се отрази в планове за управление на риска, както и потенциалния риск, свързан със субарахноиден или интрацеребрален кръвоизлив. Освен това Комитетът реши в информацията за продукта (Точка 4. 4) да се наблегне на това, че максималната препоръчителна доза не трябва да се превишава.

С оглед на по-горното CHMP препоръча промяната на условията на разрешението за употреба за лекарствените продукти, съдържащи соматропин (вж. Приложение I), за които съответните раздели на кратките характеристики на продукта и означенията върху листовката са посочени в Приложение III и подлежат на условията, посочени в Приложение IV на настоящото становище.