

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnech údajů
o přípravku a příbalových informacích předkládané agenturou EMA**

Vědecké závěry

Celkový souhrn vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících somatropin (viz příloha I)

Somatropin je rekombinantní lidský růstový hormon (rhGH), který působí na metabolismus lipidů, sacharidů a proteinů. U dětí s nedostatečnou sekrecí endogenního růstového hormonu somatropin stimuluje lineární růst a zvyšuje rychlost růstu. U dospělých pacientů somatropin podporuje normální stavbu těla zvyšováním retence dusíku, stimulací růstu skeletálního svalstva a mobilizací tělesného tuku.

V současné době je v Evropské unii schváleno devět léčivých přípravků obsahujících somatropin: přípravky Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, které jsou schváleny na základě postupu vzájemného uznávání nebo na vnitrostátní úrovni, a přípravky Omnitrope, NutropinAq a Valtropin, které jsou schváleny centrálně.

Přípravky obsahující somatropin (rhGH) jsou v Evropě dostupné už od konce 80. let 20. století a používají se k léčbě několika závažných stavů spojených s nedostatkem růstového hormonu anebo malým vzrůstem.

V Unii je somatropin schválen k použití u dětí s deficitem růstového hormonu (včetně idiopatického deficitu růstového hormonu), u pacientů s malým vzrůstem v důsledku Turnerova syndromu, u pacientů s chronickou renální nedostatečností nebo chybějícím genem SHOX (Short stature homeobox), u pacientů s Prader-Williho syndromem a u pacientů, kteří měli nízkou porodní hmotnost vzhledem ke gestačnímu věku (SGA). Některé indikace nejsou schváleny u všech přípravků s obsahem somatropinu.

Bezpečnost terapie růstovým hormonem byla založena především na velkých vzorcích pacientů sledovaných v databázích po uvedení přípravku na trh během léčby nebo nedlouho po ní. Proto jsou současné informace o dlouhodobé bezpečnosti léčby somatropinem omezené.

Léčba somatropinem je spojována s potenciální podporou nádorové aktivity, což je v současné době uvedeno v souhrnu údajů o přípravku u všech léčivých přípravků obsahujících somatropin. Za prvé je to podloženo biologickou hodnověrností založenou na ověřeném nádorovém potenciálu inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1), který je klíčovým zprostředkovatelem aktivity růstového hormonu a který je vylučován při aktivaci receptorů hormonu. Za druhé několik publikovaných studií dokládá vyšší riziko nádorové anebo s nádory související úmrtnosti u pacientů léčených růstovým hormonem (Swerdlow a kol. 2002¹, Sklar a kol. 2002² a Ergun-Longmire a kol. 2006³).

Od roku 2007 se provádí rozsáhlá epidemiologická studie založená na údajích z registru asociace France-Hypophyse – francouzská studie Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). V této dlouhodobé monitorovací studii byly shromážděny údaje od všech pacientů, kteří byli léčeni rhGH v letech 1985 až 1996 a kterým bylo v době shromažďování dat v roce 2007 více než 18 let. Prvořadým cílem studie bylo vyhodnocení rizik celkové a s nádorovým onemocněním související úmrtnosti a morbidity ve srovnání s riziky u běžné populace.

¹ Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P a kol. Risk of cancer in patients treated with pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002; 360:273-277.

² Sklar CA, Mertens AC, Mitby P a kol. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:3136-3141.

³ Ergun Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W a kol. Growth hormone treated and risk of second malignant neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3494-3498.

Všech 10 330 pacientů bylo podle klinického stavu rozděleno do tří kategorií rizik z hlediska dlouhodobé úmrtnosti. Populace s nízkým rizikem, která byla definována jako pacienti léčení kvůli idiopatickému deficitu růstového hormonu, idiopatickému malému vzrůstu, malé výšce u dětí s malou porodní délkou vzhledem ke gestačnímu věku nebo kvůli izolovanému deficitu růstového hormonu, byla zahrnuta do analýzy úmrtnosti (n = 6 892 pacientů odpovídalo 116 403 pacientorokům pozorování).

Dne 9. prosince 2010 informoval příslušný orgán Francie (AFSSAPS) Evropskou komisi, Evropskou agenturu pro léčivé přípravky a všechny členské státy o nepublikovaných výsledcích studie SAGHE, které prokázaly, že celková úmrtnost byla u dětí léčených rhGH významně vyšší (standardizovaný úmrtnostní index – SMR 1,33; 95% interval spolehlivosti 1,08; 1,64). Tyto výsledky naznačovaly, že zvýšená úmrtnost souvisela s vyššími dávkami a onemocněními oběhového systému (subarachnoidálním nebo intracerebrálním krvácením) a kostními nádory.

Tato informace byla rozšířena prostřednictvím systému včasného varování a byl zahájen postup podle článku 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění. Vznikly obavy z dopadů, které výsledky této studie mohou mít na rovnováhu mezi přínosy a riziky u léčivých přípravků obsahujících somatotropin.

Výbor CHMP přezkoumal všechny předložené údaje, včetně údajů z francouzské studie SAGHE a z klinických studií, registrů, kohort a bezpečnostních databází (farmakovigilance) a rovněž údajů, které jsou dostupné v literatuře a pojednávají o kardiovaskulárním riziku a riziku vzniku novotvarů spojených s léčbou somatotropinem.

Výsledky francouzské studie SAGHE, dlouhodobé monitorovací studie na vysokém počtu pacientů a s průměrnou dobou sledování 17 let, ukázaly oproti běžné populaci celkový nárůst úmrtnosti u pacientů léčených somatotropinem kvůli izolovanému deficitu růstového hormonu (GHD), idiopatickému malému vzrůstu (ISS) a malému vzrůstu vzhledem ke gestačnímu věku (SGA). Vyšší úmrtnost byla zjevná u vyšších dávek a v důsledku subarachnoidálního nebo intracerebrálního krvácení a kostních nádorů.

Tato studie však vykazuje významná metodická omezení, kvůli nimž nelze její výsledky považovat za průkazné. Konkrétně, použití běžné populace jako referenční skupiny pro výpočet standardizovaného úmrtnostního indexu vedlo k neměřitelným nejasnostem. Rovněž samotná charakteristika léčených pacientů může být spojena s vyšší úmrtností, a to i u skupiny s nízkým rizikem (tj. u pacientů léčených kvůli izolované GHD, ISS a SGA).

Riziko celkové úmrtnosti bylo malé s nárůstem o 23 úmrtí, namísto očekávaných 70. Z 93 případů úmrtí z jakýchkoli příčin, jich 21 bylo z neznámých příčin a byly klasifikovány jako případy „nesprávně definovaného onemocnění“. Popisované vyšší riziko úmrtnosti v případě podávání vyšších dávek je statisticky významné pouze u skupiny léčené středními dávkami nad 50 µg/kg/den (n = 281). Stojí za povšimnutí, že v této skupině bylo 225 (80 %) pacientů součástí studie sponzorované společností a prováděné na dětech s malou porodní délkou vzhledem ke gestačnímu věku (SGA), což je obecně považováno za příliš malou subpopulaci na to, aby uváděné riziko bylo jednoznačně spojováno s vyššími dávkami. Kromě toho riziko vzrůstalo s krátkou dobou trvání léčby, subanalýza podle kumulativních dávek však toto zjištění nepotvrdila. A konečně údaje ze skupiny pacientů, kteří zemřeli v důsledku onemocnění oběhového systému, ukázaly, že kromě jednoho pacienta byli všichni léčeni s diagnózou deficitu růstového hormonu. U tří z devíti pacientů nebyly k dispozici žádné údaje o přítomnosti rizikových kardiovaskulárních faktorů. Tyto informace jsou velmi omezené a neumožňují vyvozovat závěry týkající se kardiovaskulárních rizik. V současné době nejsou k dispozici žádné údaje

o výskytu novotvarů, jež nevedou k úmrtí, u pacientů ve studii SAGHE a výsledky morbidit jsou stále zpracovávány.

Všechna ostatní data přezkoumaná výborem CHMP nepotvrzují výsledky studie SAGHE, ani z nich nevyplývají žádné nové nebo dodatečné důvody k obavám z hlediska bezpečnosti.

Celkem vzato lze tedy říci, že vzhledem k omezením francouzské studie SAGHE nemohou být zjištění poukazující na zjevné zvýšení rizika úmrtnosti u dětí léčených somatropinem (zvýšené riziko u větších dávek a související s subarachnoidálním nebo intracerebrálním krvácením a kostními nádory) považována za průkazné údaje.

Výsledky francouzské studie SAGHE jsou však považovány za potenciální signál týkající se bezpečnosti, který je třeba dále posoudit s ohledem na údaje o dlouhodobé bezpečnosti, které budou k dispozici do dvou let, konkrétně výsledky studie SAGHE prováděné evropským konsorciem. Studie SAGHE v Evropě je součástí pracovního programu sedmého rámcového programu „Zdraví“ a zahrnuje přibližně 30 000 pacientů, kteří budou zařazeni do studie v osmi zúčastněných zemích (ve Francii, Belgii, Spojeném království, Nizozemsku, Švýcarsku, Itálii, Německu a Švédsku). Studie byla zahájena dne 1. června 2009 a výsledky by měly být k dispozici v roce 2013.

Vzhledem ke všem výše uvedeným skutečnostem výbor považuje za důvodné harmonizovat nebo případně zahrnout kontraindikace pro všechny léčivé přípravky obsahující somatropin s ohledem na potenciální podporu nádorového bujení spojeného s léčbou. Bylo také schváleno konkrétní znění textu, který je třeba zahrnout do bodu 4.3 souhrnů údajů o přípravku a také uvést v příbalových informacích všech léčivých přípravků obsahujících somatropin (viz příloha II).

Toto potenciální riziko i potenciální riziko subarachnoidálního nebo intracerebrálního krvácení by mělo být zohledněno také v plánu řízení rizik u všech přípravků obsahujících somatropin.

Nakonec byla učiněna dohoda týkající se potenciálního signálu zvýšeného rizika v případě zvýšeného dávkování, jak ho naznačují výsledky francouzské studie SAGHE, a bylo rozhodnuto, že v příbalové informaci všech léčivých přípravků obsahujících somatropin bude zdůrazněno, že se nesmí překračovat maximální doporučená denní dávka.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnech údajů o přípravku a příbalových informacích

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 107 směrnice (ES) 2001/83/ES, v platném znění, pro léčivé přípravky obsahující somatropin,
- výbor zvážil výsledky francouzské studie SAGHE a všechny dostupné údaje z klinických studií, registrů, kohort a bezpečnostních databází ve vztahu ke kardiovaskulárnímu riziku a riziku vzniku novotvarů spojených s léčbou somatropinem,
- výbor se shodl na tom, že francouzská studie SAGHE má významná metodická omezení (např. použití běžné populace jako referenční skupiny pro výpočet úmrtnosti). Vzhledem k těmto omezením dospěl výbor k závěru, že zjištění studie týkající se zjevného nárůstu rizika úmrtnosti u dětí léčených somatropinem (zvýšeného rizika u vyšších dávek a souvisejícího se

subarachnoidálním nebo intracerebrálním krvácením a kostními nádory) nelze považovat za průkazné,

- další přezkoumané údaje nepotvrdily výsledky studie SAGHE, ani nepředstavovaly žádné dodatečné důvody k obavám z hlediska bezpečnosti,
- výbor se však shodl na tom, že výsledky francouzské studie SAGHE lze považovat za potenciální signál týkající se bezpečnosti. Výbor zvážil již dříve zveřejněná data a informace zahrnuté do příbalové informace některých přípravků obsahujících somatropin a zastává názor, že je třeba harmonizovat stávající kontraindikace pro všechny léčivé přípravky obsahující somatropin, pro které existuje jakýkoli důkaz o nádorové aktivitě. Je třeba to promítnout také do plánu řízení rizik a vzít v úvahu potenciální riziko spojené se subarachnoidálním nebo intracerebrálním krvácením. Kromě toho se výbor dohodl na tom, že v příbalové informaci (bod 4.4) bude zdůrazněno, že se nesmí překračovat maximální doporučená dávka,

výbor CHMP doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících somatropin (viz příloha I). Příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace těchto přípravků jsou uvedeny v příloze III a podléhají podmínkám stanoveným v příloze IV tohoto stanoviska.