

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af
produktresuméerne og indlægssedlerne fremlagt af EMA**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende somatropin (se bilag I)

Somatropin er et rekombinant humant væksthormon (rhGH) med virkning på metabolismen af lipider, kulhydrater og proteiner. Hos børn med insufficient endogent væksthormon stimulerer somatropin den lineære vækst og øger væksthastigheden. Hos voksne opretholder somatropin den normale kropssammensætning ved at øge kvælstofoptagelsen og stimulere væksten af skeletmuskulaturen samt ved at mobilisere kropsfedtet.

På nuværende tidspunkt er ni somatropinprodukter godkendt i EU: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, der er godkendt via den gensidige anerkendelsesprocedure (MRP) eller ved en national godkendelse (NAP), samt Omnitrope, NutropinAq og Valtropin, der er centralt godkendt (CAP).

Produkter indeholdende somatropin (rhGH) har været på markedet i Europa siden slutningen af 1980'erne til behandling af en række sygdomme knyttet til væksthormonmangel og/eller kort statur.

I EU er somatropin godkendt til anvendelse til børn ved væksthormonmangel (herunder idiopatisk væksthormonmangel), væksthæmning hos patienter med Turners syndrom, kronisk nyreinsufficiens eller manglende short stature homeobox-gen (SHOX) samt til patienter, der er små ved fødslen i forhold til fosteralderen (SGA). Visse indikationer er ikke godkendt til alle lægemidler indeholdende somatropin.

Sikkerheden af væksthormonbehandling har hovedsagelig været baseret på store stikprøver af patienter, der efter markedsføringen via databaser blev fulgt op under behandlingen eller efterfølgende i kortere tid. På nuværende tidspunkt foreligger således kun begrænsede oplysninger om den langsigtede sikkerhed af somatropinbehandling.

Behandling med somatropin er blevet tillagt tumorigent potentiale, hvilket afspejles i den nuværende produktinformation for alle lægemidler indeholdende somatropin. Dette skyldes for det første den biologiske plausibilitet baseret på det kendte tumorigene potentiale af insulinlignende vækstfaktor-1 (IGF-1), der er hovedmediator af væksthormonets aktivitet og udskilles som respons på aktivering af væksthormonreceptorer, og for det andet, at flere publicerede undersøgelser har vist øget risiko for tumorer og/eller tumorrelateret mortalitet hos patienter, der er blevet behandlet med væksthormon (Swerdlow et al. 2002¹, Sklar et al. 2002² og Ergun-Longmire et al. 2006³).

En stor epidemiologisk undersøgelse baseret på registerdata fra Association France-Hypophyse har været i gang siden 2007 – den franske Santé Adulte GH Enfant (SAGHE) undersøgelse. I denne langsigtede overvågningsundersøgelse blev der indsamlet data fra alle patienter, der blev behandlet med rhGH i perioden fra 1985 til 1996, og som var over 18 år på tidspunktet for dataindsamlingen i 2007. Undersøgelsens primære formål var at vurdere den totale og cancerrelaterede mortalitets- og morbiditetsrisiko i forhold til risikoen i den almindelige befolkning.

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

² Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. 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 et al. Growth hormone treated and risk of second malignant neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Oncol* 2006;91:3494-3498

Alle 10 330 patienter blev tilordnet til tre risikokategorier for langsigtet mortalitet på grundlag af deres kliniske tilstand. Lavrisikopopulationen, der var defineret som populationen behandlet for idiopatisk væksthormonmangel, idiopatisk kort statur, kort statur hos børn, der er små ved fødslen i forhold til fosteralderen, eller isoleret væksthormonmangel, indgik i mortalitetsanalysen (n = 6 892 patienter, svarende til 116 403 personårs observation).

Den 9. december 2010 underrettede de kompetente franske myndigheder (AFSSAPS) Europa-Kommissionen, Det Europæiske Lægemiddelagentur og alle medlemsstaterne om de upublicerede resultater af SAGHE-undersøgelsen, der viste signifikant forhøjet dødelighed af alle årsager hos børn behandlet med rhGH (standardmortalitetsrate (SMR) 1,33, 95 % SI 1,08;1,64). Ifølge disse resultater var der tale om stigende dødelighed med stigende dosis som følge af kredsløbssygdomme (subaraknoidal eller intracerebral blødning) og knogletumorer.

Disse oplysninger blev udsendt som en hurtig varslingsprocedure i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, som ændret. Resultaterne af denne undersøgelse gav anledning til betænkelighed vedrørende risk/benefit-forholdet for lægemidler indeholdende somatropin.

CHMP gennemgik alle forelagte data, herunder data fra den franske SAGHE-undersøgelse og fra kliniske undersøgelser, registre, kohorter og sikkerhedsdatabaser (lægemiddelovervågning) samt foreliggende litteraturredata vedrørende den kardiovaskulære risiko og risikoen for neoplasmer ved behandling med somatropin.

Resultaterne af den franske SAGHE-undersøgelse, en langtidsovervågningsundersøgelse hos et stort antal patienter med en gennemsnitlig opfølgingsperiode på 17 år, viste forhøjet total dødelighed hos patienter behandlet med somatropin for isoleret væksthormonmangel (GDH), idiopatisk kort statur (ISS) og lille størrelse i forhold til fosteralderen (SGA) i forhold til den almindelige befolkning. Den stigende dødelighed ved stigende dosis skyldtes subaraknoidal og intracerebral blødning og knogletumorer.

Undersøgelsen har imidlertid væsentlige metodologiske begrænsninger, som udelukker, at disse resultater kan anses for holdbare. At anvende den almindelige befolkning som referencegruppe til beregning af standardmortalitetsrater medfører således en ubestemmelig konfundering. Desuden kan de behandlede patienters karakteristika i sig selv være forbundet med øget mortalitet, selv i en lavrisikogruppe (dvs. en gruppe, der behandles for isoleret GHD, ISS og SGA).

Den samlede mortalitetsrisiko var lille med en overdødelighed på 23 dødsfald i forhold til de forventede 70. At de 93 dødsfald af alle årsager er årsagen ukendt til de 21, der blev klassificeret som forårsaget af "ikke nærmere bestemte tilstande". Den formodede øgede risiko ved de højere doser er kun statistisk signifikant i den gruppe, der blev behandlet med en gennemsnitsdosis over 50 µg/kg/dag (n = 281). Det bemærkedes, at i denne gruppe indgik 225 (80 %) af patienterne i en virksomhedssponsoreret undersøgelse hos børn, der var små ved fødslen i forhold til fosteralderen (SGA), hvilket overordnet må anses for at være en meget lille underpopulation som grundlag for at fastslå en klar sammenhæng mellem den formodede risiko og dosis. Derudover øges risikoen ved kort behandlingstid, men en underanalyse baseret på kumulative doser bekræftede ikke dette resultat. Endelig viste data fra den gruppe patienter, som døde på grund af kredsløbssygdomme, at alle undtagen én var blevet behandlet for diagnosen væksthormonmangel. Hos 3 ud af 9 patienter forelå ingen oplysninger om tilstedeværelse af kardiovaskulære risikofaktorer. Der er således tale om meget begrænsede oplysninger, som ikke gør det muligt at drage en konklusion om de kardiovaskulære risici.

På nuværende tidspunkt er oplysninger om forekomsten af ikke-fatale neoplasmer hos patienter i SAGHE-undersøgelsen ikke tilgængelige, og indsamlingen af resultater om morbiditet er fortsat i gang.

Ingen øvrige data, som er gennemgået af CHMP, har bekræftet resultaterne af SAGHE-undersøgelsen eller givet anledning til nye eller yderligere sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

På baggrund af den franske SAGHE-undersøgelses begrænsninger kan en tilsyneladende øget mortalitetsrisiko hos børn behandlet med somatropin (stigende risiko med højere doser som følge af subaraknoidal eller intracerebral blødning og knogletumorer) ikke anses for at være et holdbart resultat.

Resultaterne af den franske SAGHE-undersøgelse anses dog for at være et potentielt sikkerhedssignal, som bør vurderes nærmere på baggrund af de langsigtede sikkerhedsdata, der bliver tilgængelige om to år, nemlig resultaterne af den fælleseuropæiske SAGHE-undersøgelse. SAGHE-undersøgelsen i Europa er en del af arbejdsprogrammet FP7 Health og har en stikprøvestørrelse på ca. 30 000 patienter, som vil blive inkluderet i de otte involverede lande (Frankrig, Belgien, Det Forenede Kongerige, Nederlandene, Schweiz, Italien, Tyskland og Sverige). Undersøgelsen begyndte den 1. juni 2009, og resultaterne ventes at foreligge i 2013.

På baggrund af ovenstående analyse anså udvalget det for berettiget i nødvendigt omfang at indsætte kontraindikationer for alle produkter indeholdende somatropin hvad angår behandlingens tumorigene potentiale. Udvalget fastlagde den nærmere ordlyd heraf, som vil indgå i punkt 4.3 af produktresuméerne og afspejles i indlægssedlerne for alle produkter indeholdende somatropin (se bilag II).

Denne potentielle risiko bør ligeledes afspejles i risikohåndteringsplanen for alle produkter indeholdende somatropin, foruden den potentielle risiko for subaraknoidal eller intracerebral blødning.

Som reaktion på det potentielle signal om øget risiko ved stigende dosis, som resultaterne af den franske SAGHE-undersøgelse giver anledning til, blev det vedtaget, at det i produktinformationen for alle produkter indeholdende somatropin skal fremhæves, at den maksimale anbefalede dagsdosis ikke bør overskrides.

Begrundelse for ændringen af produktresuméerne og indlægssedlerne

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, som ændret, for lægemidler indeholdende somatropin.
- Udvalget gennemgik data fra den franske SAGHE-undersøgelse og alle data, der var forelagt fra kliniske undersøgelser, registre, kohorter og sikkerhedsdatabaser vedrørende den kardiovaskulære risiko og risikoen for neoplasmer knyttet til behandling med somatropin.
- Udvalget fandt, at den franske SAGHE-undersøgelse havde væsentlige metodologiske begrænsninger (f.eks. at den almindelige befolkning blev anvendt som reference for beregningen af mortalitet). På baggrund af disse begrænsninger konkluderede udvalget, at undersøgelsens resultater i form af en tilsyneladende øget mortalitetsrisiko hos børn behandlet med somatropin (øget risiko ved stigende dosis som følge af subaraknoidal eller intracerebral blødning og knogletumorer) ikke kan anses for holdbare.

- De øvrige data, som CHMP har gennemgået, kan ikke bekræfte resultaterne af SAGHE-undersøgelsen og giver ikke anledning til yderligere betænkeligheder vedrørende sikkerheden.
- Udvalget fandt dog, at resultaterne af den franske SAGHE-undersøgelse bør anses for et potentielt sikkerhedssignal. På baggrund af tidligere offentliggjorte data og oplysninger, som allerede indgår i produktinformationen for nogle somatropiner, anså udvalget det for berettiget at harmonisere de eksisterende kontraindikationer for alle produkter indeholdende somatropin ved tegn på tumoraktivitet. Dette bør ligeledes afspejles i risikohåndteringsplanerne og den potentielle risiko for subaraknoidal eller intracerebral blødning, og derudover fandt udvalget, at det i produktinformationen (punkt 4.4) bør fremhæves, at den maksimale anbefalede dosis ikke bør overskrides -

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende somatropin (se bilag I), for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III, under betingelserne i bilag IV til denne udtalelse.