

27. Februar 2012
EMA/966325/2011 Rev. 1
EMA/H/A-107/1287¹

Fragen und Antworten zu der Überprüfung von Somatropin enthaltenden Arzneimitteln

Ergebnis der Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004
und Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat aufgrund der Ergebnisse einer französischen Studie, die bei Patienten, die mit Somatropin behandelt auf ein höheres Sterberisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hinwiesen, eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Somatropin enthaltenden Arzneimitteln durchgeführt. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur kam zu dem Schluss, dass der Nutzen von Somatropin gegenüber dessen Risiken weiterhin überwiegt, hat aber Änderungen bei den Produktinformationen empfohlen, um sicherzustellen, dass Somatropin enthaltende Arzneimittel in geeigneter Weise eingesetzt werden.

Was ist Somatropin?

Somatropin ist eine Kopie eines natürlich vorkommenden menschlichen Wachstumshormons, die mittels einer als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichneten Methode produziert wird. Das Wachstumshormon fördert das Wachstum im Kindes- und Jugendalter und wirkt sich auch auf die Art und Weise aus, wie der Körper Proteine, Fette und Kohlenhydrate verarbeitet.

Somatropin enthaltende Arzneimittel werden durch Injektion verabreicht. Sie sind in der EU seit den 1980er Jahren durch zentralisierte oder nationale Verfahren zugelassen.² Die zugelassenen Indikationen der einzelnen Somatropin enthaltenden Arzneimittel variieren: sie können als Hormonersatztherapie, zur Korrektur des Kleinwuchses (Höhe) bei Kindern mit bestimmten genetischen Erkrankungen (Turner-Syndrom oder Prader-Willi-Syndrom) sowie bei Kindern mit lang anhaltenden Nierenproblemen und bei Kindern, die für ihr Gestationsalter zu klein geboren wurden, eingesetzt werden.

¹ Verfahrensnummern: EMA/H/A-107/1287; EMA/H/000607/A-20/0021; EMA/H/C/000315/A-20/0040; und EMA/H/C/000602/A-20/0008.

² Die zentral zugelassenen Somatropin enthaltenden Arzneimittel sind NutropinAq, Omnitrope und Valtropin. Die national zugelassenen Arzneimittel sind Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen und Zomacton.

Warum wurde Somatropin überprüft?

Im Dezember 2010 wurde die Arzneimittelregulierungsbehörde in Frankreich auf die vorläufigen Ergebnisse einer bevölkerungsbezogenen Langzeitstudie in Frankreich zu Patienten, die während der Kindheit mit Somatropin enthaltenden Arzneimitteln behandelt wurden, aufmerksam gemacht. Die Studie mit dem Namen „Santé Adulte GH Enfant“ (SAGhE)-Studie, wurde im Oktober 2007 initiiert und zielte auf die Verbesserung des Wissensstandes in Bezug auf die Sicherheit und Angemessenheit der Somatropin-Behandlung ab. Anhand eines nationalen Pflichtregisters wurden die Daten von 10 000 Erwachsenen überprüft, deren Behandlung zwischen 1985 und 1996 begonnen hat.

Eine Analyse von ungefähr 7 000 dieser Patienten, die aufgrund von Wachstumshormonmangel, kleiner Körpergröße bei Geburt bezogen auf das Gestationsalter oder idiopathischem Kleinwuchs behandelt wurden, zeigte ein möglicherweise erhöhtes Sterberisiko im Zusammenhang mit Somatropin verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere war ein erhöhtes Sterberisiko durch Knochentumoren und kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Blutungen im Gehirn) zu sehen. Die Gefahr schien am höchsten zu sein, wenn die angewendeten Dosierungen höher als die zugelassenen waren.

Folglich ersuchte die französische Behörde den CHMP im Dezember 2010 um ein Gutachten über die Auswirkungen dieser Daten auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Somatropin enthaltenden Arzneimitteln und zu der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte. Gleichzeitig bat die Europäische Kommission den CHMP, die gleiche Überprüfung für die zentral zugelassenen Somatropin enthaltenden Arzneimittel durchzuführen.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Die CHMP überprüfte die verfügbaren Daten über die Sicherheit von Somatropin enthaltenden Arzneimitteln, einschließlich Daten aus klinischen Prüfungen, Registern und Beobachtungsstudien sowie Berichte über Nebenwirkungen aus der Überwachung nach der Zulassung. Der CHMP prüfte auch zusätzliche Daten aus der unveröffentlichten französischen SAGhE-Studie.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Die CHMP kam zu dem Schluss, dass die französische SAGhE-Studie erhebliche methodologische Einschränkungen aufwies und die Ergebnisse nicht als aussagekräftig angesehen werden können. Nach der Beurteilung von allen anderen verfügbaren Sicherheitsdaten zu Somatropin kam der CHMP zu dem Schluss, dass das mögliche Anzeichen eines erhöhten Sterberisikos, das in der französischen Studie beobachtet wurde, nicht durch andere Daten bestätigt wird, und sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Somatropin-haltigen Arzneimitteln nicht verändert hat.

Allerdings wies der Ausschuss darauf hin, dass die verfügbaren Daten über die langfristigen Auswirkungen der Behandlung mit Somatropin sehr begrenzt sind. Weitere Sterblichkeitsdaten aus der europäischen SAGhE-Studie werden Ende 2012 zur Verfügung stehen, und der CHMP sieht eine Analyse dieser Ergebnisse als unentbehrlich an, um allen Bedenken Rechnung zu tragen, die die französische Studie aufgeworfen hat.

Auf der Grundlage der Auswertung der gegenwärtig verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Somatropin enthaltenden Arzneimitteln positiv bleibt, wenn bei der Verwendung die zugelassenen Indikationen und zugelassenen Dosierungen eingehalten werden. Um jedoch sicherzustellen, dass Somatropin enthaltende Arzneimittel angemessen angewendet werden, empfahl der CHMP, einen bestimmten Wortlaut in die Produktinformationen aller Somatropin enthaltenden

Arzneimitteln aufzunehmen. Insbesondere wird der harmonisierte Wortlaut betonen, dass Somatropin nicht angewendet werden darf, wenn etwaige Anzeichen für eine Tumoraktivität vorliegen, und dass die maximal empfohlene Tagesdosis nicht überschritten werden sollte.

Wie lauten die Empfehlungen für die Patienten und verschreibenden Ärzte?

- Patienten und verschreibende Ärzte werden daran erinnert, dass der Nutzen von Somatropin gegenüber seinen Risiken innerhalb der zugelassenen Indikationen weiterhin überwiegt.
- Somatropin darf nicht bei Patienten mit Anzeichen einer Tumoraktivität angewendet werden.
- Die maximale empfohlene Tagesdosis sollte nicht überschritten werden.
- Patienten oder deren Pflegepersonen, die Fragen haben, sollten sich an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 27. Februar 2012.