

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los resúmenes de las características del producto, y los prospecto presentados por la ema

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen somatropina (véase Anexo I)

La somatropina es una hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH) que actúa sobre el metabolismo de lípidos, glúcidos y proteínas. En niños que presentan un déficit de la hormona del crecimiento endógena, la somatropina estimula el crecimiento lineal y aumenta la velocidad de crecimiento. En los adultos, la somatropina mantiene la composición normal del organismo al aumentar la retención de nitrógeno, estimular el crecimiento musculoesquelético y movilizar la grasa corporal.

Actualmente se dispone de nueve medicamentos con somatropina aprobados en la Unión Europea: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, aprobados por un procedimiento de reconocimiento mutuo o bien con aprobación nacional, y Omnitrope, NutropinAq y Valtropin, con aprobación centralizada.

Los medicamentos a base de somatropina (rhGH) están disponibles en Europa desde finales de la década de 1980 para el tratamiento de varias enfermedades asociadas a la deficiencia de la hormona del crecimiento y/o a la baja estatura.

En la Unión Europea, la utilización de somatropina está autorizada en niños con deficiencia de la hormona del crecimiento (incluida la deficiencia idiopática de la hormona del crecimiento), con crecimiento insuficiente en los pacientes con síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica o deficiencia del crecimiento asociada al gen que contiene la caja homeótica de la baja estatura (*short stature homeobox-containing gene* [SHOX]), con el síndrome de Prader-Willi y en pacientes nacidos con baja estatura para la edad gestacional. Ciertas indicaciones no están aprobadas para todos los medicamentos que contienen somatropina.

La seguridad de los tratamientos con hormona del crecimiento se ha basado principalmente en extensas muestras de pacientes, seguidos en bases de datos posteriores a la comercialización durante el tratamiento o durante un limitado período posterior al tratamiento. Por lo tanto, la información actualmente disponible sobre la seguridad a largo plazo del tratamiento con somatropina es limitada.

El tratamiento con somatropina se ha asociado con un potencial tumorigénico, lo que actualmente se refleja en la ficha técnica de todos los medicamentos que contienen somatropina. En primer lugar, debido a la plausibilidad biológica, basada en el establecido potencial tumorigénico del factor de crecimiento insulinoide 1 (*insulin-like growth factor-1* [IGF-1]), que es el mediador clave de la actividad de la GH y se secreta en respuesta a la activación de los receptores de la GH. En segundo lugar, debido a varios estudios publicados en los que indican un incremento del riesgo de tumores y/o de mortalidad relacionada con tumores en pacientes tratados con hormona del crecimiento (Swerdlow et al., 2002¹; Sklar et al., 2002²; Ergun-Longmire et al., 2006³).

¹ Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, et al. 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, 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 Endocrinol Metab* 2006;91:3494-3498.

Está en curso desde 2007 un exhaustivo estudio epidemiológico basado en los datos del registro de la asociación France-Hypophyse: el estudio francés Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). Este estudio de vigilancia a largo plazo ha recabado datos de todos los pacientes tratados con rhGH durante el período 1985 a 1996 y que superaban ya los 18 años en el momento de la recogida de datos, en 2007. El objetivo principal del estudio era evaluar los riesgos de mortalidad total y de mortalidad relacionada con el cáncer, así como los riesgos de morbilidad en comparación con los riesgos entre la población en general.

Se distribuyó a los 10.330 pacientes en tres categorías de riesgo para la mortalidad a largo plazo, en función del estado clínico. Se incluyó en el análisis de mortalidad de la población de bajo riesgo, definida como aquella a la que se administró el tratamiento por deficiencia idiopática de hormona del crecimiento, baja talla idiopática, talla baja en niños nacidos con poca estatura para la edad gestacional o deficiencia aislada de la hormona del crecimiento (n = 6.892 pacientes que correspondían a 116.403 personas-años de observación).

El 9 de diciembre de 2010, las autoridades sanitarias competentes francesas (AFSSAPS) informaron a la Comisión Europea, a la Agencia Europea de Medicamentos y a todos los Estados miembros de los resultados no publicados del estudio SAGHE, que demostraban una mortalidad por todas las causas significativamente superior en niños tratados con rhGH (tasa de mortalidad estándar de 1,33; IC del 95%, 1,08; 1,64). Estos resultados indicaron un aumento de la mortalidad con las dosis superiores, que se debió a trastornos del sistema circulatorio (hemorragia subaracnoidea o intracerebral) y tumores óseos.

Esta información circuló en el marco de una alerta rápida, lo que impulsó el procedimiento establecido en el artículo 107 de la Directiva 2001/83/EC, tal como ha sido modificada. Se ha cuestionado la repercusión de los resultados de este estudio sobre el equilibrio entre beneficios y riesgos de los medicamentos con somatropina. .

El CHMP revisó todos los datos presentados, incluidos los del estudio francés SAGHE, así como los de estudios clínicos, registros, estudios de cohortes y bases de datos de seguridad (farmacovigilancia) y los datos publicados en la bibliografía, relacionados con el riesgo cardiovascular y el riesgo de neoplasias asociados al tratamiento con somatropina.

Los resultados del estudio francés SAGHE, un estudio de vigilancia a largo plazo en un gran número de pacientes y con un seguimiento medio de 17 años, indicaron un incremento global de la mortalidad en pacientes tratados con somatropina por deficiencia aislada de la hormona del crecimiento, talla baja idiopática y poca estatura para la edad gestacional, en comparación con la población general. El aumento de la mortalidad fue evidente con las dosis superiores y se debió a hemorragias subaracnoideas o intracerebrales y a tumores óseos.

Sin embargo, este estudio presenta sustanciales limitaciones metodológicas que cuestionan la solidez de dichos resultados, a saber: la población general empleada como grupo de referencia para el cálculo de las tasas de mortalidad estándar indujo factores de confusión no cuantificables, y las características de los pacientes tratados que, *per se*, podían asociarse a un aumento de la mortalidad, incluso perteneciendo a un grupo de bajo riesgo (es decir, los tratados por deficiencia aislada de la hormona del crecimiento, talla baja idiopática y talla baja para la edad gestacional).

El riesgo global de mortalidad global fue bajo, con un exceso de 23 defunciones sobre las 70 esperadas. De las 93 muertes por todas las causas, 21 clasificadas como resultantes de "trastornos poco definidos" fueron de causa desconocida. El aumento de riesgo indicado con las dosis superiores

solo es estadísticamente significativo en el grupo tratado con dosis medias superiores a 50 µg/kg/día (n = 281). Cabe destacar que, en este grupo, 225 (80%) pacientes pertenecían a un estudio patrocinado por una empresa farmacéutica, realizado en niños con talla baja para la edad gestacional, y esta subpoblación, generalmente, se considera muy pequeña para una asociación clara entre el riesgo indicado y la dosis. Además, el riesgo aumentó con la corta duración del tratamiento, aunque este resultado no fue confirmado por un subanálisis por dosis acumuladas. Finalmente, los datos del grupo de pacientes que murieron por trastornos del sistema circulatorio demostraron que todos, excepto uno, habían recibido tratamiento por un diagnóstico de deficiencia de la hormona del crecimiento. No se dispuso de información sobre la existencia de factores de riesgo cardiovascular en 3 de 9 pacientes. Esta información es muy limitada y no permite establecer una conclusión respecto a los riesgos cardiovasculares. Hasta el momento, no se dispone de datos sobre la aparición de neoplasias no mortales en pacientes del estudio SAGHE, y los resultados sobre morbilidad todavía están en curso.

Los restantes datos revisados por el CHMP no corroboran los resultados del estudio SAGHE ni suscitan aspectos preocupantes, nuevos o adicionales, sobre la seguridad.

Por tanto, ante las limitaciones del estudio francés SAGHE, no pueden considerarse sólidos los resultados de un aumento aparente del riesgo de mortalidad en niños tratados con somatropina (aumento del riesgo con dosis superiores y relacionado con hemorragias subaracnoideas o intracerebrales y tumores óseos).

Sin embargo, los resultados del estudio francés SAGHE se contemplan como una alerta potencial sobre la seguridad, que debe considerarse en un futuro a la luz de los datos de seguridad a largo plazo de los que se dispondrá dentro de 2 años, a saber, los resultados del estudio asociativo European SAGHE. El estudio SAGHE en Europa forma parte del *FP7 Health work programme* y su tamaño muestral es aproximadamente de 30.000 pacientes que serán incluidos en los 8 países participantes (Francia, Bélgica, Reino Unido, Países Bajos, Suiza, Italia, Alemania y Suecia). El estudio empezó el 1 de junio de 2009 y sus resultados se esperan en 2013.

Tras considerar todo lo expuesto anteriormente, el Comité consideró justificado armonizar, según proceda, las contraindicaciones ya existentes de todos los medicamentos con somatropina en cuanto al potencial tumorigénico asociado al tratamiento. Se ha acordado la redacción específica del texto que se incluirá en el apartado 4.3 del RCP y que se reflejará en los prospectos de todos los medicamentos con somatropina (véase Anexo II)..

Este riesgo potencial debe reflejarse asimismo en el plan de gestión de riesgos para todos los medicamentos con somatropina, así como el riesgo potencial de hemorragias subaracnoideas o intracerebrales.

Finalmente, para tener en cuenta la posible señal de un incremento del riesgo al incrementarse las dosis, como sugieren los resultados del estudio francés SAGHE, se ha convenido en resaltar, en la ficha técnica de todos los medicamentos con somatropina, que no debe superarse la dosis máxima diaria recomendada.

Motivos para la modificación de los resúmenes de las características del producto y los prospectos

Considerando

- que el CHMP ha seguido el procedimiento instaurado en virtud del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos que contienen somatropina;
- que el CHMP ha analizado los resultados del estudio francés SAGHE, así como todos los datos disponibles presentados, extraídos de estudios clínicos, registros, estudios de cohortes y bases de datos de seguridad en relación con el riesgo cardiovascular y el riesgo de neoplasias asociados al tratamiento con somatropina;
- que el CHMP ha acordado que el estudio francés SAGHE presenta limitaciones metodológicas sustanciales (p. ej., uso de la población general como referencia para el cálculo de la mortalidad). Ante estas limitaciones, el CHMP establece que no pueden considerarse sólidos los resultados del estudio consistentes en un aumento aparente del riesgo de mortalidad en niños tratados con somatropina (aumento del riesgo con dosis superiores y relacionado con hemorragias subaracnoideas o intracerebrales y tumores óseos).
- Otros datos revisados no han corroborado los resultados del estudio SAGHE ni han suscitado cuestiones adicionales sobre la seguridad.
- Sin embargo, el CHMP ha acordado que los resultados del estudio francés SAGHE se consideren como una potencial alerta de seguridad. Considerando los datos publicados previamente y la información ya incluida en la ficha técnica de algunas somatropinas, el CHMP ha considerado que está justificada la armonización de las contraindicaciones existentes para todos los medicamentos con somatropina cuando haya alguna prueba de actividad tumoral. Esta información debe asimismo reflejarse en los planes de gestión de riesgos, así como el riesgo potencial vinculado a hemorragias subaracnoideas o intracerebrales. Además, el Comité ha acordado resaltar en la ficha técnica (apartado 4.4) en la necesidad de no superar la dosis máxima recomendada.

Por todo lo anterior, el CHMP ha recomendado la modificación de los términos para la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen somatropina (véase el anexo I), para la cual se establecen los apartados relevantes del resumen de las características del producto y el prospecto en el anexo III y se someten a las condiciones establecidas en el anexo IV del presente dictamen.