

II lisa

**Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste
kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused**

Teaduslikud järeldused

Somatropiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Somatropiin on rekombinantne inimese kasvuhormoon (rhGH), mis mõjub lipiidide, süsivesikute ja valkude ainevahetusele. Lastel, kellel ei ole piisavalt endogeenset kasvuhormooni, stimuleerib somatropiin pikkuskasvu ja suurendab kasvukiirust. Täiskasvanutel säilitab somatropiin normaalse kehaehituse, suurendades lämmastiku püsimist organismis, stimuleerides skeletilihaste kasvu ja mobiliseerides keharasva.

Praegu on Euroopa Liidus heaks kiidetud 9 somatropiini sisaldavat ravimit: vastastikuse tunnustamise või riigisisese menetlusega on heaks kiidetud Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen ja Zomacton ning tsentraliseeritud menetlusega Omnitrope, NutropinAq ja Valtropin.

Somatropiini (rhGH) sisaldavaid ravimeid on Euroopas turustatud alates 1980. aastate lõpust mitmete seisundite raviks, mis on seotud kasvuhormooni vaeguse ja/või kasvupeetusega.

Euroopa Liidus on somatropiini kasutamine kiidetud heaks kasvuhormooni vaegusega (sh kasvuhormooni idiopaatilise vaegusega) lastel, kasvupeetusega patsientidel Turneri sündroomi, kroonilise neerupuudulikkuse, SHOX-geeni (*short stature homeobox-containing gene*) puudulikkuse või Praderi-Willi sündroomi korral ning üsasisesse kasvupeetusega (*small for gestational age*, SGA) patsientidel. Mõni näidustus ei ole kõikide somatropiini sisaldavate ravimite korral heaks kiidetud.

Kasvuhormoonravi ohutusandmed tuginevad peamiselt kas ravi ajal või veidi pärast ravi turustamisjärgse teabe andmebaaside kaudu jälgitud patsientide suurtele valimitele. Seetõttu on somatropiinravi pikaajalise ohutuse kohta praegu vähe teavet.

Somatropiinraviga arvatakse olevat kasvajaid soodustav potentsiaal ja seda kajastab praegu kõikide somatropiini sisaldavate ravimite ravimiteave. Esiteks põhineb see bioloogilisel põhjendatusel ehk insuliinilaadse kasvutehuri 1 (IGF-1) teadaoleval kasvajaid soodustaval potentsiaalil, mis on kasvuhormooni aktiivsuse peamine mediaator, mis eritub reaktsioonina GH-retseptori aktiveerumisele. Teiseks põhineb see mitmel avaldatud uuringul, milles kasvuhormooniga ravitud patsientidel kirjeldatakse tuumorist tingitud ja/või tuumoriga seotud suuremat suremuse riski (Swerdlow *et al.* 2002¹, Sklar *et al.* 2002² ja Ergun-Longmire *et al.* 2006³).

2007. aastal algas registri Association France-Hypophyse andmetel põhinev ulatuslik epidemioloogiline uuring French Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). Selles pikaajalises seireuuringus koguti andmeid kõikidelt patsientidelt, keda aastatel 1985–1996 oli ravitud rhGH-ga ja kes olid andmete kogumise ajal 2007. aastal vanemad kui 18-aastased. Uuringu peamine eesmärk oli hinnata üldise ja vähiga seotud suremuse ning haigestumuse riske, võrreldes neid riskidega üldpopulatsioonis.

Kõik 10 330 patsienti jagati kliinilise seisundi alusel kolme pikaajalise suremuse riskikategooriasse. Suremuse analüüs sisaldas väikese riskiga populatsiooni (n = 6892 patsienti, mis vastas jälgimise 116 403 inimaastale), mis oli määratletud kui kasvuhormooni idiopaatilise vaeguse, idiopaatilise

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

kasvupeetuse, üsasise kasvupeetuse (lapsed) või isoleeritud kasvuhormooni vaeguse tõttu ravi saavad patsiendid.

9. detsembril 2010 teatas Prantsusmaa pädev asutus (AFSSAPS) Euroopa Komisjonile, Euroopa Ravimiametile ja kõikidele liikmesriikidele uuringu SAGHE avaldamata tulemustest, mis näitasid, et rhGH-ga ravitud lastel oli kõikidest põhjustest tingitud suremus oluliselt suurem (standardne suremussuhe (SMR) 1,33; 95% CI 1,08;1,64). Tulemused näitasid suurenenud suremust suuremate annuste korral ning vereringesüsteemi haiguste (subarahnoidaalne või intratserebraalne hemorraagia) ja luukasvajate tõttu.

Seda teavet levitati kiirhoiatusena, mistõttu algatati menetlus muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 alusel. Probleemiks oli ka uuringu tulemuste mõju somatropiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik esitatud andmed, sealhulgas Prantsusmaa uuringu SAGHE ning kliiniliste uuringute, registrite, kohortide ja ohutusandmebaaside (ravimiohutuse järelevalve) andmed, samuti kirjandusandmed somatropiinraviga seotud kardiovaskulaarse riski ja kasvajariski kohta.

Suure arvu patsientidega ja keskmiselt 17- aastase jälgimisajaga Prantsusmaa pikaajalise seireuuringu SAGHE tulemused näitasid üldpopulatsiooniga võrreldes suremuse üldist suurenemist patsientidel, keda oli ravitud somatropiiniga kasvuhormooni isoleeritud vaeguse (GHD), idiopaatilise kasvupeetuse (ISS) ja üsasise kasvupeetuse (SGA) tõttu. Suurenenud suremus oli ilmne suuremate annuste kasutamisel ning oli tingitud subarahnoidaalsetest või intratserebraalsetest hemorraagiatest ja luukasvajatest.

Uuringul oli siiski olulisi metodoloogilisi puudusi, mis ei võimalda pidada tulemusi üheselt mõistetavaks. Üldpopulatsiooni kasutamine standardsuremuse arvutamise võrdlusrühmana põhjustas mittemõõdetava tegurimõjude segunemise. Samuti võisid ravitud patsientide omadused *per se* tingida suurenenud suremuse isegi väikese riskiga rühmas (st kasvuhormooni isoleeritud vaeguse, ISS ja SGA tõttu ravitud rühm).

Üldine suremusrisk oli väike, 70 eeldatavale surmale lisandus 23 surma. 93-st kõikidest põhjustest tingitud suremuse juhtudest on 21 liigitatud ebamäärastest seisunditest tulenevaks ja nende põhjused ei ole teada. See näitab, et suuremate annustega kaasnev suurenenud risk on statistiliselt oluline ainult rühmas, kelle keskmised raviannused olid üle 50 µg/kg/d (n = 281). On mainitud, et sellest rühmast osales 225 patsienti (80%) ettevõtte rahastatud uuringus, mis toimus üsasise kasvupeetusega lastel. Annusega selgelt seotud väidetava riski jaoks peetakse seda üldiselt väikeseks alampopulatsiooniks. Samuti suurenes risk lühiajalise ravi korral, kuid kumulatiivsete annustega tehtud lisaanalüüs ei kinnitanud seda leidu. Vereringesüsteemi haiguste tõttu surnud patsientide rühma andmed näitasid, et peale ühe erandi raviti kõiki patsiente kasvuhormooni vaeguse diagnoosi põhjal. 3 patsiendi kohta 9-st puudus kardiovaskulaarsete riskitegurite teave. See teave on väga vähene ega võimalda teha järeldusi kardiovaskulaarsete riskide kohta. Mittefataalsete kasvajat esinemise kohta uuringus SAGHE osalenud patsientidel puudub praegu teave ja haigestumuse tulemuste kogumine jätkub.

Ka inimravimite komitee läbivaadatud muu teave ei kinnitanud uuringu SAGHE tulemusi ega andnud alust eeldada uusi või täiendavaid ohutusprobleeme.

Kokkuvõttes, arvestades Prantsusmaa uuringu SAGHE puudusi, ei saa leide suremuseriski näiva suurenemise kohta somatropiiniga ravitud lastel (suurenenud risk suuremate annuste korral ning seoses subarahnoidaalse või intratserebraalse hemorraagia või luutuumoritega) käsitada üheselt mõistetavate andmetena.

Prantsusmaa uuringu SAGHE andmeid käsitatakse siiski võimaliku ohutussignaalina, mida tuleb jälgida 2 aasta jooksul saadavate pikaajaliste ohutusandmete, st Euroopa konsortsiumiuuringu SAGHE tulemuste kontekstis. Euroopa uuring SAGHE on seitsmenda raamprogrammi tervise tööprogrammi osa ja 8 osaleva riigi (Prantsusmaa, Belgia, Ühendkuningriik, Madalmaad, Šveits, Itaalia, Saksamaa ja Rootsi) valimi ligikaudne suurus on 30 000 patsienti. Uuring algas 1. juunil 2009 ja tulemusi oodatakse 2013. aastal.

Kõike eelnevat arvesse võttes pidas komitee õigustatuks ühtlustada kõikide somatropiini sisaldavate ravimite vastunäidustused arvatava kasvajat soodustava potentsiaali osas või need vajaduse korral lisada. Lepiti kokku täpne sõnastus, mis tuleb lisada kõikide somatropiini sisaldavate ravimite omaduste kokkuvõtete lõiku 4.3 ja mida peavad kajastama pakendi infolehed (vt II lisa).

Ka kõikide somatropiini sisaldavate ravimite riskijuhtimiskava peab kajastama seda võimalikku riski, samuti subarahnoidaalse või intratserebraalse hemorraagia võimalikku riski.

Et võtta arvesse Prantsusmaa uuringus SAGHE ilmnunud võimalikku probleemi, mis on seotud suuremate annustega kaasneva suurenenud riskiga, lepiti kokku, et kõikide somatropiini sisaldavate ravimite ravimiteabes rõhutatakse, et maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust ei tohi ületada.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- komitee arutas somatropiini sisaldavate ravimite kohta muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 alusel algatatud menetlust;
- komitee võttis arvesse Prantsusmaa uuringu SAGHE tulemusi ja kõiki esitatud kliiniliste uuringute, registreeritud kohortide ja ohutusandmebaaside andmeid somatropiinraviga seotud kardiovaskulaarse riski ning kasvajariski kohta;
- komitee nõustus, et Prantsusmaa uuringul SAGHE olid olulised metodoloogilised puudused (nt üldpopulatsiooni kasutamine võrdlusrühmana suremuse arvutamisel). Neid puudusi arvesse võttes järeldas komitee, et uuringu leide suremuse riski näiva suurenemise kohta somatropiiniga ravitud lastel (suurenenud risk suuremate annuste korral ning seoses subarahnoidaalse või intratserebraalse hemorraagia ja luukasvajatega) ei saa käsitada üheselt mõistetavana;
- muu läbivaadatud teave ei kinnitanud uuringu SAGHE tulemusi ega viidanud muudele ohutusprobleemidele;
- komitee nõustus siiski, et Prantsusmaa uuringu SAGHE tulemusi võib pidada võimalikuks ohutussignaaliks. Võttes arvesse varem avaldatud andmeid ja mõne somatropiinravimi ravimiteabesse juba lisatud andmeid, pidas komitee õigustatuks ühtlustada kõikide somatropiini sisaldavate ravimite vastunäidustused teadaoleva kasvajaaktiivsuse osas. Seda on vaja kajastada ka riskijuhtimiskavades koos subarahnoidaalse või intratserebraalse hemorraagia potentsiaalse riskiga. Samuti nõustus komitee rõhutama ravimiteabes (lõik 4.4) vajadust mitte ületada maksimaalset soovitatavat annust.

Ülaltoodut silmas pidades soovib inimravimite komitee muuta somatropiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi (vt I lisa), mille ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede asjakohased punktid on esitatud III lisas, vastavalt käesoleva arvamuse IV lisas sätestatud tingimustele.