

Liite II

**ema:n esittämät tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedON ja pakkausselosteen muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee somatropiinia sisältäviä lääkevalmisteita (katso liite I)

Somatropiini on rekombinantti ihmisen kasvuhormoni (rhGH), joka vaikuttaa rasva-, hiilihydraatti- ja proteiiniaineenvaihduntaan. Endogeenisen kasvuhormonin puutteesta kärsivillä lapsilla somatropiini lisää pituuskasvua ja kasvunopeutta. Aikuisilla somatropiini säilyttää normaalin kehon koostumuksen lisäämällä typen kerääntymistä ja edistämällä luustolihasen kasvua sekä pienentämällä kehon rasvavarastoja.

Tällä hetkellä unionin alueella myyntiluvan on saanut yhdeksän somatropiinivalmistetta: keskinäisen tunnustamisen menettelyn tai kansallisen menettelyn kautta myyntiluvan saaneet Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen ja Zomacton sekä keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saaneet Omnitrope, NutropinAq ja Valtropin.

Somatropiini (rhGH) -valmisteita on ollut myynnissä Euroopassa 1980-luvun lopusta saakka erilaisten kasvuhormonin puutokseen liittyvien tilojen ja/tai lyhytkasvuisuuden hoitoon.

Unionin alueella somatropiini on saanut myyntiluvan käytettäväksi lapsilla kasvuhormonin puutoksen (mukaan luettuna idiopaattinen kasvuhormonin puutos), Turnerin oireyhtymästä johtuvan lyhytkasvuisuuden, kroonisen munuaisten vajaatoiminnan tai SHOX-geenin (short stature homeobox-containing gene) puutoksen, Prader-Willin oireyhtymän sekä gestaatioikään nähden pienikokoisena syntyneiden potilaiden hoitoon. Joitakin hoitoaiheita ei ole hyväksytty kaikille somatropiinia sisältäville lääkkeille.

Kasvuhormonihoidon turvallisuus on perustunut pääasiassa suuriin otoksiin potilaita, joita on seurattu myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä tietokannoissa hoidon aikaan tai pian sen jälkeen. Tämän vuoksi toistaiseksi saatavilla on vain vähän tietoa somatropiinin pitkän aikavälin turvallisuudesta.

Somatropiinihoitoon on liitetty kasvainten kasvua edistävä vaikutus, mikä näkyy tällä hetkellä kaikkien somatropiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa. Ensimmäinen syy on biologinen ja perustuu kasvuhormonireseptorin aktivoitumisen seurauksena erittyvän kasvuhormoniaktiivisuuden keskeisen välittäjäaineen, insuliinin kaltaisen kasvutekijä-1:n (IGF-1:n), todistettuun tuumorigeeniseen potentiaaliin. Toinen syy ovat useat julkaistut tutkimukset, joissa on raportoitu kasvuhormonihoitoa saaneiden potilaiden suurempi kasvaimen ja/tai kasvaimeen liittyvän kuolleisuuden riski (Swerdlow et al. 2002¹, Sklar et al. 2002² ja Ergun-Longmire et al. 2006³).

Suuri epidemiologinen tutkimus – ranskalainen Santé Adulte GH Enfant (SAGHE) -tutkimus – joka perustui Association France-Hypophysen rekisteriin, oli käynnissä vuodesta 2007 alkaen. Tässä pitkän aikavälin seurantatutkimuksessa kerättiin tiedot kaikista potilaista, jotka olivat saaneet rhGH-hoitoa vuosina 1985–1996 ja jotka olivat yli 18-vuotiaita vuonna 2007, jolloin tiedot kerättiin. Tutkimuksen

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

ensisijaisena päämääränä oli arvioida yleistä ja syöpään liittyvää kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä koko väestön riskeihin verrattuna.

Kaikki 10 330 potilasta jaettiin kolmeen pitkän aikavälin kuolleisuuden riskiryhmään kliinisen tilan perusteella. Matalan riskin populaatio, jonka määritelmänä oli idiopaattisen kasvuhormonin puutoksen, idiopaattisen lyhytkasvuisuuden, gestatioikään nähden pienikokoisena syntyneiden lasten lyhytkasvuisuuden tai isoloidun kasvuhormonin puutteen hoito, oli mukana kuolleisuusanalyysissä (n=6 892 potilasta, 116 403 henkilövuoden seuranta).

Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomais (AFSSAPS) ilmoitti 9.12.2010 Euroopan komissiolle, Euroopan lääkevirastolle ja kaikille jäsenvaltioille SAGHE-tutkimuksen julkaisemattomat tulokset, joiden mukaan kuolleisuus kaikista syistä oli merkittävästi suurempi rhGH-hoitoa saaneilla lapsilla (normaaliväestön kuolleisuus – SMR 1,33, 95 prosentin luottamusväli 1,08;1,64). Nämä tulokset viittasivat kasvaneeseen kuolleisuuteen suuremmilla annoksilla ja verenkiertojärjestelmän sairauksien (lukinkalvon alainen tai aivojen sisäinen verenvuoto) ja luustokasvainten vuoksi.

Nämä tiedot annettiin nopeana hälytyksenä, joka käynnisti muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisen menettelyn. Tämän tutkimuksen tulosten vaikutukseen somatropiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen liittyi huolenaiheita.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki toimitetut tiedot, mukaan luettuina tiedot ranskalaisesta SAGHE-tutkimuksesta ja kliinisistä tutkimuksista, rekistereistä, kohorteista ja turvallisuustietokannoista (lääkevalvonta), sekä kirjallisuudessa käytettävissä olevat tiedot somatropiinihoitoon liittyvästä sydän- ja verisuoniriskistä ja kasvainten riskistä.

Ranskalaisen SAGHE-tutkimuksen, joka oli suuren potilasmäärän pitkän aikavälin seurantatutkimus, jossa keskimääräinen seuranta-aika oli 17 vuotta, tulokset viittasivat kuolleisuuden yleiseen kasvuun potilailla, jotka olivat saaneet somatropiinihoitoa isoituun kasvuhormonin puutokseen, idiopaattiseen lyhytkasvuisuuteen ja lyhyteen gestatioikään nähden koko väestöön verrattuna. Kuolleisuuden kasvu oli selvä suurempien annosten käytön yhteydessä ja syitä olivat lukinkalvon alainen tai aivojen sisäinen verenvuoto sekä luustokasvaimet.

Tässä tutkimuksessa on kuitenkin merkittäviä metodologisia rajoituksia, joiden vuoksi näitä tuloksia ei voida pitää vahvoina. Yleisen kuolleisuuden laskentaan käytettiin yleistä väestöä, minkä sekoittavaa vaikutusta ei voida mitata. Lisäksi hoidettujen potilaiden ominaisuudet voivat itsessään liittyä kohonneeseen kuolleisuuteen matalan riskin ryhmässäkin (ts. hoito isoloidun kasvuhormonin puutteen, idiopaattisen lyhytkasvuisuuden ja gestatioikään pienikokoisena syntymisen vuoksi).

Yleinen kuolleisuuden riski oli vähäinen, 23 kuolemaa odotettujen 70 kuoleman lisäksi. Kaikista syistä johtuvista 93 kuolemantapauksesta 21:n luokiteltiin johtuvan ”epämääräisistä tiloista”, eikä niiden syy ole tiedossa. Suurempiin annoksiin liittyvä suurentunut riski on tilastollisesti merkittävä ainoastaan ryhmässä, jonka hoitona on ollut keskimäärin yli 50:n µg/kg/vrk annos (n=281). On huomattu, että tämän ryhmän potilaista 225 (80 prosenttia) osallistui yrityksen toimeksiannosta suoritettuun tutkimukseen gestatioikään nähden pienikokoisina syntyneillä lapsilla, ja yleisesti ottaen tätä pidettiin erittäin pienenä alaryhmänä osoittamaan selvä yhteys annokseen liittyvään ehdotettuun riskiin. Lisäksi riski kasvoi lyhyen hoidon keston myötä, mutta kumulatiivisten annosten ala-analyysi ei vahvistanut tätä havaintoa. Lopuksi tiedot niistä potilaista, jotka kuolivat verenkiertojärjestelmän sairauksien vuoksi, osoittivat, että yhtä lukuun ottamatta kaikki potilaat olivat saaneet hoitoa kasvuhormonin puutoksen vuoksi. Sydän- ja verisuoniriskitekijöiden esiintymisestä ei ollut tietoa yhdeksästä potilaasta kolmen osalta. Nämä tiedot ovat erittäin rajalliset, joten sydän- ja verisuoniriskien osalta ei voida tehdä johtopäätöksiä. Tietoa SAGHE-tutkimuksen potilaiden kuolemaan johtamattomien kasvainten

esiintymisestä ei toistaiseksi ole käytettävissä, ja kuolleisuutta koskevien tulosten laatiminen on edelleen kesken.

Mitkään muut lääkevalmistekomitean arvioimat tiedot eivät tukeneet SAGHE-tutkimuksen tietoja tai tuoneet esiin uusia tai kasvaneita turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

Kaiken kaikkiaan ranskalaisen SAGHE-tutkimuksen rajoitukset huomioon ottaen somatropiinihoitoa saaneiden lasten kuolleisuusriskin selvää nousua koskevia löydöksiä (suurempi riski suurilla annoksilla ja lukinkalvon alaisen tai aivojen sisäisen verenvuodon sekä luustokasvainten yhteydessä) ei voida pitää vahvoina todisteina.

Ranskalaisen SAGHE-tutkimuksen tuloksia pidetään kuitenkin mahdollisena turvallisuuteen liittyvänä merkinä, jota on harkittava lisää kahden vuoden kuluessa käytettäviin tulevien pitkän aikavälin turvallisuustietojen eli eurooppalaisen SAGHE-konsortiotutkimuksen tulosten valossa. Euroopan SAGHE-tutkimus on osa seitsemännen puiteohjelman terveyden tutkimusohjelmaa, ja sen noin 30 000 potilaan otos on kahdeksasta mukana olevasta maasta (Ranska, Belgia, Yhdistynyt kuningaskunta, Alankomaat, Sveitsi, Italia, Saksa ja Ruotsi). Tutkimus alkoi 1.6.2009, ja tulosten odotetaan olevan saatavilla vuonna 2013.

Edellä kerrotun perusteella komitea piti perusteltuna yhdenmukaistaa tai sisällyttää tarpeen mukaan kaikkien somatropiinia sisältävien lääkevalmisteiden nykyiset vasta-aiheet hoitoon liittyvän kasvainten kasvua edistävän vaikutuksen osalta. Kaikkien somatropiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen kohtaan 4.3 ja pakkausselosteisiin sisällytettävästä sanamuodosta sovittiin (katso liite II).

Tämän potentiaalisen riskin tulisi vaikuttaa myös kaikkien somatropiinivalmisteiden riskinhallintasuunnitelmaan, kuten myös lukinkalvon alaisen tai aivojen sisäisen verenvuodon potentiaalinen riski.

Lopuksi ranskalaisen SAGHE-tutkimuksen tulosten viittaaman suurempaan annokseen liittyvän suuremman riskin mahdollisuuden seurauksena sovittiin, että kaikkien somatropiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa korostetaan, ettei suositeltua vuorokausiannosta tule ylittää.

Perusteet valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea aloitti Euroopan komission käynnistämän somatropiinia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisesti
- lääkevalmistekomitea pohti ranskalaisen SAGHE-tutkimuksen tuloksia ja kaikkia käytettävissä olevia tietoja kliinisistä tutkimuksista, rekistereistä, kohorteista ja turvallisuustietokannoista somatropiinihoitoon liittyvän sydän- ja verisuoniriskin ja kasvainten riskin osalta
- lääkevalmistekomitea katsoi, että ranskalaisessa SAGHE-tutkimuksessa on merkittäviä metodologisia rajoituksia (esim. kuolleisuuden laskemisessa käytetty yleinen väestö). Nämä rajoitukset huomioon ottaen lääkevalmistekomitea päätti, että somatropiinihoitoa saaneiden lasten kuolleisuusriskin selvää nousua koskevia löydöksiä (suurempi riski suurilla annoksilla ja lukinkalvon alaisen tai aivojen sisäisen verenvuodon sekä luustokasvainten yhteydessä) ei voida pitää vahvoina todisteina

- muut arvioidut tiedot eivät tukeneet SAGHE-tutkimuksen tuloksia, tai ne nostivat esiin muita turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita
- lääkevalmistekomitea oli kuitenkin sitä mieltä, että ranskalaisen SAGHE-tutkimuksen tuloksia pidetään mahdollisena turvallisuuteen liittyvänä merkinä. Ottaen huomioon aiemmin julkaistut tiedot ja joidenkin somatropiinivalmisteiden valmisteyhteenvedoissa jo olevat tiedot lääkevalmistekomitea piti perusteltuna yhdenmukaistaa kaikkien somatropiinia sisältävien lääkkeiden nykyiset vasta-aiheet tapauksissa, joissa kasvaimen aktiivisuudesta on näyttöä. Tämän ja lukinkalvon alaiseen tai aivojen sisäiseen verenvuotoon liittyvän mahdollisen riskin tulee vaikuttaa myös riskinhallintasuunnitelmaan. Lisäksi lääkevalmistekomitea päätti korostaa valmisteyhteenvedossa (kohta 4.4), että suositeltua enimmäisannosta ei tule ylittää.

Lääkevalmistekomitea suositteli somatropiinia sisältävien lääkevalmisteiden (ks. liite I) myyntilupien ehtojen muuttamista. Valmisteyhteenvedojen ja pakkausselosteiden asiaankuuluvat kohdat on esitetty liitteessä III ja ehdot liitteessä IV.