

## **Annexe II**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit et des notices, présentés par l'EMA**

## Conclusions scientifiques

### Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la somatropine (voir Annexe I)

La somatropine est une hormone de croissance humaine recombinante (rhGH), qui agit sur le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. Chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance endogène, la somatropine stimule la croissance linéaire et augmente la vitesse de croissance. Chez les adultes, la somatropine maintient la composition corporelle normale en augmentant la rétention azotée, en stimulant la croissance du muscle squelettique et en mobilisant les graisses corporelles.

Actuellement neuf médicaments contenant de la somatropine sont autorisés dans l'Union européenne: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, autorisés via la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ou une procédure nationale (NAP), ainsi qu'Omnitrope, NutropinAq et Valtropin, autorisés via la procédure centralisée (CAP).

Les produits à base de somatropine (rhGH) sont disponibles en Europe depuis la fin des années 1980 pour le traitement de plusieurs maladies associées au déficit en hormone de croissance et/ou une petite taille.

Dans l'Union européenne, la somatropine est autorisée pour une utilisation chez les enfants pour le déficit en hormone de croissance (y compris le déficit idiopathique en hormone de croissance), le retard de croissance chez les patients atteints du syndrome de Turner, l'insuffisance rénale chronique ou la déficience du gène SHOX (*short stature homeobox-containing gene*), le syndrome de Prader-Willi et chez les patients nés petits pour l'âge gestationnel (SGA). Certaines indications ne sont pas approuvées pour tous les médicaments contenant de la somatropine.

L'étude de la sécurité du traitement par l'hormone de croissance était principalement fondée sur de vastes échantillons de patients suivis dans des bases de données post-commercialisation pendant ou peu de temps après le traitement. Par conséquent, des informations limitées sur la sécurité à long terme du traitement par la somatropine sont actuellement disponibles.

Le traitement par la somatropine a été associé à un potentiel tumorigène, ce qui est actuellement mentionné dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de la somatropine. Premièrement, en raison de la plausibilité biologique fondée sur le potentiel tumorigène établi de l'hormone IGF-1 (*Insulin-like growth factor*), qui est le principal médiateur de l'activité de la GH et qui est sécrétée en réponse à l'activation des récepteurs de la GH. Deuxièmement, du fait de plusieurs études publiées indiquant un risque accru de tumeur et/ou de mortalité liée à des tumeurs chez les patients traités par l'hormone de croissance (Swerdlow *et al.* 2002<sup>1</sup>, Sklar *et al.* 2002<sup>2</sup> et Ergun-Longmire *et al.* 2006<sup>3</sup>).

Une vaste étude épidémiologique basée sur des données issues du registre de l'Association France-Hypophyse est en cours depuis 2007: l'étude française SAGhE, Santé Adulte Gh Enfant. Cette étude de surveillance de longue durée a permis de collecter des données concernant tous les patients qui ont

---

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

été traités par la rhGH durant la période 1985 à 1996 et qui étaient âgés de plus de 18 ans au moment de la collecte des données en 2007. L'étude visait principalement à évaluer la mortalité globale et la mortalité par cancer, ainsi que les risques de morbidité, par comparaison avec ces risques dans la population générale.

L'ensemble des 10 330 patients ont été répartis en trois catégories de risque pour la mortalité à long terme, en fonction de l'état clinique. La population à faible risque, définie comme recevant un traitement pour le déficit idiopathique en hormone de croissance, la petite taille idiopathique, la petite taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou le déficit isolé en hormone de croissance, a été incluse dans l'analyse de la mortalité (n = 6 892 patients, correspondant à 116 403 personnes-années d'observation).

Le 9 décembre 2010, l'autorité nationale compétente française (AFSSAPS) a informé la Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments et tous les États membres de résultats non publiés de l'étude SAGhE indiquant une mortalité toute cause significativement plus élevée chez les enfants traités par la rhGH (taux de mortalité standardisé ou SMR: *Standard Mortality Ratio*) - de 1,33, IC à 95 %: 1,08;1,64). Ces résultats suggéraient une augmentation de la mortalité avec des doses plus élevées et due à des maladies du système circulatoire (hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale) et à des tumeurs osseuses.

Ces informations ont été diffusées dans le cadre d'une alerte rapide déclenchant une procédure au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. Il y avait des inquiétudes concernant l'impact des résultats de cette étude sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la somatropine.

Le CHMP a passé en revue toutes les données présentées, y compris les données de l'étude française SAGhE et celles des essais cliniques, registres, cohortes et bases de données relatives à la sécurité (pharmacovigilance), ainsi que les données disponibles dans la littérature, relatives au risque cardiovasculaire et au risque de néoplasme associés au traitement par la somatropine.

Les résultats de l'étude française SAGhE, une étude de surveillance de longue durée menée sur un nombre élevé de patients et avec un suivi moyen de 17 ans, ont suggéré une augmentation globale de la mortalité chez les patients traités par la somatropine pour un déficit isolé en hormone de croissance (GHD, *growth hormone deficiency*) et une petite taille idiopathique (ISS, *idiopathic short stature*), ainsi que chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA, *short for gestational age*), par comparaison avec la population normale. L'augmentation de la mortalité était apparente lorsque de fortes doses étaient utilisées et elle était due à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale et à des tumeurs osseuses.

Cependant, cette étude présente d'importantes limites méthodologiques, qui empêchent de considérer ces résultats comme étant robustes. Ces limites sont notamment le choix de la population générale comme groupe de référence pour le calcul des taux de mortalité standardisés, ce qui entraîne une confusion non mesurable, et également le fait que les caractéristiques des patients traités peuvent en soi être associées à une augmentation de la mortalité, même dans un groupe à faible risque (à savoir celui des patients traités pour un GHD isolé, une ISS ou une SGA).

Le risque de mortalité globale était faible, avec une surmortalité de 23 décès par rapport aux 70 attendus. Parmi les 93 cas de mortalité toute cause, 21 classés comme résultant de «maladies mal définies» sont de cause inconnue. L'augmentation suggérée du risque avec les doses plus élevées n'est statistiquement significative que dans le groupe traité par des doses moyennes supérieures à 50

µg/kg/jour (n = 281). Il est noté que dans ce groupe 225 patients (80 %) faisaient partie d'une étude sponsorisée par la société, menée chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) et en général une telle sous-population est considérée comme très petite pour établir une association claire entre le risque suggéré et la dose. De plus, le risque augmentait avec une durée de traitement courte; ce résultat n'a cependant pas été confirmé par une sous-analyse considérant les doses cumulées. Enfin, les données du groupe de patients décédés en raison de maladies du système circulatoire ont montré que tous les patients sauf un avaient été traités suite à un diagnostic de déficit en hormone de croissance. Aucune information sur l'existence de facteurs de risques cardiovasculaires n'était disponible pour 3 des 9 patients. Ces informations sont très limitées et ne permettent pas de tirer une conclusion en ce qui concerne les risques cardiovasculaires. Aucune donnée sur l'apparition de néoplasmes non fatals chez les patients de l'étude SAGhE n'est disponible pour le moment et les résultats de morbidité sont encore en cours d'acquisition.

Toutes les autres données passées en revue par le CHMP n'ont pas corroboré les résultats de l'étude SAGhE et n'ont pas suscité d'inquiétude nouvelle ou supplémentaire concernant la sécurité.

Globalement, au vu des limitations de l'étude française SAGhE, les résultats indiquant une augmentation apparente du risque de mortalité chez les enfants traités par la somatropine (risque accru à des doses plus élevées et lié à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale et à des tumeurs osseuses) ne peuvent être considérés comme des données robustes.

Cependant, il est estimé que les résultats de l'étude française SAGhE constituent un signal potentiel de sécurité devant être examiné plus avant à la lumière de données de sécurité à long terme, qui deviendront disponibles dans un délai de 2 ans, à savoir les résultats de l'étude SAGhE menée par un consortium européen. L'étude SAGhE menée en Europe fait partie du programme de travail dans le domaine de la santé du 7<sup>ème</sup> programme-cadre (FP7) et présentera une taille d'échantillon de près de 30 000 patients, qui seront inclus dans les 8 pays participants (France, Belgique, Royaume-Uni, Pays-Bas, Suisse, Italie, Allemagne et Suède). L'étude a débuté le 1<sup>er</sup> juin 2009 et les résultats sont attendus en 2013.

Au vu de l'ensemble des éléments discutés ci-dessus, le comité a jugé qu'il est justifié d'harmoniser ou d'inclure, le cas échéant, des contre-indications pour tous les médicaments contenant de la somatropine en ce qui concerne l'effet tumorigène potentiel associé au traitement. La formulation précise à inclure dans la rubrique 4.3 des RCP et à reprendre dans les notices de tous les médicaments contenant de la somatropine a été acceptée (voir Annexe II).

Ce risque potentiel doit également être mentionné dans le plan de gestion des risques pour tous les produits à base de somatropine, tout comme le risque potentiel d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale.

Enfin, pour tenir compte du signal possible d'une augmentation du risque avec des doses plus élevées, que suggèrent les résultats de l'étude française SAGhE, il a été convenu d'insister dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de la somatropine sur le fait que la dose maximale quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée.

## Motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit et des notices

Considérant que

- le comité a examiné la procédure lancée au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée pour les médicaments contenant de la somatropine;
- le comité a passé en revue les résultats de l'étude française SAGhE, ainsi que toutes les données disponibles présentées, issues d'essais cliniques, de registres, cohortes et bases de données de sécurité, concernant le risque cardiovasculaire et le risque de néoplasme associés au traitement par la somatropine;
- le comité a convenu que l'étude française SAGhE présente d'importantes limitations méthodologiques (par exemple, la population générale sert de référence pour le calcul de la mortalité). Au vu de ces limitations, le comité a conclu que les résultats de l'étude indiquant un risque accru apparent de mortalité chez les enfants traités par la somatropine (augmentation du risque avec des doses plus élevées et liée à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale et à des tumeurs osseuses) ne peuvent être considérés comme étant robustes;
- d'autres données passées en revue n'ont pas corroboré les résultats de l'étude SAGhE ni suscité des inquiétudes supplémentaires concernant la sécurité;
- le comité a cependant convenu que les résultats de l'étude française SAGhE sont considérés comme un signal potentiel de sécurité. Tenant compte de données publiées antérieurement et d'informations déjà incluses dans les informations sur le produit de certaines somatropines, le comité a estimé qu'il est justifié d'harmoniser les contre-indications existantes pour tous les médicaments contenant de la somatropine, lorsqu'il y a une preuve quelconque d'une activité tumorale. Cette information doit également être reprise dans les plans de gestion des risques, tout comme le risque potentiel lié à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale. De plus, le comité a accepté d'insister dans les informations sur le produit (rubrique 4.4) sur le fait que la dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la somatropine (voir Annexe I), pour lesquelles les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent à l'Annexe III, et sous réserve des conditions exposées à l'Annexe IV du présent avis.