

II. Melléklet

**Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett tudományos
következtetések és az alkalmazási előírások és a betegtájékoztatók
módosításának indoklása**

Tudományos következtetések

A szomatropin tartalmú gyógyszerkészítmények tudományos értékelésének általános összefoglalása (lásd I. melléklet)

A szomatropin rekombináns humán növekedési hormon (rhGH), amely a lipid-, szénhidrát- és fehérje-anyagcserére fejt ki hatását. Az elégtelen endogén növekedési hormontermelésű gyermekeknél a szomatropin serkenti a lineáris növekedést és fokozza a növekedés sebességét. Felnőttekben a szomatropin biztosítja a szervezet normál összetételének fenntartását a nitrogén visszatartás növelésével, a vázizomzat növekedésének serkentésével és a testzsír mobilizálásával.

Jelenleg kilenc engedélyezett szomatropin gyógyszerkészítmény van az Unióban: a kölcsönös elismerési (MRP) vagy nemzeti (NAP) eljárásban törzskönyvezett Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen és Zomacton, valamint a centrális eljárásban (CAP) törzskönyvezett Omnitrope, NutropinAq és Valtropin.

A szomatropin (rhGH) készítmények az 1980-as évek vége óta vannak forgalomban Európában a növekedési hormonhiánnyal és/vagy az alacsony növésrel összefüggő több állapot kezelésére.

Az Unióban a szomatropin engedélyezett gyermekeknél a növekedési hormonhiány kezelésére (beleértve az idiopátiás növekedési hormonhiányt), és felnőtteknél a Turner-szindróma, a krónikus veseelégtelenség, az alacsony növekedést okozó homeobox gén (SHOX) hiány és a Prader-Willi-szindróma kezelésére, valamint olyan betegeknél, akik a terhességi korukhoz képest kis testhosszal születtek (SGA). Egyes indikációk nem minden szomatropin-tartalmú gyógyszer esetén engedélyezettek.

A növekedési hormon terápia biztonságossága főként a forgalomba hozatalt követően a kezelés alatt vagy nem sokkal azután összegyűjtött adatbázisokban nagyszámú beteggel kapcsolatos adatokon alapulnak. Ezért a szomatropin-kezelés hosszú távú biztonságosságával kapcsolatban jelenleg korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

A szomatropin-kezelés daganatnövekedést serkentő hatásának bizonyult, ami jelenleg szerepel minden szomatropin-tartalmú gyógyszerkészítmény kísérőirataiban. Elsősorban az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) bizonyított daganatnövekedést serkentő potenciálján alapuló biológiai valószínűség miatt; ez az anyag ugyanis a növekedési hormon aktivitás fő mediátora és a növekedési hormon receptor aktiválódásának eredményeként termelődik. Másodsorban azért, mert több publikált vizsgálat számolt be arról, hogy a növekedési hormonnal kezelt betegeknél magasabb volt a daganat miatti és/vagy daganattal összefüggő mortalitás kockázata (Swerdlow et al. 2002¹, Sklar et al. 2002² and by Ergun-Longmire et al. 2006³).

2007-től zajlott egy nagy epidemiológiai vizsgálat az Association France-Hypophyse adatbázisból származó adatokra alapozva - a francia Santé Adulte GH Enfant (SAGHE) vizsgálat. Ebben a hosszú távú megfigyeléses vizsgálatban az 1985 és 1996 közötti időszakban rhGH készítménnyel kezelt minden olyan beteggel kapcsolatban gyűjtöttek adatokat, akik 18 évesnél idősebbek voltak az adatgyűjtés idején, 2007-ben. A vizsgálat elsődleges célkitűzése az általános és a rákkal összefüggő mortalitási és morbiditási kockázat felmérése volt az általános populációban tapasztalható kockázatokkal összehasonlítva.

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

Mind a 10 330 beteget három kockázati kategóriába sorolták a hosszú távú mortalitás szempontjából, a klinikai állapot alapján. A mortalitási elemzésbe az alacsony kockázatú populációt választották be, azaz azokat a betegeket, akik idiopátiás növekedési hormonhiány, idiopátiás alacsony növekedés, a terhességi korhoz képest kis testhosszal született gyermekkori alacsony növekedés, illetve izolált növekedési hormonhiány miatt részesültek kezelésben (n=6892 beteg 116 403 személyévi megfigyelésnek megfelelően).

2010. december 9-én a francia nemzeti illetékes hatóság (AFSSAPS) a SAGHE vizsgálat korábban nem publikált eredményeiről tájékoztatta az Európai Bizottságot, az Európai Gyógyszerügynökséget és minden Tagállamot, amelyek szerint az általános mortalitás jelentősen magasabb az rhGH-val kezelt gyermekeknél (standard mortalitási arány - SMR 1,33, 95% CI 1,08; 1,64). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy nagyobb adagoknál, valamint a keringési rendszer betegségei (subarachnoidális vagy intracerebrális) és csontdaganatok miatt nő a mortalitás.

Ezt az információt sürgős figyelmeztetésként adták ki, amelynek hatására megkezdődött a mindenkori hatályos 2001/83/EK irányelv 107. cikke szerinti eljárás. Aggályok merültek fel azzal kapcsolatban, hogy ezen vizsgálat eredményei hogyan befolyásolják a szomatropin-tartalmú gyógyszerkészítmények előny-kockázat arányát.

A CHMP minden benyújtott adatot áttekintett, így a francia SAGHE vizsgálat adatait, valamint a klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses, kohorsz és biztonságossági (farmakovigilancia) adatbázisokból származó és a szakirodalomban rendelkezésre álló adatokat is, a szomatropin-kezeléssel összefüggő szív- és érrendszeri és daganat kockázat vonatkozásában.

A francia SAGHE vizsgálat (nagy számú beteggel elvégzett hosszú távú megfigyeléses vizsgálat, amelyben az utánkövetés átlagosan 17 éven át zajlott) eredményei arra utaltak, hogy az izolált növekedési hormonhiányban (GDH), idiopátiás alacsony növekedésben (ISS) szenvedő és a terhességi korhoz képest kis testhosszal született (SGA) betegek esetében a szomatropin-kezelés az általános populációhoz képest megnövelte a mortalitást. Az emelkedett mortalitás nyilvánvaló volt, amikor nagyobb adagokat alkalmaztak, valamint subarachnoidális vagy intracerebrális vérzés és csontdaganatok esetén.

Ez a vizsgálat azonban módszertani szempontból jelentős kockázatokkal rendelkezik, ami kizárja, hogy ezen eredményeket szilárdan megalapozottnak tekintsük. Nevezetesen referencia csoportként az általános populációt használták a standard mortalitási arányok kiszámítására, ami nem mérhető torzításhoz vezet. Ezen kívül a kezelést betegek jellemzői önmagukban fokozott mortalitással lehetnek összefüggésben, még az alacsony kockázatú csoportban is (azaz GDH, ISS és SGA miatt kezelt betegek).

Az általános mortalitási kockázat kicsi volt; a várt 70-nél 23-mal több halálozás történt. A 93 általános halálozásos eset közül 21 a "betegséggel összefüggő" okból következett be, illetve ismeretlen okú volt. A megjelölt fokozott kockázat a nagyobb adagok esetében csak statisztikailag volt szignifikáns az 50 µg/ttkg napi átlagos adagot kapó csoportban (n=281). Megjegyzendő, hogy ebben a csoportban 225 (80%) beteg egy vállalat által szponzorált vizsgálatban vett részt, amelyet a terhességi korhoz képest kis testhosszal született (SGA) gyermekek körében végeztek, és ez általában olyan kis alpopulációnak tekinthető, amely nem alkalmas arra, hogy a felvetett kockázat és az adag közötti összefüggés megállapítható legyen. Emellett bár a kockázat a rövid távú kezeléssel nőtt, ezt az eredményt a kumulatív adagok részleges elemzése nem erősítette meg. Végezetül pedig a keringési rendszer betegségei miatt elhalálozott betegcsoportból származó adatok azt mutatták, hogy egy kivételével mindegyiket növekedési hormonhiány diagnózissal kezelték. A 9 beteg közül 3 esetében nem állt

rendelkezésre információ a szív- és érrendszeri kockázati tényezők jelenlétéről. Ezek az információk rendkívül korlátozottak, és így a szív- és érrendszeri kockázatokra vonatkozóan nem vonható le következtetés. A SAGHE vizsgálatban résztvevő betegeknek előforduló nem halálos daganatok előfordulásával kapcsolatban jelen pillanatban nem állnak rendelkezésre adatok, a morbiditási eredmények gyűjtése pedig még jelenleg is zajlik.

A CHMP által áttekintett többi adat nem erősítette meg a SAGHE vizsgálat eredményeit és nem vetett fel új vagy további biztonságossági aggályokat.

Általában elmondható, hogy a francia SAGHE vizsgálat korlátait figyelembe véve a szomatropinnal kezelt gyermekeknek megfigyelt egyértelmű mortalitás növekedéssel kapcsolatos eredmények (emelkedett kockázat magasabb adagoknál, valamint subarachnoidális vagy intracerebrális vérzéssel és csontdaganatokkal összefüggésben) nem tekinthetők szilárdan megalapozottnak.

A francia SAGHE vizsgálat eredményei azonban potenciális biztonságossági jelzésnek tekintendők, amelyeket a 2 éven belül rendelkezésre álló hosszú távú biztonságossági adatok fényében, azaz az európai SAGHE konzorcium vizsgálat eredményeinek ismeretében tovább kell vizsgálni. Európában a SAGHE vizsgálat az FP7 Egészségügyi munkaprogram keretében zajlik és a 8 résztvevő országban (Franciaország, Belgium, Nagy-Britannia, Hollandia, Svájc, Olaszország, Németország és Svédország) körülbelül 30 000 beteg kerül majd bevonásra. A vizsgálat 2009. június 1-én kezdődött és az eredmények várhatóan 2013-ban állnak majd rendelkezésre.

A fentieket figyelembe véve a Bizottság indokoltnak látta a már meglévő ellenjavallatok harmonizálását, illetve szükség szerinti felvételét minden szomatropin-tartalmú gyógyszerkészítmény esetében, a kezeléssel összefüggő daganatnövekedést serkentő potenciál tekintetében. A szomatropin-tartalmú gyógyszerkészítmények alkalmazási előírásainak 4.3 pontjában, valamint a beteg tájékoztatókban feltüntetendő szövegről megállapodás született (lásd II. melléklet).

Ezt a lehetséges kockázatot, valamint a subarachnoidális vagy intracerebrális vérzés potenciális kockázatát bele kell venni minden szomatropin készítmény Kockázatkezelési tervébe is.

Végezetül a francia SAGHE vizsgálati eredmények alapján felmerült nagyobb adagokkal összefüggő kockázatnövekedésre vonatkozó potenciális jelzéssel kapcsolatban az a megállapodás született, hogy minden szomatropin-tartalmú gyógyszerkészítmény kísérő iratában ki kell hangsúlyozni, hogy a javasolt napi maximális adagot nem szabad túllépni.

Az alkalmazási előírások és beteg tájékoztatók módosításának indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A Bizottság megvizsgálta az Európai Bizottság által a mindenkori hatályos 2001/83/EK irányelv 107. cikke értelmében a szomatropin-tartalmú készítményekre vonatkozóan indított eljárást.
- A Bizottság áttekintette a francia SAGHE vizsgálat eredményeit, valamint a klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses, kohorsz és biztonságossági adatbázisokból származó rendelkezésre álló benyújtott adatokat a szomatropin-kezeléssel összefüggő szív- és érrendszeri és daganat kockázat vonatkozásában.
- A Bizottság egyetértett abban, hogy a francia SAGHE vizsgálat jelentős módszertani korlátokkal rendelkezik (pl. a mortalitás számításához referenciaként az általános populációt használták). Ezen korlátokat figyelembe véve a Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a szomatropinnal kezelt

gyermeknél megfigyelt egyértelmű mortalitás növekedéssel kapcsolatos eredmények (emelkedett kockázat magasabb adagoknál, valamint subarahnoidális vagy intracerebrális vérzéssel és csontdaganatokkal összefüggésben) nem tekinthetők szilárdan megalapozottnak.

- Az egyéb áttekintett adatok nem erősítették meg a SAGHE vizsgálat eredményeit és nem vetettek fel új vagy további biztonságossági aggályokat.
- A Bizottság egyetértett azonban abban, hogy a francia SAGHE vizsgálat eredményeit potenciális biztonságossági jelzésnek kell tekinteni. A korábban publikált adatokat és az egyes szomatropin készítmények kísérőirataiban már szereplő információk alapján a Bizottság indokoltnak látta a már meglévő ellenjavallatok harmonizálását minden szomatropin-tartalmú gyógyszerkészítmény esetében, ahol bizonyított a daganatnövekedést serkentő aktivitás. Ezt, valamint a subarahnoidális vagy intracerebrális vérzéssel kapcsolatos potenciális kockázatot a Kockázatkezelési tervekben is szerepeltetni kell. Ezen kívül a Bizottság egyetértett abban, hogy a kísérőiratokban (4.4 pont) hangsúlyozni kell, hogy a javasolt napi maximális adagot nem szabad túllépni.

A fentieket figyelembe véve a CHMP javasolt a szomatropin-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyében (lásd I. melléklet) szereplő feltételek módosítását, amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató kapcsolódó pontjai az III. mellékletben található, és amelyekre a jelen vélemény IV. mellékletében foglalt feltételek vonatkoznak.