

II priedas

**Europos vaistų agentūros mokslinės išvados ir Preparato charakteristikų
santraukų ir pakuotės lapelių pakeitimo pagrindas**

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra somatotropino, mokslinio vertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

Somatropinas yra rekombinantinis žmogaus augimo hormonas (rhGH), veikiantis lipidų, angliavandenių ir baltymų metabolizmą. Somatropinas skatina ir spartina vaikų, turinčių nepakankamai endogeninio augimo hormonų, augimą. Suaugusiems somatropinas padeda išlaikyti normalią kūno sudėtį, skatindamas azoto sulaikymą, stimuliuodamas skeleto raumenų augimą ir mobilizuodamas riebalinį audinį.

Europos Sąjungoje šiuo metu parduodami devyni patvirtinti vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra somatotropino: taikant savitarpio pripažinimo procedūrą arba nacionaliniu lygmeniu patvirtinti Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton ir centralizuotai patvirtinti Omnitrope, NutropinAq ir Valtropin.

Vaistai, kurių sudėtyje yra somatotropino (rhGH), parduodami Europoje nuo devintojo dešimtmečio antros pusės, skiriant juos tam tikroms ligoms, susijusioms su augimo hormono trūkumu ir (arba) mažu ūgiu, gydyti.

Europos Sąjungoje somatropinas patvirtintas vaikams, kuriems nustatytas augimo hormono trūkumas (įskaitant idiopatinį augimo hormono nepakankamumą), pacientams, kurių augimas sulėtėjęs ir kurie serga Turnerio sindromu, lėtiniu inkstų nepakankamumu arba žemo ūgio geno (SHOX) nepakankamumu, Preiderio-Vilio sindromu, ir pacientams, kurie gimė maži pagal gestacinį amžių (SGA), gydyti. Kai kurios indikacijos nėra patvirtintos visiems vaistams, kurių sudėtyje yra somatotropino.

Gydymo augimo hormonais saugumas daugiausia grindžiamas duomenimis apie didelės imties pacientų stebėjamą gydymo metu arba po jo praėjus nedaug laiko, po to, kai vaistas pasirodė rinkoje. Todėl šiuo metu turima nedaug informacijos apie ilgalaikį gydymo somatotropinu saugumą.

Gydymas somatotropinu siejamas su auglių atsiradimo tikimybe ir apie tai informuojama visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra somatotropino, informaciniuose dokumentuose. Pirmiausia, dėl biologinio tikėtumo, grindžiama nustatyti 1-ojo insulinoidinio augimo faktoriaus (IGF-1), kuris yra pagrindinis augimo hormono veikimo mediatorius, išskiriamas aktyvavus augimo hormono receptorių, tumorigeniniu poveikiu. Antra, dėl to, kad kai kurių paskelbtų tyrimų rezultatai parodė, jog augimo hormonais gydytiems pacientams padidėja auglių atsiradimo ir (arba) mirtingumo dėl auglių rizika (Swerdlow et al. 2002¹, Sklar et al. 2002² ir pagal Ergun-Longmire et al. 2006³).

Remiantis Prancūzijos organizacijos „Association France-Hypophyse“ registro duomenimis nuo 2007 metų atliekamas didelės apimties epidemiologinis tyrimas - Prancūzijos „Santé Adulte GH Enfant“ (SAGHE) tyrimas. Šio ilgalaikio stebimojo tyrimo metu surinkti duomenys apie pacientus, kurie buvo gydomi rhGH nuo 1985 m. iki 1996 m. ir kurie tuo metu, kai buvo renkami duomenys 2007 metais, buvo vyresni nei 18 metų. Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti bendrąjį mirtingumą ir mirtingumą nuo vėžio, ir sergamumo riziką lyginant su rizika, patiriama generalinėje aibėje.

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.

Visi 10 330 pacientų pagal savo klinikinę būklę priskirti trims ilgalaikio mirštamumo rizikos kategorijoms. Į mirštamumo tyrimą įtraukti mažos rizikos grupei priskirti tiriamieji, kuriems taikomas gydymas esant idiopatiniam augimo hormono nepakankamumui, idiopatiniam žemam ūgiui, žemo ūgio vaikai, gimę maži pagal gestacinį amžių, arba pacientai, kuriems taikomas gydymas esant izoliuotam augimo hormono nepakankamumui (n=6 892 pacientai, atitinkantys 116 403 asmens stebėjimo metus).

2010 m. gruodžio 9 d. Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija (AFSSAPS) informavo Europos Komisiją, Europos vaistų agentūrą ir visas šalis nares apie nepaskelbtus SAGHE tyrimo rezultatus, kurie parodė, kad mirtingumas dėl bet kurios priežasties yra daug didesnis tarp vaikų, kuriems buvo taikomas gydymas rhGH (standartizuotas mirtingumo rodiklis – 1,33, 95 proc. pasikliautinis intervalas 1,08;1,64). Šie rezultatai parodė, kad mirtingumas padidėja vartojant didesnes vaisto dozes ir dėl kraujo apytakos sistemos ligų (subarachnoidinės arba intracerebralinės hemoragijos) bei kaulų navikų.

Ši informacija išplatinta kaip skubus įspėjimas, pradedant procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį. Išreikštas susirūpinimas dėl šio tyrimų rezultatų įtakos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra somatropino, naudos ir rizikos santykiui.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas apsvarstė visus pateiktus duomenis, įskaitant Prancūzijos SAGHE tyrimo, klinikinių tyrimų, registrų, kohortinių tyrimų ir saugos duomenų bazių (farmakologinio budrumo) duomenis ir literatūros šaltinius, kuriuose analizuojamas gydymo somatropinu poveikis širdies ir kraujagyslių ligų rizikai ir neoplazmų atsiradimo rizikai.

Prancūzijos SAGHE tyrimo (ilgalaikis stebimas tyrimas), kuriame dalyvavo didelis pacientų skaičius ir vidutinis stebėjimo laikotarpis buvo 17 metų, rezultatai parodė, kad somatropinu gydytų pacientų, kuriems nustatytas izoliuoto augimo hormono nepakankamumas, idiopatinis žemas ūgis ir mažas ūgis pagal gestacinį amžių, bendrasis mirtingumas išaugo, palyginti su generaline aibe. Mirtingumas išaugo, kai buvo vartojamos didesnės vaisto dozės, ir dėl subarachnoidinės arba intracerebralinės hemoragijos bei kaulų navikų.

Vis dėlto šis tyrimas turi svarbių metodologinių trūkumų, neleidžiančių rezultatų vertinti kaip visiškai patikimų. Pavyzdžiui, generalinė aibė pasirinkta kaip referentinė grupė standartizuotiems mirtingumo rodikliams apskaičiuoti, ir dėl to atsiranda neišmatuojama samplaika, arba tai, kad pačios gydytų pacientų charakteristikos gali būti siejamos su padidėjusiu mirtingumu, netgi mažos rizikos pacientų grupėje (t. y. gydytų nuo izoliuoto augimo hormono nepakankamumo, idiopatinio mažo ūgio ir mažo ūgio pagal gestacinį amžių).

Bendroji mirtingumo rizika buvo maža, be numatytų 70 mirties atvejų užregistravus 23 papildomus mirties atvejus. Iš 93 mirties atvejų dėl bet kokios priežasties 21 mirties atvejo, įvykusio dėl „neaiškios būklės“, priežastys yra nežinomos. Nurodyta padidėjusi rizika vartojant didesnes vaisto dozes yra statistiškai reikšminga tik grupėje, kurioje vidutinė dozė viršijo 50 µg/kg per dieną (n=281). Būtina atkreipti dėmesį į tai, kad šioje grupėje 225 (80 proc.) pacientai dalyvavo kompanijos remiamame tyrime, kuriame buvo tiriami vaikai, gimę maži pagal gestacinį amžių, ir tai apskritai yra labai maža subpopuliacija, kad būtų galima analizuojamą riziką aiškiai susieti su vartojamo vaisto doze. Be to, rizika didėjo esant trumpai gydymo trukmei, nepaisant to, kad atskira analizė pagal bendrąsias dozes nepatvirtino šių duomenų. Galiausiai, pacientų grupės, kurie mirė dėl kraujo apytakos sistemos ligų, duomenys parodė, kad visiems išskyrus vieną buvo diagnozuotas augimo hormono trūkumas. Nebuvo jokios informacijos apie 3 iš 9 pacientų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos faktorius. Ši informacija yra labai ribota ir neleidžia daryti išvadų dėl širdies ir kraujagyslių ligų rizikos. Šiuo metu nėra jokių

duomenų apie nemirtinų neoplazmų atvejus tarp SAGHE tyrime dalyvaujančių pacientų, o duomenys apie mirtingumą dar renkami.

Visi kiti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto apsvairstyti duomenys nepatvirtino SAGHE tyrimo rezultatų ir neiškelė naujų ar papildomų su saugumu susijusių klausimų.

Apskritai, turint galvoje Prancūzijos SAGHE tyrimo trūkumus, gauti duomenys dėl akivaizdaus padidėjusio vaikų, gydomų somatropinu (didesnė rizika vartojant didesnes vaisto dozes ir dėl subarahnoidinės arba intracerebralinės hemoragijos bei kaulų navikų), mirtingumo nėra svarūs.

Vis dėlto Prancūzijos SAGHE tyrimo rezultatai yra galimas įspėjimas dėl saugumo, kurį reiktų toliau analizuoti atsižvelgiant į ilgalaikio saugumo duomenis, kurie bus surinkti per 2 metus, būtent į Europos SAGHE konsorciumo tyrimo rezultatus. Europos SAGHE tyrimas yra FP7 sveikatos mokslinių tyrimų programos dalis, kurio apytikris imties dydis yra 30 000 pacientų iš 8 tyrime dalyvaujančių šalių (Prancūzijos, Belgijos, Jungtinės Karalystės, Nyderlandų, Šveicarijos, Italijos, Vokietijos ir Švedijos). Tyrimas pradėtas 2009 m. birželio 1 d., o rezultatų tikimasi 2013 metais.

Atsižvelgdamas į pirmiau aptartus klausimus, Komitetas pripažino, kad reikia suderinti arba įtraukti, jei reikia, visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra somatropino, kontraindikacijas dėl galimos gydymo sukkelto navikų atsiradimo rizikos. Sutarta dėl specialios formulutės, kuri bus įtraukta į preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyrių ir pateikta visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra somatropino, pakuotės lapeliuose (žr. II priedą).

Ši galima rizika ir galima subarahnoidinės arba intracerebralinės hemoragijos rizika taip pat turėtų būti nurodyta visų vaistų, kurių sudėtyje yra somatropino, rizikos valdymo planuose.

Galiausiai, atkreipiant dėmesį į galimai padidėjusią riziką vartojant didesnes vaisto dozes, kaip teigiama Prancūzijos SAGHE tyrimo rezultatuose, sutarta visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra somatropino, informaciniuose dokumentuose nurodyti, kad negalima viršyti didžiausios rekomenduojamos paros dozės.

Preparatų charakteristikų santraukų ir pakuotės lapelių pakeitimo pagrindas

Kadangi:

- Komitetas išnagrinėjo vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra somatropino, taikomą procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį;
- Komitetas apsvairstė Prancūzijos SAGHE tyrimo rezultatus, visus pateiktus klinikinių tyrimų, registrų, kohortinių tyrimų ir saugos duomenų bazių duomenis, kuriuose analizuojamas gydymo somatropinu poveikis širdies ir kraujagyslių ligų rizikai ir neoplazmų atsiradimo rizikai;
- Komitetas sutiko, kad Prancūzijos SAGHE tyrimas turi svarbių metodologinių trūkumų (pvz., generalinė aibė naudota kaip referentinė grupė mirtingumo rodikliams apskaičiuoti). Turėdamas galvoje šiuos trūkumus, Komitetas priėjo išvadą, kad gauti tyrimo duomenys dėl akivaizdaus padidėjusio vaikų, gydomų somatropinu (didesnė rizika vartojant didesnes vaisto dozes ir dėl subarahnoidinės arba intracerebralinės hemoragijos bei kaulų navikų), mirtingumo nėra svarūs;
- visi apsvairstyti duomenys nepatvirtino SAGHE tyrimo rezultatų ir neiškelė naujų ar papildomų su saugumu susijusių klausimų;

- Komitetas vis dėlto sutiko, kad Prancūzijos SAGHE tyrimo rezultatai yra galimas įspėjimas dėl saugumo. Atsižvelgdamas į anksčiau paskelbtus duomenis ir informaciją, kuri jau įtraukta į kai kurių somatropino preparatų informacinius dokumentus, Komitetas pripažino, kad reikia suderinti esamas visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra somatropino, kontraindikacijas dėl galimos navikų atsiradimo rizikos. Šią informaciją ir informaciją apie galimą riziką dėl subarachnoidinės arba intracerebralinės hemoragijos taip pat reikia nurodyti rizikos valdymo planuose. Be to, Komitetas nutarė, jog vaistų informaciniuose dokumentuose (4.4 skyriuje) reikia pabrėžti, kad negalima viršyti didžiausios rekomenduojamos paros dozės.

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas rekomenduoja pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra somatropino, rinkodaros teisės sąlygas (žr. I priedą), kurių atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikti III priede ir kurioms taikomos šios nuomonės IV priede nurodytos sąlygos.