

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas izmaiņām, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra**

## Zinātniskie secinājumi

### **Somatropīnu saturošu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums** (skatīt I pielikumu)

Somatropīns ir rekombinēts cilvēka augšanas hormons (rhGH), un tas iedarbojas uz lipīdu, ogļhidrātu un proteīnu vielmaiņu. Bērniem ar nepietiekamu endogēnā augšanas hormona daudzumu somatropīns stimulē lineāro augšanu un palielina augšanas ātrumu. Pieaugušajiem somatropīns nodrošina normālu ķermeņa uzbūvi, palielinot slāpekļa aizturi, veicinot skeleta muskuļu augšanu un mobilizējot organisma taukus.

Pašlaik Savienībā ir apstiprinātas deviņas somatropīnu saturošas zāles: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, kas ir apstiprinātas saskaņā ar savstarpējās atzišanas procedūru (MRP) vai valsts līmenī (NAP), kā arī Omnitrope, NutropinAq un Valtropin, kas ir apstiprinātas centralizēti (CAP).

Somatropīnu (rhGH) saturošas zāles Eiropā ir pieejamas kopš astoņdesmito gadu beigām. Tās tiek izmantotas dažādu ar augšanas hormona deficītu un/vai mazu augumu saistītu veselības traucējumu ārstniecībā.

Savienībā somatropīns tiek izmantots bērniem ar augšanas hormona deficītu (tostarp idiopātisku augšanas hormona deficītu), pacientiem ar Tērnera sindromu, hronisku nieru mazspēju, maza auguma homeboks saturoša gēna (short stature homeobox-containing gene, SHOX) deficītu un Prādera-Villi sindromu saistītiem augšanas traucējumiem, kā arī pacientiem, kuri dzimuši mazi gestācijas vecumā (MGV). Daļa indikāciju nav apstiprinātas visām somatropīnu saturošām zālēm.

Augšanas hormona terapijas drošības dati galvenokārt tika balstīti uz lielu pēcreģistrācijas datu bāzēs ietvertu pacientu skaitu gan terapijas laikā, gan īsi pēc tās. Tāpēc pašlaik ir pieejama ierobežota informācija saistībā ar somatropīna terapijas drošību ilgtermiņā.

Somatropīna terapija tika saistīta ar audzēja (vēža) veidošanās iespējamību, un šie dati ir ietverti visu somatropīnu saturošo zāļu informācijā. Pirmais iemesls ir bioloģiskā iespējamība, kas tiek pamatota ar audzēja veidošanās risku insulīnam līdzīgā augšanas faktora I (IGF-1) dēļ, kas ir nozīmīgs augšanas hormona darbības mediators un izdalās augšanas hormona receptoru aktivizēšanas procesā. Otrais iemesls — tika publicēti vairāki pētījumi, kuros ir norādīts lielāks audzēja rašanās un/vai ar to saistīts mirstības risks tiem pacientiem, kas tiek ārstēti ar augšanas hormonu (Swerdlow et al. 2002<sup>1</sup>, Sklar et al. 2002<sup>2</sup> and by Ergun-Longmire et al. 2006<sup>3</sup>).

Kopš 2007. gada tiek veikts apjomīgs epidemioloģisks pētījums „French Santé Adulte GH Enfant (SAGHE)”, kurā tiek izmantoti asociācijas Association France-Hypophyse reģistrā pieejamie dati. Minētā ilgtermiņa novērošanas pētījuma gaitā dati tika iegūti no visiem pacientiem, kas tika ārstēti ar rhGH laika posmā no 1985. līdz 1996. gadam, un datu iegūšanas brīdī (2007. gadā) bija sasnieguši vismaz 18 gadu vecumu. Pētījuma galvenais mērķis bija novērtēt vispārējos un ar audzēju saistītos mirstības un saslimstības riskus, kā arī salīdzināt tos ar vispārējiem pacientu mirstības un saslimstības riskiem.

---

<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

Visi 10 330 pacienti tika iedalīti trijās riska kategorijās attiecībā uz mirstību ilgtermiņā, pamatojoties uz klīnisko stāvokli. Mirstības analizē tika ietverta zema riska pacientu grupa, kuriem tika diagnosticēts idiopātisks augšanas hormona deficīts, idiopātisks mazs augums vai izolēts augšanas hormona deficīts, kā arī maza auguma bērni, kuri ir dzimuši mazi gestācijas vecumā, ( $n=6892$  pacientu atbilda 116 403 personu novērošanas gadiem).

2010. gada 9. decembrī Francijas valsts kompetentā iestāde (AFSSAPS) informēja Eiropas Komisiju, Eiropas Zāļu aģentūru un visas dalībvalstis par SAGHE pētījuma nepublicētajiem rezultātiem, kuri liecināja par ievērojami paaugstinātu mirstības risku bērniem, kas tika ārstēti ar rhGH (standarta mirstības koeficients — SMR 1,33, 95 % CI 1,08:1,64). Šie rezultāti liecina par paaugstinātu mirstības risku gadījumos, kad tika lietotas lielākas devas, kā arī asinsrites sistēmas traucējumu (subarahnoidāla vai intracerebrāla asinsizplūduma) un kaulu audzēju gadījumos.

Uz šo informāciju ātri reaģēja, uzsākot atbilstošu procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu. Bija neskaidrības saistībā ar šī pētījuma rezultātu ietekmi uz somatotropīnu saturošu zāļu ieguvumu un risku attiecību.

CHMP pārskatīja visus iesniegtos datus, tostarp Francijas SAGHE pētījumā, klīniskajos pētījumos, reģistros, kohortu pētījumos, drošības datu bāzēs (farmakoloģiskā uzraudzība) un literatūrā pieejamos datus attiecībā uz ar somatotropīna terapiju saistītajiem kardiovaskulārajiem riskiem un neoplazmas riskiem.

Francijas SAGHE pētījuma (ilgtermiņa novērošanas pētījums, kurā tika iesaistīts liels skaits pacientu un kurā pacientu apsekošanas laiks bija 17 gadi) rezultāti liecināja par vispārēju mirstības pieaugumu tiem ar somatotropīnu ārstētiem pacientiem, kuriem tika diagnosticēts izolēts augšanas hormona deficīts (GDH), idiopātisks mazs augums (ISS), kā arī pacientiem ar mazu augumu, kuri ir dzimuši mazi gestācijas vecumā, (SGA), salīdzinot ar vispārējiem pacientu datiem. Paaugstināts mirstības risks tika novērots gadījumos, kad tika izmantotas lielākas devas, kā arī subarahnoidāla vai intracerebrāla asinsizplūduma un kaulu audzēja gadījumos.

Tomēr šajā pētījumā ir izmantoti ievērojami metodoloģiskie ierobežojumi, tāpēc pētījuma rezultātus nevar uzskatīt par pietiekami pārliecinošiem. Piemēram, nav skaidrs, kāda pacientu atsauces grupa tika izmantota standarta mirstības koeficienta aprēķiniem. Tāpat nav saprotamas ārstēto pacientu raksturlīknes, kuras pašas par sevi varētu būt saistītas ar paaugstinātu mirstības risku pat tad, ja pacients ir ietverts zema riska grupā (piem., tam ārstēja izolētu GHD, ISS un SGA).

Vispārējais mirstības risks bija neliels — 23 nāves gadījumi no plānotajiem 70. No visiem 93 nāves gadījumiem 21 gadījumam, kura iemesls tika norādīts „slimības izraisīts stāvoklis”, patiesībā iemesls nav zināms. Paaugstinātais mirstības risks, kas tika saistīts ar lielām devām, statistiski ir acīmredzams tikai tās grupas pacientiem, kuri tika ārstēti ar vidējām devām, kas bija lielākas par 50  $\mu\text{g/kg/dienā}$  ( $n=281$ ). Ir ņemts vērā, ka šajā grupā 225 (80 %) pacienti bija iesaistīti uzņēmuma sponsorētā pētījumā, kas tika veikts bērniem, kuri ir dzimuši mazi gestācijas vecumā, (SGA), un kopumā to var uzskatīt tikai par ļoti nelielu pacientu apakšgrupu, kuru var skaidri saistīt ar norādīto risku attiecībā uz devu. Turklāt risks palielinājās īsā laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, neraugoties uz to, ka kumulatīvo devu apakšanalīzes rezultāti šos datus neapstiprināja. Visbeidzot dati, kas tika iegūti no to pacientu grupas, kuru nāves iemesls bija asinsrites sistēmas traucējumi, liecināja, ka visiem pacientiem, izņemot vienu, tika ārstēts augšanas hormona deficīts. 3 no 9 pacientiem nebija pieejama informācija par kardiovaskulārā riska faktoriem. Šī informācija ir ļoti ierobežota, tāpēc nevar izdarīt secinājumus attiecībā uz kardiovaskulāriem riskiem. Pašlaik SAGHE pētījumā nav pieejami dati par nefatālu neoplazmu veidošanos pacientiem, turklāt saslimstības rezultāti vēl tiek apstrādāti.

Visi pārējie dati, ko CHMP pārskatīja, neapstiprināja SAGHE pētījuma rezultātus vai arī radīja jaunas vai papildu neskaidrības saistībā ar drošību.

Ņemot vērā šos ierobežojumus Francijas SAGHE pētījumā, pētījuma gaitā atklāto šķietamo paaugstinātas mirstības risku (paaugstināts risks, lietojot lielākas devas, kā arī subarahnoidāla vai intracerebrāla asinsizplūduma un kaulu audzēja gadījumos) bērniem, kuri tiek ārstēti ar somatropīnu, nevar uzskatīt par pārliecinošu.

Tomēr Francijas SAGHE pētījuma rezultāti tiek uztverti kā potenciāls brīdinājums attiecībā uz drošību, kurš ir jāņem vērā vēl turpmākos divus gadus, apkopojot datus par drošību, proti, Eiropas SAGHE konsorcijs pētījuma rezultātu ietvaros. Eiropas SAGHE pētījums tiek veikts FP7 veselības programmas ietvaros, un tajā tiks iesaistīti aptuveni 30 000 pacientu no šādām 8 valstīm: Francija, Beļģija, Apvienotā Karaliste, Nīderlande, Šveice, Itālija, Vācija un Zviedrija). Pētījums tika sākts 2009. gada 1. jūnijā, un tiek plānots, ka rezultāti būs pieejami 2013. gadā.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka ir pamats labot vai papildināt (atkarībā no nepieciešamā) visu somatropīnu saturošu zāļu esošās kontrindikācijas, ietverot informāciju par audzēja rašanās iespējamību ārstēšanas procesa rezultātā. Tika nolemts, ka visu somatropīnu saturošu zāļu ieteiktā zāļu apraksta 4.3. sadaļā un lietošanas instrukcijās ir jāietver konkrēts teksta formulējums (skatīt II pielikumu).

Gan šis, gan subarahnoidāla vai intracerebrāla asinsizplūduma iespējamības risks ir jāapraksta arī visu somatropīnu saturošu zāļu Riska pārvaldības plānā.

Attiecībā uz signālu saistībā ar devas palielināšanas iespējamajiem riskiem, pamatojoties uz Francijas SAGHE pētījuma rezultātiem, tika nolemts visu somatropīnu saturošu zāļu informācijā uzsvērt, ka nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteikto dienas devu.

### **Pamatojums zāļu apraksta un lietošanas instrukciju izmaiņām**

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu somatropīnu saturošām zālēm uzsāktu procedūru;
- Komiteja ņēma vērā Francijas SAGHE pētījumā, klīniskajos pētījumos, reģistros, kohortu pētījumos, drošības datu bāzēs un literatūrā pieejamos datus attiecībā uz ar somatropīna terapiju saistītajiem kardiovaskulārajiem riskiem un neoplazmas riskiem;
- Komiteja nolēma, ka Francijas SAGHE pētījumā pastāv ievērojami metodoloģiskie ierobežojumi (piem., mirstības koeficienta aprēķiniem tika izmantota vispārīga pacientu atsauces grupa). Ņemot vērā šos ierobežojumus, Komiteja secināja, ka pētījuma gaitā atklāto šķietami paaugstināto mirstības risku (paaugstināts risks, lietojot lielākas devas, kā arī subarahnoidāla vai intracerebrāla asinsizplūduma un kaulu audzēja gadījumos) bērniem, kuri tiek ārstēti ar somatropīnu, nevar uzskatīt par pārliecinošu;
- visi pārējie pārskatītie dati neapstiprināja SAGHE pētījuma rezultātus vai arī radīja papildu neskaidrības saistībā ar drošību;

- tomēr Komiteja nolēma, ka Francijas SAGHE pētījuma rezultāti ir jāuztver kā potenciāls brīdinājums. Ņemot vērā iepriekš minētos datus, kā arī dažu somatropīnu saturošo zāļu informācijā norādītos datus, Komiteja nolēma, ka ir pamats labot visu somatropīnu saturošu zāļu esošās kontrindikācijas, ja tiek atklāta jebkāda audzēja aktivitātes iespējamība. Šī informācija, kā arī informācija par iespējamo subarahnoidāla vai intracerebrāla asinsizplūduma risku, ir jāietver arī Riska pārvaldības plānos. Turklāt Komiteja nolēma, ka zāļu informācijā (4.4. sadaļā) ir jāuzsver, ka nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteikto dienas devu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* ir ieteikusi veikt reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas somatropīnu saturošām zālēm (skatīt I pielikumu), kurām zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju attiecīgie apakšpunkti ir norādīti III pielikumā un uz kurām attiecas šī atzinuma IV pielikumā norādītie nosacījumi.