

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljetti ta' tagħrif ippreżentati mill-EMA

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom somatropin (ara Anness I)

Somatropin huwa ormon tat-tkabbir uman rikombinanti (rhGH) li jaġixxi fuq il-metaboliżmu tal-lipidi, karboidrati u proteini. Fi tfal b'ormon tat-tkabbir endoġenu inadegwat, somatropin jistimula t-tkabbir lineari u jżid ir-rata tat-tkabbir. Fl-adulti, somatropin iżomm kompożizzjoni normali tal-ġisem, billi jżid iż-żamma tan-nitroġenu u l-istimulazzjoni tat-tkabbir tal-muskoli skeletali, u permezz tal-mobilizzazzjoni tax-xaħam tal-ġisem.

Fil-preżent, hemm disa' prodotti mediċinali b'somatropin approvati fl-Unjoni: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton approvati permezz ta' proċedura ta' Rikonossiment Reċiproku (MRP) jew fuq livell Nazzjonali (NAP) u Omnitrope, NutropinAq u Valtropin approvati ċentralment (CAP).

Prodotti b'somatropin (rhGH) ilhom disponibbli fl-Ewropa sa minn tard fis-snin tmenin għall-kura ta' bosta kundizzjonijiet assoċjati ma' nuqqas tal-ormon ta' tkabbir u/jew statura qasira.

Fl-Unjoni, somatropin huwa approvat sabiex jintuża fi tfal għal nuqqas ta' ormon tat-tkabbir (inkluż nuqqas ta' ormon tat-tkabbir idjopatiku), nuqqas ta' tkabbir f'pazjenti bis-sindromu ta' Turner, indeboliment renali kroniku jew nuqqas ta' ġene li fih homebox ta' statura qasira (SHOX), is-sindromu ta' Prader-Willi u f'pazjenti li twieldu żgħar għal età ġestazzjonali (SGA). Xi indikazzjonijiet mhumieħ approvati għall-mediċini kollha li fihom somatropin.

Is-sikurezza ta' kura b'ormon tat-tkabbir kienet ibbażata prinċipalment fuq kampjuni kbar ta' pazjenti segwita f'databases ta' wara t-tqegħid fis-suq matul jew mhux għal żmien twil wara l-kura. Għaldaqstant, fil-preżent hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar is-sikurezza fit-tul ta' kura b'somatropin.

Il-kura b'somatropin kienet assoċjata mal-potenzjal ta' promozzjoni ta' tumur u fil-preżent hija riflessa fl-informazzjoni tal-prodott, tal-prodotti mediċinali kollha li fihom somatropin. L-ewwel nett, minħabba l-plawsibilità bijoloġika bbażata fuq il-potenzjal tumuriġeniku stabbilit ta' fattur tat-tkabbir simili għall-insulina-1 (IGF-1), li huwa l-medjatur ewlieni ta' attività GH u li huwa mnixxi b'rispons għal attivazzjoni ta' riċettur GH. It-tieni nett, minħabba bosta studji ppubblikati li rrapportaw riskju oġġla ta' tumur u/jew mortalità relatata mat-tumuri għal pazjenti kkurati b'ormon tat-tkabbir (Swerdlow et al. 2002¹, Sklar et al. 2002² u minn Ergun-Longmire et al. 2006³).

Studju epidemjoloġiku kbir ibbażat fuq dejta mir-registru ta' Association France-Hypophyse ilu għaddej mill-2007 – l-istudju Franciż Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). Dan l-istudju ta' sorveljanza fit-tul ġabar dejta mill-pazjenti kollha li ġew ikkurati b'rhGH fil-perjodu mill-1985 u l-1996 u li huma ikbar minn 18-il sena fiż-żmien tal-ġbir tad-dejta fl-2007. L-oġġettiv primarju tal-istudju kien li jiġu evalwati r-riskji tal-mortalità u tal-morbidità ġenerali u relatati mal-kanċer meta mqabbel mar-riskji fil-popolazzjoni ġenerali.

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

L-10,330 pazjent kollha ġew assenjati lil tliet kategoriji ta' riskji għal mortalità fit-tul fuq il-bażi tal-kundizzjoni klinika. Il-popolazzjoni b'riskju baxx definita bħala kura għal nuqqas ta' ormon tat-tkabbir idjopatik, statura qasira idjopatika, statura qasira fi tfal imwiela qosra għall-età ġestazzjonali, jew nuqqas ta' ormon tat-tkabbir iżolat ġiet inkluża fl-analiżi tal-mortalità (n=6,892 pazjenti li jikkorrespondu għal 116,403 persuni-snin ta' osservazzjoni).

Fid-9 ta' Diċembru 2010, l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali Franciża (AFSSAPS) informat lill-Kummissjoni Ewropea, lill-Aġenzija Ewropea għall-Medicini u lill-Istati Membri kollha b'riżultati mhux ippubblikati tal-istudju SAGHE li wrew mortalità ta' kull kawża ferm oġġla fi tfal ikkurati b'rhGH (proporzjon ta' mortalità standard – SMR ta' 1.33, 95% CI 1.08;1.64). Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu żieda fil-mortalità b'dożi oġġla u minhabba mard tas-sistema ċirkulatorja (emorraġija subaraknojde jew intraċerebrali) u tumuri fl-għadam.

Din l-informazzjoni ġiet iċċirkolata fl-azzjonar ta' twissija rapida ta' proċedura skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Kien hemm tħassib dwar l-impatt tar-riżultati ta' dan l-istudju fuq il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom somatropin.

Is-CHMP irreveda d-dejta kollha sottomessa inkluż dejta mill-istudju tas-SAGHE Franciż u mill-provi kliniċi, registri, koorti u databases tas-sikurezza (farmakovigilanza) kif ukoll dejta disponibbli fir-riċensjoni relatata mar-riskju kardjovaskulari u r-riskju ta' neoplasma assoċjat ma' kura b'somatropin.

Riżultati mill-istudju Franciż SAGHE, studju ta' sorveljanza fit-tul f'numru kbir ta' pazjenti u b'segwitu medju ta' 17-il sena ssuġġerixxa żieda ġenerali fil-mortalità f'pazjenti kkurati b'somatropin għal nuqqas ta' ormon tat-tkabbir iżolat (GDH), statura qasira idjopatika (ISS) u tul qasir għall-età ġestazzjonali (SGA) meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali. Iż-żieda fil-mortalità kienet aktar apparenti b'dożi oġġla meta użati u minhabba emorraġija subaraknojde jew intraċerebrali u tumuri fl-għadam.

Madankollu, dan l-istudju jippreżenta limitazzjonijiet metodoloġiċi sinifikanti li jipprekludu milli dawn ir-riżultati jitqiesu bħala robusti. B'mod partikolari, il-popolazzjoni ġenerali użata bħala grupp ta' referenza għall-kalkolu tal-proporzjonijiet tal-mortalità standard li jwasslu għal konfużjoni bla kejl. Barra minn hekk, il-karatteristiċi tal-pazjenti kkurati li *per se* jistgħu jkunu assoċjati ma' żieda fil-mortalità, anki jekk fi grupp ta' riskju baxx (jiġifieri ikkurati għal GHD, ISS u SGA iżolati).

Ir-riskju tal-mortalità ġenerali kien wieħed żgħir, b'eċċess ta' 23 mewta fuq is-70 mistennija. Mit-93 każ ta' mortalità ta' kull kawża, 21 ikklassifikati bħala li jirriżultaw minn "kundizzjonijiet definiti hażin" huma ta' kawża mhux magħrufa. Ir-riskju miżjud suġġerit bl-oġġla dożi huwa biss statistikament sinifikanti fil-grupp ikkurat bid-dożi medji oġġla minn 50 µg/kg/jum (n=281). Huwa nnotat li f'dan il-grupp, 225 (80%) pazjent kienu parti mill-istudju sponsorjat mill-kumpanija mwettaq fi tfal li twieldu qosra għall-età ġestazzjonali (SGA) u b'mod ġenerali din hija meqjusa bħala subpopolazzjoni żgħira ħafna għal assoċjazzjoni ċara tar-riskju ssuġġerit bid-doża. Barra minn hekk, ir-riskju żdied mat-tul qasir tal-kura, madankollu, sub-analiżi b'dożi kumulattivi ma kkonfermatx dan it-tisjib. Finalment, dejta mill-grupp ta' pazjenti li mietu minhabba l-mard tas-sistema ċirkulatorja wriet li kollha minbarra wieħed ġew ikkurati għal dijanjożi ta' nuqqas fl-ormon tat-tkabbir. Ebda informazzjoni dwar il-preżenza ta' fatturi ta' riskji kardjovaskulari ma kienet disponibbli għal 3 minn 9 pazjenti. Din l-informazzjoni hija limitata ħafna u ma tippermettix li tingħied konkluzjoni fir-rigward tar-riskji kardjovaskulari. Ebda dejta dwar l-okkorrenza ta' neoplasmi mhux fatali f'pazjenti tal-istudju SAGHE ma hija attwalment disponibbli u r-riżultati tal-morbidità għadhom għaddejjin.

Id-dejta l-oħra kollha riveduta mis-CHMP ma kkorroboratx ir-riżultati tal-istudju SAGHE jew ma pprovdietx tħassib ġdid jew addizzjonali dwar is-sikurezza.

B'mod ġenerali, minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju Franciż SAGHE, it-tisjib ta' riskju miżjud apparenti fil-mortalità fi tfal ikkurati b'somatropin (riskju miżjud b'dożi oġhla u relatat ma' emorraġija subaraknojde jew intracerebrali u tumuri fl-ghadam) ma jistax jitqies bħala dejta robusta.

Madankollu, ir-riżultati tal-istudju SAGHE Franciż huma meqjusin bħala sinjal potenzjali tas-sikurezza li għandu jiġi kkunsidrat aktar fid-dawl tad-dejta tas-sikurezza fit-tul li sejra ssir disponibbli fi żmien sentejn, jiġifieri r-riżultati tal-istudju tal-konsorzju SAGHE Ewropew. L-istudju SAGHE fl-Ewropa huwa parti mill-programm ta' ħidma tas-Saħħa FP7 u kampjun ta' bejn wieħed u ieħor id-daqs ta' 30,000 pazjent sejjer jiġi inkluż fi 8 pajjiżi involuti (Franza, il-Belġju, ir-Renju Unit, il-Pajjiżi l-Baxxi, l-Isvizzera, l-Italja, il-Ġermanja u l-Isvezja). L-istudju beda fl-1 ta' Ġunju 2009 u r-riżultati huma mistennija li jsiru disponibbli fl-2013.

Minhabba dan li ġie diskuss hawn fuq, il-Kumitat qies li jkun ġust li jiġu armonizzati jew li jiġu inklużi, kif xieraq, kontraindikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali li fihom somatropin fir-rigward tal-potenzjal għal promozzjoni ta' tumuri assoċjata mal-kura. Sar qbil dwar il-formulazzjoni tal-kliem specifika li għandha tiġi inkluża fis-sezzjoni 4.3 tal-SmPCs u li hija riflessa fil-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li fihom somatropin (ara Anness II).

Dan ir-riskju potenzjali għandu jiġi rifless ukoll fil-Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskji għall-prodotti kollha li fihom somatropin kif ukoll ir-riskju potenzjali ta' emorraġija subaraknojde jew intracerebrali.

Finalment, sabiex jiġi indirizzat is-sinjal potenzjali ta' riskju miżjud b'doża miżjuda kif issuġġerit mir-riżultati tal-istudju Franciż SAGHE, ġie miftiehem li ssir enfażi fl-informazzjoni tal-prodott, tal-prodotti mediċinali kollha li fihom somatropin li d-doża massima ta' kuljum rakkomandata ma għandhiex tinqabeż.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott u Fuljetti ta' Tagħrif

Billi

- Il-Kumitat qies li l-proċedura skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata għal prodotti mediċinali li fihom somatropin.
- Il-Kumitat ikkunsidra r-riżultati tal-istudju tas-SAGHE Franciż u d-dejta kollha disponibbli sottomessa mill-provi kliniċi, reġistri, koorti u databases tas-sikurezza fir-rigward tar-riskju kardjovaskulari u r-riskju ta' neoplasma assoċjat ma' kura b'somatropin.
- Il-Kumitat qabel li l-istudju Franciż SAGHE kellu limitazzjonijiet metodoloġiċi sinifikanti (eż. popolazzjoni ġenerali użata bħala referenza għall-kalkolu tal-mortalità). Minhabba dawn il-limitazzjonijiet, il-Kumitat ikkonkluda li t-tisjib tal-istudju ta' riskju miżjud apparenti fil-mortalità fi tfal ikkurati b'somatropin (riskju miżjud b'dożi oġhla u relatat ma' emorraġija subaraknojde jew intracerebrali u tumuri fl-ghadam) ma tistax titqies bħala robusta.
- Id-dejta l-oħra kollha riveduta ma kkorroboratx ir-riżultati tal-istudju SAGHE, jew ma pprovdietx tħassib ġdid jew addizzjonali dwar is-sikurezza.
- Madankollu, il-Kumitat qabel, li r-riżultati tal-istudju Franciż SAGHE jitqiesu bħala sinjal tas-sigurtà potenzjali. Meta wieħed iqis dejta ppubblikata preċedentament u informazzjoni inkluża diġà fl-*Informazzjoni tal-Prodott* għal xi somatropins, il-Kumitat qies li jkun iġġustifikat li kontraindikazzjonijiet eżistenti jiġu armonizzati għall-mediċini kollha li fihom somatropin meta jkun hemm xi evidenza ta' attività ta' tumur. Dan għandu jiġi rifless fil-Pjani ta' Ġestjoni tar-Riskji kif ukoll ir-riskji potenzjali marbuta ma' emorraġija subaraknojde jew intracerebrali. Barra minn hekk,

il-Kumitat qabel li jenfasizza fl-Informazzjoni tal-Prodott (sezzjoni 4.4), il-ħtieġa li d-doża massima rakkomandata ma tinqabiżx.

Minħabba dan ta' hawn fuq, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għal prodotti mediċinali li fihom somatropin (ara Anness I), li s-sezzjonijiet rilevanti għalihom tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III u soġġetti għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV ta' din l-Opinjoni.