

27 februari 2012
EMA/966325/2011 Herz.1
EMA/H/A-107/1287¹

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van somatropine bevattende geneesmiddelen

Uitkomst van procedures krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van somatropine bevattende geneesmiddelen afgerond, naar aanleiding van de resultaten van een Frans onderzoek dat wees op een verhoogd risico op overlijden bij met somatropine behandelde patiënten vergeleken met de algemene populatie. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van somatropine nog steeds groter zijn dan de risico's ervan, maar adviseerde de productinformatie te wijzigen om een juist gebruik van somatropine bevattende geneesmiddelen zeker te stellen.

Wat is somatropine?

Somatropine is een kopie van een van nature voorkomend humaan groeihormoon. Het wordt vervaardigd door middel van een methode die 'recombinant-DNA-technologie' wordt genoemd. Groeihormoon bevordert de groei tijdens de kinderleeftijd en de adolescentie, en beïnvloedt ook de manier waarop het lichaam omgaat met eiwitten, vetten en koolhydraten.

Somatropine bevattende geneesmiddelen worden door middel van injectie toegediend. De middelen zijn sinds de jaren tachtig via gecentraliseerde of nationale procedures goedgekeurd in de EU.² De goedgekeurde indicaties variëren per somatropine bevattend geneesmiddel: ze kunnen worden gebruikt als hormoonsuppletie therapie en om een korte gestalte (lengte) te corrigeren bij kinderen met bepaalde genetische aandoeningen (het syndroom van Turner of het syndroom van Prader-Willi), kinderen met chronische nierproblemen en kinderen die gezien de zwangerschapsduur klein zijn bij de geboorte.

¹ Procedurenummers: EMA/H/A-107/1287; EMA/H/000607/A-20/0021; EMA/H/C/000315/A-20/0040; en EMA/H/C/000602/A-20/0008.

² De centraal goedgekeurde, somatropine bevattende geneesmiddelen zijn NutropinAq, Omnitrope en Valtropin. De nationaal goedgekeurde geneesmiddelen zijn Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen en Zomacton.

Waarom werd somatropine beoordeeld?

In december 2010 werd de Franse regelgevende instantie voor geneesmiddelen op de hoogte gesteld van voorlopige resultaten van een populatiegebaseerd langetermijnonderzoek in Frankrijk met patiënten die tijdens de kinderleeftijd waren behandeld met somatropine bevattende geneesmiddelen. Dit onderzoek, het 'Santé Adulte GH Enfant'- (SAGhE) onderzoek, ging in oktober 2007 van start en was gericht op het vergroten van het inzicht in de veiligheid en geschiktheid van behandeling met somatropine. Met behulp van een verplicht nationaal register werden er gegevens bestudeerd van 10 000 volwassenen die tussen 1985 en 1996 waren gestart met de behandeling.

Uit een analyse bij ongeveer 7 000 van de patiënten die werden behandeld voor groeihormoondeficiëntie en voor korte gestalte (in relatie tot de zwangerschapsduur of idiopathisch) bleek dat somatropine een mogelijk verhoogd risico gaf op overlijden vergeleken met de algemene populatie. In het bijzonder werd een verhoogd risico op overlijden als gevolg van bottumoren en cardiovasculaire voorvallen (zoals bloeding in de hersenen) waargenomen. Het risico leek het grootste bij gebruik van hogere doses dan goedgekeurd.

In december 2010 vroeg de Franse instantie het CHMP daarom een advies uit te brengen over de invloed van deze gegevens op de baten-risicoverhouding van somatropine bevattende geneesmiddelen en over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen in de gehele EU moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken. Op hetzelfde moment vroeg de Europese Commissie het CHMP dezelfde beoordeling uit te voeren voor de somatropine bevattende geneesmiddelen die via de gecentraliseerde procedure waren toegelaten.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP beoordeelde de beschikbare gegevens over de veiligheid van somatropine bevattende geneesmiddelen, waaronder gegevens uit klinische proeven, registers en observationele onderzoeken, en ook meldingen van bijwerkingen uit postmarketingsurveillance. Het CHMP bekeek ook aanvullende gegevens uit het ongepubliceerde Franse SAGhE-onderzoek.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP concludeerde dat het Franse SAGhE-onderzoek belangrijke methodologische beperkingen had en dat de resultaten niet als solide konden worden beschouwd. Na beoordeling van alle andere beschikbare veiligheidsgegevens over somatropine, concludeerde het CHMP dat het in het Franse onderzoek waargenomen mogelijke signaal van een verhoogd risico op overlijden niet wordt bevestigd door andere gegevens, en dat de baten-risicoverhouding van somatropine bevattende geneesmiddelen niet is veranderd.

Het Comité merkte echter op dat de beschikbare gegevens over de langetermijneffecten van behandeling met somatropine zeer beperkt zijn. Tegen het einde van 2012 zullen meer gegevens over sterfgevallen uit het Europese SAGhE-onderzoek beschikbaar komen en het CHMP was van oordeel dat een analyse van deze resultaten van essentieel belang was in verband met uit het Franse onderzoek naar voren gekomen problemen.

Op grond van de beoordeling van de op dat moment beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van somatropine bevattende geneesmiddelen positief blijft bij gebruik in de goedgekeurde indicaties in de goedgekeurde doses. Om een juist gebruik van somatropine bevattende geneesmiddelen zeker te stellen, adviseerde het CHMP de opname van specifieke formuleringen in de productinformatie van alle somatropine bevattende geneesmiddelen. In het bijzonder zal in de geharmoniseerde formulering worden benadrukt

dat somatropine niet mag worden gebruikt als er enige aanwijzing is voor tumoractiviteit en dat de maximale aanbevolen dagelijkse dosis niet mag worden overschreden.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten en medische beroepsbeoefenaren?

- Patiënten en medische beroepsbeoefenaren worden eraan herinnerd dat in de goedgekeurde indicaties de voordelen van somatropine nog steeds groter zijn dan de risico's ervan.
- Somatropine mag niet worden gebruikt bij patiënten met enige aanwijzing voor tumoractiviteit.
- De maximale aanbevolen dagelijkse dosis mag niet worden overschreden.
- Patiënten of hun verzorgers die vragen hebben, dienen contact op te nemen met hun arts of apotheker.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 27 februari 2012 gepubliceerd.