

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters, opgesteld door het EMA

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die somatropine bevatten (zie bijlage I)

Somatropine is een recombinant menselijk groeihormoon (rmGH) dat een gunstig effect heeft op het metabolisme van vetten, koolhydraten en eiwitten. Bij kinderen met een tekort aan endogeen groeihormoon stimuleert somatropine de lineaire groei en de groeisnelheid. Bij volwassenen houdt somatropine een normale lichaamsconstitutie in stand doordat het de stikstofretentie en de skeletspiergroei bevordert en de vetreserves van het lichaam mobiliseert.

Momenteel zijn er in de Unie negen goedgekeurde geneesmiddelen die somatropine bevatten: Genotropine, Humatrope, Maxomat, Norditropine, Saizen, Zomacton, die via de procedure voor wederzijdse erkenning (MRP) of nationaal (NAP) zijn goedgekeurd, en Omnitrope, NutropinAq en Valtropine, die centraal zijn goedgekeurd (CAP).

Geneesmiddelen die somatropine (rmGH) bevatten, zijn sinds het eind van de jaren tachtig van de vorige eeuw in Europa beschikbaar voor de behandeling van verschillende aandoeningen in verband met groeihormoondeficiëntie en/of een kleine gestalte.

Somatropine is in de Unie goedgekeurd voor de behandeling van groeihormoondeficiëntie (waaronder idiopathische groeihormoondeficiëntie) bij kinderen, groeistoornissen bij patiënten met het syndroom van Turner, chronische nierinsufficiëntie of deficiëntie van het SHOX-gen (short stature homeobox-containing gene), het syndroom van Prader-Willi en bij patiënten die te klein voor de zwangerschapsduur geboren zijn (SGA). Sommige indicaties zijn niet goedgekeurd voor alle geneesmiddelen die somatropine bevatten.

De veiligheid van groeihormoontherapie is voornamelijk gebaseerd op grootschalige steekproeven bij patiënten die in databanken van in de handel gebrachte producten werden gevolgd tijdens of gedurende korte tijd na de behandeling. Er is momenteel derhalve beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid van de behandeling met somatropine op de lange termijn.

De behandeling met somatropine is in verband gebracht met de mogelijke ontwikkeling van tumoren en dit wordt momenteel aangegeven in de productinformatie van alle geneesmiddelen die somatropine bevatten. Dit heeft in de eerste plaats te maken met de biologische plausibiliteit op grond van het vastgestelde tumorverwekkende effect van insulineachtige groeifactor-1 (IGF-1), de belangrijkste mediatorstof van groeihormoonactiviteit, die wordt afgescheiden in respons op de activatie van groeihormoonreceptoren. Ten tweede wordt in verschillende gepubliceerde onderzoeken gemeld dat er sprake is van een hoger risico op tumoren en/of tumorgerelateerde sterfte bij patiënten die met groeihormoon zijn behandeld (Swerdlow e.a. 2002¹, Sklar e.a. 2002² en Ergun-Longmire e.a. 2006³).

Vanaf 2007 heeft er een groot epidemiologisch onderzoek plaatsgevonden op basis van gegevens van in het register van de Association France-Hypophyse – het Franse onderzoek Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). In het kader van dit langlopende controleonderzoek werden gegevens verzameld van alle patiënten die tussen 1985 en 1996 met rmGH werden behandeld en die ouder dan achttien waren toen

¹ Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, e.a. 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, e.a. 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 e.a. Growth hormone treated and risk of second malignant neoplasms in the childhood cancer survivor. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2006; 91:3494-3498

de gegevens in 2007 werden verzameld. Het onderzoek had primair tot doel het algemene en het aan kanker gerelateerde risico op sterfte en ziekte ten opzichte van risico's voor de gehele bevolking te beoordelen.

De 10 330 patiënten werden ingedeeld in drie risicocategorieën voor langetermijnsterfte op basis van hun klinische toestand. De populatie met een laag risico die werd behandeld voor idiopathische groeihormoondeficiëntie, idiopathische kleine gestalte, kleine gestalte bij kinderen die te klein voor de zwangerschapsduur geboren zijn of geïsoleerde groeihormoondeficiëntie, werd in de sterfteanalyse opgenomen (n=6 892 patiënten, wat overeenkomt met 116 403 observatiemanjaren).

Op 9 december 2010 stelde de Franse nationale bevoegde instantie (AFSSAPS) de Europese Commissie, het Europees Geneesmiddelenbureau en alle lidstaten in kennis van niet-gepubliceerde resultaten van het SAGHE-onderzoek waaruit een sterfte in het algemeen bleek die aanzienlijk hoger was bij kinderen die werden behandeld met rmGH (standaardsterftcijfer - SMR 1,33, 95% CI 1,08; 1,64). Deze resultaten wijzen op een verhoogd sterfterisico bij hogere doseringen en ten gevolge van aandoeningen van de bloedsomloop (subarachnoïdale of intracerebrale bloedingen) en bottumoren.

Deze informatie werd verspreid door middel van een snelle waarschuwing waarmee een procedure op grond van artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, werd ingeleid. Er bestond bezorgdheid over het effect van de resultaten van dit onderzoek maar de verhouding tussen de voordelen en risico's van geneesmiddelen die somatropine bevatten.

Het CHMP heeft alle ingediende gegevens beoordeeld, waaronder gegevens van het Franse SAGHE-onderzoek en van klinische proeven, registers, cohorten en veiligheidsdatabanken (geneesmiddelenbewaking) alsook in de vakliteratuur beschikbare gegevens met betrekking tot de cardiovasculaire risico's van neoplasma in verband met de behandeling met somatropine.

De resultaten van het Franse SAGHE-onderzoek, een langlopend controleonderzoek bij een groot aantal patiënten en met een gemiddelde follow-up van zeventien jaar, wezen op een algemene toename van de sterfte bij patiënten die met somatropine waren behandeld voor geïsoleerde groeihormoondeficiëntie (GDH), idiopathische kleine gestalte (ISS) kleine gestalte bij kinderen die te klein voor de zwangerschapsduur geboren zijn (SGA) ten opzichte van de gehele bevolking. Er bleek sprake te zijn van een toegenomen sterfte wanneer hoge doses werden toegediend en ten gevolge van subarachnoïdale of intracerebrale bloedingen en bottumoren.

Dit onderzoek kent echter aanzienlijke methodologische beperkingen waardoor deze resultaten niet als solide kunnen worden beschouwd, namelijk het feit dat de gehele bevolking als referentiegroep werd gebruikt voor de berekening van de standaardsterftcijfers, wat leidde tot niet-meetbare storing, alsook de kenmerken van de behandelde patiënten die als zodanig met de toegenomen sterfte in verband kunnen worden gebracht, zelfs als zij deel uitmaakten van een laagrisicogroep (d.w.z. een groep die werd behandeld voor geïsoleerde GHD, ISS en SGA).

Het algemene sterfterisico was klein, met 23 sterfgevallen meer dan de 70 verwachte gevallen. Van de 93 sterfgevallen in het algemeen is van 21, die werden geclassificeerd als zijnde het gevolg van "slecht omschreven omstandigheden", de oorzaak onbekend. Het aangevoerde verhoogde risico als gevolg van de hogere dosering is alleen statistisch significant in de groep die werd behandeld met gemiddelde doseringen van meer dan 50 µg/kg/dag (n=281). Er wordt op gewezen dat in deze groep 225 patiënten (80%) deel uitmaakten van een door een bedrijf gesponsord onderzoek dat werd uitgevoerd bij kinderen die te klein voor de zwangerschapsduur geboren zijn (SGA) en dit wordt in het algemeen beschouwd als een zeer kleine subpopulatie om een duidelijk verband tussen het aangevoerde risico en

de dosis te kunnen aantonen. Bovendien nam het risico toe bij een behandeling van korte duur, hoewel deze uitkomst door een subanalyse met cumulatieve doses niet werd bevestigd. Tot slot bleek uit gegevens van de groep patiënten die overleden als gevolg van ziekten van de bloedsomloop, dat zij op een na allemaal waren behandeld voor een diagnose van groeihormoondeficiëntie. Van drie van de negen patiënten was geen informatie beschikbaar over de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren. Deze informatie is zeer beperkt en staat niet toe dat een conclusie wordt getrokken met betrekking tot de cardiovasculaire risico's. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het voorkomen van niet-fatale neoplasma's bij patiënten in het SAGHE-onderzoek en de resultaten met betrekking tot morbiditeit zijn nog niet afgerond.

Alle andere gegevens die het CHMP heeft beoordeeld, bevestigden de resultaten van het SAGHE-onderzoek niet of leverden nieuwe of aanvullende veiligheidsrisico's op.

Met het oog op de beperkingen van het Franse SAGHE-onderzoek kunnen de uitkomsten met betrekking tot een schijnbaar verhoogd sterfterisico bij kinderen die met somatropine zijn behandeld (verhoogd risico bij hogere doses en in verband met subarachnoïdale of intracerebrale bloedingen en bottumoren) over het geheel genomen niet als solide gegevens worden aangemerkt.

De resultaten van het Franse SAGHE-onderzoek worden echter beschouwd als potentieel veiligheidssignaal dat verder moet worden bestudeerd in het licht van de veiligheidsinformatie voor de lange termijn die over twee jaar beschikbaar komt, namelijk de resultaten van het Europese onderzoek van het SAGHE-consortium. Het SAGHE-onderzoek in Europa is onderdeel van het werkprogramma gezondheid FP7 en bij de steekproef zullen in de acht deelnemende landen (Frankrijk, België, het Verenigd Koninkrijk, Nederland, Zwitserland, Italië, Duitsland en Zweden) circa 30 000 patiënten betrokken zijn. Het onderzoek is begonnen op 1 juni 2009 en de resultaten zijn naar verwachting in 2013 beschikbaar.

Gezien het hierboven gestelde, achtte het CHMP het gerechtvaardigd om contra-indicaties voor alle geneesmiddelen die somatropine bevatten, naar gelang het geval te harmoniseren of op te nemen met het oog op het verhoogde risico op tumoren als gevolg van de behandeling. De specifieke formulering die in paragraaf 4.3 van de samenvatting van de productkenmerken en in de bijsluiters van alle geneesmiddelen die somatropine bevatten, moet worden opgenomen, is vastgesteld (zie bijlage II).

Naar dit potentiële risico en het potentiële risico op subarachnoïdale of intracerebrale bloedingen dient ook te worden verwezen in het risicobeheerplan voor alle geneesmiddelen die somatropine bevatten.

Tot slot werd, met het oog op het potentiële signaal van een verhoogd risico bij verhoogde doses zoals uit het Franse SAGHE-onderzoek naar voren komt, overeengekomen dat in de productinformatie van alle geneesmiddelen die somatropine bevatten, dient te worden benadrukt dat de maximaal aanbevolen dagelijkse dosering niet mag worden overschreden.

Redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters

Overwegende dat

- het CHMP de procedure op grond van artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die somatropine bevatten, heeft bestudeerd;

- het CHMP de resultaten van het Franse SAGHE-onderzoek en alle beschikbare gegevens afkomstig van klinische proeven, registers, cohorten en veiligheidsdatabanken met het oog op de cardiovasculaire risico's en het risico op neoplasma in verband met de behandeling met somatropine, heeft bestudeerd;
- het CHMP het ermee eens is dat het Franse SAGHE-onderzoek significante methodologische beperkingen heeft (bijvoorbeeld het feit dat de gehele bevolking werd gebruikt als referentie voor de berekening van het sterftecijfer) en het CHMP, gezien deze beperkingen, concludeert dat de onderzoeksresultaten die wijzen op een schijnbaar verhoogd sterfterisico bij kinderen die zijn behandeld met somatropine (verhoogd risico bij hogere doses en in verband met subarachnoïdale of intracerebrale bloedingen en bottumoren) niet als solide kunnen worden beschouwd;
- andere beoordeelde gegevens de resultaten van het SAGHE-onderzoek niet bevestigden of aanvullende veiligheidsrisico's opleverden;
- het CHMP het er echter mee eens is dat de resultaten van het Franse SAGHE-onderzoek als potentieel veiligheidssignaal worden aangemerkt. Eerder gepubliceerde gegevens en informatie die reeds in de productinformatie voor enkele geneesmiddelen die somatropine bevatten, is opgenomen, in overweging nemende, is het CHMP van oordeel dat het gerechtvaardigd is de bestaande contra-indicaties voor alle geneesmiddelen die somatropine bevatten, te harmoniseren wanneer er enig bewijs is van de activiteit van een tumor. Dit moet ook tot uiting komen in de risicobeheerplannen alsook in het potentiële risico in verband met subarachnoïdale of intracerebrale bloedingen. Verder is het CHMP het ermee eens dat in de productinformatie (paragraaf 4.4) wordt benadrukt dat de maximaal aanbevolen dosis niet mag worden overschreden;

adviseert het CHMP, gezien het voorgaande, de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die somatropine bevatten (zie bijlage I), waarvoor de relevante paragrafen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III en overeenkomstig de voorwaarden in bijlage IV bij dit advies.