

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyk produktu
leczniczego, i ulotek dla pacjenta przedstawione przez EMA**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających somatotropinę (patrz Aneks I)

Somatotropina jest rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (ang. recombinant human growth hormone, rhGH) oddziałującym na metabolizm lipidów, węglowodanów i białek. U dzieci z niedoborem endogennego hormonu wzrostu somatotropina pobudza wzrost liniowy i przyspiesza tempo wzrostu. U osób dorosłych somatotropina utrzymuje prawidłowy skład ciała poprzez zwiększanie retencji azotu i stymulację wzrostu mięśni szkieletowych oraz pobudzanie metabolizmu tłuszczów w organizmie.

W Unii Europejskiej jest obecnie zatwierdzonych dziewięć produktów leczniczych zawierających somatotropinę: preparaty Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton zatwierdzone w drodze procedury wzajemnego uznania lub w procedur krajowych i preparaty Omnitrope, NutropinAq i Valtropin zatwierdzone centralnie.

Produkty zawierające somatotropinę (rhGH) są dostępne w Europie od późnych lat 80-tych XX wieku w leczenia wielu schorzeń związanych z niedoborem hormonu wzrostu i/lub niskim wzrostem.

W Unii Europejskiej somatotropina jest zatwierdzona do stosowania u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu (w tym idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu), u pacjentów z upośledzeniem wzrostu z zespołem Turnera, przewlekłą niewydolnością nerek, w niskim wzroście wywołanym nieprawidłowością genu SHOX, u osób z zespołem Pradera-Williego i u pacjentów, którzy urodzili się zbyt mali w stosunku do wieku ciążowego (ang. small for gestational age, SGA). Niektóre wskazania nie są zatwierdzone dla wszystkich produktów zawierających somatotropinę.

Bezpieczeństwo leczenia hormonem wzrostu opiera się głównie na zawartych w bazach danych wynikach obserwacji dużych grup pacjentów w okresie po wprowadzeniu do obrotu w trakcie leczenia lub w niedługim czasie po leczeniu. Tak więc obecnie dostępnych jest niewiele informacji dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa leczenia somatotropiną.

Leczenie somatotropiną wiąże się z możliwością pobudzania rozwoju guza, co jest obecnie odzwierciedlone w informacji o produkcie wszystkich produktów leczniczych zawierających somatotropinę. Wynika to, po pierwsze, z powodu biologicznego prawdopodobieństwa, którego podstawą jest ustalony potencjał guzotwórczy insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), głównego mediatora aktywności hormonu wzrostu wydzielanego w odpowiedzi na aktywację receptora hormonu wzrostu i po drugie, z licznych opublikowanych badań, w których zgłaszano zwiększone ryzyko rozwoju guzów i zgonu z powodu guzów u pacjentów leczonych hormonem wzrostu (Swerdlow i wsp. 2002¹ Sklar i wsp. 2002² i Ergun-Longmire i wsp. 2006³).

Od 2007 r. trwało duże badanie epidemiologiczne oparte na danych z rejestru Francuskiego Towarzystwa Przysadki - badanie SAGHE (French Santé Adulte GH Infant) dotyczące oceny zdrowia osób dorosłych leczonych w dzieciństwie hormonem wzrostu. W tym długoterminowym badaniu obserwacyjnym zebrano dane dotyczące wszystkich pacjentów leczonych rhGH w okresie od 1985 do 1996 r. którzy w czasie zbierania danych (2007 r) mieli więcej niż 18 lat. Celem pierwszoplanowym

¹ Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, i wsp. Ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych przysadkowym hormonem wzrostu w Wielkiej Brytanii, 1959-85; badanie kohortowe. *Lancet* 2002; 360:273-277.

² Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, i wsp. Ryzyko nawrotu choroby i rozwoju drugiego nowotworu u dzieci wyleczonych z nowotworu złośliwego leczonych hormonem wzrostu: Raport z badania dotyczącego dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:3136-3141

³ Ergun Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W i wsp. Leczenie hormonem wzrostu i ryzyko rozwoju drugiego nowotworu złośliwego u dzieci wyleczonych z nowotworu złośliwego. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3494-3498

badania była ocena ryzyka ogólnej śmiertelności i śmiertelności z powodu nowotworów złośliwych i ryzyka chorobowości w porównaniu z ryzykiem w ogólnej populacji.

Wszystkich 10 330 pacjentów przypisano do trzech kategorii ryzyka śmiertelności długoterminowej na podstawie jednostki klinicznej. Do analizy śmiertelności włączono populację z niskim ryzykiem określoną jako osoby leczone z powodu idiopatycznego niedoboru hormonu wzrostu, idiopatycznego niskiego wzrostu, niskiego wzrostu u dzieci, które urodziły się zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego lub z powodu izolowanego niedoboru hormonu wzrostu (n=6892 pacjentów, co odpowiada 116 403 osobolat obserwacji).

W dniu 9 grudnia właściwy organ francuski (AFSSAPS) powiadomił Komisję Europejską, Europejską Agencję Leków i wszystkie państwa członkowskie o nieopublikowanych wynikach badania SAGHE, które wskazały na istotny wzrost śmiertelności ze wszystkich przyczyn u dzieci leczonych rhGH (standardowy współczynnik umieralności [ang. standard mortality ratio, SMR] równy 1,33, 95% CI 1,08; 1,64). Wyniki wskazywały na zwiększoną śmiertelność przy stosowaniu wyższych dawek oraz z powodu chorób układu krążenia (krwotok podpajęczynówkowy lub śródmózgowy) i guzów kości.

Ta informacja została rozesłana w ramach szybkiej procedury ostrzegawczej, co zapoczątkowało procedurę na mocy art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Pojawiły się zastrzeżenia dotyczące wpływu wyników tego badania na profil korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających somatotropinę.

CHMP rozpatrzył wszystkie przedstawione dane, w tym dane z przeprowadzonego we Francji badania SAGHE oraz badań klinicznych, rejestrów, badań kohortowych i baz danych dotyczących bezpieczeństwa (w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii) oraz dane dostępne w piśmiennictwie dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka rozwoju nowotworu w związku z leczeniem somatotropiną.

Wyniki francuskiego badania SAGHE, długoterminowego badania obserwacyjnego z dużą liczbą pacjentów i średnim czasem obserwacji 17 lat, wskazały na ogólne zwiększenie śmiertelności u pacjentów leczonych somatotropiną z powodu izolowanego niedoboru hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GDH), idiopatycznego niskiego wzrostu (ang. idiopathic short stature, ISS) i niskiego wzrostu w stosunku do wieku ciążowego (SGA) w porównaniu z ogólną populacją. Zaobserwowano wyraźnie zwiększoną śmiertelność podczas stosowania wysokich dawek i z powodu krwotoku podpajęczynówkowego i śródmózgowego oraz guzów kości.

Jednakże z uwagi na istotne ograniczenia metodologiczne badania wyników tych nie można uznać za ugruntowane. A mianowicie, do obliczeń standardowych wskaźników umieralności jako grupę odniesienia wykorzystano ogólną populację, co doprowadziło do niemożliwych do zmierzenia zakłóceń. Także cechy charakterystyczne leczonych pacjentów mogły same w sobie mieć związek ze zwiększoną śmiertelnością nawet, jeśli dotyczyły osób z grupy niskiego ryzyka (tzn. pacjentów leczonych z powodu GDH, ISS i SGA).

Ogólne ryzyko zgonu było niskie z nadmiarem 23 ponad 70 spodziewanych zgonów. Wśród 93 przypadków zgonów ze wszystkich przyczyn 21 zaklasyfikowanych jako wynikające z „określonych schorzeń chorobowych” ma nieznaną przyczynę. Sugerowane zwiększone ryzyko podczas stosowania wyższych dawek jest istotne statystycznie jedynie w grupie leczonej średnimi dawkami powyżej 50 µg/kg/dobę (n=281). Odnotowano, że tej grupie 225 (80%) pacjentów pochodziło ze sponsorowanego przez firmę badania z udziałem dzieci, które urodziły się zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego i ogólnie rzecz biorąc uznano, że ta podgrupa pacjentów jest zbyt mała, aby móc ustalić wyraźny związek sugerowanego ryzyka z dawką. Ponadto ryzyko wzrastało z krótkim czasem leczenia, niemniej jednak odkrycia te nie zostały potwierdzone w analizie dawek łącznych. W końcu dane dotyczące grupy

pacjentów, którzy zmarli z powodu chorób układu krążenia wskazują, że wszyscy oprócz jednego byli leczeni z powodu niedoboru hormonu wzrostu. Dla 3 z 9 pacjentów brak jest informacji dotyczących obecności czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Informacje te są bardzo ograniczone, co uniemożliwia wyciągnięcie wniosku dotyczącego ryzyka sercowo-naczyniowego. W chwili obecnej brak jest dostępnych danych dotyczących występowania nowotworów niezakończonych zgonem u pacjentów z badania SAGHE, a wyniki dotyczące śmiertelności są podawane na bieżąco.

Wszystkie inne dane rozpatrzone przez CHMP nie potwierdzają wyników badania SAGHE, ani nie dostarczają żadnych nowych lub dodatkowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa.

Ogólnie rzecz biorąc, w świetle ograniczeń francuskiego badania SAGHE, odkryć wskazujących na wyraźnie zwiększone ryzyko śmiertelności u dzieci leczonych somatotropiną (zwiększone ryzyko przy stosowaniu wyższych dawek oraz z powodu krwotoku podpajęczynówkowego lub śródmózgowego i guzów kości) nie można uznać za dane ugruntowane.

Jednakże wyniki francuskiego badania SAGHE zostały uznane za możliwy sygnał dotyczący bezpieczeństwa wymagający dalszego rozpatrzenia w świetle danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego, które staną się dostępne za 2 lata, a mianowicie wyników prowadzonego przez konsorcjum europejskiego badania SAGHE. Badanie SAGHE prowadzone w Europie jest częścią programu zdrowotnego FP7, do którego zostanie włączonych około 30 000 pacjentów z ośmiu zaangażowanych państw (Francji, Belgii, Wielkiej Brytanii, Holandii, Szwajcarii, Włoch, Niemiec i Szwecji). Badanie rozpoczęło się 1 czerwca 2009 r. a jego wyniki mają być dostępne w 2013 r.

W świetle powyższych Komitet uznał, że zasadne jest ujednoczenie lub, w stosownych przypadkach, zamieszczenie przeciwwskazań do stosowania dla wszystkich produktów leczniczych zawierających somatotropinę pod względem związanego z leczeniem potencjału pobudzającego rozwój guza. Uzgodniono specjalne sformułowania do zamieszczenia w punkcie 4.3 ChPL i odzwierciedlenia w ulotkach dla pacjenta wszystkich produktów leczniczych zawierających somatotropinę. (patrz Aneks II)

To potencjalne ryzyko oraz potencjalne ryzyko wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego lub śródmózgowego należy także odzwierciedlić w planie zarządzania ryzykiem dla wszystkich produktów zawierających somatotropinę.

Ostatecznie w celu odniesienia się do potencjalnego sygnału dotyczącego zwiększonego ryzyka związanego ze stosowaniem wyższych dawek, na co wskazują wyniki francuskiego badania SAGHE, uzgodniono, że w informacji o produkcie wszystkich produktów leczniczych zawierających somatotropinę należy podkreślić zalecenie dotyczące nieprzekraczania maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

Podstawy zmiany charakterystyk produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył procedurę na mocy art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami dotyczącą produktów leczniczych zawierających somatotropinę.
- Komitet rozpatrzył wyniki francuskiego badania SAGHE i wszystkie przedstawione dostępne dane z badań klinicznych, rejestrów, badań kohortowych i baz danych bezpieczeństwa dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka rozwoju nowotworu w związku ze stosowaniem somatotropiny.

- Komitet uznał, że francuskie badanie SAGHE ma istotne ograniczenia metodologiczne (np. wykorzystanie ogólnej populacji jako odniesienia przy obliczaniu śmiertelności). W świetle tych ograniczeń Komitet uznał, że wyniki badania wskazujące na wyraźnie podwyższone ryzyko śmiertelności u dzieci leczonych somatotropiną (zwiększone ryzyko podczas stosowania wysokich dawek oraz z powodu krwotoku podpajęczynówkowego i śródmózgowego i guzów kości) nie mogą być uznane za ugruntowane.
- Inne rozpatrywane dane nie potwierdziły wyników badania SAGHE, ani nie dostarczyły dodatkowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa.
- Jednakże Komitet zgodził się, że wyniki francuskiego badania SAGHE należy potraktować jako potencjalny sygnał dotyczący bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę wcześniej opublikowane dane i informacje już zawarte w informacji o produkcie niektórych somatotropin Komitet uznał, że zasadne jest ujednoczenie istniejących obecnie przeciwwskazań dla wszystkich leków zawierających somatotropinę w przypadkach, kiedy obecne są jakichkolwiek dowody aktywności guza. Należy to także odzwierciedlić w planach zarządzania ryzykiem, tak samo jak potencjalne ryzyko związane z krwotokiem podpajęczynówkowym lub śródmózgowym. Ponadto Komitet uznał, że w informacji o produkcie (w punkcie 4.4) należy podkreślić zalecenie dotyczące nieprzekraczania maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

W świetle powyższych CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających somatotropinę (patrz Aneks I), dla których odpowiednie punkty charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III zgodnie z warunkami przedstawionymi w Aneksie IV do niniejszej opinii.