

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos Resumos das
Características do Medicamento e Folhetos Informativos apresentados pela
EMA**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo somatropina (ver Anexo I)

A somatropina é uma hormona de crescimento humano recombinante (hChR) com ação sobre o metabolismo dos lípidos, hidratos de carbono e proteínas. Nas crianças com uma hormona de crescimento endógena inadequada, a somatropina estimula o crescimento linear e aumenta o ritmo de crescimento. Nos adultos, a somatropina mantém uma composição corporal normal por aumento da retenção do azoto e estimulação do crescimento do músculo esquelético e por mobilização da gordura corporal.

Atualmente, são nove os medicamentos contendo somatropina aprovados na União Europeia: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton aprovado através do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) ou a nível nacional (MAN) e Omnitrope, NutropinAq e Valtropin, aprovados a nível central (MAC).

Os medicamentos contendo somatropina (rhGH) estão disponíveis na Europa desde finais da década de oitenta para o tratamento de diversas patologias associadas à deficiência na hormona de crescimento e/ou estatura baixa.

Na União Europeia, a somatropina está aprovada para ser utilizada em crianças com deficiência em hormona de crescimento (incluindo deficiência idiopática em hormona de crescimento), insuficiência do crescimento em doentes com síndrome de Turner, insuficiência renal crónica ou deficiência no gene SHOX (*short stature homeobox-containing gene*), síndrome de Prader-Willi e em doentes nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG). Algumas indicações não estão aprovadas para todos os medicamentos contendo somatropina.

A segurança da terapêutica com a hormona de crescimento tem-se baseado essencialmente em grandes amostras de doentes seguidos em bases de dados pós-comercialização durante ou não por muito tempo após o tratamento. Por conseguinte, são limitadas as informações atualmente disponíveis sobre a segurança a longo prazo do tratamento com a somatropina.

O tratamento com somatropina tem estado associado a um potencial de promoção tumoral e, atualmente, isto reflete-se na informação do medicamento de todos os medicamentos contendo somatropina. Em primeiro lugar devido à plausibilidade biológica baseada no potencial tumorigénico estabelecido do fator de crescimento 1 análogo à insulina (IGF-1), que é o principal mediador da atividade da HC e é segregado em resposta à ativação do recetor desta. Em segundo lugar, devido a diversos estudos publicados que notificaram um risco mais elevado de ocorrência de tumores e/ou mortalidade relacionada com tumores nos doentes tratados com a hormona de crescimento (Swerdlow *et al.* 2002¹, Sklar *et al.* 2002² e por Ergun-Longmire *et al.* 2006³).

Um estudo epidemiológico de grandes dimensões baseado em dados do registo da *Association France-Hypophyse* estava em curso desde 2007 – o estudo francês *Santé Adulte GH Enfant* (SAGHE). Este estudo de vigilância a longo prazo recolheu dados de todos os doentes que foram tratados com a rhGH no período de 1985 a 1996 e que tinham mais de 18 anos de idade no momento da recolha dos dados

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

em 2007. O estudo teve por objetivo principal avaliar os riscos de morbimortalidade global e relacionada com o cancro em comparação com os riscos na população geral.

Todos os 10 330 doentes foram atribuídos a três categorias de risco de mortalidade a longo prazo baseada no estado clínico. A população de risco baixo definida como tratamento para a deficiência idiopática em hormona de crescimento, estatura baixa idiopática, estatura baixa em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional ou deficiência isolada em hormona de crescimento foi incluída na análise da mortalidade (n=6892 doentes, o que corresponde a 116 403 pessoas-anos de observação).

Em 9 de dezembro de 2010, a autoridade nacional competente de França (AFSSAPS) informou a Comissão Europeia, a Agência Europeia de Medicamentos e todos os Estados-Membros de resultados não publicados do estudo SAGHE que demonstravam uma taxa de mortalidade global significativamente mais elevada nas crianças tratadas com a rhGH (rácio de mortalidade padrão - RMP de 1,33; IC 95% 1,08;1,64). Estes resultados sugeriram que pode haver um aumento da mortalidade com doses mais altas e devido a doenças do sistema circulatório (hemorragia subaracnoide ou intracerebral) e tumores ósseos.

Esta informação foi divulgada num alerta rápido, tendo desencadeado um procedimento nos termos do artigo 107.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. Surgiram preocupações quanto ao impacto dos resultados deste estudo na relação risco-benefício dos medicamentos contendo somatropina.

O CHMP reviu todos os dados submetidos, incluindo dados do estudo francês SAGHE e de ensaios clínicos, registos, coortes e bases de dados de segurança (farmacovigilância) bem como dados disponíveis na literatura relacionados com o risco cardiovascular e o risco de neoplasia associados ao tratamento com a somatropina.

Os resultados do estudo francês SAGHE, um estudo de vigilância a longo prazo num número elevado de doentes e com um seguimento médio de 17 anos, sugeriram um aumento global da mortalidade nos doentes tratados com a somatropina para a deficiência isolada em hormona de crescimento (DHC), estatura baixa idiopática (EBI) e indivíduos pequenos para a idade gestacional (PIG) em comparação com a população em geral. O aumento da mortalidade tornou-se claro quando foram utilizadas doses mais altas e devido à ocorrência de hemorragia subaracnoide ou intracerebral e tumores ósseos.

Contudo, este estudo apresenta significativas limitações metodológicas que impedem que estes resultados sejam considerados sólidos. Nomeadamente, a população em geral utilizada como grupo de referência para o cálculo dos rácios de mortalidade padrão, o que levou a confusões não-mensuráveis. Do mesmo modo, as características dos doentes tratados que, por si, podem ser associadas a um aumento da mortalidade, mesmo se pertencentes a um grupo de risco baixo (ou seja, tratados para a DHC isolada, EBI e PIG).

O risco de mortalidade global foi pequeno, com mais 23 mortes do que as 70 previstas. Dos 93 casos de mortalidade global, 21 classificados como resultantes de "patologias mal definidas" são de causa desconhecida. O aumento do risco sugerido com as doses mais altas só é estatisticamente significativo no grupo tratado com doses médias superiores a 50 µg/kg/dia (n=281). É de notar que, neste grupo, 225 (80%) doentes faziam parte de um estudo promovido por uma empresa realizado em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e, globalmente, esta é considerada uma subpopulação muito pequena para revelar uma associação clara entre o risco sugerido e a dose. Além disso, o risco aumentou com a duração curta do tratamento, apesar de uma subanálise por doses cumulativas não ter confirmado este achado. Por último, os dados do grupo de doentes que morreram

devido a doenças do sistema circulatório mostraram que todos menos um tinham sido tratados com base num diagnóstico de deficiência em hormona de crescimento. Não foram disponibilizadas informações sobre a presença de fatores de risco cardiovascular em 3 de 9 doentes. Esta informação é extremamente limitada, o que não permite chegar a qualquer conclusão em termos de riscos cardiovasculares. No momento presente, não existem disponíveis dados sobre a ocorrência de neoplasias não-fatais em doentes do estudo SAGHE e os resultados de morbilidade estão ainda em curso.

Todos os outros dados revistos pelo CHMP não corroboraram os resultados do estudo SAGHE nem geraram preocupações de segurança novas ou adicionais.

Globalmente, considerando as limitações do estudo francês SAGHE, os achados de um aparente risco aumentado da mortalidade em crianças tratadas com a somatropina (risco aumentado com doses mais altas e relacionado com hemorragia subaracnoide ou intracerebral e tumores ósseos) não podem ser considerados dados sólidos.

Contudo, os resultados do estudo francês SAGHE são encarados como um potencial sinal de segurança a considerar posteriormente à luz dos dados de segurança a longo prazo que serão disponibilizados no espaço de 2 anos, nomeadamente os resultados do estudo do consórcio europeu SAGHE. O estudo SAGHE na Europa faz parte do programa de trabalho FP7 Health e a amostra, cujo tamanho é de aproximadamente 30 000 doentes, será incluída nos 8 países envolvidos (França, Bélgica, Reino Unido, Países Baixos, Suíça, Itália, Alemanha e Suécia). O estudo teve início a 1 de junho de 2009 e prevê-se que os resultados estejam disponíveis em 2013.

Considerando os aspetos supramencionados, o Comité considerou justificado harmonizar ou incluir, conforme adequado, as contraindicações já existentes para todos os medicamentos contendo somatropina em termos de potencial de promoção tumoral associado ao tratamento. Acordou-se o texto específico a ser incluído na secção 4.3 dos RCM e refletido nos folhetos informativos de todos os medicamentos contendo somatropina (ver Anexo II).

Este risco potencial deve refletir-se também no Plano de Gestão dos Riscos de todos os medicamentos contendo somatropina bem como o risco potencial de hemorragia subaracnoide ou intracerebral.

Por último, para abordar o potencial sinal de um risco aumentado com uma dose maior, conforme sugerem os resultados do estudo francês SAGHE, acordou-se sublinhar na informação do medicamento de todos os medicamentos contendo somatropina que a dose diária máxima recomendada não deve ser excedida.

Fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento e Folhetos Informativos

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 107.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada, para os medicamentos contendo somatropina;
- O Comité teve em conta os resultados do estudo francês SAGHE e todos os dados disponíveis submetidos derivados de ensaios clínicos, registos, coortes e bases de dados de segurança

relativamente ao risco cardiovascular e ao risco de neoplasia associados ao tratamento com a somatropina.

- O Comité concordou que o estudo francês SAGHE possui significativas limitações metodológicas (por exemplo população em geral utilizada como referência para o cálculo da mortalidade). À luz destas limitações, o Comité concluiu que os achados do estudo de um aparente risco aumentado da mortalidade em crianças tratadas com a somatropina (risco aumentado com doses mais altas e relacionado com hemorragia subaracnoide ou intracerebral e tumores ósseos) não podem ser considerados dados sólidos.
- Outros dados revistos não corroboraram os resultados do estudo SAGHE nem geraram preocupações de segurança adicionais.
- Contudo, o Comité concordou que os resultados do estudo francês SAGHE são encarados como um potencial sinal de segurança. Tendo em conta dados previamente publicados e informações já incluídas na Informação do Medicamento para algumas somatropinas, o Comité considerou justificado harmonizar as contraindicações já existentes para todos os medicamentos contendo somatropina quando existe alguma evidência de atividade tumoral. Isto tem também de se refletir nos Planos de Gestão dos Riscos bem como o risco potencial ligado à hemorragia subaracnoide ou intracerebral. Além disso, o Comité concordou em sublinhar na Informação do Medicamento (secção 4.4) a necessidade de a dose máxima recomendada não ser excedida.

Tendo em conta o acima referido, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo somatropina (ver Anexo I), relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folhetos Informativos se encontram estabelecidas no Anexo III, sujeitas às condições referidas no Anexo IV do presente Parecer.