

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatelor
caracteristicilor produsului și a prospectelor, prezentate de către ema**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele medicamentoase care conțin somatropină (a se vedea anexa I)

Somatropina este un hormon uman de creștere recombinant (rhGH) care acționează asupra metabolismului lipidelor, carbohidraților și proteinelor. La copiii cu hormoni de creștere endogeni insuficienți, somatropina stimulează creșterea lineară și mărește viteza de creștere. La adulți, somatropina menține compoziția corporală normală prin creșterea retenției de azot și stimularea creșterii mușchilor scheletici, precum și prin mobilizarea țesutului adipos.

În prezent există nouă produse medicamentoase pe bază de somatropină aprobate în Uniunea Europeană: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, aprobate prin procedura de recunoaștere mutuală sau procedura națională, precum și Omnitrope, NutropinAq și Valtropin, aprobate prin procedura centralizată.

Produsele pe bază de somatropină (rhGH) sunt disponibile în Europa încă de la sfârșitul anilor 1980 pentru tratarea mai multor afecțiuni asociate cu deficiența hormonului de creștere și/sau deficit statural.

În Uniunea Europeană, utilizarea somatropinei este aprobată la copii pentru deficiența hormonului de creștere (inclusiv deficiența idiopatică a hormonului de creștere), deficitul de creștere la pacienții cu sindrom Turner, insuficiența renală cronică sau deficitul statural cauzat de insuficiența genei secundare SHOX, sindromul Prader-Willi, precum și la pacienții care s-au născut cu deficit statural pentru vârsta de gestație (SGA). Unele indicații nu sunt aprobate pentru toate medicamentele care conțin somatropină.

Siguranța terapiei cu hormoni de creștere s-a bazat mai ales pe grupuri mari de pacienți care au fost urmăriți în baze de date ulterioare punerii pe piață, în timpul sau imediat după tratament. Prin urmare, sunt disponibile în prezent informații limitate privind siguranța pe termen lung a tratamentului cu somatropină.

Tratamentul cu somatropină a fost asociat cu potențialul de favorizare a dezvoltării tumorilor și acest lucru este reflectat în prezent în informațiile referitoare la produs ale tuturor produselor medicamentoase care conțin somatropină. Acest lucru este datorat, în primul rând, plauzibilității biologice bazate pe potențialul tumorigen cunoscut al factorului 1 de creștere asemănător insulinei (IGF-1), care este mediatorul principal al activității hormonului de creștere (GH) și care este secretat ca răspuns al activării receptorilor hormonului de creștere (GH). În al doilea rând, acest lucru se datorează mai multor studii publicate care au raportat un risc crescut al mortalității în urma tumorilor și/sau legate de tumori la pacienții tratați cu hormonul de creștere (Swerdlow et al. 2002¹, Sklar et al. 2002² și Ergun-Longmire et al. 2006³).

Un studiu epidemiologic de mari dimensiuni bazat pe date din registrul Asociației France-Hypophyse s-a desfășurat din 2007 – studiul din Franța intitulat Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). Acest studiu de

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

observare pe termen lung a colectat date de la toți pacienții care au fost tratați cu rhGH în perioada cuprinsă între 1985 și 1996 și care aveau vârsta mai mare de 18 ani la momentul colectării datelor, în 2007. Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea mortalității generale și legate de cancer, precum și riscurile de morbiditate în comparație cu riscurile în rândul populației generale.

Toți cei 10 330 de pacienți au fost împărțiți în trei categorii de risc de mortalitate pe termen lung, în funcție de starea clinică. Populația cu risc scăzut, definită prin tratamentul pentru deficiența idiopatică a hormonului de creștere, deficitul statural idiopatic, deficitul statural la copiii care s-au născut cu deficit statural pentru vârsta de gestație sau deficiența izolată a hormonului de creștere, a fost inclusă în analiza privind mortalitatea (n=6 892 pacienți ce corespund celor 116 403 persoane-ani de observație).

La 9 decembrie 2010, autoritatea națională competentă din Franța (AFSSAPS) a informat Comisia Europeană, Agenția Europeană pentru Medicamente și toate statele membre privind rezultatele nepublicate ale studiului SAGHE, care a arătat o mortalitate din toate cauzele semnificativ mai mare la copiii tratați cu rhGH (rata mortalității standard – SMR fiind de 1,33, 95% CI 1,08;1,64). Aceste rezultate au sugerat o mortalitate crescută la doze mai mari, care este cauzată de boli ale sistemului circulator (hemoragie subarahnoidă sau intracerebrală) și tumori osoase.

Aceste informații au fost difuzate într-o alertă rapidă, declanșând o procedură în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. Au existat îngrijorări privind impactul rezultatelor acestui studiu asupra raportului beneficiu-risc al produselor medicamentoase care conțin somatropină.

CHMP a analizat toate datele prezentate, inclusiv datele rezultate din studiul SAGHE din Franța și în urma studiilor clinice, a datelor înregistrate, a studiilor de cohortă și din bazele de date privind siguranța (farmacovigilența), precum și datele disponibile în literatura științifică de specialitate privind riscurile cardiovasculare și riscurile de neoplasm asociate tratamentului cu somatropină.

Rezultatele studiului SAGHE din Franța, care este un studiu de urmărire pe termen lung a unui mare număr de pacienți și cu o perioadă medie de urmărire de 17 ani, a sugerat o creștere generală a mortalității la pacienții tratați cu somatropină în cazurile de deficiență a hormonului de creștere (GDH), deficit statural idiopatic (ISS) și deficit statural pentru vârsta de gestație(SGA), în comparație cu populația generală. Mortalitatea crescută a fost vizibilă atunci când s-au folosit doze mai mari și a fost cauzată de hemoragii intracerebrale sau subarahnoidale și de tumori osoase.

Totuși, acest studiu prezintă limitări metodologice importante care fac ca aceste rezultate să nu poată fi considerate drept solide: mai precis, populația generală utilizată ca grup de referință pentru calculul ratelor de mortalitate standard a condus la confuzie în privința unor date ce nu pot fi evaluate și, de asemenea, caracteristicile pacienților tratați, care pot fi în sine asociate cu o mortalitate crescută, chiar și într-un grup cu risc scăzut (adică, pacienții tratați pentru cazuri izolate de GDH, ISS și SGA).

Riscul general de mortalitate a fost scăzut, cu un exces de 23 de decese peste limita celor 70 preconizate. Dintre cele 93 de cazuri de mortalitate din toate cauzele, 21 care au fost clasificate ca fiind rezultatul unor „afecțiuni definite necorespunzător” s-au produs din cauze necunoscute. Riscul crescut sugerat în cazul dozelor mai mari este semnificativ doar din punct de vedere statistic pentru grupul tratat cu doze medii de peste 50 μg/kg/zi (n=281). S-a observat că, în acest grup, 225 (80%) de pacienți făceau parte dintr-un studiu sponsorizat de către o companie, care a fost efectuat la copiii născuți cu deficit statural pentru vârsta de gestație și, în general, acest grup este considerat o subpopulație foarte mică pentru a se putea face o asociere clară între riscul sugerat și doza administrată. În plus, riscul creștea odată cu durata redusă a tratamentului; totuși, o subanaliză prin

administrarea unor doze cumulative nu a confirmat această constatare. În sfârșit, datele pentru grupul pacienților care au decedat din cauza unor boli ale sistemului circulator au arătat că toți, în afară de unul singur, fuseseră tratați în urma unui diagnostic de deficiență a hormonului de creștere. Pentru 3 din 9 pacienți nu a existat nicio informație privind prezența factorilor de risc cardiovascular. Aceste informații sunt foarte limitate și nu permit să se ajungă la o concluzie privind riscurile cardiovasculare. În acest moment nu există date privind apariția unor neoplasme care nu au cauzat moartea la pacienții din grupul inclus în studiul SAGHE, iar rezultatele privind morbiditatea urmează să fie obținute.

Toate celelalte date analizate de către CHMP nu au confirmat rezultatele studiului SAGHE și nici nu au oferit motive de îngrijorare noi sau suplimentare privind siguranța.

În general, luând în considerare limitările studiului SAGHE din Franța, constatările conform cărora există un risc aparent crescut de mortalitate la copiii tratați cu somatropină (risc crescut la doze mai mari și legat de hemoragii subarahnoidale sau intracerebrale și tumori osoase) nu pot fi considerate date solide.

Totuși, se consideră că rezultatele studiului SAGHE din Franța sunt un potențial semnal privind siguranța, care trebuie avut în vedere în lumina unor date privind siguranța pe termen lung, care vor deveni disponibile peste 2 ani, și anume rezultatele studiului SAGHE al unui consorțiu european. Studiul SAGHE în Europa face parte din programul de lucru în domeniul sănătății al celui de-al șaptelea program cadru (FP7), iar numărul aproximativ de pacienți incluși în acest studiu este de 30 000, din cele 8 state implicate (Franța, Belgia, Regatul Unit, Țările de Jos, Elveția, Italia, Germania și Suedia). Studiul a început la data de 1 iunie 2009 și se așteaptă ca rezultatele să fie disponibile în 2013.

În lumina celor discutate anterior, comitetul a considerat că este justificat să armonizeze sau să includă, după caz, contraindicațiile pentru produsele medicamentoase care conțin somatropină în ceea ce privește potențialul acestora de favorizare a dezvoltării tumorilor asociate cu tratamentul. S-a ajuns la un acord privind formulările specifice care vor fi incluse la punctul 4.3 din rezumatele caracteristicilor produsului și care vor fi reflectate în prospectele tuturor produselor medicamentoase care conțin somatropină (a se vedea anexa II).

De asemenea, acest risc potențial trebuie reflectat în planul de gestionare a riscurilor pentru toate produsele pe bază de somatropină, la fel ca și riscul potențial de producere a hemoragiilor subarahnoidale sau intracerebrale.

În sfârșit, pentru a se face referire la semnalul potențial al unui risc crescut prin administrarea unei doze mai mari, după cum s-a sugerat în studiul SAGHE din Franța, s-a convenit ca, în informațiile referitoare la produs care vor fi incluse pentru toate produsele medicamentoase care conțin somatropină, să se sublinieze faptul că nu trebuie depășită doza zilnică maximă recomandată.

Motive pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produsului și a prospectelor

Întrucât

- Comitetul a luat în considerare procedura inițiată în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE pentru produsele medicamentoase care conțin somatropină.
- Comitetul a luat în considerare rezultatele studiului SAGHE din Franța și toate datele disponibile în urma studiilor clinice, a datelor înregistrate, a studiilor de cohortă și din bazele de date în legătură cu riscurile cardiovasculare și de neoplasm asociate tratamentului cu somatropină.

- Comitetul a fost de acord cu faptul că studiul SAGHE din Franța are limitări metodologice semnificative (de exemplu, populația generală utilizată ca referință pentru calculul mortalității). Luând în considerare aceste limitări, comitetul a concluzionat că aceste constatări ale studiului, conform cărora există un risc aparent crescut de mortalitate la copiii tratați cu somatropină (risc crescut la doze mai mari și legat de hemoragii subarahnoidale sau intracerebrale și tumori osoase), nu pot fi considerate date solide.
- Alte date analizate nu au confirmat rezultatele studiului SAGHE și nici nu au oferit motive suplimentare de îngrijorare privind siguranța.
- Totuși, comitetul a fost de acord ca rezultatele studiului SAGHE din Franța să fie considerate ca un potențial semnal privind siguranța. Având în vedere datele publicate anterior și informațiile deja incluse în informațiile referitoare la produs în cazul unor medicamente pe bază de somatropină, comitetul a considerat că este justificat să armonizeze contraindicațiile existente pentru toate medicamentele care conțin somatropină atunci când există dovezi privind activitatea unei tumori. De asemenea, acest lucru trebuie să se reflecte în planurile de gestionare a riscurilor, precum și riscul potențial legat de hemoragii subarahnoidale sau intracerebrale. În plus, comitetul a fost de acord să se sublinieze, în informațiile referitoare la produs (punctul 4.4), faptul că nu trebuie depășită doza maximă recomandată.

Având în vedere cele menționate mai sus, CHMP recomandă modificarea termenilor din autorizațiile de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin somatropină (a se vedea anexa I), pentru care punctele relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt expuse în anexa III, sub rezerva condițiilor prevăzute în anexa IV la prezentul aviz.