

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrnoch
charakteristických vlastností lieku a písomných informáciách pre
používateľov predložené agentúrou EMA**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich somatotropín (pozri prílohu I)

Somatotropín je rekombinantný ľudský rastový hormón (rhGH) pôsobiaci na metabolizmus tukov, sacharidov a bielkovín. V prípade detí s nedostatočným množstvom endogénneho rastového hormónu somatotropín stimuluje lineárny rast a zvyšuje rýchlosť rastu. V prípade dospelých somatotropín udržiava normálnu stavbu tela tak, že zvyšuje zadržiavanie dusíka a stimuláciu rastu kostrového svalstva a mobilizuje telesný tuk.

V súčasnosti je v Európskej únii schválených deväť liekov obsahujúcich somatotropín: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton schválené na základe postupu vzájomného uznávania (MRP) alebo vnútroštátne (NAP) a Omnitrope, NutropinAq a Valtropin schválené centrálne (CAP).

Lieky obsahujúce somatotropín (rhGH) sú v Európe dostupné od konca osemdesiatych rokov 20. storočia na liečbu niektorých stavov spojených s deficienciou rastového hormónu a/alebo nízkeho veku.

V Európskej únii je somatotropín schválený na použitie v prípade detí s deficienciou rastového hormónu (vrátane idiopatickej deficiencie rastového hormónu), zastaveného rastu v prípade pacientov s Turnerovým syndrómom, chronickou renálnou nedostatočnosťou alebo nízkym vekom v dôsledku deficiencie génu obsahujúceho homeobox (SHOX), Praderovým-Williho syndrómom a v prípade pacientov narodených s nízkym vekom vzhľadom na gestačný vek (SGA). Niektoré indikácie nie sú schválené pre všetky lieky obsahujúce somatotropín.

Bezpečnosť terapie rastovým hormónom bola založená najmä na veľkých vzorkách pacientov sledovaných v databázach po uvedení lieku na trh počas liečby alebo krátko po liečbe. V súčasnosti sú preto dostupné obmedzené informácie o dlhodobej bezpečnosti liečby zahŕňajúcej somatotropín.

Liečba somatotropínom sa spája s možným vznikom tumoru, čo sa v súčasnosti odráža v informácii o lieku pre všetky lieky obsahujúce somatotropín. Po prvé, pre biologickú prijateľnosť na základe stanoveného tumorigénneho potenciálu rastového faktora 1 podobného inzulínu (IGF-1), čo je hlavný mediátor aktivity rastového hormónu, ktorý sa vylučuje ako reakcia na aktiváciu receptora rastového hormónu. Po druhé, vzhľadom na niektoré publikované štúdie, v ktorých sa uvádza vyššie riziko vzniku tumoru a/alebo mortality súvisiacej s tumorom v prípade pacientov liečených rastovým hormónom (Swerdlow a kol. 2002¹, Sklar a kol. 2002² a Ergun-Longmire a kol. 2006³).

Od roku 2007 sa uskutočňovala rozsiahla epidemiologická štúdia na základe údajov registra združenia France-Hypophyse – francúzska štúdia Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). V tejto dlhodobej štúdii o dohľade sa zbierali údaje od všetkých pacientov, ktorí boli liečení rekombinantným ľudským rastovým hormónom v období 1985 až 1996 a ktorí mali v čase zberu údajov v roku 2007 viac ako 18 rokov. Primárnym cieľom štúdie bolo vyhodnotiť celkovú mortalitu a mortalitu spojenú s rakovinou a riziká morbidít v porovnaní s rizikami v celkovej populácii.

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.

Všetkých 10 330 pacientov bolo zaradených do troch rizikových kategórií dlhodobej mortality na základe klinického stavu. Do analýzy mortality (n=6 892 pacientov zodpovedajúcich 116 403 pozorovaniam osoba/rok) bola zahrnutá skupina pacientov s nízkym rizikom, definovaná ako liečená z dôvodu idiopatickej deficiencie rastového hormónu, idiopatického nízkeho vzrastu, nízkeho vzrastu vzhľadom na gestačný vek alebo zriedkavou deficienciou rastového hormónu.

Dňa 9. decembra 2010 príslušný vnútroštátny orgán vo Francúzsku (AFSSAPS) informoval Európsku komisiu, Európsku agentúru pre lieky a všetky členské štáty o nepublikovaných výsledkoch štúdie SAGHE, ktoré preukázali významne vyššiu mortalitu z akejkoľvek príčiny v prípade detí liečených rekombinantným ľudským rastovým hormónom (pomer štandardnej mortality – SMR 1,33, 95 % IS, 1,08;1,64). Z týchto výsledkov vyplynula zvýšená mortalita pri vyšších dávkach a v dôsledku chorôb obehového systému (subarachnoidálna alebo intracerebrálna hemorágia) a kostných tumorov.

Tieto informácie sa rozšírili v rámci rýchleho varovania, na základe ktorého sa začalo konanie podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Vznikli výhrady týkajúce sa vplyvu výsledkov tejto štúdie na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich somatropín.

Výbor CHMP preskúmal všetky predložené údaje vrátane údajov z francúzskej štúdie SAGHE a klinických skúšok, registrov, kohort a databáz bezpečnosti (dohľad nad liekmi), ako aj údaje dostupné v literatúre týkajúce sa kardiovaskulárneho rizika a rizika vzniku novotvarov spojených s liečbou somatropínom.

Z výsledkov francúzskej štúdie SAGHE, dlhodobej štúdie dohľadu so zapojením veľkého počtu pacientov sledovaných priemerne 17 rokov vyplynulo celkové zvýšenie mortality v prípade pacientov liečených somatropínom na zriedkavú deficienciu rastového hormónu (GDH), idiopatický nízky vzrast (ISS) a nízky vzrast vzhľadom na gestačný vek (SGA) v porovnaní s celkovou populáciou. Zvýšená mortalita bola zjavná pri použití vyšších dávok a v dôsledku subarachnoidálnej alebo intracerebrálnej hemorágie a kostných tumorov.

Táto štúdia má však výrazné metodologické nedostatky, v dôsledku čoho sa tieto výsledky nemôžu považovať za presvedčivé. Konkrétne ide o použitie celkovej populácie ako referenčnej skupiny pre výpočet štandardných pomerov mortality, čo viedlo k nemerateľným nejasnostiam. Takisto ide o charakteristiky liečených pacientov, ktoré *samotné* môžu byť spojené so zvýšenou mortalitou, dokonca aj v prípade skupiny s nízkym rizikom (t. j. liečených na zriedkavú deficienciu rastového hormónu, ISS a SGA).

Celkové riziko mortality bolo malé a pozoroval sa nárast o 23 úmrtí viac oproti predpokladaným 70 úmrtiam. Z 93 prípadov mortality z akejkoľvek príčiny malo neznámu príčinu 21 prípadov, ktoré boli klasifikované ako prípady nejasne definovanej choroby. Vyplývajúce zvýšené riziko pri vyšších dávkach je štatisticky významné len v skupine liečenej priemernými dávkami vyššími ako 50 µg/kg/deň (n=281). V tejto skupine bolo 225 (80 %) pacientov súčasťou štúdie sponzorovanej spoločnosťou, ktorej sa zúčastnili deti narodené s nízkym vzrastom vzhľadom na gestačný vek (SGA), a táto skupina sa celkovo považuje za veľmi malú podskupinu na vyvodenie zjavnej súvislosti vyplývajúceho rizika a dávky. Toto riziko sa zvýšilo aj pri krátkodobej liečbe, ale subanalýza kumulatívnych dávok nepotvrdila toto zistenie. Údaje zo skupiny pacientov, ktorí zomreli v dôsledku chorôb obehového systému, preukázali, že všetci pacienti okrem jedného boli liečení na diagnózu deficiencie rastového hormónu. V prípade 3 z 9 pacientov neboli dostupné žiadne informácie o prítomnosti kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Tieto informácie sú veľmi obmedzené a neumožňujú vyvodiť záver, pokiaľ ide o kardiovaskulárne riziká. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje o výskyte nefatálnych novotvarov v prípade pacientov zo štúdie SAGHE a výsledky morbidít sa stále získavajú.

Nijaké ďalšie údaje, ktoré preskúmal výbor CHMP, nepotvrdili výsledky štúdie SAGHE, ani nevyvolali nové alebo ďalšie obavy týkajúce sa bezpečnosti.

Vzhľadom na nedostatky francúzskej štúdie SAGHE sa teda zistenia o zjavne zvýšenom riziku mortality v prípade detí liečených somatropínom (zvýšené riziko pri vyšších dávkach spojené so subarachnoidálnou alebo intracerebrálnou hemorágiou a kostnými tumormi) nemôžu považovať za presvedčivé údaje.

Výsledky francúzskej štúdie SAGHE sa však považujú za potenciálny signál týkajúci sa bezpečnosti, ktorý sa bude ďalej zvažovať vzhľadom na dlhodobé údaje o bezpečnosti, ktoré budú dostupné do 2 rokov, konkrétne výsledky štúdie Európskeho konzorcia SAGHE. Európska štúdia SAGHE je súčasťou zdravotníckeho pracovného programu FP7 a veľkosť vzorky bude približne 30 000 pacientov z 8 krajín (Francúzsko, Belgicko, Spojené kráľovstvo, Holandsko, Švajčiarsko, Taliansko, Nemecko a Švédsko). Štúdia sa začala 1. júna 2009 a predpokladá sa, že výsledky budú dostupné v roku 2013.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti výbor považoval za odôvodnené harmonizovať alebo v prípade potreby uviesť kontraindikácie pre všetky lieky obsahujúce somatropín, pokiaľ ide o potenciál vyvolania tumoru spojeného s liečbou. Schválilo sa konkrétne znenie, ktoré sa má uviesť v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.3 a zohľadniť v písomných informáciách pre používateľov pre všetky lieky obsahujúce somatropín (pozri prílohu II).

Toto potenciálne riziko, ako aj potenciálne riziko subarachnoidálnej alebo intracerebrálnej hemorágie by sa malo zohľadniť aj v pláne riadenia rizík pre všetky lieky obsahujúce somatropín.

Na vyriešenie potenciálneho signálu zvýšeného rizika pri zvýšenej dávke, ako vyplýva z výsledkov francúzskej štúdie SAGHE, sa v informácii o lieku pre všetky lieky obsahujúce somatropín schválila potreba zdôrazniť, že nemá byť prekročená maximálna odporúčaná denná dávka.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrnoch charakteristických vlastností lieku a písomných informáciách pre používateľov

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce somatropín,
- výbor vzal do úvahy výsledky francúzskej štúdie SAGHE a všetky dostupné údaje predložené z klinických skúšok, registrov, kohort a databáz bezpečnosti týkajúce sa kardiovaskulárneho a rizika novotvarov spojených s liečbou somatropínom,
- výbor súhlasil s tým, že francúzska štúdia SAGHE má výrazné metodologické nedostatky (napr. celková populácia použitá ako referencia pre výpočet mortality); vzhľadom na tieto nedostatky výbor dospel k záveru, že zistenia štúdie týkajúce sa zjavne zvýšeného rizika mortality v prípade detí liečených somatropínom (zvýšené riziko pri vyšších dávkach a spojené so subarachnoidálnou alebo intracerebrálnou hemorágiou a kostnými tumormi) sa nemôžu považovať za presvedčivé,
- ďalšie preskúmané údaje nepotvrdili výsledky štúdie SAGHE ani nevyvolali ďalšie obavy týkajúce sa bezpečnosti,
- výbor však súhlasil s tým, že výsledky francúzskej štúdie SAGHE sa považujú za potenciálny signál týkajúci sa bezpečnosti; vzhľadom na údaje publikované v minulosti a vzhľadom na informácie, ktoré sú už uvedené v informácii o lieku pre niektoré somatropíny, výbor usúdil, že je odôvodnené harmonizovať existujúce kontraindikácie pre všetky lieky obsahujúce somatropín, keď existujú akékoľvek dôkazy aktivity tumoru; musí sa to, podobne ako riziko spojené so subarachnoidálnou

alebo intracerebrálnou hemorágiou, zohľadniť aj v plánoch riadenia rizík; výbor tiež schválil, aby sa v informácii o lieku (časť 4.4) zdôraznila potreba neprekročiť maximálnu odporúčanú dávku. 0}

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce somatropín (pozri prílohu I) a na tomto základe sa príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvádzajú v prílohe III a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV k tomuto stanovisku.