

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti
zdravila in navodil za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za
zdravila**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvene ocene zdravil, ki vsebujejo somatropin (glejte Prilogo I)

Somatropin je rekombinantni humani rastni hormon (rhGH), ki vpliva na presnovo maščob, ogljikovih hidratov in beljakovin. Pri otrocih z nezadostno količino endogenega ravnega hormona pospešuje linearno rast in povečuje hitrost rasti. Pri odraslih vzdržuje normalno zgradbo organizma, tako da povečuje retencijo dušika, spodbuja rast skeletnih mišic in mobilizira telesno maščobo.

Trenutno je v Uniji odobrenih devet zdravil, ki vsebujejo somatropin: zdravila Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen in Zomacton so bila odobrena po postopku z medsebojnim priznavanjem ali nacionalnem postopku, zdravila Omnitrope, NutropinAq in Valtropin pa po centraliziranem postopku.

Zdravila s somatropinom (rhGH) so v Evropi na voljo od poznih osemdesetih let prejšnjega stoletja za zdravljenje različnih obolenj, povezanih s pomanjkanjem ravnega hormona in/ali nizko rastjo.

V Uniji je uporaba somatropina dovoljena pri otrocih s pomanjkanjem ravnega hormona (vključno z idiopatskim pomanjkanjem ravnega hormona), bolnikih z zaostankom v rasti zaradi Turnerjevega sindroma, kronične ledvične insuficience, haploinsuficience gena SHOX ali Prader-Willijevega sindroma in bolnikih, ki so se za svojo gestacijsko starost rodili majhni (MGS). Nekatere indikacije niso odobrene za vsa zdravila, ki vsebujejo somatropin.

Varnost zdravljenja z ravnim hormonom temelji predvsem na velikih vzorcih bolnikov, ki so bili spremljani v postmarketinških podatkovnih zbirkah med zdravljenjem ali malo po njem. Zato so podatki, ki so trenutno na voljo o dolgoročni varnosti zdravljenja s somatropinom, omejeni.

Zdravljenje s somatropinom se povezuje z možnostjo za pospešeno rast tumorjev, kar se trenutno navaja v informacijah o zdravilu pri vseh zdravilih, ki vsebujejo somatropin. Ta povezava izhaja iz, prvič, biološke verjetnosti na podlagi ugotovljene možnosti, da insulinu podoben rastni dejavnik-1 (IGF-1), ki je ključni mediator delovanja ravnega hormona in ki se izloča v odziv na aktivacijo receptorjev ravnega hormona, povzroča tumorje, ter drugič, iz več objavljenih študij, ki so pokazale večje tveganje tumorjev in/ali s tumorji povezane umrljivosti pri bolnikih, zdravljenih z ravnim hormonom (Swerdlow in drugi 2002¹, Sklar in drugi 2002² ter Ergun-Longmire in drugi 2006³).

Vse od leta 2007 je na podlagi podatkov iz registra združenja France-Hypophyse potekala obsežna francoska epidemiološka študija, imenovana Santé Adulte GH Enfant (SAGHE). V okviru te dolgoročne spremljevalne študije so bili zbrani podatki o vseh bolnikih, ki so bili med letoma 1985 in 1996 zdravljeni z rhGH ter ki so bili v času zbiranja podatkov leta 2007 starejši od 18 let. Glavni cilj študije je bil oceniti tveganja splošne in z rakom povezane umrljivosti in obolevnosti v primerjavi s tveganji v splošni populaciji.

Vseh 10 330 bolnikov je bilo na podlagi kliničnega stanja razporejenih v tri kategorije tveganja dolgoročne umrljivosti. V analizo umrljivosti je bila vključena populacija z majhnim tveganjem, opredeljena kot zdravljenje zaradi idiopatskega pomanjkanja ravnega hormona, idiopatske nizke rasti, nizke rasti pri otrocih, ki so se za svojo gestacijsko starost rodili majhni, ali izoliranega pomanjkanja ravnega hormona (n = 6 892 bolnikov, kar je 116 403 oseb-let opazovanja).

¹ Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., Adlard, P. in drugi, *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, C. A., Mertens, A. C., Mitby, P. in drugi, *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, A. C., Mitby, P., Qin, J., Heller, G., Shi, W. in drugi, *Growth hormone treated and risk of second malignant neoplasms in the childhood cancer survivor*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 91: 3494–3498.

Francoski nacionalni pristojni organ (AFSSAPS) je 9. decembra 2010 obvestil Evropsko komisijo, Evropsko agencijo za zdravila in vse države članice o neobjavljenih izsledkih študije SAGHE, ki so pokazali, da je umrljivost zaradi vseh vzrokov precej večja pri otrocih, zdravljenih z rhGH (standardizirana stopnja umrljivosti (SSU) 1,33, 95 % interval zaupanja 1,08–1,64). Navedeni izsledki so kazali na povečano umrljivost pri večjih odmerkih ter zaradi bolezni cirkulacijskega sistema (subarahnoidna ali intracerebralna krvavitev) in kostnih tumorjev.

Te informacije so bile objavljene prek sistema hitrega obveščanja, na podlagi katerega je bil sprožen postopek iz člena 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Pojavile so se skrbi glede učinka izsledkov te študije na razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo somatropin.

Odbor CHMP je pregledal vse predložene podatke, vključno s podatki iz francoske študije SAGHE in iz kliničnih preskušanj, registrov, kohortnih študij in podatkovnih zbirk o varnosti zdravil (farmakovigilanca) ter podatki iz literature v zvezi s kardiovaskularnim tveganjem in tveganjem novotvorb pri zdravljenju s somatropinom.

Izsledki francoske študije SAGHE, tj. dolgoročne spremljevalne študije na velikem številu bolnikov in s povprečnim 17-letnim spremljanjem, so v primerjavi s splošno populacijo pokazali splošno povečanje umrljivosti pri bolnikih, zdravljenih s somatropinom zaradi izoliranega pomanjkanja ravnega hormona, idiopatske nizke rasti in majhnosti za gestacijsko starost (MGS). Povečana umrljivost je bila razvidna pri uporabi večjih odmerkov ter zaradi subarahnoidne ali intracerebralne krvavitve in kostnih tumorjev.

Vendar ta študija vključuje precejšnje metodološke omejitve, zaradi katerih se ti izsledki ne morejo šteti za zanesljive. Med temi omejitvami so uporaba splošne populacije kot referenčne skupine za izračun standardiziranih stopenj umrljivosti, kar vodi do neizmerljivih zavajajočih dejavnikov, ter značilnosti zdravljenih bolnikov, ki bi bile lahko same po sebi povezane s povečano umrljivostjo, tudi če so ti bolniki v skupini z majhnim tveganjem (tj. so zdravljeni zaradi izoliranega pomanjkanja ravnega hormona, idiopatske nizke rasti ali MGS).

Tveganje splošne umrljivosti je bilo majhno, s presežkom 23 smrtnih primerov nad 70 pričakovanimi. Od 93 smrtnih primerov zaradi vseh vzrokov je bil v 21 primerih, ki naj bi bili posledica „slabo opredeljenih stanj“, vzrok smrti neznan. Nakazano povečano tveganje pri večjih odmerkih je bilo statistično značilno samo v skupini, zdravljeni s povprečnimi odmerki nad 50 µg/kg/dan (n = 281). Omeniti je treba, da je v tej skupini 225 (80 %) bolnikov sodelovalo v študiji po naročilu podjetja, opravljeni na otrocih, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost (MGS), kar je na splošno zelo majhna podpopulacija za jasno povezavo med navedenim tveganjem in odmerki. Poleg tega se je tveganje povečalo s kratkotrajnostjo zdravljenja, vendar podanaliza kumulativnih odmerkov te ugotovitve ni potrdila. Nazadnje so podatki o skupini bolnikov, ki so umrli zaradi bolezni cirkulacijskega sistema, pokazali, da so bili vsi razen enega zdravljeni zaradi diagnoze pomanjkanja ravnega hormona. Pri treh od devetih bolnikov podatki o obstoju dejavnikov kardiovaskularnega tveganja niso bili na voljo. Te informacije so zelo omejene in ne omogočajo zaključka v zvezi s kardiovaskularnim tveganjem. Za bolnike iz študije SAGHE trenutno ni na voljo podatkov o pogostnosti nesmrtnih novotvorb, izsledki glede obolevnosti pa so še v pripravi.

Drugi podatki, ki jih je pregledal odbor CHMP, niso potrdili izsledkov študije SAGHE in niso vzbudili novih ali dodatnih skrbi glede varnosti.

Glede na omejitve francoske študije SAGHE se na splošno ugotovitve o očitnem povečanem tveganju umrljivosti pri otrocih, zdravljenih s somatropinom (povečano tveganje pri večjih odmerkih ter v

povezavi s subarahnoidno ali intracerebralno krvavitvijo in kostnimi tumorji), ne morejo šteti za zanesljive podatke.

Vendar izsledki francoske študije SAGHE pomenijo morebitno varnostno opozorilo, ki ga je treba nadalje preučiti ob upoštevanju dolgoročnih podatkov o varnosti, ki bodo na voljo čez dve leti, tj. izsledkov evropske študije konzorcija SAGHE. Evropska študija SAGHE je del delovnega programa za zdravje v okviru sedmega okvirnega programa, vanjo pa bo vključen vzorec približno 30 000 bolnikov v 8 sodelujočih državah (Francija, Belgija, Združeno kraljestvo, Nizozemska, Švica, Italija, Nemčija in Švedska). Študija se je začela 1. junija 2009, izsledki pa bodo po pričakovanjih na voljo leta 2013.

Glede na zgoraj navedeno je Odbor menil, da je upravičeno uskladiti ali po potrebi vključiti kontraindikacije za vsa zdravila, ki vsebujejo somatropin, kar zadeva možnost za pospešeno rast tumorjev, ki se povezuje z zdravljenjem. Dogovorjeno je bilo natančno besedilo, ki mora biti vključeno v poglavje 4.3 povzetkov glavnih značilnosti in v navodila za uporabo vseh zdravil, ki vsebujejo somatropin (glejte Prilogo II).

To možno tveganje in možno tveganje subarahnoidne ali intracerebralne krvavitve je treba navesti tudi v načrtu za obvladovanje tveganj za vsa zdravila, ki vsebujejo somatropin.

Nazadnje, za preučitev morebitnega opozorila glede povečanega tveganja pri večjih odmerkih, na katero kažejo izsledki francoske študije SAGHE, je bilo dogovorjeno, da se v informacijah o zdravilu pri vseh zdravilih, ki vsebujejo somatropin, poudari, da se največji priporočeni dnevni odmerek ne sme preseči.

Podlaga za dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti zdravil in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval postopek iz člena 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo somatropin.
- Odbor je preučil izsledke francoske študije SAGHE ter vse predložene podatke iz kliničnih preskušanj, registrov, kohortnih študij in podatkovnih zbirk o varnosti zdravil v zvezi s kardiovaskularnim tveganjem in tveganjem novotvorb, ki se povezujeta z zdravljenjem s somatropinom.
- Odbor je sklenil, da ima francoska študija SAGHE precejšnje metodološke omejitve (npr. uporaba splošne populacije kot referenčne skupine za izračun umrljivosti). Glede na te omejitve je Odbor sklenil, da se ugotovitve o očitnem povečanem tveganju umrljivosti pri otrocih, zdravljenih s somatropinom (povečano tveganje pri večjih odmerkih ter v zvezi s subarahnoidno ali intracerebralno krvavitvijo in kostnimi tumorji), ne morejo šteti za zanesljive podatke.
- Drugi preučeni podatki niso potrdili izsledkov študije SAGHE in niso vzbudili dodatnih skrbi glede varnosti.
- Vendar je Odbor sklenil, da izsledki francoske študije SAGHE pomenijo morebitno varnostno opozorilo. Glede na predhodno objavljene podatke in informacije, ki so pri nekaterih zdravilih s somatropinom že vključene v informacije o zdravilu, je Odbor menil, da je upravičeno uskladiti obstoječe kontraindikacije za vsa zdravila, ki vsebujejo somatropin, če obstaja kakršen koli dokaz o aktivnosti tumorja. To je treba navesti tudi v načrtih za obvladovanje tveganj skupaj z možnim

tveganjem, povezanim s subarahnoidno ali intracerebralno krvavitvijo. Poleg tega se je Odbor dogovoril, da se v informacijah o zdravilu (poglavje 4.4) poudari, da se največji priporočeni dnevni odmerek ne sme preseči.

Ob upoštevanju naslednjega je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo somatropin (glejte Prilogo I), katerih ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so določena v Prilogi III, zanjo pa veljajo pogoji, določeni v Prilogi IV tega mnenja.