

Bilaga II

**Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga slutsatser och skälen
till ändring av produktresuméerna och bipacksedlarna**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel innehållande somatropin (se bilaga I)

Somatropin är ett rekombinant humant tillväxthormon (rhGH) som påverkar metabolismen av lipider, kolhydrater och proteiner. Hos barn med otillräckligt endogent tillväxthormon stimulerar somatropin längdtillväxten och ökar tillväxthastigheten. Hos vuxna upprätthåller somatropin en normal kroppscomposition genom att öka kväveretentionen och stimulera skelettmuskeltillväxten, samt mobilisera kroppsfettet.

För närvarande finns det nio godkända somatropinläkemedel i unionen: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, vilka godkännts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande (MRP) eller godkännts nationellt (NAP), samt Omnitrope, NutropinAq och Valtropin som godkännts centralt (CAP).

Läkemedel innehållande somatropin (rhGH) har funnits tillgängliga i Europa sedan slutet av 1980-talet för behandling av flera tillstånd som är förknippade med tillväxthormonbrist och/eller kortväxthet.

I unionen är somatropin godkänt för användning hos barn för tillväxthormonbrist (inklusive idiopatisk tillväxthormonbrist), tillväxtstörning hos patienter med Turners syndrom, kronisk njurinsufficiens eller brist på gen som innehåller SHOX (Short stature Homeobox), Prader-Willis syndrom och hos patienter som fötts små i förhållande till fostertidens längd (SGA). Vissa indikationer är inte godkända för alla läkemedel som innehåller somatropin.

Säkerheten under eller strax efter behandling med tillväxthormon har främst baserats på stora urval av patienter som följts i databaser efter godkännande för försäljning. Därför finns det för närvarande begränsad information om långsiktig säkerhet vid behandling med somatropin.

Behandling med somatropin har varit förknippad med tumörfrämjande potential och detta återspeglas för närvarande i produktinformationen för alla läkemedel som innehåller somatropin. För det första på grund av den biologiska sannolikheten baserad på den fastställda tumörframkallande potentialen hos insulinlik tillväxtfaktor-1 (IGF-1), som är den viktigaste mediatoren av tillväxthormon (GH)-aktivitet och som utsöndras som svar på GH-receptoraktivering. För det andra på grund av flera publicerade studier som rapporterat högre tumörrisk och/eller tumörrelaterad mortalitet hos patienter som behandlats med tillväxthormon (Swerdlow et al. 2002¹, Sklar et al. 2002² och av Ergun-Longmire et al. 2006³).

En stor epidemiologisk studie baserad på data från registret "Association France-Hypophys" pågick från 2007 – den franska studien SAGHE (Santé Adulte GH Enfant). Denna långsiktiga övervakningsstudie samlade in data från alla patienter som behandlades med rhGH under perioden 1985 till 1996 och som var äldre än 18 år vid tidpunkten för datainsamling 2007. Det primära målet med studien var att utvärdera den totala och cancerrelaterade mortalitets- och morbiditetsrisken jämfört med risken hos den allmänna befolkningen.

Alla de 10 330 patienterna delades in i tre riskkategorier för långsiktig mortalitet baserat på det kliniska tillståndet. Lågriskpopulationen, definierad som behandling för idiopatisk tillväxthormonbrist,

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

idiopatisk kortväxthet, kortväxthet hos barn som fötts små i förhållande till fostertidens längd eller isolerad tillväxthormonbrist, inkluderades i mortalitetsanalysen (n=6 892 patienter motsvarande observation i 116 403 personår).

Den 9 december 2010 informerade den franska nationella behöriga myndigheten (AFSSAPS) Europeiska kommissionen, Europeiska läkemedelsmyndigheten och alla medlemsstater om opublicerade resultat från SAGHE-studien, vilka visade en mortalitet av alla orsaker som var signifikant högre hos barn som behandlades med rhGH (standardmortalitetsfrekvens – SMR på 1,33, 95 % KI 1,08; 1,64). Dessa resultat tyder på en ökad mortalitet vid högre doser och på grund av sjukdomar i cirkulationssystemet (subaraknoidal eller intracerebral blödning) och skelettumörer.

Denna information skickades ut i en snabb varning som utlöste ett förfarande enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse. Det fanns farhågor om att resultaten av denna studie påverkade nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller somatropin.

CHMP granskade alla inlämnade data inklusive data från den franska SAGHE-studien och från kliniska prövningar, register, kohort- och säkerhetsdatabaser (farmakovigilans) liksom data som fanns tillgängliga i litteraturen avseende den kardiovaskulära risken och risken för tumörer i samband med somatropinbehandling.

Resultaten från den franska SAGHE-studien, en långsiktig övervakningsstudie på ett stort antal patienter och med en genomsnittlig uppföljningstid på 17 år, tydde på en total ökning av mortaliteten hos patienter som behandlades med somatropin för isolerad tillväxthormonbrist (GHD), idiopatisk kortväxthet (ISS) och kortväxthet i förhållande till fostertidens längd (SGA) jämfört med den allmänna befolkningen. Den ökade mortaliteten var tydlig när högre doser användes och berodde på subaraknoidal eller intracerebral blödning och skelettumörer.

Denna studie visar dock betydande metodologiska begränsningar som förhindrar att dessa resultat kan betraktas som robusta. Den allmänna befolkningen används nämligen som referensgrupp vid beräkning av standardmortalitetsfrekvenser, vilket leder till omätbar sammanblandning. Dessutom kan de behandlade patienternas karakteristika i sig ha samband med ökad mortalitet, även om de tillhör en lågriskgrupp (dvs. behandlas för isolerad GHD, ISS och SGA).

Den totala mortalitetsrisken var liten, med 23 fler dödsfall än de 70 förväntade. Av de 93 fallen av mortalitet av alla orsaker har 21, som klassificerades bero på "dåligt definierade tillstånd", okänd orsak. Den föreslagna ökade risken vid högre doser är statistiskt signifikant endast i den grupp som behandlades med genomsnittliga doser på över 50 µg/kg/dag (n=281). Det noteras att 225 (80 %) patienter i denna grupp ingick i en företagssponsrad studie som genomfördes på barn som fötts kortväxta i förhållande till fostertidens längd (SGA) och totalt anses detta vara en mycket liten subpopulation för att få ett tydligt samband mellan den föreslagna risken och dosen. Dessutom ökade risken vid kortvarig behandling, men trots det bekräftade en subanalys av kumulativa doser inte detta fynd. Slutligen visade data från gruppen med patienter som dog på grund av sjukdomar i cirkulationssystemet att alla utom en hade behandlats för en diagnos på tillväxthormonbrist. Det finns ingen information om förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer för 3 av 9 patienter. Denna information är mycket begränsad och möjliggör ingen slutsats med avseende på de kardiovaskulära riskerna. Det finns för närvarande inga data om förekomst av icke-dödliga tumörer hos patienter i SAGHE-studien och undersökning av morbiditetsresultaten pågår fortfarande.

Övriga data som granskades av CHMP bekräftade inte resultaten från SAGHE-studien eller gav inte upphov till nya eller ytterligare säkerhetsfrågor.

Med tanke på begränsningarna hos den franska SAGHE-studien kan fynden som visade en påtagligt ökad mortalitetsrisk hos barn som behandlas med somatropin (ökad risk vid högre doser och avseende subaraknoidal eller intracerebral blödning och skelettumörer) generellt sett inte betraktas som robusta data.

Resultaten från den franska SAGHE-studien betraktas dock som en potentiell säkerhetssignal som bör beaktas ytterligare mot bakgrund av de långsiktiga data som blir tillgängliga om två år, nämligen resultaten från den europeiska konsortiumstudien SAGHE. SAGHE-studien i Europa ingår i arbetsprogrammet FP7 Hälsa och ett urval av ungefär 30 000 patienter kommer att inkluderas i de 8 involverade länderna (Frankrike, Belgien, Storbritannien, Nederländerna, Schweiz, Italien, Tyskland och Sverige). Studien startade den 1 juni 2009 och resultaten förväntas bli tillgängliga 2013.

Mot bakgrund av det som diskuterats ovan, ansåg kommittén det vara motiverat att vid behov harmonisera eller inkludera kontraindikationer för alla läkemedel innehållande somatropin med avseende på den tumörfrämjande potential som var förknippad med behandling. Man enades om den specifika ordalydelse som ska inkluderas i avsnitt 4.3 i produktresuméerna och som ska återspeglas i bipacksedlarna för alla läkemedel innehållande somatropin (se bilaga II).

Denna potentiella risk ska också återspeglas i riskhanteringsplanen för alla somatropinläkemedel liksom den potentiella risken för subaraknoidal eller intracerebral blödning.

Slutligen, för att ta itu med den potentiella signalen om en ökad risk vid ökad dos, vilket resultaten från den franska SAGHE-studien tydde på, kom man överens om att i produktinformationen för alla läkemedel innehållande somatropin betona att den högsta rekommenderade dagliga dosen inte ska överskridas.

Skäl till ändring av produktresuméerna och bipacksedlarna

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, för läkemedel innehållande somatropin.
- Kommittén beaktade resultaten från den franska SAGHE-studien och alla tillgängliga data som lämnats in från kliniska prövningar, register, kohort- och säkerhetsdatabaser avseende den kardiovaskulära risken och risken för tumörer i samband med somatropinbehandling.
- Kommittén enades om att den franska SAGHE-studien har betydande metodologiska begränsningar (t.ex. den allmänna befolkningen används som referens vid beräkning av mortalitet). Mot bakgrund av dessa begränsningar drog kommittén slutsatsen att studiefynden som visade en påtagligt ökad mortalitetsrisk hos barn som behandlas med somatropin (ökad risk vid högre doser och avseende subaraknoidal eller intracerebral blödning och skelettumörer) inte kan betraktas som robusta data.
- Övriga data som granskades bekräftade inte resultaten från SAGHE-studien eller gav upphov till ytterligare säkerhetsfrågor.
- Kommittén enades dock om att resultaten från den franska SAGHE-studien betraktas som en potentiell säkerhetssignal. Med tanke på tidigare publicerade data och information som redan finns

i produktinformationen för vissa somatropiner, ansåg kommittén att det är motiverat att harmonisera befintliga kontraindikationer för alla läkemedel innehållande somatropin när det finns bevis på tumöraktivitet. Detta behöver också återspeglas i riskhanteringsplanerna liksom den potentiella risk som är kopplad till subaraknoidal eller intracerebral blödning. Dessutom enades kommittén om att i produktinformationen (avsnitt 4.4) betona att den högsta rekommenderade dosen inte får överskridas.

Mot bakgrund av ovanstående har CHMP rekommenderat ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande somatropin (se bilaga I), för vilka relevanta avsnitt av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III, och på de villkor som anges i bilaga IV till detta yttrande.