

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi presentati dall'EMA

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti somatropina (vedere allegato I)

La somatropina è un ormone della crescita umano ricombinante (recombinant human growth hormone - rhGH) che agisce sul metabolismo di lipidi, carboidrati e proteine. Nei bambini affetti da inadeguata secrezione di ormone della crescita endogeno, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta il tasso di crescita. Negli adulti mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo.

Attualmente, all'interno dell'Unione i medicinali autorizzati contenenti somatropina sono nove, ossia: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, autorizzati attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (MRP) o la procedura nazionale (NAP), e Omnitrope, NutropinAq e Valtropin, autorizzati mediante procedura centralizzata (CAP).

In Europa, la disponibilità di medicinali contenenti somatropina (rhGH) per il trattamento di diverse condizioni connesse al deficit dell'ormone della crescita e/o alla bassa statura si rileva a partire dalla fine degli anni '80.

All'interno dell'Unione la somatropina viene autorizzata per l'utilizzo in bambini affetti da deficit dell'ormone della crescita (compresi quelli con deficit idiopatico dell'ormone della crescita), ritardo della crescita in pazienti colpiti dalla sindrome di Turner, insufficienza renale cronica o deficit del gene contenente homeobox responsabile della bassa statura (SHOX), sindrome di Prader-Willi, nonché in pazienti nati piccoli per l'età gestazionale (SGA). Alcune indicazioni non sono autorizzate per tutti i medicinali contenenti somatropina.

La sicurezza della terapia legata all'ormone della crescita si è basata principalmente su grandi campioni di pazienti seguiti nelle banche dati post-marketing durante o poco dopo il trattamento. Pertanto, le informazioni attualmente disponibili sulla sicurezza a lungo termine del trattamento con somatropina sono limitate.

Il trattamento con somatropina è stato associato al potenziale tumorale. Ad oggi, questo aspetto emerge da tutte le informazioni relative a tutti i medicinali contenenti somatropina. In primo luogo, ciò è determinato dalla plausibilità biologica basata sul potenziale oncogeno del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1), che rappresenta il mediatore principale dell'attività dell'ormone GH ed è secreto in risposta all'attivazione del recettore di detto ormone e, in secondo luogo, da diversi studi pubblicati che hanno segnalato un aumento del rischio di tumore e/o di mortalità dovuta a tumore per pazienti sottoposti a trattamento con ormone della crescita (Swerdlow et al. 2002¹, Sklar et al. 2002² and by Ergun-Longmire et al. 2006³).

A partire dal 2007 è stato condotto uno studio epidemiologico francese di grande portata, basato su alcuni dati tratti dal registro dell'Associazione France-Hypophyse e denominato "Santé Adulte GH Enfant" (SAGHE). Questo studio di sorveglianza a lungo termine si è incentrato sulla raccolta di dati

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

riguardanti tutti i pazienti trattati con rhGH nel periodo compreso tra il 1985 e il 1996 e, che all'epoca della raccolta dati avvenuta nel 2007, avevano un'età superiore ai 18 anni. L'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare la mortalità generale e correlata ai tumori, nonché i rischi di morbilità rispetto ai rischi riscontrati nella popolazione generale.

Tutti i 10 330 pazienti sono stati assegnati a tre categorie di rischio per la mortalità a lungo termine basata sulle condizioni cliniche. La popolazione a basso rischio destinata al trattamento per deficit idiopatico dell'ormone della crescita, bassa statura idiopatica, bassa statura in bambini nati piccoli per l'età gestazionale o deficit isolato dell'ormone della crescita, è stata contemplata nell'analisi sulla mortalità (n=6 892 pazienti pari a 116 403 di persone-anni di osservazione).

Il 9 dicembre 2010 l'autorità nazionale francese competente (AFSSAPS) si è rivolta alla Commissione europea, all'Agenzia europea per i medicinali e a tutti gli Stati membri informandoli dei risultati non pubblicati dello studio SAGHE attestanti un tasso di mortalità per qualsiasi causa notevolmente maggiore nei bambini trattati con rhGH [rapporto standardizzato di mortalità (standard mortality ratio - SMR) di 1,33, 95% CI 1,08;1,64). Tali risultati hanno suggerito un incremento del tasso di mortalità causato dall'impiego di dosi maggiori, malattie del sistema circolatorio (emorragia subaracnoidea o intracerebrale) e tumori ossei.

La diffusione di queste informazioni è avvenuta attraverso un sistema di allerta che ha favorito l'avvio di una procedura conforme all'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. L'impatto dei risultati di questo studio sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti somatropina ha destato una serie di preoccupazioni.

Il CHMP ha riesaminato tutti i dati inviati, compresi quelli derivanti dallo studio francese SAGHE e da sperimentazioni cliniche, registri, studi di coorte e anche dati sulla sicurezza (riguardanti la farmacovigilanza), nonché i dati disponibili in letteratura concernenti i rischi cardiovascolari e di neoplasia associati al trattamento con somatropina.

I risultati del SAGHE, uno studio francese di sorveglianza a lungo termine che ha coinvolto un gran numero di pazienti e ha previsto un controllo medio di 17 anni, hanno suggerito un incremento generale del tasso di mortalità in pazienti trattati con somatropina per deficit isolato dell'ormone della crescita (GDH), bassa statura idiopatica (ISS) e bassa statura per l'età gestazionale (SGA) rispetto alla popolazione generale. L'incremento del tasso di mortalità sembrava emergere con l'impiego di dosi maggiori e a causa di emorragia subaracnoidea o intracerebrale, nonché di tumori ossei.

Tuttavia, questo studio mostra notevoli limiti metodologici che minano l'attendibilità dei risultati ottenuti. Tali limiti hanno riguardato la popolazione generale, impiegata come gruppo di riferimento per il calcolo dei rapporti standardizzati di mortalità che ha generato un enorme stato di confusione, e le caratteristiche dei pazienti sottoposti a trattamento che, di *per sé*, possono essere associati all'aumento del tasso di mortalità, pur facendo parte di un gruppo a basso rischio (poiché trattati per GHD isolato, ISS e SGA).

Il rischio di mortalità generale non è stato elevato e ha mostrato un eccesso di 23 morti sulle 70 stimate. Dei 93 casi di mortalità dovuta a qualsiasi causa, 21 sono stati classificati come casi derivanti da "condizioni mal definite" e hanno una causa ignota. Da un punto di vista statistico, il rischio più elevato suggerito in funzione dell'impiego di dosi maggiori risulta significativo solo per il gruppo trattato con dosi medie superiori a 50 µg/kg/al giorno (n=281). È stato osservato che, all'interno di questo gruppo, 225 pazienti (pari a una percentuale dell'80%) sono stati coinvolti in uno studio

sponsorizzato a livello aziendale e riguardante bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA). In generale, questo numero di persone viene considerato come una sottopopolazione molto ristretta per una chiara associazione del rischio suggerito in associazione alla dose. In aggiunta, il rischio ha subito un incremento causato dalla breve durata del trattamento, benché questo risultato non sia stato confermato da una sottoanalisi per dosi cumulative. Infine, i dati relativi al gruppo di pazienti deceduti a causa di malattie del sistema circolatorio hanno rivelato che quasi tutti i soggetti coinvolti erano stati trattati per una diagnosi di deficit dell'ormone della crescita. Per 3 pazienti su 9 è emersa la mancanza di informazioni sulla presenza di fattori legati ai rischi cardiovascolari. Non portando ad alcuna conclusione sui rischi cardiovascolari, le informazioni a riguardo sono molto limitate. Al momento mancano dati concernenti casi di neoplasie non mortali in pazienti interessati dallo studio SAGHE e l'elaborazione dei risultati di morbilità è ancora in corso.

Tutti gli altri dati riesaminati dal CHMP non hanno confermato i risultati dello studio SAGHE oppure hanno destato nuove o ulteriori preoccupazioni sulla sicurezza.

In generale, considerando i limiti dello studio francese SAGHE, non è possibile considerare come dati attendibili i risultati di un chiaro aumento del rischio di mortalità in bambini trattati con somatropina (aumento del rischio causato dall'impiego di dosi maggiori e legato a emorragia subaracnoidea o intracerebrale, nonché a tumori ossei).

Ciononostante, i risultati emersi dallo studio francese SAGHE sono considerati come un potenziale segnale di sicurezza da esaminare ulteriormente, alla luce dei dati sulla sicurezza a lungo termine che saranno resi disponibili tra due anni, vale a dire i risultati dello studio condotto dal consorzio europeo SAGHE. In Europa lo studio SAGHE rientra nel settimo programma quadro sulla salute (PQ7). Il campione preso in considerazione comprende circa 30 000 pazienti provenienti dagli 8 paesi partecipanti (costituiti da Francia, Belgio, Regno Unito, Paesi Bassi, Svizzera, Italia, Germania e Svezia). Lo studio è stato indetto il 1° giugno 2009 e i suoi risultati saranno disponibili nel 2013.

Alla luce di tutte le considerazioni precedenti, il comitato ha ritenuto opportuno armonizzare o includere, se del caso, le controindicazioni per tutti i medicinali contenenti somatropina, con riferimento al potenziale cancerogeno connesso al trattamento. È stato concordato l'enunciato specifico da inserire nella sezione 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e nei fogli illustrativi di tutti i medicinali contenenti somatropina (vedere allegato II).

Questo rischio potenziale deve essere menzionato anche nel piano di gestione del rischio per tutti i medicinali contenenti somatropina, insieme al rischio potenziale di emorragia subaracnoidea o intracerebrale.

In conclusione, per poter concentrare l'attenzione sul potenziale segnale di un aumento del rischio legato all'impiego di dosi maggiori, come suggerito dai risultati dello studio francese SAGHE, è stata decisa che nelle informazioni su tutti i medicinali contenenti somatropina occorre sottolineare la necessità di non superare la dose giornaliera massima consigliata.

Motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi

Considerato che:

- il comitato ha preso in considerazione la procedura ex articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti somatropina;
- il comitato ha valutato i risultati emersi dallo studio francese SAGHE insieme a tutti i dati derivanti da sperimentazioni cliniche, registri, studi di coorte e anche dati sulla sicurezza in merito ai rischi cardiovascolari e di neoplasia associati al trattamento con somatropina;
- il comitato ha stabilito che lo studio francese SAGHE mostra notevoli limiti metodologici (costituiti, ad esempio, dalla popolazione generale utilizzata come riferimento per il calcolo del tasso di mortalità). Considerando tali limiti, il comitato ha concluso asserendo l'impossibilità di considerare come dati attendibili i risultati di un chiaro aumento del rischio di mortalità in bambini trattati con somatropina (aumento del rischio causato dall'impiego di dosi maggiori e legato a emorragia subaracnoidea o intracerebrale, nonché a tumori ossei);
- gli altri dati esaminati non hanno confermato i risultati dello studio SAGHE oppure hanno destato ulteriori preoccupazioni sulla sicurezza;
- il comitato, tuttavia, ha stabilito che i risultati dello studio francese SAGHE devono essere interpretati come un potenziale segnale di sicurezza. Tenuto conto dei dati e delle informazioni precedentemente pubblicati e già inseriti nelle informazioni sul prodotto di alcuni medicinali contenenti somatropina, il comitato ha ritenuto opportuno armonizzare le controindicazioni esistenti per tutti i medicinali contenenti somatropina, qualora sia evidente un'attività tumorale. Questo aspetto deve essere incluso anche nei piani di gestione del rischio, insieme al rischio potenziale collegato all'emorragia subaracnoidea o intracerebrale. Il comitato ha altresì deciso che nelle informazioni sul prodotto (sezione 4.4) occorre sottolineare la necessità di non superare la dose massima consigliata.

Alla luce di quanto precede, il CHMP ha raccomandato la modifica delle condizioni previste dalle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti somatropina (vedere allegato I), per cui le sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono riportate nell'allegato III e soggette alle condizioni stabilite nell'allegato IV del presente parere.