



Londres, le 21 février 2008
Réf. doc. EMEA/166905/2008

**QUESTIONS ET RÉPONSES SUR LE RETRAIT DE LA DEMANDE DE MODIFICATION
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
concernant
NUTROPINAQ**

Dénomination commune internationale (DCI): *somatropine*

Le 24 janvier 2008, Ipsen Ltd a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) qu'elle souhaite retirer sa demande concernant une nouvelle indication pour NutropinAq, pour le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance idiopathique sévère.

Qu'est-ce que NutropinAq?

NutropinAq est une solution injectable en cartouche, contenant le principe actif somatropine. Il est administré par injection sous la peau, en utilisant le stylo injecteur spécialement conçu pour la cartouche.

NutropinAq est déjà utilisé pour le traitement des enfants dans les situations suivantes:

- quand ils présentent un retard de croissance en raison d'une insuffisance d'hormone de croissance;
- quand ils sont de petite taille en raison du syndrome de Turner (une maladie génétique rare affectant les filles), ce qui doit être confirmé par une analyse chromosomique (test ADN);
- avant la puberté, quand ils présentent un retard de croissance en raison d'une maladie de longue durée des reins (insuffisance rénale chronique). NutropinAq est utilisé jusqu'à ce que l'enfant reçoive une greffe de rein.

NutropinAq est également utilisé pour le traitement des adultes présentant une carence en hormone de croissance, comme traitement de substitution. La carence a pu apparaître à l'âge adulte ou durant l'enfance et doit être confirmée par un test avant de commencer le traitement.

Dans quel cas NutropinAq devait-il être utilisé?

Dans la nouvelle indication, NutropinAq devait être utilisé pour le traitement des enfants présentant «un retard de croissance idiopathique sévère» (grave retard de croissance sans cause identifiable). Il devait être utilisé comme traitement à long terme chez des enfants dont la taille prévisible à l'âge adulte serait réduite, comparée à celle de leurs parents. Il devait être utilisé après avoir exclu toutes les causes possibles de retard de croissance chez l'enfant, comme des taux faibles d'hormone de croissance.

Comment NutropinAq agit-il?

L'hormone de croissance est une substance sécrétée par une glande située à la base du cerveau, appelée hypophyse. Elle favorise la croissance durant l'enfance et l'adolescence et agit également sur la manière dont l'organisme traite les protéines, les graisses et les hydrates de carbone. Le composant actif de NutropinAq, la somatropine, est identique à l'hormone de croissance humaine. Il est produit par un procédé connu sous le nom de «technique de l'ADN recombinant»: l'hormone est fabriquée par une bactérie ayant reçu un gène (ADN) qui la rend apte à produire l'hormone de croissance humaine.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

La société a présenté les résultats d'une étude principale portant sur l'efficacité de NutropinAq chez 118 enfants de petite taille, qui ne présentaient pas de carence en hormone de croissance, ni aucune autre affection pouvant être la cause de leur retard de croissance. Pendant la première année, l'étude visait à comparer l'efficacité de NutropinAq administré trois fois par semaine à celle de l'absence de traitement. Puis, la conception de l'étude a été modifiée de façon à ce que NutropinAq soit administré aux patients trois fois par semaine ou une fois par jour. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été l'augmentation de la taille à l'âge adulte. Cette mesure était basée sur la différence entre la taille prédite pour chacun des enfants en fonction de leur taille et de leur maturité osseuse avant le début du traitement par NutropinAq et la taille effective qu'ils avaient une fois parvenus à l'âge adulte. Au total, le médicament a été administré aux enfants pendant une durée allant jusqu'à dix ans.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

L'évaluation était achevée et le CHMP avait émis un avis négatif. La société avait demandé un nouvel examen de l'avis négatif, qui n'était pas encore terminé lorsque la société a retiré sa demande.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et de la réponse de la société à la liste de questions du CHMP, au moment du retrait de la demande, le CHMP avait émis un avis négatif et n'avait pas recommandé l'autorisation de NutropinAq pour le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance idiopathique sévère.

Quelles ont été les principales inquiétudes du CHMP?

Le CHMP s'inquiétait du fait que, dans le cadre de l'étude principale, seul un bénéfice modeste avait été démontré pour NutropinAq utilisé pour le traitement du retard de croissance idiopathique sévère, avec un gain moyen pour la taille finale à l'âge adulte de 6 à 7 cm. De plus, il n'avait été démontré aucun bénéfice du médicament en matière d'amélioration du bien-être psychologique ou social de l'enfant. Le comité s'inquiétait de ce que l'utilisation de NutropinAq pendant les longues périodes nécessaires pour le traitement du retard de croissance idiopathique sévère risquait d'augmenter le risque de développer des tumeurs ou un diabète plus tard au cours de la vie.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, le point de vue du CHMP était que les bénéfices de NutropinAq pour le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance idiopathique sévère ne compensaient pas ses risques potentiels.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de la société notifiant à l'EMA le retrait de la demande est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant à des essais cliniques ou à des programmes d'utilisation compassionnelle avec NutropinAq?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a pas d'essais cliniques ou de programmes d'utilisation compassionnelle actuellement en cours en Europe pour cette indication.

Qu'en est-il de l'utilisation de NutropinAq pour le traitement du retard de croissance dû à une carence en hormone de croissance, au syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique?

Il n'y a aucune conséquence quant à l'utilisation de NutropinAq pour les indications autorisées, pour lesquelles le rapport bénéfices/risques n'a pas changé.