



Londen, 21 februari 2008
Doc. Ref. EMEA/166889/2008

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE INTREKKING VAN DE AANVRAAG TOT
WIJZIGING VAN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
van
NUTROPINAQ**

Algemene Internationale Benaming (INN): *somatropine*

Op 24 januari 2008 heeft de firma Ipsen Ltd het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing haar aanvraag voor een nieuwe indicatie voor NutropinAq in te trekken. NutropinAq was bedoeld voor de langetermijnbehandeling van kinderen met ernstige idiopathisch kleine gestalte (ISS, idiopathic short stature).

Wat is NutropinAq?

NutropinAq is een oplossing voor injectie in een patroon, dat de werkzame stof somatropine bevat. Het middel wordt toegediend via injectie onder de huid met behulp van een speciaal voor het patroon ontworpen injectiepen.

NutropinAq wordt al voorgeschreven aan kinderen in de volgende situaties:

- kinderen met groeistoornissen als gevolg van een tekort aan groeihormoon;
- kinderen die klein zijn door het syndroom van Turner (een zeldzame genetische stoornis bij meisjes), wat bevestigd is met een chromosoomanalyse (DNA-test);
- kinderen vóór de puberteit, die onvoldoende groeien door een langdurige nierziekte (chronische nierinsufficiëntie). NutropinAq wordt voorgeschreven tot het kind een niertransplantatie krijgt.

NutropinAq wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van volwassenen met een tekort aan groeihormoon, als suppletie therapie. Dit tekort kan begonnen zijn in hun volwassen leven of tijdens hun jeugd en moet vóór behandeling aan de hand van tests worden bevestigd.

Voor welke behandeling was NutropinAq bedoeld?

In de nieuwe indicatie was NutropinAq bedoeld voor de behandeling van kinderen met ernstige ISS (groeistoornis zonder aanwijsbare oorzaak). Het zou worden gebruikt als langetermijnbehandeling bij kinderen waarvan verwacht werd dat ze, eenmaal volwassen, klein zouden blijven in vergelijking met de lengte van hun ouders. Het zou worden voorgeschreven als alle mogelijke oorzaken van het klein blijven van het kind, zoals lage groeihormoonspiegels, waren uitgesloten.

Hoe werkt NutropinAq?

Groeihormoon is een stof die afgescheiden wordt door de hypofyse (een klier onderaan de hersenen). Het bevordert de groei tijdens de jeugd en de adolescentie, en werkt ook in op de manier waarop het lichaam proteïnen, vet en koolhydraten verwerkt. De werkzame stof in NutropinAq, somatropine, is identiek aan het menselijk groeihormoon. Het hormoon wordt vervaardigd met behulp van de zogenaamde 'recombinant-DNA-techniek': het wordt geproduceerd door een bacterie waarin een gen (DNA) is ingebracht zodat menselijk groeihormoon kan worden aangemaakt.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De firma presenteerde de resultaten van één hoofdonderzoek naar de werkzaamheid van NutropinAq bij 118 kinderen die waren achtergebleven in de groei, maar die geen tekort aan groeihormoon hadden of enige andere aanwijsbare aandoening die de oorzaak kon zijn van hun groeistoornis. Gedurende het eerste jaar werd de werkzaamheid van NutropinAq, driemaal per week toegediend, vergeleken met

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 71 29
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

geen behandeling. Hierna werd de opzet van het onderzoek gewijzigd zodat de kinderen NutropinAq driemaal per week of eenmaal daags kregen toegediend. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was de toename in volwassen lengte. Dit werd gebaseerd op het verschil tussen de lengte die voor elk kind op grond van zijn lengte en botleeftijd werd voorspeld voordat begonnen werd met de toediening van NutropinAq, en hun uiteindelijke lengte bij het bereiken van de volwassen leeftijd. In totaal kregen de kinderen het middel tot tien jaar lang toegediend.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De beoordeling was afgerond en het CHMP had een negatief advies uitgebracht. De firma had verzocht het negatieve advies opnieuw te onderzoeken, maar dit proces was nog niet afgerond toen de firma de aanvraag introk.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de gegevens en het antwoord van de firma op de vragenlijst van het CHMP, had het CHMP op het ogenblik van de intrekking een negatief advies uitgebracht en gaf het geen aanbeveling voor een handelsvergunning van NutropinAq voor de langetermijnbehandeling van kinderen met ernstige ISS.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?

De bedenkingen van het CHMP betroffen het feit dat slechts een bescheiden voordeel was aangetoond van het gebruik van NutropinAq bij ernstige ISS, met een gemiddelde toename in uiteindelijke volwassen lengte van zo'n 6 tot 7 cm in het hoofdonderzoek. Bovendien was niet aangetoond dat het geneesmiddel een positief effect had op het psychologisch of sociaal welzijn van het kind. Het Comité uitte de zorg dat het langdurige gebruik van NutropinAq dat nodig is voor de behandeling van ernstige ISS, het risico van de ontwikkeling van tumoren of diabetes in het latere leven zou kunnen verhogen. Daarom was het CHMP op het moment van de intrekking van mening dat de voordelen van NutropinAq voor de langetermijnbehandeling van kinderen met ernstige ISS niet opwogen tegen de mogelijke risico's ervan.

Welke redenen gaf de firma op voor het intrekken van de aanvraag?

De brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag, is hier te [vinden](#).

Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische onderzoeken met NutropinAq of dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er in Europa momenteel geen klinische onderzoeken of programma's lopen met patiënten die NutropinAq met speciale toestemming krijgen toegediend voor deze indicatie.

Wat gebeurt er met NutropinAq voor de behandeling van groeistoornissen als gevolg van een tekort aan groeihormoon, het syndroom van Turner of chronische nierinsufficiëntie?

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van NutropinAq in de goedgekeurde indicaties, aangezien de baten-risicoverhouding hiervoor ongewijzigd blijft.