

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, le dosage du médicament, les voies d'administration, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les états membres

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A-1210 Wien Austria	Genotropin 12 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Autriche	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A-1210 Wien Austria	Genotropin 5,3 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	5,3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Autriche	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A-1210 Wien Austria	Genotropin MiniQuick 0,2 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	0,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	1,3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	5,0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	5,3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Belgique	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	2,0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	1,3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	5 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	5,3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Danemark	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	2,0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Finland	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Genotropin	5 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Finland	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Genotropin	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM 5mg, poudre et solvant pour solution injectable	5 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM 5,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable	5,3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM 12mg, poudre et solvant pour solution injectable	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINQUICK 0,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINQUICK 0,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINQUICK 0,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINQUICK 0,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
France	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 5 mg/ml	5.0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 5,3 mg/ml	5.3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 12 mg/ml	12.0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,2 mg	0.2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,4 mg	0.4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,6 mg	0.6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,8 mg	0.8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,0 mg	1.0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,2 mg	1.2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1.4 mg	1.4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,6 mg	1.6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin	GENOTROPIN MiniQuick 1,8 mg	1.8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 2,0 mg	2.0 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Grèce	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Grèce	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1,4mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Grèce	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	5mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Grèce	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN (WITH PRESERVATIVE)	5,3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Grèce	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN (WITH PRESERVATIVE)	12mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Grèce	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1,3mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 5.3MG	5.3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 12MG	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.2 MG	0.2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.4 MG	0.4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.6 MG	0.6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.8 MG	0.8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1 MG	1 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.2 MG	1.2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.4 MG	1.4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.6 MG	1.6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.8 MG	1.8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 2 MG	2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin	5,3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	1.3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	5mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	5.3mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	12mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,4mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,6mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,8mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,4mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,6mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,8mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Luxembourg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Pays-Bas	Pfizer BV Postbus 37 2900AA Capelle aan den Ijssel The Netherlands	Genotropin 5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	5mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pays-Bas	Pfizer BV Postbus 37 2900AA Capelle aan den IJssel The Netherlands	Genotropin 12mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	12mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 1,3 mg	1.3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 12 mg	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 5,3 mg	5.3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Mixer	5.3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Mixer	1.3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin	5 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM KABIPEN 12 mg polvo y disolvente para solución injectable	12mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM KABIPEN 5,3 mg polvo y disolvente para solución inyectable	5,3mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 0,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable	0,2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable	0,4mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 0,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable	0,6mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 0,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable	0,8mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1,2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1,4mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1,6mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1,8mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 2 mg polvo y disolvente para solución inyectable	2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	5.3 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	12 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	5 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,4 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,6 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,8 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Suède	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	2 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 5.3 MG	5.3mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 12MG	12mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.2MG	0.2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.4MG	0.4mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.6MG	0.6mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.8MG	0.8mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1MG	1mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.2MG	1.2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.4MG	1.4mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.6MG	1.6mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

<u>Etat Membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.8MG	1.8mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée
Royaume-Uni	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 2MG	2mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie sous-cutanée

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Genotropin et noms associés (voir annexe I)

Genotropin et noms associés contiennent de l'hormone de croissance humaine recombinante, qui a reçu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne sous différents noms répertoriés dans l'annexe I.

Le 30 juillet 2008, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a soumis une demande de modification de type II via la procédure de reconnaissance mutuelle pour Genotropin et noms associés (DK/H/0012/001,004-6,008-024/11/118), en vue d'une extension des indications.

L'État membre de référence et les États membres concernés n'ayant pu parvenir à un accord en ce qui concerne la modification, les Pays-Bas ont lancé, le 28 octobre 2009, une saisine au titre de l'article 6, paragraphe 12, du règlement CE n° 1084/2003 de la Commission. Le CHMP a été invité à rendre un avis indiquant si les autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées pour y inclure l'indication suivante:

Trouble de la croissance chez les enfants souffrant de formes graves d'arthrite juvénile idiopathique (AJI), nécessitant un traitement de longue durée par des glucocorticoïdes, pour l'amélioration de la croissance et de la composition du corps. Le diagnostic du trouble de la croissance doit être confirmé par un score de déviation standard (SDS) de la taille actuelle < -2 ou un SDS de la vitesse de croissance \leq -1, mesuré sur une période d'au moins 12 mois.

La procédure a été lancée le 17 novembre 2009.

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est une maladie inflammatoire provoquant des gonflements, des synovites, des douleurs, de la rigidité et/ou de la sensibilité d'une ou de plusieurs articulations et qui peut aussi causer une inflammation d'autres organes. L'étiologie est largement inconnue, mais il est probable que des facteurs intervenant dans l'auto-immunité jouent un rôle. Le diagnostic est posé par exclusion d'autres maladies spécifiques connues entraînant de l'arthrite et requiert des preuves objectives d'arthrite d'une durée d'au moins 6 semaines chez des enfants en dessous de 16 ans au moment de l'apparition de la maladie.

Les formes les plus sévères d'AJI nécessitent souvent un traitement agressif par des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD), notamment des médicaments biologiques, du méthotrexate, de la cyclosporine et des glucocorticoïdes pour lutter contre l'inflammation, l'arthrite et les autres manifestations cliniques. En raison de la nature chronique de la maladie avec des poussées récurrentes, un traitement de longue durée par des glucocorticoïdes est souvent nécessaire après le diagnostic initial. Chez environ 20 % des patients, le traitement optimal nécessite des glucocorticoïdes. Bien que ce traitement entraîne une amélioration significative des signes et des symptômes, il est invariablement associé à un ralentissement substantiel de la croissance et des modifications de la composition de l'organisme chez la majorité des enfants traités.

La demande soumise par le TAMM incluait 4 études sponsorisées par la société, comprenant les 2 études pivots et les 2 études réalisées à l'initiative de l'investigateur ci-dessous.

L'étude pivot CTC-3 était une étude prospective de phase 3 en ouvert, randomisée et contrôlée, de 36 mois et monocentrique, visant à évaluer un traitement précoce par Genotropin versus témoins non traités, pour la prévention du retard de croissance chez des enfants atteints d'AJI sévère nécessitant un traitement de longue durée par des corticostéroïdes. L'étude portait sur un total de 30 patients randomisés pour recevoir soit aucun traitement (sujets témoins) soit Genotropin à la dose de 0,066 mg/kg/jour.

L'étude pivot CTC-4 était une étude de phase 3, non randomisée, non contrôlée, de 36 mois en ouvert, portant sur l'évaluation de Genotropin chez des enfants prépubères ou pubères de petite taille secondairement à un traitement de longue durée d'une AJI ou d'un syndrome néphrétique par des glucocorticoïdes. L'étude a été menée dans 2 centres en France et portait sur un total de 30 sujets ayant reçu Genotropin à la dose de 0,066 mg/kg/jour.

L'étude de soutien CTC-1 était une étude pilote non randomisée, non contrôlée, en ouvert et monocentrique, visant à évaluer Genotropin chez des enfants prépubères de petite taille

secondairement à un traitement de longue durée d'une AJI par des glucocorticoïdes. Un total de 15 patients ont reçu Genotropin pendant 12 mois à la dose de 0,066 mg/kg/jour, suivis de 12 mois sans traitement par Genotropin.

L'étude de soutien CTC-2 était une étude non randomisée, non contrôlée, en ouvert et monocentrique, portant sur l'évaluation de Genotropin chez des enfants atteints d'AJI et de petite taille secondairement à un traitement par des glucocorticoïdes. La population de l'étude comprenait 13 enfants qui avaient antérieurement terminé l'étude CTC-1. Dans l'étude CTC-2, tous les sujets ont reçu Genotropin à raison de 0,066 mg/kg/jour pendant 36 mois.

Deux études menées à l'initiative des investigateurs (Bechtold et Grote) étaient également comprises dans la demande. Il s'agissait d'études randomisées, contrôlées, portant sur la comparaison de Genotropin versus un groupe de témoins non traités chez des enfants atteints d'AJI présentant un retard de croissance sévère. Les conceptions des études et les critères d'évaluation de l'efficacité étaient similaires à ceux des études pivots et de soutien, sauf en ce qui concerne l'utilisation de doses plus faibles (0,029 à 0,047 mg/kg/jour dans l'étude de Bechtold et 0,045 mg/kg/jour dans l'étude de Grote).

Efficacité

Malgré l'introduction récente de thérapies biologiques comme alternative pour les patients souffrant d'AJI, le besoin médical de traitements dans la population proposée subsiste. Des données du registre national allemand de l'AJI indiquent qu'en 2007 environ 20 % des 1941 sujets de moins de 18 ans avaient besoin de poursuivre un traitement systémique par des glucocorticoïdes. Les thérapies biologiques ne sont donc pas efficaces chez tous les patients; alors que les chiffres absolus montrent que la population faisant l'objet de la discussion est peut-être désormais plus restreinte que dans le passé, il y a toujours un besoin médical non satisfait.

Toutefois, même s'il paraît que la population éligible au traitement est restreinte, la base de données sur l'efficacité en chiffres absolus est limitée. Seulement 68 sujets au total traités par Genotropin étaient inclus dans les 6 études présentées dans le cadre de la demande. Seules 4 des 6 études ont été menées par le TAMM (les autres étaient des études publiées réalisées à l'initiative des investigateurs) et seulement 1 de ces 4 études incluait un groupe témoin. Alors qu'il est reconnu que les données des différentes sources semblent être cohérentes et indiquer un effet positif possible de l'hormone de croissance sur la vitesse de croissance dans cette indication, les données existantes sont trop limitées pour tirer une conclusion sur l'efficacité.

Choix de la dose

La dose proposée de 0,047 mg/kg/jour n'a été utilisée que dans une des études publiées par les investigateurs. Cette dose n'a pas été utilisée dans les études pivots ni dans les études de soutien. Par conséquent, le comité considère que l'efficacité n'est pas correctement démontrée pour la dose préconisée dans l'indication proposée.

Taille finale

Dans toutes les études présentées, la vitesse de croissance a augmenté sous l'effet du traitement par Genotropin par rapport aux valeurs des témoins et/ou de la ligne de base. Cependant, des données très limitées sont disponibles sur la taille finale pour les études pivots, de sorte que le bénéfice du traitement dans l'indication proposée n'a pas été correctement démontré. La majorité des données sur la taille finale proviennent de 13 sujets traités par Genotropin dans l'étude de Bechtold, dans laquelle un grand nombre des facteurs de confusion n'ont pas été correctement pris en compte; il est donc impossible de tirer des conclusions à partir de ces données.

Amélioration de la composition de l'organisme et de la densité minérale osseuse (DMO)

Dans les études menées par le TAMM, aucun effet clair et significatif du traitement par Genotropin n'a été démontré concernant l'amélioration de la composition de l'organisme ou de la DMO.

Bénéfices cliniques

Bien que les bénéfices d'une augmentation de la taille en termes de qualité de vie soient acceptés dans certaines des autres indications (déficience en hormone de croissance), ils n'ont pas été clairement démontrés dans la présente indication. Les études pivots présentées à l'appui de la demande n'incluaient pas d'informations sur la qualité de vie, en plus de l'absence d'informations sur la taille finale.

Consulté sur ces questions, le groupe consultatif scientifique (SAG) Diabète et endocrinologie du CHMP était d'avis que les données suggéraient un bénéfice à court terme du traitement; il n'y a cependant que peu d'informations sur la taille finale, de sorte qu'il faudrait faire une extrapolation considérable pour conclure sur l'efficacité dans la présente indication. Le SAG a également exprimé l'avis que, bien que ces données présentes n'ont pas démontré la manifestation de bénéfices cliniques tels qu'une protection contre la perte osseuse, une amélioration de la masse corporelle maigre, de la force musculaire ou du bien-être chez les sujets inclus dans les études.

Sécurité

Globalement, dans les études présentées, le profil de sécurité était comparable à celui d'autres indications de Genotropin et en concordance avec sa classe pharmacologique.

Cependant, le potentiel de développement de malignités peut être supérieur dans ce groupe de patients que dans d'autres indications, au vu de l'immunosuppression concomitante qui est nécessaire dans l'AJI. Il convient de noter que la ligne de base de l'IGF-1 est en général basse chez les patients atteints d'AJI et peut-être réduite encore davantage par les stéroïdes. Les effets à long terme de l'association de l'hormone de croissance avec des corticostéroïdes ne sont pas connus et n'ont pas fait l'objet d'investigations dans les études présentées.

L'effet diabétogène aigu de l'hormone de croissance est bien connu. L'étude de Bechtold, la seule à avoir porté sur la dose proposée (0,047 mg/kg/jour), n'a révélé aucune anomalie des taux de glucose. Le diabète reste toutefois un sujet d'inquiétude chez ces patients, car les effets à long terme de l'association de l'hormone de croissance avec des corticostéroïdes ne sont pas connus et n'ont pas fait l'objet d'investigations.

Le SAG Diabète et endocrinologie du CHMP a été consulté et a exprimé des réserves concernant la sécurité du produit à long terme. Alors que la sécurité aiguë a été considérée comme soulevant peu d'inquiétude, l'incertitude relative à la sécurité à long terme a été soulignée par les experts du SAG.

Rapport bénéfice-risque

En ce qui concerne la sécurité, il existe des inquiétudes concernant les risques potentiels à long terme associés au traitement par l'hormone de croissance (tels qu'une contribution au développement de tumeurs ou du diabète), qui peuvent être aggravés dans la présente indication par l'administration prolongée concomitante de corticostéroïdes. La sécurité à long terme de l'association de glucocorticoïdes avec l'hormone de croissance n'a pas été abordée dans les études qui ont été conduites.

Dans les études pivots réalisées par le TAMM, il a été utilisé une dose plus élevée que celle proposée et, comme des données très limitées sont disponibles sur la taille finale, l'importance clinique de l'effet n'a pas été démontrée.

Les données issues des études sponsorisées par le TAMM, ainsi que l'étude de Bechtold, n'ont pas permis de prouver un effet clinique important sur la taille finale, la DMO et la composition de l'organisme. De plus, il n'y a pas eu de collecte d'informations sur la qualité de la vie dans aucune des études sponsorisées. L'absence de ces informations fait que les rares données disponibles sont de valeur limitée. L'impact du traitement par l'hormone de croissance sur ces critères d'évaluation cliniquement importants dans la présente indication n'est pas clair.

Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP a conclu que la demande ne répond pas aux critères exigés pour l'autorisation en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.

Motifs du refus

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 6, paragraphe 12, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission;
- le comité a estimé qu'il y a des risques potentiels à long terme associés au traitement par l'hormone de croissance (tels qu'une contribution au développement de tumeurs ou du diabète), qui peuvent être aggravés dans la présente indication par l'administration prolongée concomitante de corticostéroïdes;
- le comité a considéré que le titulaire des autorisations de mise sur le marché n'a pas présenté de données démontrant l'efficacité de Genotropin dans l'indication proposée et pour la posologie préconisée;
- le comité a estimé que le rapport bénéfice-risque du produit dans l'indication proposée n'est pas positif;
- le comité a conclu en conséquence que la demande de modification ne répond pas aux critères exigés pour l'autorisation en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité,

le CHMP a recommandé le refus de la modification des autorisations de mise sur le marché.