

## **Bijlage I**

**Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de geneesmiddelen, toedieningswegen, aanvragers, houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A-1210 Wien Austria	Genotropin 12 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Oostenrijk	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Oostenrijk	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	1,3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	5,0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	5,3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<b><u>Lidstaat</u></b>	<b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkte</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toedieningsweg</u></b>
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
België	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	2,0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	1,3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	5 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	5,3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	2,0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Finland	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Genotropin	5 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Finland	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Genotropin	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM 5mg, poudre et solvant pour solution injectable	5 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM 12mg, poudre et solvant pour solution injectable	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 0,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 0,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 0,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 0,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Frankrijk	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 5 mg/ml	5.0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 5,3 mg/ml	5.3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 12 mg/ml	12.0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,2 mg	0.2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,4 mg	0.4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,6 mg	0.6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,8 mg	0.8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik



<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,0 mg	1.0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,2 mg	1.2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1.4 mg	1.4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,6 mg	1.6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin	GENOTROPIN MiniQuick 1,8 mg	1.8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 2,0 mg	2.0 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Griekenland	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Griekenland	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1,4mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Griekenland	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	2mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	5mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Griekenland	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN (WITH PRESERVATIVE)	5,3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Griekenland	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN (WITH PRESERVATIVE)	12mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Griekenland	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1,3mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 5.3MG	5.3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 12MG	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.2 MG	0.2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.4 MG	0.4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.6 MG	0.6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.8 MG	0.8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1 MG	1 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.2 MG	1.2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.4 MG	1.4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.6 MG	1.6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.8 MG	1.8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Ierland	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 2 MG	2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin	5,3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	1.3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	5mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	5.3mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	12mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,2mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,4mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,6mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,8mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,2mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,4mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,6mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,8mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Luxemburg	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	2mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Nederland	Pfizer BV Postbus 37 2900AA Capelle aan den IJssel The Netherlands	Genotropin 5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	5mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Nederland	Pfizer BV Postbus 37 2900AA Capelle aan den IJssel The Netherlands	Genotropin 12mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	12mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edificio 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 1,3 mg	1.3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edificio 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 12 mg	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 5,3 mg	5.3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Mixer	5.3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik



<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Mixer	1.3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin	5 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	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 inyectable	12mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Spanje	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	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	5.3 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	12 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	5 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,4 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,6 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,8 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Zweden	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	2 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 5.3 MG	5.3mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 12MG	12mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUEICK 0.2MG	0.2mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.4MG	0.4mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.6MG	0.6mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.8MG	0.8mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1MG	1mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.2MG	1.2mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.4MG	1.4mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.6MG	1.6mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.8MG	1.8mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 2MG	2mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Subcutaan gebruik

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld door  
het Europees Geneesmiddelenbureau**



## Wetenschappelijke conclusies

### Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Genotropin en verwante namen

(zie bijlage I)

Genotropin en verwante namen is een recombinant humaan groeihormoon waarvoor in de Europese Unie een handelsvergunning is verleend onder de verschillende namen vermeld in bijlage I.

Op 30 juli 2008 diende de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een type II-wijziging in via de procedure van wederzijdse erkenning voor Genotropin en verwante namen (DK/H/0012/001,004-6,008-024/II/118), om een uitbreiding van de indicaties aan te vragen.

Aangezien de rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten inzake de wijziging niet tot een overeenkomst wisten te komen, zette Nederland op 28 oktober 2009 een verwijzing in gang krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie. Het CHMP werd verzocht om een oordeel over de vraag of de handelsvergunningen moesten worden gewijzigd voor de opname van de indicatie:

*Groeistoornis bij kinderen met ernstige vormen van juveniele idiopathische artritis (JIA) met noodzaak van langdurige behandeling met een glucocorticoïd, voor verbetering van groei en lichaamssamenstelling. De diagnose groeistoornis moet zijn bevestigd door een actuele lengte-SDS  $< -2$  of een groeisnelheid-SDS  $\leq -1$ , gemeten over een periode van ten minste 12 maanden.*

Op 17 november 2009 werd de procedure in gang gezet.

Juveniele idiopathische artritis (JIA) is een inflammatoire aandoening, die zwelling, synoviïtis, pijn, stijfheid en/of drukgevoeligheid van een of meer gewrichten veroorzaakt, en daarnaast ontsteking van andere organen kan veroorzaken. De oorzaak is grotendeels onbekend, maar waarschijnlijk spelen auto-immunofactoren een rol. De diagnose wordt gesteld door exclusie van andere bekende, specifieke aandoeningen die artritis veroorzaken, en er moet sprake zijn van objectieve tekenen van artritis gedurende ten minste 6 weken bij kinderen die bij de eerste manifestatie jonger zijn dan 16 jaar.

De ernstigste vormen van JIA vereisen dikwijls een agressieve behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen (DMARD's), waaronder biologisch werkzame stoffen, methotrexaat, ciclosporine en glucocorticoïden, om de ontsteking, artritis en andere klinische manifestaties onder controle te brengen. Vanwege de chronische aard van de ziekte met steeds terugkerende opflakkingen, is na de initiële diagnose dikwijls langdurige behandeling met glucocorticoïden noodzakelijk. Bij ongeveer 20% van de optimaal behandelde patiënten is behandeling met een glucocorticoïd noodzakelijk. Hoewel glucocorticoïdbehandeling leidt tot een aanzienlijke verbetering van de klachten en verschijnselen, gaat deze altijd gepaard met een aanzienlijke groeistoornis en bij het merendeel van de behandelde kinderen met veranderingen in de lichaamssamenstelling.

De door de vergunninghouder ingediende aanvraag bevatte 4 door het bedrijf gesponsorde onderzoeken, inclusief 2 hoofdonderzoeken en 2 door de onderzoeker geïnitieerde onderzoeken:

Het hoofdonderzoek CTC-3 was een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd, 36 maanden durend, prospectief fase 3-onderzoek in één centrum voor de beoordeling van vroege behandeling met Genotropin versus onbehandelde controlepersonen wat betreft de preventie van groeivertraging bij kinderen met ernstige JIA bij wie langdurige corticosteroïdbehandeling noodzakelijk was. In het onderzoek waren in totaal 30 patiënten opgenomen die waren gerandomiseerd naar een groep zonder behandeling (controlepersonen) of met Genotropin in een dosis van 0,066 mg/kg/dag.

Het hoofdonderzoek CTC-4 was een niet-gerandomiseerd, niet-gecontroleerd, 36 maanden durend, open-label fase 3-onderzoek naar Genotropin bij prepuberale of puberale kinderen met een kleine gestalte secundair aan langdurige glucocorticoïdbehandeling vanwege JIA of nefritisch syndroom. Het onderzoek werd uitgevoerd in 2 centra in Frankrijk en telde in totaal 30 proefpersonen die Genotropin kregen in een dosis van 0,066 mg/kg/dag.

Het ondersteunende onderzoek CTC-1 was een niet-gerandomiseerd, niet-gecontroleerd, open-label pilotonderzoek in één centrum naar Genotropin bij prepuberale kinderen met een kleine gestalte secundair aan langdurige glucocorticoïdbehandeling vanwege JIA. In totaal kregen 15 patiënten gedurende 12 maanden Genotropin in een dosis van 0,066 mg/kg/dag, gevolgd door 12 maanden zonder behandeling met Genotropin.

Het ondersteunende onderzoek CTC-2 was een niet-gerandomiseerd, niet-gecontroleerd, open-label onderzoek in één centrum naar Genotropin bij kinderen met JIA en een kleine gestalte secundair aan glucocorticoïdbehandeling. De onderzoekspopulatie omvatte 13 kinderen die eerder CTC-1 hadden afgerond. In CTC-2 kregen alle proefpersonen Genotropin 0,066 mg/kg/dag gedurende 36 maanden.

Twee door de onderzoeker geïnitieerde onderzoeken (Bechtold en Grote) maakten eveneens deel uit van de aanvraag. Dit waren gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken waarin Genotropin werd vergeleken met een onbehandelde controlegroep van kinderen met JIA met ernstige groei vertraging. De opzet van de onderzoeken en de eindpunten voor de werkzaamheid waren vergelijkbaar met die van de hoofd-/ondersteunende onderzoeken, alleen werden er lagere doses gebruikt (0,029-0,047 mg/kg/dag bij Bechtold en 0,045 mg/kg/dag bij Grote).

## **Werkzaamheid**

Ondanks de recente introductie van biologische behandelingen als alternatief voor JIA-patiënten, is er nog steeds sprake van de medische behoefte aan behandelingen in de voorgestelde populatie. Gegevens van het Duitse nationale JIA-register geven aan dat in 2007 bij ongeveer 20% van de 1941 proefpersonen jonger dan 18 jaar aanhoudende systemische glucocorticoïdbehandeling noodzakelijk was. Biologische behandelingen zijn niet bij alle patiënten werkzaam; vandaar dat, hoewel de betreffende populatie in absolute aantallen nu misschien kleiner is dan voorheen, er nog steeds sprake is van een medische behoefte zonder oplossing.

Maar ook al spreekt het voor zich dat de populatie die in aanmerking komt voor behandeling, beperkt is, de databank betreffende de werkzaamheid is in absolute aantallen wel heel klein. In totaal werden slechts 68 met Genotropin behandelde proefpersonen opgenomen in de 6 onderzoeken die tegelijk met de aanvraag werden overgelegd. Slechts 4 van de 6 onderzoeken werden uitgevoerd door de vergunninghouder (de andere twee waren door de onderzoeker geïnitieerde gepubliceerde onderzoeken), en slechts 1 van deze 4 had een controlegroep. Hoewel wordt erkend dat gegevens van verschillende bronnen consistent lijken en lijken te duiden op een mogelijk positief effect van groeihormoon op de groeisnelheid voor deze indicatie, zijn de bestaande gegevens te beperkt om een conclusie te trekken inzake de werkzaamheid.

### Selectie van de dosis

De voorgestelde dosis, 0,047 mg/kg/dag, werd in slechts één van de door de onderzoeker gepubliceerde onderzoeken gebruikt. Deze dosis werd niet gebruikt in de hoofdonderzoeken of de ondersteunende onderzoeken. Daarom is het CHMP van oordeel dat de werkzaamheid van de voorgestelde dosis voor de voorgestelde indicatie onvoldoende is aangetoond.

### Uiteindelijke lengte.

In alle gepresenteerde onderzoeken nam de groeisnelheid bij behandeling met Genotropin toe tot boven de controle- en/of baselinewaarden. Er zijn echter slechts zeer beperkte gegevens uit de hoofdonderzoeken over de uiteindelijke lengte beschikbaar, zodat het voordeel voor de voorgestelde indicatie onvoldoende is aangetoond. De meeste gegevens over de uiteindelijke lengte zijn afkomstig van 13 met Genotropin behandelde proefpersonen in het Bechtold-onderzoek, waarin een groot aantal verstoringende factoren onvoldoende werd aangepakt. Daardoor is het niet mogelijk conclusies uit deze gegevens te trekken.

### Verbetering in lichaamssamenstelling en botmineraaldichtheid (BMD)

In de door de vergunninghouder uitgevoerde onderzoeken werd er geen duidelijk en significant effect van behandeling met Genotropin aangetoond op de verbetering in lichaamssamenstelling of BMD.

### Klinische voordelen

Hoewel de voordelen van een grotere lengte voor de kwaliteit van leven in een aantal van de andere indicaties (groeihormoondeficiëntie) zijn geaccepteerd, zijn ze voor deze indicatie niet

duidelijk aangetoond. De hoofdonderzoeken ter ondersteuning van de aanvraag bevatten geen informatie over kwaliteit van leven; daarnaast ontbrak informatie over de uiteindelijke lengte.

De Wetenschappelijke Adviesgroep (Scientific Advisory Group – SAG) van het CHMP inzake diabetes/endocrinologie werd over deze kwesties geraadpleegd. Deze was van oordeel dat de gegevens duiden op een kortetermijnvoordeel van de behandeling. Er is echter weinig informatie over de uiteindelijke lengte, waardoor een uitgebreide extrapolatie noodzakelijk zou zijn om een conclusie te trekken over de werkzaamheid inzake deze indicatie. De Wetenschappelijke Adviesgroep was daarnaast van oordeel dat, hoewel deze behandeling in potentie een aanzienlijke verbetering voor een aantal patiënten zou kunnen betekenen, de overgelegde gegevens bij de proefpersonen in de onderzoeken geen klinische voordelen aantoonde als bescherming tegen botverlies, verbetering van vetvrije massa, spiersterkte of welzijn.

## **Veiligheid**

Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel in de gepresenteerde onderzoeken vergelijkbaar met dat van andere indicaties voor Genotropin en overeenkomstig de farmacologische klasse.

In verband met de noodzaak van gelijktijdige immunosuppressie bij JIA, kan het potentieel voor de ontwikkeling van maligniteiten in deze patiëntengroep echter hoger zijn dan voor andere indicaties. Opgemerkt dient te worden dat IGF-1 bij baseline bij JIA-patiënten doorgaans laag is en dat deze door steroïden verder kan dalen. De langetermijneffecten van de combinatie van groeihormoon en corticosteroiden zijn niet bekend en werden in de gepresenteerde onderzoeken niet onderzocht.

Het acute diabetogene effect van groeihormoon is algemeen bekend. Het Bechtold-onderzoek, het enige waarin de voorgestelde dosis (0,047 mg/kg/dag) werd gebruikt, liet geen afwijkingen in de glucosespiegel zien. Diabetes blijft niettemin een punt van zorg bij deze patiënten aangezien de langetermijneffecten van de combinatie van groeihormoon en corticosteroiden niet bekend zijn en niet zijn onderzocht.

De Wetenschappelijke Adviesgroep van het CHMP inzake diabetes/endocrinologie werd geraadpleegd. Deze uitte bedenkingen over de veiligheid op lange termijn van het geneesmiddel. Hoewel men van oordeel was dat de acute veiligheid weinig reden tot zorg gaf, benadrukten de deskundigen in de Wetenschappelijke Adviesgroep de onzekerheid over de veiligheid op lange termijn.

## **Baten-risicoverhouding**

Wat betreft de veiligheid zijn er bedenkingen over de potentiële langetermijnrisico's bij behandeling met groeihormoon (zoals bevordering van tumoren of diabetes), die voor deze indicatie kunnen worden versterkt door de langdurige gelijktijdige toediening van corticosteroiden. In de uitgevoerde onderzoeken werd de veiligheid op lange termijn van de combinatie van glucocorticosteroiden en groeihormoon niet beoordeeld.

In de door de vergunninghouder uitgevoerde hoofdonderzoeken werd een hogere dan de voorgestelde dosis gebruikt en aangezien er slechts zeer beperkte gegevens over de uiteindelijke lengte beschikbaar zijn, werd de klinische betekenis van het effect niet aangetoond.

Gegevens van de door de vergunninghouder gesponsorde onderzoeken toonden net zo min als die van het Bechtold-onderzoek een klinisch relevant effect aan op uiteindelijke lengte, BMD en lichaamssamenstelling. Daarbij werd er in geen van de gesponsorde onderzoeken informatie over de kwaliteit van leven verzameld. Door het ontbreken van dergelijke informatie hebben de schaarse beschikbare gegevens slechts een beperkte waarde. De impact van behandeling met groeihormoon op deze klinisch relevante eindpunten voor deze indicatie is onduidelijk.

Op grond van het bovengenoemde concludeerde het CHMP dat de aanvraag niet voldoet aan de criteria voor vergunningverlening wat betreft veiligheid en werkzaamheid.

## Redenen voor weigering

Overwegende dat,

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie heeft beoordeeld;
- het Comité van oordeel was dat er sprake is van potentiële langetermijnrisico's bij behandeling met groeihormoon (zoals bevordering van tumoren of diabetes), die voor deze indicatie kunnen worden versterkt door de langdurige gelijktijdige toediening van corticosteroiden;
- het Comité van oordeel was dat de vergunninghouders geen gegevens hebben overgelegd die de werkzaamheid van Genotropin aantoonen voor de voorgestelde indicatie en de voorgestelde dosering;
- het Comité van oordeel was dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel voor de voorgestelde indicatie niet positief is;
- het Comité dan ook concludeerde dat de aanvraag voor wijziging niet voldoet aan de criteria voor vergunningverlening wat betreft veiligheid en werkzaamheid;

heeft het CHMP weigering van de wijziging van de handelsvergunningen geadviseerd.