

Londres, 26 avril 2007
Réf. Doc. : EMEA/231340/2007

**QUESTIONS ET RÉPONSES RELATIVES AU RETRAIT DE LA DEMANDE
D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
pour
IPLEX**

Dénomination commune internationale (DCI): **mécasermine rinfabate**

Le 26 mars 2007, Insmmed Europe Ltd a officiellement informé le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de sa décision de retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour IPLEX. L'indication faisant l'objet de la demande concernait le traitement des patients atteints d'insensibilité primaire à l'hormone de croissance et des patients présentant une délétion du gène de l'hormone de croissance et ayant développé des anticorps neutralisants contre l'hormone de croissance.

Qu'est-ce qu' IPLEX?

IPLEX est une solution injectable contenant 60 mg/ml de mécasermine rinfabate, son principe actif.

Dans quel cas IPLEX devait-il être utilisé?

IPLEX devait être utilisé chez les enfants de petite taille présentant des troubles liés à l'hormone de croissance car:

- ils présentent une insensibilité primaire à l'hormone, de sorte que l'injection d'hormone de croissance n'a pas d'effet. «Primaire» signifie qu'il n'y a pas de motif connu expliquant l'insensibilité;
- ils ne peuvent pas produire d'hormone de croissance et ont déjà reçu de l'hormone de croissance, mais ont développé des anticorps neutralisants; il s'agit de protéines spécifiques qui peuvent empêcher l'hormone de croissance injectée de faire effet.

Le nombre de patients atteints de ces pathologies étant faible, elles sont considérées comme «rares» et la mécasermine rinfabate a été désignée comme «médicament orphelin» (médicament utilisé pour les maladies rares) le 20 juin 2006.

Comment IPLEX devrait-il agir?

Le principe actif d'IPLEX, la mécasermine rinfabate, est une protéine binaire composée de deux protéines qui sont normalement produites par l'organisme: le facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-I), et la protéine de liaison de type 3 du facteur de croissance insulino-mimétique (IGFBP-3). La mécasermine rinfabate est produite par une méthode appelée «technologie de l'ADN recombinant»: elle est produite par des bactéries ayant reçu un gène (ADN) leur permettant de la produire.

Dans l'organisme, l'hormone de croissance naturelle favorise la croissance chez l'enfant en stimulant la production d'IGF-I. L'IGF-I stimule ensuite la croissance osseuse. IPLEX fournit directement l'IGF-I, composant de la protéine binaire, et cela favorise la croissance osseuse en contournant la nécessité de l'hormone de croissance en elle-même. Dans IPLEX, l'IGF-I est lié à l'IGFBP-3 car cela reproduit la façon dont l'IGF-1 est transporté dans l'organisme. Cela permet à l'IGF-I de circuler dans l'organisme à des niveaux plus élevés et pendant de plus longues périodes que s'il n'est pas lié à l'IGFBP-3.

Quelle a été la documentation présentée par le laboratoire pour justifier sa demande auprès du CHMP?

Les effets d'IPLEX ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme. Son efficacité a été étudiée lors d'un essai clinique, qui est encore en cours. Dans l'étude, 27 enfants (âgés de 3 à 15 ans) ont reçu IPLEX pendant une période maximale d'un an. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité se fonde sur la vitesse de croissance au cours de l'étude, comparée à la vitesse de croissance au cours de l'année précédente.

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

La demande de retrait a été déposée par le laboratoire au jour 120. Le CHMP avait établi une liste de questions adressées au laboratoire, mais celui-ci n'y avait pas encore répondu.

L'évaluation d'une nouvelle demande par le CHMP prend normalement 210 jours maximum. Sur la base de l'examen de la documentation initiale, le CHMP prépare une liste de questions (au jour 120), qu'il envoie au laboratoire. Une fois que le laboratoire a apporté des réponses à ces questions, le CHMP les étudie et peut, le cas échéant, poser des questions complémentaires (au jour 180), avant d'émettre un avis. Après l'avis du CHMP, il faut généralement 2 mois environ à la Commission européenne pour accorder une autorisation.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base des données étudiées au moment du retrait, le CHMP avait des inquiétudes et pensait à ce stade qu'IPLEX ne pouvait pas être approuvé dans le traitement des patients atteints d'insensibilité primaire à l'hormone de croissance et des patients présentant une délétion du gène de l'hormone de croissance et ayant développé des anticorps neutralisants contre l'hormone de croissance.

Quelles étaient les principales inquiétudes du CHMP?

Le CHMP avait de sérieuses inquiétudes concernant la fabrication du médicament ; il n'était pas certain que le médicament qui aurait été mis sur le marché aurait été comparable au médicament utilisé dans l'essai clinique. Le CHMP avait également de sérieuses inquiétudes concernant l'évaluation de l'efficacité du médicament, notamment au sujet du type de patients inclus dans l'essai clinique. En outre, les patients n'avaient pas été traités assez longtemps pour démontrer que l'effet du médicament persiste lorsqu'il est utilisé pendant plus d'un an.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que les bénéfices d'IPLEX n'avaient pas été suffisamment démontrés et n'étaient pas supérieurs aux risques identifiés.

Quels ont été les motifs invoqués par le laboratoire pour le retrait de sa demande?

La lettre du laboratoire informant l'EMA du retrait de sa demande est disponible à l'adresse suivante: [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation empathique d'IPLEX?

Le laboratoire a fait savoir au CHMP que le retrait n'aurait aucune conséquence sur l'étude clinique en cours concernant la sécurité et l'efficacité d'IPLEX dans le traitement du syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance.

Si vous participez actuellement à un essai clinique ou à un programme d'utilisation empathique et si vous souhaitez des informations complémentaires sur votre traitement, veuillez contacter le médecin qui vous a prescrit le traitement.