27 février 2012
EMA/966325/2011 Rev. 1
EMEA/H/A-107/1287[1]

Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments contenant de la somatropine

Résultat de procédures au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/004 et de l'article 107 de la directive 2001/83/CE

L'Agence européenne des médicaments a réalisé une évaluation portant sur la sécurité et l'efficacité des médicaments contenant de la somatropine, à la suite des résultats d'une étude française ayant suggéré un risque accru de mortalité chez les patients traités par la somatropine comparativement à la population générale. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les bénéfices de la somatropine sont toujours supérieurs aux risques qu'elle comporte, mais a recommandé d'apporter des modifications aux informations sur le produit afin de s'assurer que les médicaments contenant de la somatropine sont convenablement utilisés.

Qu'est-ce que la somatropine?

La somatropine est une copie de l'hormone de croissance naturelle humaine, produite par un procédé connu sous le nom de «technique de l'ADN recombinant». L'hormone de croissance, qui favorise la croissance durant l'enfance et l'adolescence, intervient également dans le métabolisme des protéines, des lipides et des glucides.

Les médicaments contenant de la somatropine sont administrés par injection. Ils sont autorisés dans l'UE depuis les années 80 par la procédure centralisée ou par des procédures nationales.[2] Les indications approuvées varient pour les différents médicaments contenant de la somatropine: ils peuvent être utilisés en hormonothérapie substitutive, et pour corriger la petite stature (taille) chez les enfants atteints de certaines maladies génétiques (syndrome de Turner ou syndrome de Prader-Willi), chez les enfants qui souffrent de problèmes rénaux chroniques et chez les enfants nés petits pour leur âge gestationnel.

[1] Numéros des procédures: EMEA/H/A-107/1287; EMEA/H/000607/A-20/0021; EMEA/H/C/000315/A-20/0040; et EMEA/H/C/000602/A-20/0008.
[2] Les médicaments contenant de la somatropine autorisés par la procédure centralisée sont NutropinAq, Omnitrope et Valtropin. Les médicaments autorisés par des procédures nationales sont Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen et Zomacton.

7 Westferry Circus ● Canary Wharf ● London E14 4HB ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7□18 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7523 7129
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2012. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Quelles étaient les raisons de l'examen de la somatropine?

En décembre 2010, l'agence française des médicaments a pris connaissance des résultats préliminaires d'une étude de cohorte de longue durée en France chez des patients traités pendant l'enfance par des médicaments contenant de la somatropine. Cette étude, nommée «Santé Adulte GH Enfant» (étude SAGhE), avait été lancée en octobre 2007 et visait à améliorer les connaissances sur la sécurité et la pertinence du traitement par la somatropine. En utilisant un registre national obligatoire, elle a permis d'examiner les données relatives à 10 000 adultes qui avaient débuté un traitement entre 1985 et 1996.

Une analyse concernant environ 7 000 de ces patients qui étaient traités pour un déficit en hormone de croissance et pour une petite taille d'origine gestationnelle ou idiopathique a révélé un risque potentiellement accru de mortalité sous somatropine, comparativement à la population générale. En particulier, un risque accru de mortalité due à des tumeurs osseuses et à des événements cardiovasculaires (tels qu'une hémorragie dans le cerveau) a été observé. Le risque semblait être le plus élevé lorsque des doses supérieures à celles autorisées étaient utilisées.

En conséquence, en décembre 2010, l'agence française a demandé au CHMP de rendre un avis sur l'impact de ces données sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la somatropine, et sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché pour ces médicaments dans l'ensemble de l'UE. Parallèlement, la Commission européenne a demandé au CHMP de réaliser la même évaluation pour les médicaments contenant de la somatropine autorisés via la procédure centralisée.

Quelles données ont été examinées par le CHMP?

Le CHMP a examiné les données disponibles sur la sécurité des médicaments contenant de la somatropine, notamment les données issues d'essais cliniques, de registres, et d'études observationnelles, ainsi que les notifications d'effets indésirables émanant des systèmes de surveillance après mise sur le marché. Le CHMP a également examiné des données supplémentaires issues de l'étude française SAGhE non publiée.

Quelles sont les conclusions du CHMP?

Le CHMP a conclu que l'étude française SAGhE présentait des limitations méthodologiques significatives et que les résultats ne pouvaient pas être considérés comme robustes. Après avoir évalué toutes les autres données de sécurité disponibles sur la somatropine, le CHMP a conclu que le signal potentiel de risque accru de mortalité observé dans l'étude française n'est corroboré par aucune autre donnée, et que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la somatropine est inchangé.

Toutefois, le comité a constaté que les données disponibles sur les effets à long terme du traitement par la somatropine sont très limitées. Des données de mortalité supplémentaires provenant de l'étude européenne SAGhE sont attendues d'ici la fin de l'année 2012, et le CHMP a estimé que l'analyse de ces résultats sera essentielle pour répondre aux inquiétudes suscitées par l'étude française.

Se fondant sur l'évaluation des données actuellement disponibles et sur la discussion scientifique menée en son sein, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la somatropine reste positif en cas d'emploi dans les indications approuvées aux doses approuvées. Néanmoins, pour s'assurer que les médicaments contenant de la somatropine sont convenablement utilisés, le CHMP a recommandé qu'un libellé spécifique soit ajouté dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de la somatropine. En particulier, le libellé harmonisé mettra

l’accent sur le fait que la somatropine ne doit pas être utilisée s’il existe des preuves d'activité tumorale, et sur le fait que la dose quotidienne maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

Quelles sont les recommandations pour les professionnels de la santé et les patients?

- Il est rappelé aux patients et aux professionnels de la santé que les bénéfices de la somatropine l’emportent toujours sur ses risques dans les indications approuvées.
- La somatropine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un quelconque signe d’activité tumorale.
- La dose quotidienne maximale recommandée ne doit pas être dépassée.
- Pour toute question, les patients ou leurs soignants doivent s’adresser à leur médecin ou leur pharmacien.

La Commission européenne a adopté une décision le 27 février 2012.