

Londra, 26 aprile 2007
Doc. Ref. EMEA/231339/2007

**DOMANDE E RISPOSTE SUL RITIRO DELLA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
per
IPLEX

Denominazione comune internazionale (DCI): ***mecasermina rinfabato***

Il 26 marzo 2007 la ditta Insmed Europe Ltd ha notificato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMEA la sua decisione di ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale IPLEX. L'indicazione oggetto della domanda era il trattamento di pazienti affetti da sindrome da resistenza primaria all'ormone della crescita e in pazienti con delezione (mutazione) del gene che codifica l'ormone della crescita che hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti l'ormone della crescita.

Che cos'è IPLEX?

IPLEX è una soluzione iniettabile contenente 60 mg/ml del principio attivo mecasermina rinfabato.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato IPLEX?

IPLEX avrebbe dovuto essere usato nei bambini di bassa statura con problemi legati alla gestione dell'ormone della crescita, causati:

- da una resistenza primaria a questo ormone, nei quali quindi l'iniezione dell'ormone della crescita non produce alcun effetto. Il termine "primario" sta a significare che non si conoscono le ragioni della resistenza;
- dall'incapacità di produrre l'ormone della crescita e dal fatto che i pazienti, pur avendo ricevuto iniezioni di ormoni in passato, hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti, vale a dire speciali proteine che impediscono agli ormoni della crescita somministrati di avere effetto.

Poiché il numero di pazienti con queste malattie è basso, esse sono considerate rare e mecasermina rinfabato è stato designato "medicinale orfano" (ossia un medicinale usato nelle malattie rare) il 20 giugno 2006.

Come avrebbe agito IPLEX?

Il principio attivo di IPLEX, mecasermina rinfabato, è un complesso proteico costituito da due proteine che vengono normalmente prodotte dall'organismo: il fattore di crescita insulinosimile IGF-I e la proteina 3 legante il fattore di crescita insulinosimile (IGFBP-3). Mecasermina rinfabato viene prodotto con un metodo noto come "tecnologia del DNA ricombinante": viene cioè ottenuto da batteri in cui è stato immesso un gene (DNA) che consente loro di produrre tale sostanza.

L'ormone naturale della crescita promuove la crescita nei bambini stimolando l'organismo a produrre l'IGF-I, il quale a sua volta induce la crescita ossea. IPLEX fornisce direttamente l'IGF-I, uno dei costituenti del complesso proteico, favorendo quindi la crescita ossea anche in assenza dell'ormone della crescita. In IPLEX, l'IGF-I è legato all'IGFBP-3, perché questa proteina simula il modo in cui l'IGF-I viene trasportato nell'organismo. In questo modo l'IGF-I può circolare nell'organismo in maggiori quantità e per periodi più lunghi rispetto all'IGF-I non legato.

Qual è la documentazione presentata dalla ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di IPLEX sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati sugli esseri umani. L'efficacia del medicinale è stata studiata nell'ambito di una sperimentazione clinica che è ancora in corso. In questo studio, 27 bambini (di età compresa tra i 3 e i 15 anni) hanno ricevuto

IPLEX per un anno periodo massimo di un anno. Il principale parametro dell'efficacia era la rapidità della crescita registrata nel corso dello studio rispetto a quella osservata l'anno precedente.

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La ditta ha ritirato la domanda quando questa si trovava al giorno 120. Il CHMP aveva formulato una serie di domande a cui la società doveva dare risposta, ma la società non aveva ancora approntato le risposte.

Il CHMP normalmente impiega fino a 210 giorni per valutare una nuova domanda. Sulla base dell'esame della documentazione iniziale, il CHMP prepara un elenco di domande (il giorno 120) da inviare alla ditta. Una volta che questa ha fornito le risposte alle domande poste, il CHMP le analizza e, prima di esprimere un parere, può sottoporre nuove domande alla ditta (il giorno 180). Dopo il parere del CHMP, occorrono generalmente circa 2 mesi prima che la Commissione europea rilasci l'autorizzazione.

Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?

In base all'esame dei dati, al momento del ritiro della domanda il CHMP aveva delle perplessità ed era provvisoriamente del parere che non potesse essere autorizzata la commercializzazione di IPLEX per il trattamento di pazienti con sindrome da resistenza primaria all'ormone della crescita e di pazienti con delezione del gene dell'ormone della crescita che hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti l'ormone della crescita.

Quali erano i principali dubbi del CHMP?

Il CHMP aveva forti perplessità sul processo di produzione del medicinale e nutriva dubbi sul fatto che il farmaco che sarebbe stato infine commercializzato sarebbe stato paragonabile a quello utilizzato nella sperimentazione clinica. Era perplesso inoltre per il modo in cui l'efficacia del farmaco era stata valutata, specialmente per quanto riguarda il tipo di pazienti che erano stati inseriti nello studio clinico. I pazienti, inoltre, non erano stati sottoposti al trattamento per un periodo sufficiente a dimostrare che gli effetti del medicinale proseguono anche quando la terapia si protrae oltre l'anno.

Pertanto, al momento del ritiro della domanda era opinione del CHMP che i benefici di IPLEX non fossero stati sufficientemente dimostrati e che non fossero superiori ai rischi identificati.

Quali sono i motivi esposti dalla ditta per il ritiro della domanda?

La lettera con cui la ditta comunica all'EMEA il ritiro della domanda è disponibile [qui](#).

Quali sono le conseguenze del ritiro per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con IPLEX?

La ditta ha informato il CHMP che il ritiro della domanda non influirà sullo studio clinico in corso sulla sicurezza ed efficacia di IPLEX nel trattamento della sindrome da resistenza primaria all'ormone della crescita.

Le persone inserite in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul loro trattamento sono pregate di rivolgersi al medico che le sta trattando.