



**PERGUNTAS E RESPOSTAS SOBRE A RETIRADA DO PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO  
para  
IPLEX**

Denominação Comum Internacional (DCI): *mecasermina rinfabato*

Em 26 de Março de 2007, a Insmmed Europe Ltd notificou oficialmente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da sua decisão de retirar o pedido de autorização de introdução no mercado para o medicamento IPLEX, utilizado para o tratamento de doentes com insensibilidade primária à hormona do crescimento e de doentes com deleção do gene da hormona do crescimento e que desenvolveram anticorpos neutralizantes contra a hormona.

**O que é o IPLEX?**

O IPLEX é uma solução injectável que contém 60 mg/ml de mecasermina rinfabato como substância activa.

**Qual a utilização prevista para o IPLEX?**

O IPLEX destinava-se a ser utilizado em crianças de baixa estatura, cujo organismo apresenta problemas em lidar com a hormona do crescimento pelas seguintes razões:

- têm insensibilidade primária à hormona, pelo que a hormona do crescimento injectada não tem qualquer efeito. “Primária” significa que não existe causa conhecida para a insensibilidade.
- não são capazes de produzir hormona do crescimento e receberam-na anteriormente, mas desenvolveram anticorpos neutralizantes (proteínas especiais que podem tornar ineficaz a hormona do crescimento injectada).

Dado o número reduzido de doentes, estas doenças são consideradas “raras” e o rinfabato de mecasermina foi designado “medicamento órfão” (um medicamento utilizado em doenças raras) a 20 de Junho de 2006.

**Como deveria funcionar o IPLEX?**

A substância activa do IPLEX, o mecasermina rinfabato, é uma proteína composta por duas subunidades proteicas que são normalmente produzidas no organismo: o factor I de crescimento tipo insulina (IGF-I) e a proteína 3 de ligação ao factor de crescimento tipo insulina (IGFBP-3). O mecasermina rinfabato é produzido através de um método designado “tecnologia de ADN recombinante”: isto significa que é produzido por uma bactéria que recebeu um gene (ADN), que a torna capaz de produzir essa substância.

No organismo, a hormona do crescimento natural promove o crescimento das crianças, estimulando o organismo a produzir IGF-I. O IGF-I, por sua vez, estimula o crescimento dos ossos. O IPLEX fornece IGF-I directamente, como parte da proteína composta, permitindo o crescimento ósseo e contornando dessa forma a necessidade de hormona do crescimento. No IPLEX, o IGF-I está ligado à IGFBP-3 porque esta ligação imita a forma como o IGF-I é transportado no organismo. Isto permite que níveis mais elevados de IGF-I circulem no organismo durante maiores períodos de tempo, comparativamente com o IGF-I na forma livre.

**Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido ao CHMP?**

Os efeitos do IPLEX começaram por ser testados em modelos experimentais antes de serem estudados em seres humanos. A sua eficácia foi estudada num ensaio clínico ainda em curso. Neste estudo, 27 crianças (com idades compreendidas entre os 3 e os 15 anos) têm estado a receber o IPLEX durante

um período máximo de 1 ano. O principal parâmetro de eficácia baseou-se na velocidade de crescimento durante o estudo, comparativamente à velocidade de crescimento no ano anterior ao início do estudo.

#### **Qual o estado de adiantamento do processo de avaliação do pedido quando este foi retirado?**

O pedido encontrava-se no 120.º dia de avaliação quando a empresa o retirou. O CHMP tinha formulado uma lista de perguntas que deveriam ser respondidas pela empresa, mas a empresa ainda não tinha respondido.

Habitualmente, o CHMP demora 210 dias a avaliar um novo pedido. Com base na revisão da documentação inicial, o CHMP prepara uma lista de perguntas (no dia 120), que é enviada à empresa. Depois de esta fornecer as respostas, o CHMP procede à sua revisão e pode, antes de emitir um parecer, colocar qualquer outra questão (no dia 180) à empresa. Após emissão do parecer do CHMP, decorrem geralmente cerca de 2 meses até à emissão da autorização de comercialização pela Comissão Europeia.

#### **Qual era a recomendação do CHMP no momento da retirada?**

Com base nos dados apresentados, no momento da retirada, o CHMP tinha reservas e o seu parecer provisório era no sentido de que o IPLEX não podia ser aprovado no tratamento de doentes com insensibilidade primária à hormona do crescimento e de doentes com deleção do gene da hormona do crescimento e que desenvolveram anticorpos neutralizantes contra a hormona.

#### **Quais eram as questões consideradas principais pelo CHMP?**

As questões principais consideradas pelo CHMP eram relativas ao processo de fabrico do medicamento. O CHMP não tinha a certeza de que o produto comercializado seria comparável ao utilizado no ensaio clínico. O CHMP colocava igualmente questões relativamente à forma como a eficácia tinha sido avaliada, principalmente no que respeita ao tipo de doentes incluídos no ensaio clínico. Os doentes também não tinham sido tratados por um período de tempo suficiente para demonstrar que o efeito do medicamento persiste quando é utilizado por períodos superiores a 1 ano. Consequentemente, no momento da retirada, o CHMP considerava que o benefício do IPLEX não tinha sido suficientemente demonstrado e não compensava os riscos identificados.

#### **Quais as razões invocadas pela empresa para retirar o pedido?**

A carta da empresa que notifica a EMEA relativamente à retirada do pedido pode ser consultada [aqui](#).

#### **Quais as consequências da retirada do pedido para os doentes incluídos em ensaios clínicos/programas de uso compassivo em curso com o IPLEX?**

A empresa informou o CHMP de que a retirada não teria impacto no ensaio clínico em curso sobre a segurança e eficácia do IPLEX no tratamento da Síndrome da Insensibilidade à Hormona do Crescimento.

Se estiver a ser submetido a um ensaio clínico ou a um programa de uso compassivo e necessitar de informações suplementares acerca do tratamento, contacte o médico que lho está a administrar.