



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 de novembro de 2011  
EMA/888548/2011  
EMA/H/C/002200

## Perguntas e respostas

---

# Retirada do pedido de Autorização de Introdução no Mercado para Kalbitor (ecallantide)

Em 11 de novembro de 2011, a Dyax s.a. 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 Kalbitor, para o tratamento de sintomas de crises agudas de angioedema hereditário.

### O que é o Kalbitor?

O Kalbitor é um medicamento que contém a substância ativa ecallantide. Seria disponibilizado sob a forma de solução injetável.

### Qual a utilização prevista para o Kalbitor?

A utilização prevista para o Kalbitor era o tratamento de sintomas de crises de angioedema hereditário. Os doentes com angioedema hereditário têm crises de edema (inchaço) que podem surgir em qualquer parte do corpo, designadamente na face, membros, intestino e garganta, provocando desconforto, dor e, por vezes, no caso de edema na garganta, dificuldade em respirar.

O Kalbitor foi designado “medicamento órfão” (medicamento utilizado em doenças raras) em 18 de dezembro de 2002 para o tratamento de angioedema.

### Como deveria funcionar o Kalbitor?

A substância ativa contida no Kalbitor, a ecallantide, bloqueia uma enzima no sangue chamada “calicreína”.

A calicreína faz parte de uma complexa rede de proteínas (conhecida como sistema calicreína-cinina) que tem vários efeitos no organismo, um dos quais resulta num aumento dos níveis de uma proteína conhecida como bradicinina que faz com que os vasos sanguíneos dilatem e deixem passar líquido para



os tecidos circundantes. Esta fuga de líquido provoca as crises de inchaço observadas no angioedema. Ao bloquear as ações da calicreína, esperava-se que o Kalbitor ajudasse a reduzir o inchaço e os sintomas relacionados com o angioedema.

A ecallantide contida no Kalbitor é produzida por um método conhecido como “tecnologia do ADN recombinante”. Isto significa que é feita por uma célula que recebeu um gene (ADN), que torna a célula capaz de o produzir.

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

Os efeitos do Kalbitor foram testados em modelos experimentais antes de serem estudados em humanos.

A empresa apresentou os resultados de dois estudos principais com doentes de idade igual ou superior a 10 anos que tinham angioedema hereditário. Um estudo incluiu 72 doentes e o outro 96 doentes. Os doentes foram tratados com Kalbitor ou um placebo (um tratamento simulado) no espaço de 8 horas após o início de uma crise. Os doentes considerados como estando em risco de bloqueio da via respiratória receberam tratamentos adicionais caso fosse necessário.

O principal parâmetro de eficácia baseou-se na melhoria dos sintomas dos doentes passadas quatro horas. Outros parâmetros incluíram o tempo que decorreu até a crise ter terminado.

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

O pedido foi retirado após o “dia 181” do processo de avaliação. O CHMP tinha avaliado a documentação fornecida pela empresa e formulara uma lista de perguntas. Após a avaliação, pelo CHMP, das respostas apresentadas pela empresa à última ronda de perguntas numa explicação oral, subsistiam algumas questões.

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

Com base na análise dos dados e da resposta da empresa às listas de perguntas do CHMP, no momento da retirada, o CHMP tinha algumas questões, sendo de parecer que o Kalbitor não podia ser aprovado.

O CHMP tinha questões acerca das reações de hipersensibilidade, que se observaram numa taxa mais elevada nos doentes tratados com o Kalbitor. As reações de hipersensibilidade ocorrem quando o sistema imunitário do organismo reage contra um medicamento, e incluem reações que são frequentemente conhecidas como reações alérgicas. O CHMP tinha também questões relacionadas com a eficácia das doses propostas em doentes mais pesados.

Por conseguinte, no momento da retirada, o CHMP considerava que os benefícios do Kalbitor não eram superiores aos seus riscos.

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

A carta da empresa a notificar a Agência da retirada do pedido de autorização está disponível no separador “All documents”.

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

Não existem consequências para os doentes atualmente incluídos em ensaios clínicos.

O resumo do parecer emitido pelo Comité dos Medicamentos Órfãos para o Kalbitor pode ser consultado no sítio da internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).