



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 Νοεμβρίου 2020  
EMA/659712/2020  
EMA/H/C/004386

## Απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Gamifant (εμπαλουμάμπη)

Επιβεβαίωση της απόρριψης μετά από επανεξέταση

Μετά από επανεξέταση της αρχικής του γνώμης, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων επιβεβαίωσε την εισήγησή του για απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο φάρμακο Gamifant. Το φάρμακο προοριζόταν για τη θεραπεία της πρωτογενούς αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης (HLH) σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Μετά τη διατύπωση της αρχικής του γνώμης στις 23 Ιουλίου 2020, ο Οργανισμός εξέδωσε γνώμη κατόπιν επανεξέτασης της αίτησης στις 12 Νοεμβρίου 2020. Η εταιρεία που υπέβαλε αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Gamifant είναι η Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

### **Τι είναι το Gamifant και σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί;**

Το Gamifant αναπτύχθηκε ως φάρμακο για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 18 ετών με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα HLH (όταν η νόσος δεν αποκρίνεται στη θεραπεία ή έχει υποτροπιάσει), ή με δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία της HLH (συνήθως συνδυασμός φαρμακευτικών παρασκευασμάτων δεξαμεθαζόνης και ετοποσίδης).

Η πρωτογενής HLH (pHLH) είναι μια γενετική νόσος που χαρακτηρίζεται από υπερδραστήριο ανοσοποιητικό σύστημα (η φυσική άμυνα του οργανισμού), κατά την οποία το σώμα παράγει υπερβολικά πολλά μακροφάγα κύτταρα και λεμφοκύτταρα (κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος) τα οποία συσσωρεύονται στους ιστούς και στα όργανα του σώματος, όπως στο ήπαρ, τον σπλήνα, το μυελό των οστών, τον εγκέφαλο και το δέρμα. Η HLH μπορεί επίσης να προκληθεί μετά από λοίμωξη ή να σχετίζεται με καρκίνο (γνωστή ως δευτερογενής HLH). Συνήθως, τα μακροφάγα κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα καταστρέφουν τα μολυσμένα κύτταρα του οργανισμού και τα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβες, αλλά στην HLH το ανοσοποιητικό σύστημα καταστρέφει τα υγιή κύτταρα του ασθενούς.

Στα συμπτώματα της νόσου μπορεί να περιλαμβάνονται πυρετός, διογκωμένο ήπαρ και σπλήνας, δερματικό εξάνθημα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών) και πανκυτταροπενία (χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων), τα οποία εμφανίζονται συχνά σε ηλικία από 1 έως 6 μηνών.

Η HLH μπορεί να θεραπευτεί με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, μια επέμβαση κατά την οποία ο μυελός των οστών του ασθενούς αντικαθίσταται από αρχέγονα κύτταρα δότη για τον

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

Send us a question Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) Telephone +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



σχηματισμό νέου μυελού των οστών που θα παράγει υγιή κύτταρα. Ωστόσο, για να είναι επιτυχής μια τέτοια επέμβαση, οι ασθενείς πρέπει πρώτα να λάβουν εντατική θεραπεία.

Το Gamifant περιέχει τη δραστική ουσία εμαπαλουμάμνη και επρόκειτο να χορηγηθεί με έγχυση (στάγδην χορήγηση) εντός φλέβας.

Το Gamifant χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο το οποίο χορηγείται για σπάνιες νόσους) στις 9 Ιουνίου 2010 για τη θεραπεία της HΛΗ. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανού διατίθενται στον διαδικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση: [www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749](http://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749).

Το Gamifant επελέγη για υποστήριξη από το πρόγραμμα PRIME<sup>1</sup> στις 26 Μαΐου 2016 για τη θεραπεία της ρΗΛΗ.

## **Πώς δρα το Gamifant;**

Η δραστική ουσία του Gamifant, η εμαπαλουμάμνη, είναι μονοκλωνικό αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) που έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε μια ουσία που ονομάζεται ιντερφερόνη γάμα. Οι ασθενείς με HΛΗ έχουν υψηλά επίπεδα ιντερφερόνης γάμα, γεγονός που θεωρείται ότι ευθύνεται για την υπερβολική αντιφλεγμονώδη απόκριση που προκαλεί τη νόσο. Με την προσκόλλησή της στην ιντερφερόνη γάμα, η εμαπαλουμάμνη αναμένεται να αναστείλει τη δραστηριότητά της και, κατά συνέπεια, να βελτιώσει τα συμπτώματα της νόσου.

## **Τι είδους τεκμηρίωση υπέβαλε η παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;**

Η εταιρεία παρουσίασε τα αποτελέσματα μίας κύριας μελέτης στην οποία μετείχαν 34 ασθενείς με ρΗΛΗ, 27 εκ των οποίων είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Ο κύριος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν ο αριθμός των ασθενών με μερική ή πλήρη απόκριση ή βελτίωση της HΛΗ, βάσει της βελτίωσης των συμπτωμάτων τους και των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών δοκιμών μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας.

## **Ποιοι ήταν οι βασικοί λόγοι απόρριψης της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας;**

Τον Ιούλιο του 2020, ο Οργανισμός εξέφρασε την ανησυχία ότι, παρότι αρκετοί ασθενείς αποκρίθηκαν στη θεραπεία με Gamifant και συνέχισαν με τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν κρίθηκαν επαρκή για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας του Gamifant στη θεραπεία της ρΗΛΗ.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών οι οποίοι έλαβαν επίσης και άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της HΛΗ. Επιπλέον, τα συμπτώματα ποικίλλουν με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, δεν ήταν εφικτό να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η απόκριση που παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς οφειλόταν στην επίδραση του Gamifant. Επιπλέον, με τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούσε να υποστηριχθεί επαρκώς η επίδραση της εμαπαλουμάμνης στον τρόπο δράσης του φαρμάκου, ο δε ρόλος της ιντερφερόνης γάμα στην εμφάνιση της HΛΗ δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Ο σχεδιασμός της μελέτης δυσχέραινε τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Gamifant, τα οποία είναι απαραίτητα για τον χαρακτηρισμό της εικόνας ασφάλειας του φαρμάκου.

---

<sup>1</sup> Το PRIME είναι ένα πρόγραμμα του EMA που στηρίζει την ανάπτυξη φαρμάκων για την κάλυψη ανικανοποίητων ιατρικών αναγκών. Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται εδώ: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Επιπλέον, κατά την επιθεώρηση του τρόπου συλλογής και διαχείρισης των δεδομένων της μελέτης, δεν ήταν δυνατή η επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των δεδομένων.

Ως εκ τούτου, τη στιγμή της αρχικής απόρριψης, ο Οργανισμός ήταν της γνώμης ότι δεν αποδείχθηκε ότι τα οφέλη του Gamifant υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό για τη θεραπεία της rHLH. Συνεπώς, ο Οργανισμός εισηγήθηκε την απόρριψη της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Κατόπιν αιτήματος της εταιρείας, ο Οργανισμός επανεξέτασε την αρχική του γνώμη. Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, ο Οργανισμός εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα και ζήτησε πρόσθετες συμβουλές από ομάδα εμπειρογνομόνων στον συγκεκριμένο τομέα.

Τον Νοέμβριο του 2020, μετά την επανεξέταση, οι ανησυχίες σχετικά με την εικόνα ασφάλειας του Gamifant είχαν διευθετηθεί δεόντως, αλλά οι υπόλοιπες ανησυχίες παρέμειναν. Κατά συνέπεια, ο Οργανισμός διατύπωσε τη γνώμη ότι τα οφέλη του Gamifant εξακολουθούν να μην υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

### **Επηρεάζει η απόρριψη της αίτησης τους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές;**

Η εταιρεία ενημέρωσε την CHMP ότι δεν υπάρχουν συνέπειες για τους ασθενείς που συμμετέχουν επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές με το Gamifant.

Εάν συμμετέχετε σε κλινική δοκιμή και χρειάζεστε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.