



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. studenoga 2020.
EMA/659725/2020
EMA/H/C/004386

Obijanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Gamifant (emapalumab)

Odbijanje zahtjeva potvrđuje se nakon preispitivanja

Nakon preispitivanja svojeg prvotnog mišljenja Europska agencija za lijekove potvrdila je svoju preporuku za odbijanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka Gamifant u promet. Lijek se trebao koristiti za liječenje primarne hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH) u djece mlađe od 18 godina.

Agencija je objavila svoje mišljenje nakon preispitivanja 12. studenoga 2020. i nakon svojeg prvotnog mišljenja od 23. srpnja 2020. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka Gamifant u promet podnijela je tvrtka Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Što je Gamifant i za što se trebao koristiti?

Gamifant je razvijen kao lijek za liječenje djece mlađe od 18 godina koja boluju od refraktornog ili rekurentnog HLH-a (kada bolest ne reagira na liječenje ili se vratila) ili koja ne podnose konvencionalnu terapiju za HLH (obično kombinacija lijekova deksametazon i etopozid).

Primarna hemofagocitna limfohistiocitoza (pHLH) genetska je bolest koju karakterizira prekomjerno aktivni imunوسي sustav (prirodna obrana tijela) pri čemu tijelo proizvodi previše makrofaga i limfocita (stanica imunološkog sustava) koji se nakupljaju u tkivima i organima u tijelu, među ostalim u jetri, slezeni, koštanoj srži, mozgu i koži. HLH se može pojaviti i nakon infekcije ili u vezi s rakom (takozvana sekundarna hemofagocitna limfohistiocitoza). Obično bi makrofagi i limfociti trebali uništavati zaražene i oštećene stanice tijela, ali u slučaju HLH-a imunوسي sustav oštećuje bolesnikove zdrave stanice.

Simptomi bolesti mogu uključivati vrućicu, povećanu jetru i slezenu, kožni osip, žuticu (žutilo kože i očiju) i pancitopeniju (mali broj krvnih stanica), a često se pojavljuju u dobi od 1 mjeseca do 6 mjeseci.

HLH se može izliječiti transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica (HSCT), postupkom kojim se bolesnikova koštana srž zamjenjuje matičnim stanicama darivatelja kako bi se stvorila nova koštana srž koja proizvodi zdrave stanice, no bolesnici prvo moraju primiti intenzivnu terapiju kako bi to bilo uspješno.

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

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

An agency of the European Union



Gamifant sadrži djelatnu tvar emapalumab te se trebao primjenjivati infuzijom (ukapavanjem) u venu.

Lijek Gamifant dobio je status lijeka za rijetke bolesti 9. lipnja 2010. za liječenje HLH-a. Dodatne informacije o uvrštenju na popis lijekova za rijetke bolesti dostupne su na internetskim stranicama Agencije: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Gamifant je stekao uvjete za uvrštenje u program PRIME¹ 26. svibnja 2016. za liječenje primarne hemofagocitne limfocitocitoze.

Kako djeluje Gamifant?

Djelatna tvar lijeka Gamifant, emapalumab, monoklonsko je protutijelo (vrsta proteina) namijenjeno prepoznavanju i vezivanju na tvar naziva interferon gama. Bolesnici s HLH-om imaju visoke razine interferona gama, za koji se smatra da je odgovoran za prekomjernu upalnu reakciju koja uzrokuje bolest. Vezivanjem na interferon gama očekuje se da emapalumab blokira njegovu aktivnost i stoga se smatra da ublažava simptome HLH-a.

Što je tvrtka dostavila u prilog svom zahtjevu?

Tvrtka je predstavila rezultate jednog glavnog ispitivanja kojim je bilo obuhvaćeno 34 bolesnika s primarnom hemofagocitnom limfocitocitozom, od kojih je 27 bilo prethodno liječeno. Glavna mjera učinkovitosti bio je broj bolesnika s djelomičnim ili potpunim odgovorom ili poboljšanjem HLH-a na temelju ublažavanja njihovih simptoma i rezultata laboratorijskih testova nakon 4 do 8 tjedana liječenja.

Koji su bili glavni razlozi za **uskraćivanje** odobrenja za stavljanje lijeka u promet?

U srpnju 2020. Agencija je izrazila zabrinutost da se, iako je nekoliko bolesnika odgovorilo na tretman lijekom Gamifant i nakon toga bilo podvrgnuto postupku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, rezultati ispitivanja nisu smatrali dostatnima za donošenje **zaključka** da je lijek Gamifant učinkovit u liječenju primarne hemofagocitne limfocitocitoze.

Ispitivanjem je obuhvaćen samo mali broj bolesnika koji su primali i druge lijekove za liječenje HLH-a. Osim toga, simptomi variraju tijekom vremena; stoga nije bilo **moгуće zaključiti** da je odgovor primijećen u nekih bolesnika bio **učinak** lijeka Gamifant. Nadalje, **učinak** emapalumaba nije se mogao dovoljno poduprijeti raspoloživim podacima o tome kako lijek djeluje, a uloga interferona gama u razvoju primarne hemofagocitne limfocitocitoze nije u potpunosti jasna.

Ustroj ispitivanja otežao je i prikupljanje podataka o nuspojavama lijeka Gamifant, koji su potrebni za karakterizaciju sigurnosnog profila lijeka. Osim toga, nakon pregleda **načina** na koji su podatci u ispitivanju prikupljeni i **obrađeni**, nije se mogla potvrditi njihova pouzdanost.

Sukladno navedenome, Agencija je u vrijeme prvotnog odbijanja zahtjeva smatrala da nije **moгуće zaključiti** da koristi od lijeka Gamifant nadmašuju s njim povezane rizike u liječenju primarne hemofagocitne limfocitocitoze. Zbog toga je Agencija **preporučila** odbijanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

¹ PRIME je EMA-in program za pružanje potpore tijekom razvoja lijekova kojima se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu. Više informacija dostupno je na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Na zahtjev tvrtke Agencija je preispitala svoje prvotno mišljenje. Tijekom preispitivanja Agencija je pregledala raspoložive podatke i zatražila dodatne savjete od skupine stručnjaka u tom području.

U studenome 2020., nakon preispitivanja, zabrinutost po pitanju sigurnosnog profila lijeka Gamifant uspješno je riješena, ali su druge zabrinutosti ostale. Stoga je Agencija i dalje smatrala da koristi od lijeka Gamifant ne nadmašuju s njim povezane rizike te je preporučila odbijanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje tog lijeka u promet.

Ima li ovo odbijanje zahtjeva posljedice za bolesnike u **kliničkim** ispitivanjima?

Tvrtka je obavijestila Agenciju da nema posljedica za bolesnike koji su uključeni u klinička ispitivanja u kojima se koristi lijek Gamifant.

Ako sudjelujete u kliničkom ispitivanju te vam je potrebno više informacija o liječenju, obratite se svojem liječniku.