



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2020. gada 13. novembris
EMA/659724/2020
EMA/H/C/004386

Gamifant (emapalumaba) reģistrācijas apliecības atteikums

Atteikums apstiprināts atkārtotā pārskatīšanā

Pēc sākotnējā atzinuma atkārtotas pārskatīšanas Eiropas Zāļu aģentūra ir apstiprinājusi savu ieteikumu atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu zālēm *Gamifant*. Šīs zāles bija paredzēts lietot primāras hemofagocītiskas limfohistiocitozes (HLH) ārstēšanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Aģentūra atkārtoti pārskatīto atzinumu izdeva 2020. gada 12. novembrī pēc sākotnējā atzinuma, kas izdots 2020. gada 23. jūlijā. Uzņēmums, kas iesniedza *Gamifant* reģistrācijas pieteikumu, ir *Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)*.

Kas ir *Gamifant* un **kādam nolūkam** bija **paredzēts tās** lietot?

Gamifant tika izstrādāta kā zāles, ar kurām ārstēt bērnus līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir refraktora vai recidivējoša HLH (kad slimība nereaģē uz ārstēšanu vai ir recidivējusi) vai kuri nepanes konvencionālo HLH terapiju (parasti zāļu deksametazona un etoposīda kombināciju).

Primārā HLH (pHLH) ir ģenētiska slimība, kam raksturīga pārmērīgi aktīva imūnsistēma (organisma dabiskā aizsargsistēma), kad organisms ražo pārāk daudz makrofāgu un limfocītu (imūnsistēmas šūnu), kas uzkrājas organisma audos un orgānos, tostarp aknās, liesā, kaulu smadzenēs, galvas smadzenēs un ādā. HLH var rasties arī pēc infekcijas vai saistībā ar vēzi (tā sauktā sekundārā HLH). Parastos apstākļos makrofāgiem un limfocītiem vajadzētu iznīcināt inficētās un bojātās organisma šūnas, bet HLH gadījumā imūnsistēma bojā pacienta veselās šūnas.

Slimības simptomi var ietvert drudzi, palielinātas aknas un liesu, izsitumus uz ādas, dzelti (ādas un acu dzeltēšanu) un pancitopēniju (zemu asins šūnu skaitu), un tā bieži parādās vecumā no 1 līdz 6 mēnešiem.

HLH var ārstēt ar hematopoētisko jeb asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (HCST), procedūru, kurā pacienta kaulu smadzenes tiek aizstātas ar donora cilmes šūnām, lai veidotu jaunas kaulu smadzenes, kuras ražo veselās šūnas, bet, lai šī procedūra būtu sekmīga, pacientiem iepriekš jāsaņem intensīva terapija.

Gamifant satur aktīvo vielu emapalumabu, un tās bija iecerēts ievadīt vēnā ar infūziju (pa pillienam).

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 2010. gada 9. jūnijā tika piešķirts retu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statuss HLH ārstēšanai. Sīkāka informācija par retu slimību ārstēšanai paredzēto zāļu statusa piešķiršanu ir atrodamā Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Gamifant 2016. gada 26. maijā tika iekļautas shēmā *PRIME*¹ pHLH ārstēšanai.

Kā *Gamifant* darbojas?

Gamifant aktīvā viela emapalumabs ir monoklonāla antivielas (olbaltumvielas veids), kas izstrādāta, lai tā atpazītu vielu, ko dēvē par gamma interferonu, un piesaistītos tai. Pacientiem ar HLH ir augsts gamma interferona līmenis, un tiek uzskatīts, ka tas atbild par pārmērīgo iekaisuma reakciju, kas izraisa slimību. Paredzams, ka, piesaistoties gamma interferonam, emapalumabs bloķēs tā aktivitāti un tādējādi varētu uzlabot HLH simptomus.

Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza pieteikuma pamatošanai?

Uzņēmums iesniedza rezultātus no viena pamatpētījuma, kurā bija iesaistīti 34 pacienti ar pHLH, un 27 no viņiem bija saņēmuši iepriekšēju ārstēšanu. Galvenais efektivitātes rādītājs bija to pacientu skaits, kuriem bija daļēja vai pilnīga atbildes reakcija vai HLH uzlabojums, pamatojoties uz simptomu un laboratorisko analīžu rezultātu uzlabojumu 4 līdz 8 nedēļas pēc ārstēšanas.

Kādi bija galvenie iemesli reģistrācijas apliecības atteikumam?

Aģentūrai 2020. gada jūlijā bija iebildumi par to, ka, kaut gan vairākiem pacientiem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar *Gamifant* un viņi pēc tam saņēma HCŠT, pētījuma rezultāti netika uzskatīti par pietiekamiem, lai varētu secināt, ka *Gamifant* ir efektīvas pHLH ārstēšanā.

Pētījumā bija iesaistīts tikai neliels skaits pacientu, kuri bija saņēmuši arī citas zāles HLH ārstēšanai. Turklāt simptomi laika gaitā mainās, tāpēc nav iespējams secināt, vai dažiem pacientiem novērotā atbildes reakcija radās *Gamifant* iedarbības dēļ. Tāpat arī emapalumaba iedarbību nevarēja pietiekami pamatot ar pieejamajiem datiem par to, kā šīs zāles darbojas, un gamma interferona loma pHLH attīstībā nav pilnīgi izprasta.

Pētījuma plānojums arī apgrūtināja datu apkopošanu par *Gamifant* blakusparādībām, un šie dati ir nepieciešami, lai raksturotu zāļu drošuma profilu. Turklāt, izpētot veidu, kā tika apkopoti un pārvaldīti pētījuma dati, nebija iespējams apstiprināt datu uzticamību.

Tāpēc sākotnējā pieteikuma atsaukšanas brīdī aģentūra uzskatīja, ka nav iespējams secināt, vai *Gamifant* sniegtie ieguvumi atsvēr to radīto risku pHLH ārstēšanā. Tāpēc aģentūra ieteica neizsniegt zāļu reģistrācijas apliecību.

Pēc uzņēmuma pieprasījuma aģentūra atkārtoti pārskatīja savu sākotnējo atzinumu. Atkārtotajā pārskatīšanā aģentūra izskatīja pieejamos datus un papildus konsultējās ar nozares ekspertu grupu.

Pēc atzinuma atkārtotas pārskatīšanas 2020. gada novembrī iebildumi par *Gamifant* drošuma profilu bija sekmīgi atrisināti, taču citas bažas palika spēkā. Tādēļ aģentūra joprojām uzskatīja, ka *Gamifant* sniegtais ieguvums nepārsniedz šo zāļu radīto risku, un ieteica neizsniegt zāļu reģistrācijas apliecību.

¹ *PRIME* ir EMA shēma, kas nodrošina pastiprinātu atbalstu, izstrādājot zāles, kuras vērstas uz kādu neapmierinātu medicīnisko vajadzību. Sīkāka informācija pieejama šeit: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Vai šis atteikums **ietekmēs** pacientus, kuri **piedalās klīniskajos pētījumos?**

Uzņēmums informēja aģentūru, ka pacientus, kuri pašlaik piedalās *Gamifant* klīniskajos pētījumos, tas neietekmēs.

Ja jūs pašreiz piedalāties klīniskā pētījumā un vēlaties saņemt plašāku informāciju par terapiju, jautājiet savam ārstam.