



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 november 2020  
EMA/659722/2020  
EMA/H/C/004386

## Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Gamifant (emapalumab)

### Heronderzoek bevestigt weigering

Na heronderzoek van zijn oorspronkelijke advies heeft het Europees Geneesmiddelenbureau zijn aanbeveling om de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Gamifant te weigeren, bevestigd. Het geneesmiddel was bedoeld voor de behandeling van primaire hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Na het oorspronkelijke advies van 23 juli 2020 heeft het Geneesmiddelenbureau op 12 november 2020 zijn advies na heronderzoek uitgebracht. Het bedrijf dat de aanvraag voor Gamifant heeft ingediend, is Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

### Wat is Gamifant en voor welke behandeling was het bedoeld?

Gamifant werd ontwikkeld als geneesmiddel voor de behandeling van kinderen jonger dan 18 jaar met refractaire of recidiverende HLH (dat wil zeggen wanneer de ziekte niet op de behandeling reageert of is teruggekomen) of met een intolerantie voor conventionele HLH-therapie (meestal een combinatie van de geneesmiddelen dexamethason en etoposide).

Primaire HLH (pHLH) is een genetische ziekte die wordt gekenmerkt door een overactief immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) waarbij het lichaam te veel macrofagen en lymfocyten (cellen van het immuunsysteem) aanmaakt die zich ophopen in de weefsels en organen van het lichaam, waaronder de lever, de milt, het beenmerg, de hersenen en de huid. HLH kan ook optreden na een infectie of in combinatie met kanker (zogeheten secundaire HLH). Normaal gesproken vernietigen de macrofagen en lymfocyten geïnfecteerde en beschadigde cellen van het lichaam, maar bij HLH beschadigt het immuunsysteem gezonde cellen van de patiënt.

Mogelijke symptomen van de ziekte zijn koorts, een vergrote lever en milt, huiduitslag, geelzucht (gele verkleuring van de huid en de ogen) en pancytopenie (een laag aantal bloedcellen). Deze symptomen treden vaak op bij kinderen van 1 tot 6 maanden oud.

HLH kan worden genezen met hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), een procedure waarbij het beenmerg van de patiënt wordt vervangen door stamcellen van een donor, zodat zich nieuw

---

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



beenmerg kan vormen dat gezonde cellen produceert, maar patiënten dienen eerst een intensieve behandeling te ondergaan die ervoor moet zorgen dat de transplantatie succesvol is.

Gamifant bevat de werkzame stof emapalumab en zou worden toegediend via infusie (indruppeling) in een ader.

Gamifant werd op 9 juni 2010 voor de behandeling van HLH aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame ziekten). Meer informatie over de aanwijzing als weesgeneesmiddel vindt u op de website van het Geneesmiddelenbureau: [www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749](http://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749).

Op 26 mei 2016 werd bepaald dat Gamifant voor de behandeling van pHLH in aanmerking komt voor PRIME<sup>1</sup>.

## Hoe werkt Gamifant?

De werkzame stof in Gamifant, emapalumab, is een monoklonaal antilichaam (een soort eiwit) dat is ontworpen om een stof genaamd gamma-interferon te herkennen en zich hieraan te hechten. Patiënten met HLH hebben hoge concentraties gamma-interferon en men vermoedt dat dit verantwoordelijk is voor de buitensporige reactie die de ziekte veroorzaakt. Verwacht wordt dat emapalumab de activiteit van gamma-interferon blokkeert door zich aan de stof te hechten en dat zo de symptomen van HLH worden verminderd.

## Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

Het bedrijf heeft de resultaten overgelegd van één hoofdonderzoek onder 34 patiënten met pHLH, van wie er 27 eerder waren behandeld. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was het aantal patiënten bij wie op basis van de vermindering van hun symptomen en de resultaten van laboratoriumonderzoeken na 4 tot 8 weken behandeling een gedeeltelijke of volledige respons of vermindering van HLH optrad.

## Wat waren de voornaamste redenen om de handelsvergunning te weigeren?

Het Geneesmiddelenbureau maakte zich in juli 2020 zorgen over het feit dat verschillende patiënten weliswaar op de behandeling met Gamifant reageerden en daarna HSCT ondergingen, maar dat de resultaten van het onderzoek niet toereikend geacht werden om te kunnen concluderen dat Gamifant werkzaam was bij de behandeling van pHLH.

Bij het onderzoek was slechts een klein aantal patiënten betrokken die ook andere geneesmiddelen toegediend kregen voor de behandeling van HLH. Daarnaast variëren de symptomen in de loop van de tijd; daarom was het niet mogelijk te concluderen dat de respons die bij enkele patiënten werd waargenomen aan Gamifant kon worden toegeschreven. Verder kon het effect van emapalumab niet voldoende worden geschraagd door beschikbare gegevens over de wijze waarop het geneesmiddel werkt en is de rol van gamma-interferon bij het ontstaan van pHLH niet helemaal duidelijk.

De opzet van het onderzoek maakte het ook moeilijk gegevens te verzamelen over de bijwerkingen van Gamifant, die nodig zijn om het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel te bepalen. Bovendien kon

---

<sup>1</sup> PRIME is een programma van het EMA dat erop gericht is meer ondersteuning te bieden bij de ontwikkeling van geneesmiddelen die bedoeld zijn om te voorzien in een onvervulde medische behoefte. Meer informatie is te vinden op: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

tijdens een inspectie van de wijze waarop de onderzoeksgegevens werden verzameld en beheerd, de betrouwbaarheid van de gegevens niet worden bevestigd.

Daarom was het Geneesmiddelenbureau op het ogenblik van de oorspronkelijke weigering van oordeel dat niet kon worden geconcludeerd dat de voordelen van Gamifant bij de behandeling van pHLH opwogen tegen de risico's ervan. Het Geneesmiddelenbureau adviseerde daarom de handelsvergunning te weigeren.

Op verzoek van het bedrijf onderzocht het Geneesmiddelenbureau zijn oorspronkelijke advies opnieuw. Tijdens het heronderzoek keek het Geneesmiddelenbureau naar de beschikbare gegevens en won het aanvullend advies in bij een groep deskundigen op dit gebied.

In november 2020, na het heronderzoek, was de bezorgdheid over het veiligheidsprofiel van Gamifant in voldoende mate weggenomen, maar er bleven nog andere punten van zorg. Daarom was het Geneesmiddelenbureau nog steeds van mening dat de voordelen van Gamifant niet opwogen tegen de risico's ervan en adviseerde het de handelsvergunning te weigeren.

## Heeft deze weigering gevolgen voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven?

Het bedrijf deelde het Geneesmiddelenbureau mee dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Gamifant.

Indien u deelneemt aan een klinische proef en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw arts.