



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. november 2020
EMA/659734/2020
EMA/H/C/004386

Zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Gamifant (emapalumab)

Zavrnitev po ponovnem pregledu potrjena

Evropska agencija za zdravila je po ponovnem pregledu prvotnega mnenja potrdila svoje priporočilo za zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Gamifant. Zdravilo naj bi bilo namenjeno zdravljenju primarne hemofagocitne limfohistiocitoze pri otrocih, mlajših od 18 let.

Agencija je po ponovni presoji prvotnega mnenja z dne 23. julija 2020 svoje mnenje izdala 12. novembra 2020. Vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Gamifant je vložilo podjetje Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Kaj je zdravilo Gamifant in za kaj naj bi se uporabljalo?

Zdravilo Gamifant je bilo razvito kot zdravilo za zdravljenje otrok, ki so mlajši od 18 let in imajo ponavljajočo se ali refraktorno (bolezen se ne odziva na zdravljenje ali se je ponovila) primarno hemofagocitno limfohistiocitozo ali ne prenašajo običajnega zdravljenja te bolezni (ki je običajno kombinacija zdravil deksametazon in etopozid).

Primarna hemofagocitna limfohistiocitoza je genska bolezen, za katero je značilen čezmerno aktiven imunski sistem (naravni obrambni mehanizem telesa), kjer telo proizvaja preveč makrofagov in limfocitov (celic imunskega sistema), ki se kopičijo v tkivih in organih v telesu, tudi v jetrih, vranici, kostnem mozgu, možganih in koži. Do hemofagocitne limfohistiocitoze lahko pride tudi po okužbi ali zaradi raka (tako imenovana sekundarna hemofagocitna limfohistiocitoza). Običajno makrofagi in limfociti okužene in poškodovane celice v telesu uničijo, vendar pa pri hemofagocitni limfohistiocitozi imunski sistem poškoduje bolnikove zdrave celice.

Simptomi bolezni lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, povečana jetra in vranico, kožni izpuščaji, zlatenico (rumeno obarvanje kože) in pancitopenijo (nizko število krvnih celic) in se pogosto pojavijo med prvim in šestim mesecem starosti.

Hemofagocitna limfohistiocitoza se lahko zdravi s hematopoetsko presaditvijo matičnih celic, postopkom, ko se bolnikov kostni mozeg zamenja z matičnimi celicami darovalca, da se oblikuje nov kostni mozeg, ki proizvaja zdrave celice, vendar bolniki najprej potrebujejo intenzivno zdravljenje, da je ta postopek lahko uspešen.

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



Zdravilo Gamifant vsebuje učinkovino emapalumab in naj bi se dajalo v obliki (kapalne) infuzije v veno.

Zdravilo Gamifant je bilo 9. junija 2010 določeno kot „zdravilo sirota“ (zdravilo za zdravljenje redkih bolezni) za zdravljenje hemofagocitne limfohistiocitoze. Več informacij o določitvi zdravila sirote je voljo na spletišču agencije: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Zdravilo Gamifant je bilo 26. maja 2016 odobreno kot upravičeno prek sheme prednostnih zdravil (PRIME)¹ za zdravljenje primarne hemofagocitne limfohistiocitoze.

Kako zdravilo Gamifant deluje?

Učinkovina v zdravilu Gamifant, emapalumab, je monoklonsko protitelo (vrsta beljakovine), ki je zasnovano tako, da prepozna snov, imenovano interferon gama, in se nanjo veže. Bolniki s hemofagocitno limfohistiocitozo imajo visoke ravni interferona gama, ki naj bi povzročal čezmerne vnetne odzive v telesu, kar je vzrok za nastanek bolezni. Emapalumab naj bi zaviral delovanje interferona gama, tako da se veže nanj, in naj bi tako izboljšal simptome hemofagocitne limfohistiocitoze.

Katero dokumentacijo je podjetje predložilo v podporo svoji vlogi?

Podjetje je predložilo rezultate ene glavne študije, v katero je bilo vključenih 34 bolnikov s primarno hemofagocitno limfohistiocitozo, od katerih jih je 27 že prejelo predhodno zdravljenje. Glavno merilo učinkovitosti je bilo število bolnikov, ki so se delno ali v celoti odzvali na zdravljenje ali so pokazali izboljšanje pri hemofagocitni limfohistiocitozi, kar so ugotovili glede na izboljšanje simptomov in rezultate laboratorijskih preiskav, izvedenih v obdobju od 4 do 8 tednov zdravljenja.

Kateri so bili glavni razlogi za zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom?

Julija 2020 je agencija izrazila zadržek, da čeprav se je nekaj bolnikov odzvalo na zdravljenje z zdravilom Gamifant in so lahko nadaljevali s prejetjem presadka hematopoetskih matičnih celic, rezultati študije niso bili ocenjeni kot zadostni za zaključek, da je zdravilo Gamifant učinkovito pri zdravljenju primarne hemofagocitne limfohistiocitoze.

Študija je vključevala tudi majhno število bolnikov, ki so prejeli tudi druga zdravila za zdravljenje hemofagocitne limfohistiocitoze. Dodatno se simptomi skozi čas spreminjajo, zato ni bilo možno zaključiti, da je odziv, ki so ga opazili pri nekaterih bolnikih, posledica učinka zdravila Gamifant. Nadalje razpoložljivi podatki niso mogli zadostno podpreti učinka emapalumaba na delovanje zdravila in vloga interferona gama na razvoj primarne hemofagocitne limfohistiocitoze ni v celoti znana.

Zaradi zasnove študije je bilo tudi težko zbrati podatke o neželenih učinkih zdravila Gamifant, ki so potrebni za določanje varnostnega profila zdravila. Poleg tega pa po inšpekcijskem pregledu načina zbiranja in vodenja podatkov študije ni bilo mogoče potrditi zanesljivosti podatkov.

Zato je agencija ob prvotni zavrnitvi menila, da ni bilo mogoče zaključiti, da koristi zdravila Gamifant za zdravljenje primarne hemofagocitne limfohistiocitoze odtehtajo z njim povezana tveganja. Zato je agencija priporočila zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

¹PRIME je program agencije EMA za povečanje podpore pri razvoju zdravil, ki so usmerjena na nezadovoljene zdravstvene potrebe. Več informacij je na voljo na naslednji povezavi: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Na zahtevo podjetja je agencija ponovno pregledala prvotno mnenje. Med ponovnim pregledom je agencija preučila razpoložljive podatke in se dodatno posvetovala s skupino strokovnjakov s tega področja.

Novembra 2020 so bili zadržki glede varnostnega profila zdravila Gamifant po ponovnem pregledu v zadostni meri obravnavani, ostali pa so drugi zadržki. Zato je agencija menila, da koristi zdravila Gamifant ne odtehtajo z njim povezanih tveganj, in priporočila zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Ali ta zavrnitev vpliva na bolnike v **kliničnih** preskušanjih?

Podjetje je agencijo obvestilo, da zavrnitev nima nobenih posledic za bolnike, ki trenutno sodelujejo v kliničnih preskušanjih zdravila Gamifant.

Če ste vključeni v klinično preskušanje in potrebujete več informacij o zdravljenju, se pogovorite z zdravnikom.