



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. marraskuuta 2020
EMA/659716/2020
EMA/H/C/004386

Lääkevalmisteen Gamifant (emapalumabi) myyntiluvan epääminen

Epääminen vahvistettu uudelleenarvioinnissa

Euroopan lääkevirasto on alkuperäisen lausuntonsa uudelleenarvioinnin jälkeen vahvistanut suosituksensa evätä Gamifant-valmisteen myyntilupahakemus. Lääke oli tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten primaarisen hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (HLH:n) hoitoon.

Virasto antoi lausuntonsa uudelleenarvioinnin jälkeen 12. marraskuuta 2020 annettuaan ensimmäisen lausuntonsa 23. heinäkuuta 2020. Yhtiö, joka haki myyntilupaa Gamifantille, on Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Mitä Gamifant on ja mihin sitä oli määrä käyttää?

Gamifant kehitettiin lääkkeeksi, jolla oli määrä hoitaa alle 18-vuotiaita lapsia, joilla on vaikeahoitoinen tai uusiutunut HLH (kun sairaus ei vastaa hoitoon tai kun se on uusiutunut) tai jotka eivät voi käyttää tavanomaista HLH-hoitoa (yleensä deksametasoni- ja etoposidi-nimisten lääkkeiden yhdistelmä).

Primaarinen HLH (pHLH) on geneettinen sairaus, jolle on tyypillistä yliaktiivinen immuunijärjestelmä (kehon luonnollinen puolustusjärjestelmä). Siinä keho tuottaa liikaa makrofageja ja lymfosyyttejä (immuunijärjestelmän soluja), jotka kertyvät kehon kudoksiin ja elimiin, esimerkiksi maksaan, pernaan, luuytimeen, aivoihin ja ihoon. HLH voi ilmaantua myös infektion jälkeen tai syövän yhteydessä (ns. sekundaarinen HLH). Yleensä makrofagien ja lymfosyyttien tehtävänä on tuhota kehon infektoituneet ja vaurioituneet solut, mutta HLH:ssa immuunijärjestelmä vaurioittaa potilaan terveitä soluja.

Sairauden oireita ovat esimerkiksi kuume, laajentunut maksa ja perna, ihottuma, ikterus (ihon ja silmänvalkuaisten kellertyminen) ja pansytopenia (verisolujen vähäisyys), ja niitä ilmaantuu usein 1–6 kuukauden iässä.

HLH voidaan parantaa hematopoeettisella kantasolusiirrolla. Se on toimenpide, jossa potilaan luuydin korvataan luovuttajalta saaduilla kantasoluilla. Näin muodostuu uutta luuydintä, joka tuottaa terveitä soluja, mutta potilaat tarvitsevat ensin intensiivistä hoitoa, jotta tämä onnistuisi.

Gamifantin vaikuttava aine on emapalumabi, ja sitä oli määrä antaa infuusiona (tiputuksena) laskimoon.

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 nimettiin harvinaislääkkeeksi (harvinaisissa sairauksissa käytettävä lääke) 9. kesäkuuta 2010 HLH:n hoitoa varten. Lisätietoja harvinaislääkkeeksi nimeämisestä on viraston verkkosivuilla: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Gamifantin todettiin täyttävän PRIME-ohjelman¹ vaatimukset 26. toukokuuta 2016 pHLH:n hoidon osalta.

Miten Gamifant vaikuttaa?

Gamifantin vaikuttava aine, emapalumabi, on monoklonaalinen vasta-aine (eräs proteiinityyppi), joka on kehitetty tunnistamaan gammainterferoni-niminen aine ja kiinnittymään siihen. HLH-potilailla gammainterferonin pitoisuus on suuri, ja sen oletetaan aiheuttavan liiallista tulehdusvastetta, joka taas aiheuttaa tämän taudin. Kun emapalumabi kiinnittyy gammainterferoniin, sen oletetaan estävän sen toiminnan ja siten parantavan HLH:n oireita.

Mitä asiakirjoja yhtiö on esittänyt lääkevirastolle hakemuksensa tueksi?

Yhtiö esitteli tulokset yhdestä päätutkimuksesta, johon osallistui 34 pHLH:ta sairastavaa potilasta, joista 27:ää oli hoidettu jo aiemmin. Tehon päämittarina oli niiden potilaiden määrä, joille kehittyi osittainen tai täydellinen vaste tai joilla HLH parani, kun sitä mitattiin oireiden paranemisella ja laboratoriokokeiden tuloksilla 4–8 hoitoviikon kuluttua.

Mitkä olivat tärkeimmät syyt myyntiluvan epäämiseen?

Viraston huolenaiheena oli heinäkuussa 2020 se, että vaikka monet potilaat vastasivat Gamifant-hoitoon ja vaikka heille tehtiin myöhemmin hematopoeettinen kantasolusiirto, tutkimuksen tuloksia ei pidetty riittävinä, jotta olisi voitu tehdä päätelmä, että Gamifant oli tehokas pHLH:n hoidossa.

Tutkimuksessa oli vain vähän potilaita, jotka saivat myös muita lääkkeitä HLH:n hoitoon. Lisäksi oireet vaihtelevat ajan myötä, joten ei ollut mahdollista todeta, että joillakin potilailla havaittu vaste johtui Gamifantin vaikutuksesta. Emapalumabin vaikutusta ei myöskään voitu tukea riittävästi saatavilla olevilla tiedoilla, jotka koskivat sitä, miten lääke vaikuttaa, eikä gammainterferonin roolia pHLH:n kehittämisessä tunneta täysin.

Tutkimuksen rakenteen vuoksi oli myös vaikea kerätä tietoa Gamifantin haittavaikutuksista, ja tätä tietoa tarvitaan, jotta voidaan luonnehtia lääkkeen turvallisuusprofiilia. Kun selvitettiin, miten tutkimusaineisto oli kerätty ja miten sitä oli hallinnoitu, oli todettava, ettei aineiston luotettavuutta voitu vahvistaa.

Siksi virasto katsoi hakemuksen peruuttamisen ajankohtana, ettei ollut osoitettu, että Gamifantin hyödyt olisivat sen riskejä suuremmat pHLH:n hoidossa. Näin ollen virasto suositteli myyntilupahakemuksen epäämistä.

Yhtiön pyynnöstä virasto arvioi ensimmäisen lausuntonsa uudelleen. Uudelleenarvioinnin aikana virasto tarkasteli saatavilla olevia tietoja ja sai neuvontaa alan asiantuntijaryhmältä.

Uudelleenarvioinnin jälkeen, marraskuussa 2020, Gamifantin turvallisuusprofiilia koskevaan huolenaiheeseen oli vastattu hyväksyttävästi, mutta muita huolenaiheita oli edelleen ratkaisematta.

¹ PRIME on Euroopan lääkeviraston ohjelma, jolla tuetaan sellaisten lääkkeiden kehittämistä, joilla pyritään täyttämään puutteellisen lääketieteellisen hoidon tarpeet. Lisätietoja on saatavana täällä: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Tämän vuoksi virasto katsoi, etteivät Gamifantin hyödyt olleet sen riskejä suuremmat, ja suositteli myyntiluvan epäämistä siltä.

Vaikuttaako tämä epääminen klinisiin tutkimuksiin osallistuviin potilaisiin?

Yhtiö ilmoitti lääkevalmistekomitealle, että epäämisestä ei ole mitään seurauksia Gamifantia koskeviin klinisiin tutkimuksiin osallistuneille potilaille.

Jos olet mukana klinisessä tutkimuksessa ja tarvitset lisätietoa hoidostasi, ota yhteyttä lääkäriin.