



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 novembre 2020
EMA/659729/2020
EMA/H/C/004386

Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Gamifant (émapalumab)

Le réexamen confirme le refus

Après avoir réexaminé son avis initial, l'Agence européenne des médicaments a confirmé sa recommandation de refuser l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament Gamifant. Le médicament devait être utilisé pour le traitement de la lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire (HLH) chez les enfants de moins de 18 ans.

L'Agence a rendu son avis après réexamen le 12 novembre 2020, à la suite de son avis initial du 23 juillet 2020. La société ayant demandé l'autorisation pour Gamifant est Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Qu'est-ce que Gamifant et dans quel cas devait-il être utilisé?

Gamifant est un médicament qui a été développé pour traiter les enfants de moins de 18 ans présentant une HLH réfractaire ou récurrente (lorsque la maladie ne répond pas au traitement ou est réapparue), ou une intolérance au traitement traditionnel de la HLH (généralement une combinaison des médicaments dexaméthasone et étoposide).

La HLH primaire (HLHp) est une maladie génétique qui se caractérise par un système immunitaire hyperactif (les défenses naturelles du corps) dans lequel le corps produit trop de macrophages et de lymphocytes (cellules du système immunitaire) qui s'accumulent dans les tissus et les organes du corps, notamment le foie, la rate, la moelle osseuse, le cerveau et la peau. La HLH peut également survenir à la suite d'une infection ou en association avec un cancer (on parle alors de HLH secondaire). Généralement, les macrophages et les lymphocytes devraient détruire les cellules infectées et endommagées du corps, mais en présence d'une HLH, le système immunitaire altère les cellules saines du patient.

Les symptômes de la maladie peuvent inclure de la fièvre, une hypertrophie du foie et de la rate, une éruption cutanée, une jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et une pancytopénie (faible numération des cellules sanguines), et apparaissent souvent à un âge compris entre 1 et 6 mois.

La HLH peut être guérie au moyen d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), une procédure durant laquelle la moelle osseuse du patient est remplacée par des cellules souches

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



d'un donneur pour former une nouvelle moelle osseuse produisant des cellules saines; cependant, les patients doivent d'abord suivre un traitement intense pour que la procédure réussisse.

Gamifant contient la substance active émapalumab et devait être administré par perfusion (goutte à goutte) dans une veine.

Gamifant a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares), le 9 juin 2010, pour le traitement de la HLH. Des informations complémentaires sur la désignation de médicament orphelin sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous:

www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Gamifant s'est vu accorder l'accès au programme «PRIME»¹ le 26 mai 2016 pour le traitement de la HLHp.

Comment Gamifant agit-il?

La substance active de Gamifant, l'émapalumab, est un anticorps monoclonal (un type de protéine) conçu pour reconnaître une substance appelée «interféron gamma» et s'y fixer. Les patients atteints de HLH présentent des taux élevés d'interféron gamma, ce qui serait responsable de la réponse inflammatoire excessive à l'origine de la maladie. En se fixant à l'interféron gamma, l'émapalumab devrait bloquer son activité et donc améliorer les symptômes de la HLH.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

La société a présenté les résultats d'une étude principale portant sur 34 patients atteints de HLHp, dont 27 avaient déjà été traités auparavant. La principale mesure de l'efficacité était le nombre de patients qui ont montré une réponse partielle ou complète ou une amélioration de la HLH, basée sur l'amélioration de leurs symptômes et des résultats des tests de laboratoire après 4 à 8 semaines de traitement.

Quels étaient les principaux motifs ayant conduit au refus de l'autorisation de mise sur le marché?

En juillet 2020, l'Agence s'est inquiétée du fait que, bien que plusieurs patients aient répondu au traitement par Gamifant et aient ensuite reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, les résultats de l'étude n'ont pas été jugés suffisants pour conclure que Gamifant était efficace dans le traitement de la PHLH.

L'étude n'a porté que sur un petit nombre de patients qui ont également reçu d'autres médicaments pour traiter la HLH. En outre, les symptômes varient dans le temps; il n'a donc pas été possible de conclure que la réponse observée chez certains patients était due à l'effet du Gamifant. L'effet de l'émapalumab n'a également pas pu être suffisamment étayé par les données disponibles sur le mécanisme d'action du médicament, et le rôle de l'interféron gamma dans le développement de la HLHp n'est pas entièrement compris.

La conception de l'étude a également rendu difficile la collecte de données sur les effets indésirables de Gamifant, lesquelles sont nécessaires pour caractériser le profil de sécurité du médicament. En outre,

¹ PRIME est un programme lancé par l'EMA pour renforcer le soutien au développement de médicaments qui ciblent un besoin médical non satisfait. Pour en savoir plus: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

après inspection de la manière dont les données de l'étude ont été collectées et gérées, la fiabilité des données n'a pas pu être confirmée.

En conséquence, au moment du refus initial, l'Agence était d'avis qu'il lui était impossible de conclure que les bénéfices de Gamifant l'emportaient sur ses risques dans le traitement de la HLHp. L'Agence a donc recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché.

À la demande de la société, l'Agence a réexaminé son avis initial. Au cours de ce réexamen, l'Agence a passé en revue les données disponibles et a pris conseil auprès d'un groupe d'experts en la matière.

En novembre 2020, après le réexamen, la préoccupation concernant le profil de sécurité de Gamifant avait été traitée de manière satisfaisante, mais les autres préoccupations subsistaient. Par conséquent, l'Agence continuait d'estimer que les bénéfices de Gamifant ne l'emportaient pas sur ses risques, et a recommandé le refus de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques?

La société a informé l'Agence qu'il n'y avait aucune conséquence pour les patients inclus dans des essais cliniques utilisant Gamifant.

Si vous participez à un essai clinique et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez votre médecin.