



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2020. november 13.
EMA/659728/2020
EMA/H/C/004386

A Gamifant-ra (emapalumab) vonatkozó forgalombahozatali engedély elutasítása

A felülvizsgálat megerősíti az elutasítást

Az Európai Gyógyszerügynökség eredeti véleményének felülvizsgálatát követően megerősítette a Gamifant készítményre vonatkozó forgalombahozatali engedély elutasítására vonatkozó ajánlását. A gyógyszert a primer hemofagocitás limfohisztiocitózis (HLH) kezelésére szánták 18 év alatti gyermekeknél.

Az Ügynökség az eredeti, 2020. július 23-i vélemény felülvizsgálatát követően, 2020. november 12-én adta ki véleményét. A Gamifant engedélyezése iránti kérelmet a svéd Orphan Biovitrum AB (publ) nyújtotta be.

Milyen típusú gyógyszer a Gamifant és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Gamifant-ot 18 évnél fiatalabb gyermekek kezelésére fejlesztették ki refrakter vagy kiújult (amikor a betegség nem reagál a kezelésre vagy a kezelés után visszatér) HLH esetén, illetve arra az esetre, ha intolerancia áll fenn a szokványos HLH-elleni kezeléssel szemben (amely általában a dexametazon és etopozid nevű gyógyszerek kombinációja).

A primer HLH (pHLH) egy genetikai betegség, amelyet az immunrendszer (a szervezet természetes védekező rendszere) túlzott aktivitása jellemez, amelynek során a szervezetben túl sok makrofág és limfocita (az immunrendszer sejtípusai) képződik, amelyek felhalmozódnak a szervezet szöveteiben és szerveiben, így a májban, a lépben, a csontvelőben, az agyban és a bőrben. HLH kialakulhat valamilyen fertőzést követően, vagy daganatos megbetegedés talaján is (úgynevezett másodlagos HLH). Általában a limfocitáknak és makrofágoknak kellene elpusztítani a szervezetben a fertőzött és károsodott sejteket, azonban HLH esetén az immunrendszer a beteg egészséges sejtjeit károsítja.

A betegség tünete lehet többek között a láz, a máj és a lép megnagyobbodása, a bőrkütiés, a sárgaság (a bőr és a szemek sárgás elszíneződése) és a pánцитопénia (alacsony vérsejtszám), amelyek gyakran 1-6 hónapos kor között jelentkeznek.

A HLH hematopoetikus őssejt-átültetéssel (HSCT) gyógyítható: ezen eljárás során a beteg csontvelőjének helyére egy donortól származó őssejteket ültetnek be, amelyek új, egészséges sejteket

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



termelő csontvelőt képeznek, azonban a betegeknek először egy intenzív kezelésen kell átesniük ahhoz, hogy ez sikeres legyen.

A Gamifant hatóanyaga az emapalumab, melyet vénába adott infúzióként alkalmaztak volna.

A Gamifant-ot 2010. június 9-én a HLH kezelése tekintetében „ritka betegség elleni gyógyszerre” minősítették. A ritka betegség elleni gyógyszerre minősítésről további információ az Ügynökség honlapján található: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

A Gamifant 2016. május 26-án a pHLH kezelése vonatkozásában jogosultságot kapott a PRIME¹-ra.

Hogyan fejti ki hatását a Gamifant?

A Gamifant hatóanyaga, az emapalumab egy monoklonális antitest (egy fehérjetípus), amelyet úgy alakítottak ki, hogy felismerje a gamma-interferon nevű anyagot és ahhoz kötődjön. A HLH-ban szenvedő betegek gamma-interferon szintje magas, és feltehetően ez a felelős a betegséget kiváltó túlzott gyulladásos reakciókért. A gamma-interferonhoz kötődve az emapalumab várhatóan gátolja annak működését, ezért vélhetően csökkenti a HLH tüneteit.

Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a kérelem alátámasztására?

A vállalat egy fő vizsgálat eredményeit nyújtotta be, amelyet 34, pHLH-ban szenvedő beteg bevonásával végeztek, akik közül 27 korábban már részesült kezelésben. A hatásosság fő mutatója azon betegek száma volt, akiknél a tünetek javulása és a laboratóriumi vizsgálatok eredményei alapján részleges vagy teljes válasz, vagy a HLH javulása következett be 4-8 hetes kezelés után.

Melyek voltak a forgalombahozatali engedély elutasításának fő okai?

2020 júliusában az Ügynökségnek aggályai merültek fel, hogy noha a Gamifant kezelésre több beteg reagált és ezt követően HSCT kezelésen esett át, a vizsgálat eredményeit nem tartották elégségesnek annak megállapítására, hogy a Gamifant hatékony a pHLH kezelésében.

A vizsgálatban csak kis számú beteg vett részt, akik a HLH kezelésére más gyógyszereket is kaptak. Emellett a tünetek időben változnak, ezért nem lehetett levonni az a következtetést, hogy az egyes betegeknél megfigyelt reakció a Gamifant hatásának tudható be. Ezen kívül az emapalumab hatását nem támasztották alá kellő mértékben az arra vonatkozó adatok, hogy hogyan fejti ki hatását a gyógyszer, és nem teljesen ismert a gamma-interferon szerepe sem a pHLH kialakulásában.

A vizsgálati elrendezés megnehezítette az adatgyűjtést a Gamifant mellékhatásaira vonatkozóan is, ami szükséges a gyógyszer biztonságossági profiljának jellemzéséhez. Továbbá a vizsgálati adatgyűjtési és -kezelési módszerek ellenőrzése során nem lehetett igazolni az adatok megbízhatóságát.

Ezért az eredeti elutasítás időpontjában az Ügynökség azon a véleményen volt, hogy nem volt bizonyított, hogy a Gamifant előnyei meghaladják annak kockázatait a pHLH kezelésében. Az Ügynökség ezért a forgalombahozatali engedély elutasítását javasolta.

A vállalat kérésére az Ügynökség felülvizsgálta eredeti véleményét. A felülvizsgálat során az Ügynökség megvizsgálta a rendelkezésre álló adatokat, és további tanácsokat kért a terület szakértőinek egy csoportjától.

¹ A PRIME egy, az EMA által létrehozott rendszer, amely fokozza a kielégítetlen gyógyszerigényt célba vevő gyógyszerek kifejlesztése során nyújtott támogatást. További információkért lásd: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

2020 novemberében a felülvizsgálatot követően a Gamifant biztonságossági profiljával kapcsolatos aggályt kielégítő módon megszüntették, azonban a többi aggály továbbra is fennáll. Ezért az Ügynökség azon a véleményen volt, hogy a Gamifant előnyei nem haladják meg a kockázatokat, és a gyógyszer forgalombahozatali engedélyének elutasítását javasolta.

Milyen következményekkel jár az elutasítás azokra a betegekre nézve, akik részt vesznek klinikai vizsgálatokban?

A vállalat tájékoztatta az Ügynökséget, hogy az elutasításnak az Gamifant-tal végzett klinikai vizsgálatokban részt vevő betegekre nézve nincsenek következményei.

Ha Ön ilyen klinikai vizsgálatban vesz részt és kezelését illetően további információra van szüksége, vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.