



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 novembre 2020
EMA/659711/2020
EMA/H/C/004386

Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Gamifant (emapalumab)

Rifiuto confermato in sede di riesame

Dopo avere riesaminato il proprio parere iniziale, l'Agenzia europea per i medicinali ha confermato la raccomandazione di rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Gamifant. Il medicinale avrebbe dovuto essere usato per il trattamento della linfocitocitosi emofagocitica primaria (HLH) nei bambini di età inferiore a 18 anni.

L'Agenzia ha emesso il proprio parere dopo il riesame del 12 novembre 2020, a seguito del parere iniziale del 23 luglio 2020. La ditta che ha richiesto l'autorizzazione per Gamifant è Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Cos'è Gamifant e per che cosa avrebbe dovuto essere usato?

Gamifant è stato sviluppato come medicinale per il trattamento di bambini di età inferiore a 18 anni con HLH refrattaria o ricorrente (quando la malattia non risponde al trattamento o recidiva) o intolleranza alla terapia convenzionale per l'HLH (di solito una combinazione dei medicinali desametasone ed etoposide).

L'HLH primaria (pHLH) è una malattia genetica caratterizzata da un sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) iperattivo in cui l'organismo produce troppi macrofagi e linfociti (cellule del sistema immunitario) che si accumulano nei tessuti e negli organi dell'organismo, tra cui fegato, milza, midollo osseo, cervello e cute. L'HLH può anche verificarsi a seguito di un'infezione o in associazione con il cancro (la cosiddetta HLH secondaria). Di solito, i macrofagi e i linfociti distruggono le cellule infette e danneggiate dell'organismo, ma nell'HLH il sistema immunitario danneggia le cellule sane del paziente.

I sintomi della malattia possono includere febbre, ingrossamento del fegato e della milza, eruzione cutanea, ittero (ingiallimento della cute e degli occhi) e pancitopenia (bassa conta di cellule ematiche) e spesso compaiono tra 1 e 6 mesi di età.

L'HLH può essere curata mediante trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), una procedura in cui il midollo osseo del paziente viene sostituito da cellule staminali di un donatore per formare

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



nuovo midollo osseo che produca cellule sane, ma i pazienti necessitano prima di un trattamento intensivo affinché la procedura possa riuscire.

Gamifant contiene il principio attivo emapalumab e avrebbe dovuto essere somministrato per infusione (flebo) in una vena.

Gamifant è stato qualificato come “medicinale orfano” (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 9 giugno 2010 per il trattamento dell'HLH. Maggiori informazioni sulla qualifica di medicinale orfano sono disponibili sul sito web dell'Agenzia: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Gamifant ha ottenuto l'idoneità a PRIME¹ il 26 maggio 2016 per il trattamento della pHLH.

Come agisce Gamifant?

Il principio attivo di Gamifant, emapalumab, è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina) concepito per riconoscere una sostanza denominata interferone gamma e legarsi a essa. I pazienti con HLH presentano alti livelli di interferone gamma, che si ritiene sia responsabile dell'eccessiva risposta infiammatoria che causa la malattia. Legandosi all'interferone gamma, si prevede che emapalumab ne inibisca l'attività e si ritiene pertanto che migliori i sintomi dell'HLH.

Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

La ditta ha presentato i risultati di uno studio principale condotto su 34 pazienti con pHLH, 27 dei quali avevano ricevuto un trattamento precedente. Il principale indicatore dell'efficacia era il numero di pazienti che presentavano una risposta parziale o completa o una regressione dell'HLH, sulla base dell'alleviamento dei loro sintomi e dei risultati dei test di laboratorio dopo 4-8 settimane di trattamento.

Quali sono stati i motivi principali per il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Nel luglio 2020, la questione per l'Agenzia era che, sebbene diversi pazienti avessero risposto al trattamento con Gamifant e avessero potuto ricevere l'HSCT, i risultati dello studio non erano considerati sufficienti per concludere che Gamifant fosse efficace nel trattamento della pHLH.

Lo studio ha coinvolto solo un numero esiguo di pazienti che hanno ricevuto anche altri medicinali per il trattamento dell'HLH. Inoltre, i sintomi variano nel tempo; pertanto, non è stato possibile concludere che la risposta osservata in alcuni pazienti fosse dovuta all'effetto di Gamifant. Inoltre, l'effetto di emapalumab non ha potuto essere sufficientemente supportato dai dati disponibili sul meccanismo d'azione del medicinale e il ruolo dell'interferone gamma nella modalità di sviluppo della pHLH non è completamente compreso.

Il disegno dello studio ha anche reso difficile la raccolta di dati sugli effetti indesiderati di Gamifant, necessari per caratterizzare il profilo di sicurezza del medicinale. Inoltre, dopo un'ispezione del modo in cui i dati dello studio sono stati raccolti e gestiti, non è stato possibile confermare l'affidabilità dei dati.

¹ PRIME è uno schema dell'EMA per migliorare il supporto durante lo sviluppo di medicinali che mirano a soddisfare un'esigenza medica insoddisfatta. Ulteriori informazioni sono disponibili al seguente indirizzo: <http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Pertanto, al momento del rifiuto iniziale, l'Agenzia riteneva che non si potesse concludere che i benefici di Gamifant superino i rischi per il trattamento della pHLH. L'Agenzia aveva quindi raccomandato di rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Su richiesta della ditta, l'Agenzia ha riesaminato il proprio parere iniziale. Durante il riesame, l'Agenzia ha esaminato i dati disponibili e ha accolto ulteriori consigli da un gruppo di esperti del settore.

A novembre 2020, dopo il riesame, questione concernente il profilo di sicurezza di Gamifant era stata affrontata in modo soddisfacente, ma gli altri dubbi rimanevano. Pertanto, l'Agenzia ha ritenuto ancora che i benefici di Gamifant non fossero superiori ai rischi e ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale.

Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici?

La ditta ha informato l'Agenzia che non vi sono conseguenze per i pazienti inseriti in studi clinici con Gamifant.

Le persone inserite in uno studio clinico che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul proprio trattamento possono consultare il medico.