



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 listopada 2020 r.
EMA/659730/2020
EMA/H/C/004386

Odmowa przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Gamifant (emapalumabu)

W ponownej procedurze sprawdzającej potwierdzono odmowę

Po ponownym przeanalizowaniu wstępnej opinii Europejska Agencja Leków potwierdziła swoje zalecenie odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Gamifant. Produkt leczniczy miał być stosowany w leczeniu pierwotnej limfohistiocytozy hemofagocytowej (HLH) u dzieci poniżej 18. roku życia.

Agencja wydała opinię 12 listopada 2020 r., po przeprowadzeniu ponownej procedury sprawdzającej wstępną opinię wydaną w dniu 23 lipca 2020 r. Firmą wnioskującą o uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie produktu Gamifant do obrotu była Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Co to jest produkt Gamifant i w jakim celu **miał być** stosowany?

Gamifant opracowano jako produkt leczniczy do stosowania w leczeniu dzieci poniżej 18. roku życia z lekooporną bądź nawrotową HLH (chorobą nieodpowiadającą na leczenie lub pojawiającą się ponownie) albo z nietolerancją konwencjonalnej terapii HLH (zwykle ze skojarzeniem leków: deksametazonu i etopozydu).

Pierwotna postać HLH (pHLH) to choroba genetyczna odznaczająca się występowaniem nadmiernej aktywności układu odpornościowego (odpowiadającego za naturalne mechanizmy obronne organizmu), w przebiegu której organizm wytwarza za dużo makrofagów i limfocytów (komórek odpornościowych) gromadzących się w tkankach i narządach — w tym w wątrobie, śledzionie, szpiku kostnym, mózgu i skórze. HLH może wystąpić także wskutek zakażenia lub w związku z nowotworem (tzw. wtórna postać HLH). Zwykle makrofagi i limfocyty powinny niszczyć zakażone i uszkodzone komórki organizmu, ale w przebiegu HLH układ odpornościowy uszkadza zdrowe komórki pacjenta.

Objawy choroby mogą obejmować gorączkę, powiększenie wątroby i śledziony, wysypkę skórą, żółtaczkę (zażółcenie powłok skórnych i białek oczu) oraz pancytopenię (niską liczbę krwinek) i często pojawiają się między 1. a 6. miesiącem życia.

HLH można wyleczyć dzięki przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), czyli procedurze, w której szpik kostny pacjenta jest zastępowany komórkami macierzystymi pobranymi od



dawcy, budującymi nowy szpik kostny, który wytwarza zdrowe komórki. Aby ta procedura się powiodła, pacjent wymaga jednak wcześniejszego intensywnego leczenia.

Produkt Gamifant zawiera substancję czynną emapalumab i miał być podawany we wlewie dożylnym (kroplówce).

W dniu 9 czerwca 2010 r. produkt Gamifant uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) w leczeniu HLH. Więcej informacji na temat uznania za lek sierocy można znaleźć na stronie Agencji: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

W dniu 26 maja 2016 r. produkt Gamifant został zakwalifikowany do programu PRIME¹ jako produkt stosowany w leczeniu pHLH.

Jak **działa** produkt Gamifant?

Substancja czynna produktu Gamifant, emapalumab, jest przeciwciałem monoklonalnym — rodzajem białka, które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby rozpoznawało substancję nazywaną interferonem gamma i przyłączało się do niej. U pacjentów z HLH stężenie interferonu gamma jest wysokie, co uznaje się za przyczynę nasilonej odpowiedzi zapalnej powodującej chorobę. Oczekuje się, że dzięki przyłączeniu się do interferonu gamma emapalumab zablokuje jego aktywność i złagodzi objawy HLH.

Jaką **dokumentację przedstawiła** firma na poparcie wniosku?

Firma przedstawiła wyniki jednego badania głównego z udziałem 34 pacjentów z pHLH, z czego 27 pacjentów było wcześniej leczonych. Głównym kryterium oceny skuteczności była liczba pacjentów z częściową bądź całkowitą odpowiedzią na leczenie albo poprawą HLH, określaną na podstawie złagodzenia objawów i wyników badań laboratoryjnych po 4–8 tygodniach leczenia.

Jakie **były główne** powody odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu?

W lipcu 2020 r. Agencję zaniepokoił fakt, że choć kilkoro pacjentów odpowiedziało na leczenie produktem Gamifant i przeszło HSCT, to wyniki badania nie zostały uznane za wystarczające do potwierdzenia skuteczności produktu Gamifant w leczeniu pHLH.

W badaniu uczestniczyła niewielka liczba pacjentów, którzy otrzymywali też inne leki na HLH. Ponadto objawy choroby zmieniały się z biegiem czasu, więc nie można stwierdzić, że odpowiedź na leczenie zaobserwowana u niektórych pacjentów była efektem stosowania produktu Gamifant. Co więcej, skutki stosowania emapalumabu nie są wystarczająco potwierdzone przez dostępne dane o działaniu leków, a rola interferonu gamma w powstawaniu pHLH nie jest w pełni znana.

Metodyka badania utrudniała ponadto zbieranie danych o działaniach niepożądanych produktu Gamifant, które są niezbędne do określenia profilu bezpieczeństwa stosowania leku. Dodatkowo po skontrolowaniu sposobu gromadzenia danych badawczych i zarządzania nimi nie można było potwierdzić ich wiarygodności.

¹ PRIME to program EMA mający na celu zwiększenie wsparcia podczas opracowywania leków stanowiących odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne. Więcej informacji można znaleźć tu: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Dlatego też w momencie początkowej odmowy zdaniem Agencji nie wykazano, że korzyści ze stosowania produktu Gamifant w leczeniu pHLH przewyższają ryzyko. Agencja zaleciła zatem odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Na żądanie firmy Agencja ponownie przeanalizowała swoją wstępną opinię. Zapoznała się wówczas z dostępnymi danymi i zasięgnęła dodatkowej porady u grupy specjalistów w dziedzinie.

W listopadzie 2020 r., po przeprowadzeniu ponownej procedury sprawdzającej, wątpliwości co do profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Gamifant zostały rozwiane, ale pozostawały inne zastrzeżenia. W związku z tym Agencja wyraziła opinię, że korzyści ze stosowania produktu Gamifant w dalszym ciągu nie przewyższają ryzyka, i zaleciła odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego produktu leczniczego.

Jakie **są** skutki odmowy dla pacjentów **uczestniczących** w badaniach klinicznych?

Firma powiadomiła Agencję, że nie ma żadnych skutków dla pacjentów obecnie biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem produktu Gamifant.

W przypadku uczestnictwa w badaniach klinicznych i potrzeby uzyskania dokładniejszych informacji o leczeniu należy skontaktować się z lekarzem.