



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 de novembro de 2020
EMA/659727/2020
EMA/H/C/004386

Recusa da Autorização de Introdução no Mercado para Gamifant (emapalumab)

O reexame confirma a recusa

Tendo reexaminado o seu parecer inicial, a Agência Europeia de Medicamentos confirmou a sua recomendação de recusa da autorização de introdução no mercado para o medicamento Gamifant. O medicamento destinava-se ao tratamento da linfocitose hemofagocítica (LHH) primária em crianças com menos de 18 anos de idade.

A Agência emitiu o seu parecer após o reexame em 12 de novembro de 2020, na sequência do seu parecer inicial de 23 de julho de 2020. A empresa que apresentou o pedido de autorização de introdução no mercado de Gamifant é a Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

O que é Gamifant e qual a utilização prevista?

Gamifant foi desenvolvido como um medicamento para o tratamento de crianças com menos de 18 anos de idade com LHH refratária ou recorrente (quando a doença não responde ao tratamento ou reapareceu), ou intolerância à terapêutica convencional para a LHH (geralmente uma associação dos medicamentos dexametasona e etoposido).

A LHH primária (LHHp) é uma doença genética caracterizada por um sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) hiperativo em que o organismo produz demasiados macrófagos e linfócitos (células do sistema imunitário) que se acumulam nos tecidos e nos órgãos do corpo, incluindo no fígado, no baço, na medula óssea, no cérebro e na pele. A LHH pode igualmente ocorrer após uma infeção ou em associação com cancro (chamada LHH secundária). Normalmente, os macrófagos e os linfócitos devem destruir as células infetadas e danificadas do corpo, mas na LHH o sistema imunitário danifica as células saudáveis do doente.

Os sintomas da doença podem incluir febre, aumento do tamanho do fígado e do baço, erupção cutânea, icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) e pancitopenia (contagem baixa de células sanguíneas) e surgem frequentemente entre os 1 e os 6 meses de idade.

A LHH pode ser curada através de um transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), um procedimento em que a medula óssea do doente é substituída por células estaminais de um dador para

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



formar nova medula óssea que produz células saudáveis, mas os doentes necessitam primeiro de um tratamento intenso para que o transplante seja bem-sucedido.

Gamifant contém a substância ativa emapalumab e destinava-se a ser administrado por perfusão (gota a gota) numa veia.

Gamifant foi designado medicamento órfão (medicamento utilizado em doenças raras) em 9 de junho de 2010 para o tratamento da LHH. Para mais informações sobre a designação de medicamento órfão, consulte o sítio Internet da Agência: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Em 26 de maio de 2016, foi concedida a Gamifant a elegibilidade ao PRIME¹ para o tratamento da LHHp.

Como funciona Gamifant?

A substância ativa de Gamifant, o emapalumab, é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que foi concebido para reconhecer e ligar-se a uma substância denominada interferão gama. Os doentes com LHH apresentam níveis elevados de interferão gama, que se pensa ser responsável pela resposta inflamatória excessiva que causa a doença. Ao ligar-se ao interferão gama, espera-se que o emapalumab bloqueie a sua atividade, pelo que se pensa que melhora os sintomas da LHH.

Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido?

A empresa apresentou os resultados de um estudo principal que incluiu 34 doentes com LHHp, 27 dos quais tinham recebido tratamento anterior. O principal parâmetro de eficácia foi o número de doentes que apresentaram uma resposta parcial ou completa ou uma melhoria da LHH, com base na melhoria dos seus sintomas e nos resultados dos testes laboratoriais após 4 a 8 semanas de tratamento.

Quais foram as principais razões para a recusa da Autorização de Introdução no Mercado?

Em julho de 2020, a Agência receava que, embora vários doentes tivessem respondido ao tratamento com Gamifant e recebido depois um TCEH, os resultados do estudo não fossem considerados suficientes para concluir que Gamifant era eficaz no tratamento da LHHp.

O estudo incluiu apenas um pequeno número de doentes que também receberam outros medicamentos para o tratamento da LHH. Adicionalmente, os sintomas variam ao longo do tempo; por conseguinte, não foi possível concluir que a resposta observada em alguns doentes se deveu ao efeito de Gamifant. Além disso, o efeito do emapalumab não pôde ser suficientemente apoiado pelos dados disponíveis sobre o modo de atuação do medicamento, e o papel do interferão gama no desenvolvimento da LHHp não é totalmente compreendido.

O desenho do estudo também dificultou a recolha de dados sobre os efeitos secundários de Gamifant necessários para caracterizar o perfil de segurança do medicamento. Além disso, após uma inspeção da forma como os dados do estudo foram recolhidos e geridos, não foi possível confirmar a fiabilidade dos dados.

¹ O PRIME é um programa da EMA destinado a reforçar o apoio durante o desenvolvimento de medicamentos que visem uma necessidade médica não satisfeita. Para mais informações consultar o sítio: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Por conseguinte, no momento da recusa inicial, a Agência considerava que não podia concluir que os benefícios de Gamifant eram superiores aos seus riscos no tratamento da LHHp. Consequentemente, a Agência recomendou a recusa da autorização de introdução no mercado.

A pedido da empresa, a Agência reexaminou o seu parecer inicial, tendo analisado os dados disponíveis e recebido pareceres adicionais de um grupo de peritos na matéria.

Em novembro de 2020, após o reexame, a preocupação relativa ao perfil de segurança de Gamifant foi satisfatoriamente resolvida, mas as outras preocupações permaneceram. Por conseguinte, a Agência continuava a considerar que os benefícios de Gamifant não eram superiores aos seus riscos e recomendou a recusa da Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento.

Esta recusa afeta os doentes em ensaios clínicos?

A empresa informou a Agência de que não existem consequências para os doentes incluídos em ensaios clínicos com Gamifant.

Se estiver incluído num ensaio clínico e necessitar de informação adicional sobre o tratamento, fale com o seu médico.