



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. november 2020
EMA/659718/2020
EMA/H/C/004386

Zamietnutie povolenia na uvedenie na trh pre liek Gamifant (emapalumab)

Potvrdenie zamietnutia po opätovnom preskúmaní

Európska agentúra pre lieky po preskúmaní svojho pôvodného stanoviska potvrdila svoje odporúčanie zamietnuť povolenie na uvedenie na trh pre liek Gamifant. Liek bol určený na liečbu primárnej hemofagocytovej lymfohistiocytózy (HLH) u detí mladších ako 18 rokov.

Agentúra vydala svoje stanovisko 12. novembra 2020 po opätovnom preskúmaní v nadväznosti na svoje pôvodné stanovisko, ktoré vydala 23. júla 2020. O povolenie lieku Gamifant požiadala spoločnosť Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Čo je liek Gamifant a na čo bol určený?

Liek Gamifant bol vyvinutý ako liek na liečbu detí mladších ako 18 rokov s refraktérnou alebo rekurentnou HLH (keď ochorenie neodpovedá na liečbu alebo sa vracia) alebo detí s intoleranciou na konvenčnú liečbu HLH (obvykle kombináciu liekov dexametazón a etopozid).

Primárna HLH (pHLH) je genetické ochorenie charakterizované nadmernou aktivitou imunitného systému (prirodzenej obrany tela), pri ktorej telo produkuje príliš veľa makrofágov a lymfocytov (buniek imunitného systému), ktoré sa hromadia v tkanivách a orgánoch tela vrátane pečene, sleziny, kostnej drene, mozgu a kože. HLH sa môže objaviť aj po infekcii alebo v súvislosti s rakovinou (takzvaná sekundárna HLH). Makrofágy a lymfocyty by obvykle mali zničiť infikované a poškodené bunky tela, ale v prípade HLH imunitný systém zničí zdravé bunky pacienta.

Príznaky tohto ochorenia môžu zahŕňať horúčku, zväčšenú pečeň a slezinu, kožnú vyrážku, žltáčku (zožltnutie kože a očí) a anémiu (nízky počet krviniek) a ochorenie sa často objaví vo veku od 1 do 6 mesiacov.

HLH možno liečiť transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT), čo je postup, kedy sa kostná dreň pacienta nahradí kmeňovými bunkami z novej kostnej drene darcu, ktorá vytvára zdravé bunky, pričom však pacienti musia najprv podstúpiť intenzívnu liečbu, aby bol tento postup úspešný.

Liek Gamifant obsahuje liečivo emapalumab a mal sa podávať formou infúzie (na kvapkanie) do žily.

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



Liek Gamifant bol 9. júna 2010 označený ako liek na zriedkavé choroby (liek, ktorý sa používa pri zriedkavých chorobách) na liečbu HLH. Viac informácií o označovaní liekov ako lieky na ojedinelé ochorenia sa nachádza na webovom sídle agentúry: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Lieku Gamifant bolo dňa 26. mája 2016 udelené oprávnenie k programu PRIME¹ na liečbu pHLH.

Akým spôsobom liek Gamifant **účinkuje**?

Účinná látka lieku Gamifant, emapalumab, je monoklonálna protilátka (druh proteínu), ktorá bola vytvorená tak, aby rozpoznala látku nazývanú interferón gama a naviazala sa na ňu. Pacienti s HLH majú vysokú hladinu látky interferón gama, o ktorej sa predpokladá, že je zodpovedná za zvýšenú zápalovú reakciu spôsobujúcu ochorenie. Očakáva sa, že naviazaním emapalumabu na interferón gama sa zablokuje jeho aktivita, a preto sa predpokladá zlepšenie príznakov HLH.

Akou dokumentáciou podložila **spoločnosť** svoju **žiadosť**?

Spoločnosť predložila výsledky z hlavnej štúdie zahŕňajúcej 34 pacientov s pHLH, z ktorých 27 dostalo predchádzajúcu liečbu. Hlavným meradlom účinnosti bol počet pacientov, ktorí čiastočne alebo úplne odpovedali na liečbu, alebo sa u nich zaznamenalo zlepšenie HLH na základe zlepšenia ich príznakov a výsledkov laboratórnych testov po 4 až 8 týždňoch liečby.

Aké boli hlavné dôvody zamietnutia povolenia na uvedenie na trh?

V júli 2020 vyjadrila agentúra obavy, že hoci niektorí pacienti odpovedali na liečbu liekom Gamifant a podstúpili HSCT, výsledky štúdie sa nepovažovali za dostatočné na to, aby dospela k názoru, že liek Gamifant je účinný pri liečbe pHLH.

Štúdia zahŕňala len malý počet pacientov, ktorí dostávali aj iné lieky na liečbu HLH. Príznaky sa navyše časom menia, preto nebolo možné dospieť k záveru, že odpoveď zaznamenaná u niektorých pacientov nastala v dôsledku účinku lieku Gamifant. Účinok emapalumabu sa okrem toho nedal dostatočne podporiť dostupnými údajmi o tom, ako liek účinkuje, a súčasne nie je úplne pochopená úloha interferónu gama pri rozvoji pHLH.

Návrh štúdie tiež skomplikoval zber údajov o vedľajších účinkoch lieku Gamifant, ktoré sú potrebné na charakterizáciu bezpečnostného profilu lieku. Okrem toho nebolo po kontrole spôsobu zberu a spracovania údajov zo štúdie možné potvrdiť spoľahlivosť údajov.

Agentúra preto v čase pôvodného zamietnutia zastávala názor, že sa nepreukázalo, že pri liečbe pHLH prínosy lieku Gamifant prevyšujú jeho riziká. Agentúra preto odporučila zamietnutie povolenia na uvedenie na trh.

Agentúra na žiadosť spoločnosti opätovne preskúmala svoje pôvodné stanovisko. Počas opätovného preskúmania agentúra preskúmala dostupné údaje a prijala dodatočné odporúčania skupiny odborníkov v danej oblasti.

V novembri 2020 boli po opätovnom preskúmaní uspokojivo vyriešené obavy týkajúce sa bezpečnostného profilu lieku Gamifant, pretrvávali však ďalšie obavy. Agentúra preto vyjadrila

¹ PRIME je program agentúry EMA na zlepšenie podpory počas vývoja liekov zameraných na nenaplnenú liečebnú potrebu. Ďalšie informácie sú k dispozícii tu: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

stanovisko, že prínosy lieku Gamifant neprevyšujú jeho riziká, a odporučila zamietnuť povolenie na uvedenie lieku na trh.

Má zamietnutie žiadosti dôsledky pre pacientov, ktorí sa **zúčastňujú** na klinických skúšaniach?

Spoločnosť informovala výbor CHMP, že pre pacientov používajúcich liek Gamifant, ktorí sa v súčasnosti zúčastňujú na klinických skúšaniach, nevyplývajú žiadne dôsledky.

Ak ste účastníkom klinického skúšania a potrebujete viac informácií o svojej liečbe, obráťte sa na svojho ošetrojúceho lekára.