



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. November 2020
EMA/659719/2020
EMA/H/C/004386

Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gamifant (Emapalumab)

Überprüfung bestätigt Versagung

Nach der Überprüfung ihres ursprünglichen Gutachtens hat die Europäische Arzneimittel-Agentur ihre Empfehlung zur Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Gamifant bestätigt. Das Arzneimittel war für die Behandlung der primären hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) bei Kindern unter 18 Jahren vorgesehen.

Die Agentur hat ihr Gutachten nach einer Überprüfung am 12. November 2020 abgegeben und folgte dabei ihrem ursprünglichen Gutachten vom 23. Juli 2020. Die Genehmigung von Gamifant wurde von dem Unternehmen Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) beantragt.

Was ist Gamifant und wofür sollte es angewendet werden?

Gamifant wurde als Arzneimittel für die Behandlung von Kindern unter 18 Jahren entwickelt, die an refraktärer oder rezidivierender HLH leiden (wenn der Patient auf die Behandlung nicht anspricht oder die Krankheit erneut aufgetreten ist) oder eine konventionelle HLH-Therapie (üblicherweise eine Kombination aus den Arzneimitteln Dexamethason und Etoposid) nicht vertragen.

Die primäre HLH (pHLH) ist eine genetische Krankheit, die durch ein überaktives Immunsystem (die natürliche Abwehr des Körpers) gekennzeichnet ist, wobei der Körper zu viele Makrophagen und Lymphozyten (Zellen des Immunsystems) produziert, die sich im Körpergewebe und in den Organen, etwa in der Leber, in der Milz, im Knochenmark, im Gehirn und in der Haut, ansammeln. Die HLH kann auch nach einer Infektion oder in Verbindung mit Krebs auftreten (sogenannte sekundäre HLH). Normalerweise sollten Makrophagen und Lymphozyten infizierte und geschädigte Körperzellen zerstören, aber bei HLH schädigt das Immunsystem die gesunden Zellen des Patienten.

Zu den Krankheitssymptomen können Fieber, eine vergrößerte Leber und Milz, Hautausschlag, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augen) und Panzytopenie (niedrige Anzahl der Blutzellen) zählen, die oftmals im Alter von 1 bis 6 Monaten auftreten.

Die HLH kann durch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geheilt werden, ein Verfahren, bei dem das Knochenmark des Patienten durch Stammzellen eines Spenders ersetzt wird,

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



damit neues Knochenmark gebildet werden kann, das gesunde Zellen produziert. Damit dieses Verfahren zum Erfolg führt, benötigen Patienten davor jedoch eine intensive Behandlung.

Gamifant enthält den Wirkstoff Emapalumab und sollte mittels Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht werden.

Gamifant wurde am 9. Juni 2010 als „Orphan-Arzneimittel“ (Arzneimittel für seltene Leiden) zur Behandlung der HLH ausgewiesen. Weitere Informationen zu der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden Sie hier: www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu310749.

Am 26. Mai 2016 wurde Gamifant als Arzneimittel zur Behandlung der pHLH die Förderfähigkeit im Rahmen von PRIME¹ zuerkannt.

Wie wirkt Gamifant?

Der Wirkstoff in Gamifant, Emapalumab, ist ein monoklonaler Antikörper (eine Art von Protein), der so entwickelt wurde, dass er einen Stoff namens Interferon gamma erkennt und daran bindet. Patienten mit HLH weisen einen hohen Interferon-gamma-Spiegel auf, von dem vermutet wird, dass er für die überschießende Entzündungsreaktion, die die Krankheit verursacht, verantwortlich ist. Durch die Bindung an Interferon gamma wird erwartet, dass Emapalumab dessen Aktivität hemmt und so die Symptome der HLH lindert.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen hat die Ergebnisse einer Hauptstudie mit 34 Patienten mit pHLH, von denen 27 davor einer Behandlung unterzogen worden waren, vorgelegt. Der Hauptindikator der Wirksamkeit war die Zahl der Patienten, bei denen ein teilweises oder vollständiges Ansprechen oder eine Besserung der HLH feststellbar war. Gemessen wurde dies anhand des Nachlassens der Symptome und der Verbesserung der Laborbefunde nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 8 Wochen.

Was waren die Hauptgründe für die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen?

Obwohl mehrere Patienten auf die Behandlung mit Gamifant ansprachen und danach einer HSZT unterzogen wurden, erachtete die Agentur im Juli 2020 die Ergebnisse der Studie als nicht ausreichend, um Gamifant als ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung der pHLH zu betrachten.

In die Studie wurde nur eine geringe Anzahl an Patienten einbezogen, die auch andere Arzneimittel zur Behandlung der HLH erhielten. Außerdem ändern sich die Symptome im Laufe der Zeit, weshalb es nicht möglich war, das bei einigen Patienten beobachtete Ansprechen auf die Wirkung von Gamifant zurückzuführen. Darüber hinaus konnte die Wirkung von Emapalumab durch die zur Verfügung stehenden Daten bezüglich des Wirkmechanismus des Arzneimittels nicht ausreichend untermauert werden, und die Rolle von Interferon gamma bei der Entwicklung der pHLH ist nicht vollständig geklärt.

Aufgrund des Studiendesigns war es außerdem schwierig, Daten zu den Nebenwirkungen von Gamifant zu sammeln, die zur Beschreibung des Sicherheitsprofils des Arzneimittels erforderlich sind. Zusätzlich konnte bei einer Inspektion der Art und Weise, wie die Studiendaten gesammelt und verwaltet wurden, die Zuverlässigkeit der Daten nicht bestätigt werden.

¹ Bei PRIME handelt es sich um ein Programm der EMA, mit dem die Entwicklung von Arzneimitteln, die einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf befriedigen, besser unterstützt werden soll. Weitere Informationen sind abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Zum Zeitpunkt der ursprünglichen Versagung war die Agentur daher der Ansicht, dass der Nutzen von Gamifant bei der Behandlung der pHLH gegenüber den Risiken nicht überwiegt. Deshalb empfahl die Agentur die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Auf Ersuchen des Unternehmens überprüfte die Agentur ihr ursprüngliches Gutachten. Im Zuge der Überprüfung untersuchte die Agentur die zur Verfügung stehenden Daten und holte den Rat einer Expertengruppe für diesen Bereich ein.

Im November 2020, nach der Überprüfung, waren die Bedenken bezüglich des Sicherheitsprofils von Gamifant zufriedenstellend ausgeräumt, die anderen Bedenken blieben jedoch bestehen. Die Agentur war daher nach wie vor der Ansicht, dass der Nutzen von Gamifant gegenüber den Risiken nicht überwiegt, und empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels.

Hat die Versagung Konsequenzen für Patienten, die derzeit an klinischen Studien teilnehmen?

Das Unternehmen teilte der Agentur mit, dass sich keine Konsequenzen für Patienten ergeben, die derzeit an klinischen Studien mit Gamifant teilnehmen.

Sollten Sie an einer klinischen Studie teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.