

Приложение I
Научни заключения

Научни заключения

Adakveo получава разрешение за употреба под условие (CMA) съгласно член 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004, валидно в Европейския съюз (ЕС) на 28 октомври 2020 г. Разрешението за употреба е издадено въз основа на резултатите от първичния анализ на средната годишна честота на вазооклузивните кризи, водещи до посещение при медицински специалист, от основно рандомизирано, плацебо контролирано, двойно сляпо, 12-месечно проучване от фаза II (Проучване A2201, SUSTAIN) за оценка на безопасността и ефикасността на кризанлизумаб със или без лечение с хидроксурея при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия (СКА) с болкови кризи, свързани със заболяването. За да се потвърди ефикасността и безопасността на Adakveo, от притежателя на разрешението за употреба се изисква да представи като специфично задължение (C3) резултатите от първичния анализ в проучване от фаза III (проучване A2301, STAND).

През декември 2022 г. притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) съобщи първите подходящи за тълкуване резултати от проучването STAND на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА). Резултатите показват, че не е постигната нито първичната, нито ключовата вторична крайна точка за кризанлизумаб (т.е. средногодишна честота на вазо-оклузивните кризи [ВОК], водещи до посещение при медицински специалист или посещение при медицински специалист и лекувани в домашни условия, взети заедно). Предварителните резултати от проучването STAND, показващи потенциална липса на ефикасност, увеличават несигурността по отношение на това дали ползата от кризанлизумаб все още превишава рисковете при одобреното показание.

На 26 януари 2023 г. в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 Европейската комисия поиска становището на Агенцията относно това дали разрешението за употреба на Adakveo следва да бъде запазено, изменено, спряно или оттеглено.

Цялостно обобщение на научната оценка

Проучването STAND е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване от фаза III за оценка на ефикасността и безопасността на двете дози кризанлизумаб (5,0 mg/kg и 7,5 mg/kg) спрямо плацебо при юноши и възрастни с СКА и анамнеза за вазо-оклузивни кризи, водещи до посещение при медицински специалист. Целта е да се потвърди ефикасността и безопасността на Adakveo, установена преди това в проучването от фаза II SUSTAIN, основното проучване в подкрепа на условното разрешаване за употреба на Adakveo в ЕС.

Като цяло, въз основа на предоставените резултати от проучването, проучването STAND не успява да покаже ефект на кризанлизумаб спрямо плацебо за първичната и ключовата вторична крайна точка на ефикасност. Проучването не демонстрира превъзходство на кризанлизумаб спрямо плацебо в първичната си крайна точка: съотношението между честотата на коригираните годишни честоти на ВОК, водещи до посещение при медицински специалист, в рамото с кризанлизумаб 5 mg/kg в сравнение с рамото с плацебо е 1,08; 95% CI (0,76; 1,55), коригирана р-стойност > 0,999. Не са наблюдавани разлики между отделните рамена в средногодишния процент на ВОК, водещи до посещение при медицински специалист, или средния процент на ВОК, водещи до посещение при медицински специалист. Подгруповите анализи по възраст (юноши и възрастни) показват резултати, сходни с общата популация за първичната крайна точка. Анализът на основната вторична крайна точка (годишен процент на всички ВОК, управлявани в домашни условия и водещи до посещение при медицински специалист) представи подобни резултати като за първичната крайна точка: съотношението на коригираните годишни честоти на ВОК, овладявани в домашни условия и водещи до посещение при медицински специалист, в рамото с кризанлизумаб 5 mg/kg спрямо рамото с плацебо е 1,21 (плацебо като контролна група), 95% CI (0,87; 1,70). Наблюдава се намаляване на свободния разтворим биомаркер Р-селектин,

което съответства на постулирания начин на действие на кризанлизумаб. Този изследователски резултат обаче не е последван от клинично значим ефект, както е показано при първичните и ключовите вторични резултати.

Общият профил на безопасност на кризанлизумаб в проучването STAND отговаря на познатия профил на безопасност на кризанлизумаб от предишни проучвания. Въпреки това, при сравнение с проучването SUSTAIN се наблюдават по-изразени разлики в процентите на нежеланите събития от степен ≥ 3 (AE) (56,0% от пациентите в рамото с кризанлизумаб 5 mg/kg в сравнение с 31,8% в рамото с плацебо) и сериозните нежелани събития (SAE) (41,7% от пациентите в рамото с кризанлизумаб 5 mg/kg в сравнение с 30,6% в рамото с плацебо) в групата с кризанлизумаб в сравнение с групата с плацебо.

По отношение на проучването STAND CHMP счита, че проучването е разработено по подходящ начин, проведено е при същата целева популация пациенти и се използват същите крайни точки за ефикасност като проучването от фаза II SUSTAIN. Предполага се, че разликите в резултатите от двете проучвания се дължат на различията между естеството на проучванията, включително по отношение на периода на проучване в условията на пандемията от COVID-19, географското местоположение и популацията на проучването. CHMP се съгласява, че пандемията от COVID-19 и съпътстващите ограничителни мерки и мерки за безопасност може да са довели до намаляване на BOK като цяло поради намаляване на външните фактори и вследствие на това — до намаляване на посещенията при здравни специалисти поради страх от инфекция, което потенциално може да повлияе на първичната крайна точка на изпитването STAND. Това обаче трябва да е повлияло в еднаква степен както плацебо, така и терапевтичните рамена, за разлика от това, което показват резултатите от проучването. Освен това потенциалните BOK, които не са лекувани чрез посещения при здравен специалист, биха били лекувани въкъщи, което би било отразено в ключовите резултати от вторичните крайни точки. Това също не е наблюдавано. Счита се, че другите разлики в популациите на проучването също не са оказали въздействие върху резултатите. Като цяло CHMP счита, че нито един от разгледаните по-горе фактори не може да обясни разминаващите се резултати между проучванията, нито да постави под въпрос валидността на резултатите от проучването STAND. На последно място, данните от проучването STAND, представени от ПРУ, се считат за достатъчни за цялостна оценка на резултатите от проучването. Предоставени са резултатите от първичната и ключовата вторична крайна точка. CHMP също така счита, че допълнителните анализи, които трябва да бъдат предоставени в рамките на бъдещ окончателен доклад, няма да променят наблюдаваните резултати, по-специално по отношение на крайните точки за ефикасност, и следователно няма да променят общите заключения.

Представени са допълнителни данни от еднораменни или неконтролирани изпитвания, включително данни от друго проучване, определено като C3 (проучване A2202), както и данни от реални условия. В тези проучвания са наблюдавани благоприятни ефекти на кризанлизумаб. Всички представени проучвания обаче са с едно рамо или неконтролирани, отворени, с ограничен брой участници и представят данните за ефикасността като промяна спрямо изходната стойност на честотата на събитията, поради което резултатите могат да бъдат нарушени от високия брой условия. В допълнение към тези неясноти проучванията са проведени по време на пандемията от COVID-19, за която се признава, че има потенциално въздействие върху съответните параметри за ефикасност. Следователно, съобщените резултати от тези проучвания не могат да се отдадат единствено на ефекта от лечението. Тъй като всички наблюдавани в тези проучвания ефекти са доста умерени, не може да се приеме, че е налице значим ефект от лечението с кризанлизумаб. В заключение, допълнителните данни, получени от тези проучвания, не се считат за достатъчно надеждни, за да смекчат опасенията по отношение на липсата на ефикасност на кризанлизумаб, повдигнати от резултатите от проучването STAND.

ПРУ предложи показанието да се ограничи до пациенти, които понастоящем се повлияват от лечението, вероятно с 6-месечна преоценка на отговора на лечението. Въпреки това не е предложено определение на отговора на лечението. Въз основа на наличните данни CHMP не може да определи популация от пациенти, за които съотношението полза/риск за Adakveo би било положително.

Като цяло резултатите от проучването STAND от фаза III се считат за достатъчно добре развити и надеждни, за да се направи заключението, че Adakveo няма терапевтична ефикасност при разрешеното показание. В допълнение всички опасения за безопасността, свързани с кризанлизумаб, правят съотношението полза/риск за Adakveo отрицателно с оглед на липсата на терапевтична ефикасност, наблюдавана в проучването.

Въпреки че от притежателя на разрешението за употреба се разбира, че в бъдеще може да бъде извършено друго проучване от фаза III, което има за цел да предостави допълнителни данни за безопасността и ефикасността на кризанлизумаб, това няма отношение към заключението въз основа на наличните към момента данни.

Следователно, като се вземат предвид всички данни, включително резултатите от проучването STAND, наложени като специфично задължение, разрешението за употреба под условие за Adakveo трябва да бъде отменено.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Становище на CHMP

като има предвид, че:

- Комитетът разглежда процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Adakveo.
- Комитетът преразглежда резултатите от проучването STAND (A2301) в контекста на всички налични данни. Това включва отговорите, подадени от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) в писмен вид и по време на устно обяснение, когато представители на медицинските специалисти и пациентите също са изразили мненията си.
- Проучването STAND (A2301) е проведено, за да се изпълни конкретното задължение с цел да се потвърди благоприятно съотношение полза/риск за разрешението за употреба под условие за Adakveo съгласно член 14, буква а) от Регламент (ЕО) № 726/2004.
- Комитетът отбелязва, че не се наблюдава полза от лечението с Adakveo при пациенти със сърповидно-клетъчна болест (СКБ) на възраст 16 и повече години.
- Вследствие на това Комитетът стигна до заключението, че Adakveo няма терапевтична ефикасност и че съотношението полза/риск на Adakveo не е благоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва да се отмени разрешението за употреба на Adakveo.