

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Bilag I
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Adakveo fik en betinget markedsføringstilladelse i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 med gyldighed i hele Den Europæiske Union den 28. oktober 2020. Godkendelsen er baseret på resultaterne af en primær analyse af det årlige gennemsnitlige antal vasookklusive kriser, der førte til lægebesøg, i et randomiseret, placebokontrolleret og dobbeltblindet fase II-hovedstudie af 12 ugers varighed (studie A2201, SUSTAIN). I studiet vurderede man sikkerheden og virkningen ved crizanlizumab med eller uden behandling med hydroxyurea hos patienter med seglcellesygdom (SCD) og seglcellerelaterede smertekriser. For at bekræfte Adakveos virkning og sikkerhed blev der stillet krav til indehaveren af markedsføringstilladelsen om specifikt at forpligte sig til at fremlægge resultaterne af den primære analyse af et fase III-studie (studie A2301, STAND).

I december 2022 sendte indehaveren af markedsføringstilladelsen de første resultater af STAND-studiet, der kunne fortolkes, til Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Resultaterne viste, at med crizanlizumab blev hverken det primære eller det vigtige sekundære endepunkt (dvs. den annualiserede incidensrate af vasookklusive kriser (VOC'er), som førte til lægebesøg, eller den kombinerede incidensrate af vaso-okklusive kriser, som førte til lægebesøg og behandling i hjemmet) opfyldt. Disse foreløbige resultater af STAND-studiet, som viser en potentiel mangel på virkning, skabte usikkerhed om, hvorvidt fordelene ved crizanlizumab stadig opvejede risiciene i den godkendte indikation.

Den 26. januar 2023 anmodede Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 agenturet om en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Adakveo burde opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

STAND-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie udført på flere forsøgscentre, som skulle vurdere virkningen og sikkerheden ved de to doser crizanlizumab (5,0 mg/kg og 7,5 mg/kg) i forhold til placebo hos unge og voksne med SCD og en forhistorie med vasookklusive kriser, der førte til lægebesøg. Formålet var at bekræfte virkningen og sikkerheden ved Adakveo, som det tidligere var blevet beskrevet i fase II-studiet SUSTAIN, hovedstudiet, der skulle understøtte den betingede godkendelse af Adakveo i EU.

Overordnet set kunne der på grundlag af de fremlagte studieresultater inden for rammerne af STAND-studiet ikke påvises nogen virkning med crizanlizumab i forhold til placebo i det primære og vigtige sekundære endepunkt. Studiet påviste ikke, at crizanlizumab virkede bedre end placebo ved det primære endepunkt: hyppigheden af den justerede annualiserede incidensrate af vasookklusive kriser, der førte til lægebesøg, hos crizanlizumab 5 mg/kg-armen var 1,08, 95 %-KI (0,76, 1,55), justeret p-værdi > 0,999. Der var ingen synlige forskelle på tværs af armene med hensyn til den annualiserede incidensrate af vasookklusive kriser, som førte til lægebesøg, eller den gennemsnitlige incidensrate af vasookklusive kriser, som førte til lægebesøg. Undergruppeanalyserne efter alder (unge og voksne) viste resultater for det primære endepunkt, der svarede til den samlede population. Analysen af det vigtige sekundære endepunkt (den kombinerede annualiserede incidensrate af samtlige vasookklusive kriser, der førte til lægebesøg, eller som blev behandlet hjemme) gav samme resultater som for det primære endepunkt: hyppigheden for de justerede annualiserede vasookklusive kriser, som blev behandlet hjemme, eller som førte til lægebesøg, i crizanlizumab 5 mg/kg-armen i forhold til placeboarmen var 1,21 (med placebo-armen som referencegruppe), 95 % KI (0,87; 1,70). Der blev observeret en reduktion i den frie opløselige P-selektin-biomarkør, som var i overensstemmelse med crizanlizumabs formodede virkningsmekanisme. Dette eksplorative resultat blev imidlertid ikke efterfulgt af en klinisk relevant virkning som påvist med de primære og vigtige sekundære resultater.

Den overordnede sikkerhedsprofil for crizanlizumab i STAND-studiet var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for crizanlizumab fra tidligere studier. I forhold til SUSTAIN-studiet var forskellene i forekomsten af bivirkninger af grad ≥ 3 (56,0 % af patienterne i crizanlizumab 5 mg/kg-armen sammenholdt med 31,8 % i placeboarmen) og alvorlige bivirkninger (41,7 % af patienterne i crizanlizumab 5 mg/kg-armen sammenholdt med 30,6 % i placeboarmen) mere udtalte i crizanlizumab-armen sammenholdt med placeboarmen.

Med hensyn til STAND-studiet mente CHMP, at studiet var hensigtsmæssigt udformet, gennemført hos den samme målpopulation og anvendte de samme effektendepunkter som fase II-studiet SUSTAIN. Forskelle mellem studierne blev antaget at bidrage til de afvigende resultater mellem de to studier, blandt andet i relation til studieperioden i forhold til covid-19-pandemien, den geografiske placering og studiepopulationen. CHMP erkendte, at covid-19-pandemien og de respektive nedlukninger og sikkerhedsforanstaltninger kunne have ført til en reduktion af vasookklusive kriser generelt, da der var færre eksterne udlødere. Desuden kunne pandemien have medført, at færre søgte læge, fordi de var bange for at blive smittet. Alt dette kunne potentielt have påvirket det primære endepunkt i STAND-studiet. Ikke desto mindre burde dette – i modsætning til, hvad der fremgår af studieresultaterne – have påvirket placebo og behandlingsarme lige meget. Desuden ville potentielle vasookklusive kriser, der ikke førte til lægebesøg, være blevet behandlet hjemme, hvilket ville have været afspejlet i de vigtige sekundære endepunktsresultater. Dette blev heller ikke observeret. De øvrige forskelle i forsøgspopulationerne anses heller ikke for at have påvirket resultaterne. Overordnet set fandt CHMP, at ingen af de ovennævnte faktorer kunne forklare de afvigende resultater mellem studierne og heller ikke sætte spørgsmålstegn ved gyldigheden af resultaterne af STAND-studiet. Endelig blev de data fra STAND-studiet, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt, anset for tilstrækkelige til at foretage en omfattende vurdering af studiets resultater. Resultaterne af det primære og vigtige sekundære endepunkt samt sikkerhedsanalysen blev fremlagt. CHMP var også af den opfattelse, at eventuelle yderligere analyser, der skulle fremlægges i en fremtidig endelig rapport, ikke ville ændre ved de observerede resultater, navnlig med hensyn til effektendepunkterne, og derfor heller ikke ved de overordnede konklusioner.

Der blev fremlagt yderligere data fra enkeltarmede eller ukontrollerede studier, herunder data fra det andet studie, der var pålagt som en specifik forpligtelse (studie A2202). Der blev også fremlagt praktisk-empiriske data. I disse studier blev der iagttaget gavnlige virkninger af crizanlizumab. Alle de fremlagte studier var dog enkeltarmede eller ukontrollerede og åbne med et begrænset antal forsøgspersoner, hvor virkningsdata blev angivet som ændring i hændelsesrater fra baseline, hvilket betød, at resultaterne på forskellig vis kunne være fejlbehæftede. Ud over disse usikkerhedspunkter blev studierne udført under covid-19-pandemien, hvilket erkendes at kunne have haft en potentiel indvirkning på de relevante virkningsparametre. De rapporterede resultater fra disse forsøg kan derfor ikke tilskrives en behandlingseffekt alene. Da alle observerede virkninger i disse studier er ret beskedne, kan det ikke antages, at der er en relevant behandlingseffekt af crizanlizumab. Det kan konkluderes, at de supplerende data fra disse studier ikke er fyldestgørende nok til at afhjælpe betænkelighederne med hensyn til den manglende virkning af crizanlizumab, som fremgik af resultaterne fra STAND-studiet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at begrænse indikationen til patienter, der på nuværende tidspunkt responderer på behandlingen, eventuelt med en revurdering af behandlingsresponsen efter 6 måneder. Der blev imidlertid ikke foreslået nogen definition af behandlingsresponsen. På grundlag af de foreliggende data kunne CHMP ikke identificere nogen patientpopulation, for hvem benefit/risk-forholdet for Adakveo ville være positivt.

Overordnet set anses resultaterne af fase III STAND-studiet for at være tilstrækkeligt fremskredne og robuste til at drage den konklusion, at Adakveo mangler terapeutisk virkning i den godkendte indikation. I betragtning af den manglende terapeutiske virkning konstateret i studiet og de deraf

følgende sikkerhedsmæssige betænkeligheder i forbindelse med crizanlizumab er benefit/risk-forholdet for Adakveo således negativt.

Selvom indehaveren af markedsføringstilladelsen går ud fra, at der i fremtiden kan gennemføres endnu et fase III-studie, der har til formål at tilvejebringe yderligere data om sikkerheden og virkningen af crizanlizumab, har dette imidlertid ingen indflydelse på den konklusion, der træffes på grundlag af de foreliggende data.

Under hensyntagen til samtlige data, herunder resultaterne af det STAND-studie, der er pålagt som en særlig forpligtelse, bør den betingede markedsføringstilladelse for Adakveo derfor tilbagekaldes.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede sagen vedrørende Adakveo i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.
- Udvalget gennemgik resultaterne af STAND (A2301)-studiet på baggrund af alle tilgængelige data. Dette omfattede de svar, som indehaveren af markedsføringstilladelsen indgav skriftligt og under en mundtlig forklaring, hvor repræsentanter for sundhedspersoner og patienter også gav udtryk for deres synspunkter.
- STAND-studiet (A2301) blev gennemført for at opfylde den specifikke forpligtelse med henblik på at bekræfte et positivt benefit/risk-forhold for den betingede markedsføringstilladelse for Adakveo i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004.
- Udvalget bemærkede, at der ikke sås nogen fordel ved behandling med Adakveo hos patienter med seglcellesygdom (SCD) i alderen 16 år og derover.
- Udvalget konkluderede derfor, at Adakveo ikke har terapeutisk virkning, og at benefit/risk-forholdet for Adakveo ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen for Adakveo.