

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Anhang I
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Adakveo wurde am 28. Oktober 2020 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ (CMA) gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt, die in der gesamten Europäischen Union (EU) gültig ist. Die Zulassung basierte auf den Ergebnissen einer Primäranalyse der medianen jährlichen Rate der Sichelzellkrisen (*vaso-occlusive crises*, VCO), die im Rahmen der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden 12-monatigen Phase-II-Pivotstudie (Studie A2201, SUSTAIN) zum Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten. Bei dieser Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizanlizumab mit oder ohne Hydroxyharnstofftherapie bei Sichelzellanämiepatienten mit Sichelzellkrisen untersucht. Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Adakveo zu bestätigen, wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, als spezifische Verpflichtung die Ergebnisse der Primäranalyse einer Phase-III-Studie (Studie A2301, STAND) vorzulegen.

Im Dezember 2022 wurden die ersten interpretierbaren Ergebnisse der STAND-Studie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) übermittelt. Die Ergebnisse zeigten, dass mit Crizanlizumab weder der primäre noch der wichtigste sekundäre Endpunkt (d. h. die annualisierten Raten der Sichelzellkrisen, die zum Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten bzw. die kombinierte annualisierte Rate der Sichelzellkrisen, die zum Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten oder zu Hause behandelt wurden) erreicht wurden. Diese vorläufigen Ergebnisse der STAND-Studie, die einen potenziellen Mangel an Wirksamkeit aufzeigten, ließen Unsicherheit darüber aufkommen, ob der Nutzen von Crizanlizumab in seiner zugelassenen Indikation weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt.

Am 26. Januar 2023 ersuchte die Europäische Kommission die Agentur gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 um eine Stellungnahme bezüglich der Frage, ob die Zulassung von Adakveo aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Bei der STAND-Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Crizanlizumab-Dosen (5,0 mg/kg und 7,5 mg/kg) im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Sichelzellanämie und einer Vorgeschichte von Sichelzellkrisen, die zu einem Aufsuchen der Gesundheitsdienste geführt hatten. Die Studie sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Adakveo bestätigen, wie sie zuvor in der Phase-II-Studie SUSTAIN, der Hauptstudie zur Stützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ von Adakveo in der EU, beschrieben wurden.

Insgesamt konnte im Rahmen der STAND-Studie auf der Grundlage der vorgelegten Studienergebnisse im Vergleich zu Placebo keine Wirkung von Crizanlizumab auf den primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen werden. Die Studie ergab hinsichtlich ihres primären Endpunkts keine Überlegenheit von Crizanlizumab gegenüber Placebo: Das Ratenverhältnis der angepassten annualisierten Inzidenzen der Sichelzellkrisen, die im Arm mit Crizanlizumab 5 mg/kg im Vergleich zum Placebo-Arm zu einem Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten, betrug 1,08; 95%-KI (0,76; 1,55), angepasster p-Wert > 0,999. Es gab keine erkennbaren Unterschiede zwischen den Armen in Bezug auf die annualisierte Rate der Sichelzellkrisen, die zu einem Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten, oder in Bezug auf die mittlere Rate der Sichelzellkrisen, die zu einem Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten. Die Subgruppenanalysen nach Alter (Jugendliche und Erwachsene) zeigten bezüglich des primären Endpunkts ähnliche Ergebnisse wie die Gesamtpopulation. Die Analyse des wichtigsten sekundären Endpunkts (kombinierte annualisierte Rate der Sichelzellkrisen, die zum Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten oder zu Hause behandelt wurden) lieferte ähnliche Ergebnisse wie der primäre Endpunkt: Das Ratenverhältnis der bereinigten annualisierten Inzidenzen der Sichelzellkrisen, die zum Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten oder

zu Hause behandelt wurden, betrug zwischen dem Arm mit Crizanlizumab 5 mg/kg und dem Placebo-Arm 1,221 (wobei der Placebo-Arm als Referenzgruppe diente), 95-%-KI (0,87, 1,70). Es wurde eine Reduzierung des Biomarkers für das freie lösliche P-Selektin beobachtet, die mit dem beschriebenen Wirkmechanismus von Crizanlizumab in Einklang steht. Auf dieses exploratorische Ergebnis folgte jedoch keine klinisch relevante Wirkung, wie die Ergebnisse für den primären und den wichtigsten sekundären Endpunkt zeigen.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Crizanlizumab in der STAND-Studie stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Crizanlizumab aus früheren Studien überein. Im Vergleich zur SUSTAIN-Studie waren jedoch die Unterschiede bei den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse vom Grad ≥ 3 (56,0 % der Patienten im Arm mit Crizanlizumab 5 mg/kg gegenüber 31,8 % im Placebo-Arm) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (41,7 % der Patienten im Arm mit Crizanlizumab 5 mg/kg gegenüber 30,6 % im Placebo-Arm) in der Crizanlizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe stärker ausgeprägt.

In Bezug auf die STAND-Studie gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass die Studie angemessen konzipiert, in der gleichen Zielpopulation und unter Verwendung derselben Wirksamkeitsendpunkte wie die Phase-II-Studie SUSTAIN durchgeführt wurde. Es wurde die Hypothese zugrunde gelegt, dass die Unterschiede zwischen den Studien zu den abweichenden Ergebnissen zwischen den beiden Studien beitrugen, unter anderem in Bezug auf den Studienzeitraum im Hinblick auf die COVID-19-Pandemie, die geografische Lage und die Studienpopulation. Der CHMP erkannte an, dass die COVID-19-Pandemie und die jeweiligen Lockdown- und Sicherheitsmaßnahmen allgemein zu einem Rückgang der Sichelzellkrisen geführt haben könnten, weil es weniger äußere Auslöser gab. Zudem könnte die Pandemie zu einer geringen Inanspruchnahme der Gesundheitsdienste geführt haben, da die Betroffenen möglicherweise Angst vor einer Infektion hatten. All dies könnte sich potenziell auf den Endpunkt der STAND-Studie ausgewirkt haben. Dennoch hätten der Placebo- und der Behandlungsarm – im Gegensatz zu den Studienergebnissen – gleichermaßen davon betroffen sein müssen. Darüber hinaus wären potenzielle Sichelzellkrisen, die nicht zu einem Aufsuchen der Gesundheitsdienste führten, zu Hause behandelt worden, was sich in den Ergebnissen für den wichtigsten sekundären Endpunkt widerspiegelt hätte. Dies wurde ebenfalls nicht beobachtet. Es wird auch nicht davon ausgegangen, dass die anderen Unterschiede bei den Studienpopulationen die Ergebnisse beeinflusst haben. Insgesamt war der CHMP der Auffassung, dass keiner der oben erörterten Faktoren die abweichenden Ergebnisse zwischen den Studien erklären oder die Gültigkeit der Ergebnisse der STAND-Studie infrage stellen konnte. Schließlich wurden die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten aus der STAND-Studie als ausreichend für eine umfassende Bewertung der Studienergebnisse erachtet. Die Ergebnisse des primären und wichtigsten sekundären Endpunkts sowie der Sicherheitsanalyse wurden vorgelegt. Der CHMP war ferner der Auffassung, dass zusätzliche Analysen, die im Rahmen eines künftigen Abschlussberichts vorgelegt würden, die beobachteten Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte, nicht verändern und die Gesamtschlussfolgerungen demnach unverändert bleiben würden.

Es wurden zusätzliche Daten aus Einzelarm- oder unkontrollierten Studien vorgelegt, einschließlich Daten aus der anderen als spezifische Verpflichtung definierten Studie (Studie A2202). Auch Gesundheitsdaten aus der realen Praxis wurden eingereicht. In diesen Studien wurden günstige Wirkungen von Crizanlizumab beobachtet. Allerdings handelte es sich bei allen vorgelegten Studien um Einzelarm- oder unkontrollierte, unverblindete Studien mit einer begrenzten Anzahl von Studienteilnehmern, bei denen die Wirksamkeitsdaten als Änderung der Ereignisraten gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt wurden, sodass die Ergebnisse auf verschiedene Art und Weise verzerrt sein könnten (Bias). Neben diesen Unsicherheiten wurden die Studien während der COVID-19-Pandemie durchgeführt, was sich anerkanntermaßen auf die entsprechenden Wirksamkeitsparameter

auswirken könnte. Folglich können die berichteten Ergebnisse aus diesen Studien nicht allein auf einen Behandlungseffekt zurückgeführt werden. Da alle in diesen Studien beobachteten Wirkungen eher bescheiden sind, kann nicht von einer relevanten Behandlungswirkung von Crizanlizumab ausgegangen werden. Abschließend ist festzustellen, dass die zusätzlichen Daten, die aus diesen Studien stammen, nicht ausreichend belastbar sind, um die Bedenken hinsichtlich der mangelnden Wirksamkeit von Crizanlizumab, die durch die Ergebnisse der STAND-Studie hervorgerufen wurden, auszuräumen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, die Indikation auf Patienten zu beschränken, die derzeit auf die Behandlung ansprechen, möglicherweise mit einer sechsmonatigen Neubewertung des Behandlungsansprechens. Es wurde jedoch keine Definition des Behandlungsansprechens vorgeschlagen. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten konnte vom CHMP keine Patientenpopulation ermittelt werden, für die das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Adakveo positiv wäre.

Insgesamt werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie STAND als hinreichend ausgereift und robust erachtet, um die Schlussfolgerung zuzulassen, dass Adakveo in seiner zugelassenen Indikation keine therapeutische Wirksamkeit aufweist. Darüber hinaus erweisen sich jegliche Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Crizanlizumab für das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Adakveo angesichts der in der Studie beobachteten mangelnden therapeutischen Wirksamkeit als negativ.

Zwar geht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen davon aus, dass künftig eine weitere Phase-III-Studie zur Bereitstellung weiterer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Crizanlizumab durchgeführt werden kann, doch hat dies keinen Einfluss auf die Schlussfolgerung auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten.

Unter Berücksichtigung sämtlicher Daten, einschließlich der Ergebnisse der als spezifische Verpflichtung auferlegten STAND-Studie, sollte daher die Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ von Adakveo zurückgenommen werden.

Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Adakveo.
- Der Ausschuss überprüfte die Ergebnisse der STAND-Studie (A2301) vor dem Hintergrund aller verfügbaren Daten. Dies umfasste die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen einer mündlichen Anhörung eingereichten Antworten, in denen auch Vertreter von Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten ihre Ansichten darlegten.
- Die STAND-Studie (A2301) wurde zur Erfüllung der spezifischen Verpflichtung durchgeführt, um die spezifische Verpflichtung im Hinblick auf die Bestätigung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die Zulassung unter besonderen Bedingungen von Adakveo gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu erfüllen.
- Der Ausschuss stellte fest, dass bei der Behandlung mit Adakveo bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellanämie kein Nutzen beobachtet wurde.
- Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass Adakveo keine therapeutische Wirksamkeit aufweist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht positiv ist.

Daher empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Adakveo.