

Παράρτημα Ι
Επιστημονικά πορίσματα

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 28 Οκτωβρίου 2020, το Adakneo έλαβε άδεια κυκλοφορίας υπό όρους (CMA) δυνάμει του άρθρου 14 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της αρχικής ανάλυσης του μέσου ετήσιου ποσοστού αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάστηκαν θεραπεία σε μονάδα ιατρικής περίθαλψης στην πιλοτική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή τυφλή μελέτη φάσης ΙΙ, διάρκειας 12 μηνών (μελέτη A2201, SUSTAIN). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κριζανλίζουμάμης με ή χωρίς θεραπεία υδροξυουρίας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) και κρίσεις πόνου που σχετιζόνταν με δρεπανοκυτταρική νόσο. Για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Adakneo, ζητήθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει τα αποτελέσματα της αρχικής ανάλυσης μιας μελέτης φάσης ΙΙΙ (μελέτη A2301, STAND), που εκπονήθηκε στο πλαίσιο ειδικής υποχρέωσης (specific obligation - SOB).

Τον Δεκέμβριο του 2022, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε τα πρώτα ερμηνεύσιμα αποτελέσματα της μελέτης STAND στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΜΑ). Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι δεν πληρούνταν ούτε το πρωτεύον ούτε το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο (δηλαδή τα ετήσια ποσοστά σχετικά με τις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που χρειάστηκαν θεραπεία σε μονάδα ιατρικής περίθαλψης, ή τις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που χρειάστηκαν θεραπεία σε μονάδα ιατρικής περίθαλψης ή θεραπεία κατ' οίκον, συνδυασμένες) για την κριζανλίζουμάμη. Τα εν λόγω προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης STAND, από τα οποία προκύπτει πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας, αύξησαν την αβεβαιότητα ως προς το κατά πόσον το όφελος της κριζανλίζουμάμης εξακολουθεί να υπερτερεί των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν στην εγκεκριμένη ένδειξη.

Στις 26 Ιανουαρίου 2023, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με το κατά πόσον η άδεια κυκλοφορίας του Adakneo θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η μελέτη STAND ήταν μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης ΙΙΙ για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των δύο δόσεων κριζανλίζουμάμης (5,0 mg/kg και 7,5 mg/kg) έναντι εικονικού φαρμάκου σε εφήβους και ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο και ιστορικό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάστηκαν θεραπεία σε μονάδα ιατρικής περίθαλψης. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Adakneo, που είχαν προηγουμένως χαρακτηριστεί στη μελέτη φάσης ΙΙ SUSTAIN, την κύρια μελέτη που υποστηρίζει την υπό όρους έγκριση του Adakneo στην ΕΕ.

Συνολικά, με βάση τα αποτελέσματα της υποβληθείσας μελέτης, η μελέτη STAND δεν κατέδειξε αποτελεσματικότητα της κριζανλίζουμάμης έναντι του εικονικού φαρμάκου στο πρωτεύον και βασικό δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας. Η μελέτη δεν κατέδειξε την υπεροχή της κριζανλίζουμάμης έναντι του εικονικού φαρμάκου στο πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης: η αναλογία στα ετήσια αναπροσαρμοσμένα ποσοστά αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάστηκαν θεραπεία σε μονάδα υγειονομικής περίθαλψης στο σκέλος της κριζανλίζουμάμης 5 mg/kg έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,08, ΔΕ 95 % (0,76, 1,55), προσαρμοσμένη τιμή $p > 0,999$. Δεν υπήρξαν παρατηρήσιμες διαφορές μεταξύ των σκελών όσον αφορά το ετήσιο ποσοστό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάστηκαν θεραπεία σε μονάδα υγειονομικής περίθαλψης ή το μέσο ποσοστό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάστηκαν θεραπεία σε μονάδα υγειονομικής περίθαλψης. Οι αναλύσεις των υποομάδων ανά ηλικία (έφηβοι και ενήλικες) κατέδειξαν αποτελέσματα παρόμοια με εκείνα του συνολικού πληθυσμού για το πρωτεύον τελικό σημείο. Η ανάλυση του βασικού δευτερεύοντος τελικού σημείου (ετήσιο ποσοστό του συνόλου των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατ' οίκον ή χρειάστηκαν θεραπεία σε μονάδα υγειονομικής περίθαλψης)

κατέδειξε παρόμοια αποτελέσματα με το πρωτεύον τελικό σημείο: η αναλογία στα ετήσια αναπροσαρμοσμένα ποσοστά αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που υποβάλλονται σε θεραπεία κατ' οίκον ή που χρειάζονται θεραπεία σε μονάδα υγειονομικής περίθαλψης ήταν 1,21 για το σκέλος της κριζανλίζουμάμπης των 5 mg/kg έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου (εικονικό φάρμακο ως ομάδα αναφοράς), με ΔΕ 95% (0,87, 1,70). Παρατηρήθηκε μείωση του βιοδείκτη της ελεύθερης διαλυτής P-σελεκτίνης, σύμφωνα με τον εικαζόμενο τρόπο δράσης της κριζανλίζουμάμπης. Ωστόσο, αυτό το διερευνητικό αποτέλεσμα δεν υποστηρίχθηκε από κλινικά συναφή αποτελέσματα, όπως καταδεικνύεται από τα πρωτογενή και κύρια δευτερογενή αποτελέσματα.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της κριζανλίζουμάμπης στη μελέτη STAND ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της κριζανλίζουμάμπης από προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, κατά τη σύγκριση με τη μελέτη SUSTAIN, οι διαφορές στα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού ≥ 3 (56,0 % των ασθενών στο σκέλος της κριζανλίζουμάμπης των 5 mg/kg σε σύγκριση με 31,8 % στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (41,7 % των ασθενών στο σκέλος της κριζανλίζουμάμπης 5 mg/kg έναντι 30,6 % στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) ήταν πιο έντονες στην ομάδα που έλαβε κριζανλίζουμάμπη σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Όσον αφορά τη μελέτη STAND, η CHMP έκρινε ότι η μελέτη ήταν κατάλληλα σχεδιασμένη, διενεργήθηκε στον ίδιο πληθυσμό-στόχο και χρησιμοποίησε τα ίδια τελικά σημεία αποτελεσματικότητας με τη μελέτη της φάσης II SUSTAIN. Οι διαφορές μεταξύ των μελετών θεωρήθηκε ότι οδηγούν στα αντιφατικά αποτελέσματα των δύο μελετών, μεταξύ άλλων όσον αφορά την περίοδο της μελέτης σε σχέση με την πανδημία COVID-19, τη γεωγραφική τοποθεσία και τον πληθυσμό της μελέτης. Η CHMP αναγνώρισε ότι η πανδημία COVID-19 και τα αντίστοιχα μέτρα περιορισμού της κυκλοφορίας και ασφάλειας θα μπορούσαν να έχουν οδηγήσει, αφενός, στη μείωση των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων εν γένει, δεδομένης της μείωσης των εξωτερικών παραγόντων ενεργοποίησης, και, αφετέρου, σε περαιτέρω μείωση των επισκέψεων σε μονάδες υγειονομικής περίθαλψης, λόγω του φόβου μόλυνσης, επηρεάζοντας δυνητικά το πρωτεύον τελικό σημείο της δοκιμής STAND. Ωστόσο, αυτό θα έπρεπε να έχει επηρεάσει εξίσου το εικονικό φάρμακο και τα σκέλη θεραπείας, σε αντίθεση με ό, τι καταδεικνύεται με τα αποτελέσματα της μελέτης. Επιπλέον, οι πιθανές αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέσω επισκέψεων σε μονάδες υγειονομικής περίθαλψης, θα είχαν υποβληθεί σε θεραπεία κατ' οίκον, γεγονός που θα αποτυπωνόταν στα κύρια αποτελέσματα του δευτερεύοντος τελικού σημείου. Αυτό επίσης δεν παρατηρήθηκε. Επίσης, θεωρείται ότι οι υπόλοιπες διαφορές στους πληθυσμούς της μελέτης δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα. Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι κανένας από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω δεν θα μπορούσε να εξηγήσει τα αποκλίνοντα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών, ούτε να αμφισβητήσει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης STAND. Τέλος, τα δεδομένα της μελέτης STAND που υπέβαλε ο ΚΑΚ θεωρήθηκαν επαρκή για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μελέτης. Υποβλήθηκαν τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος και του βασικού δευτερεύοντος τελικού σημείου, καθώς και της ανάλυσης ασφάλειας. Η CHMP έκρινε επίσης ότι τυχόν πρόσθετες αναλύσεις που πρέπει να υποβληθούν στο πλαίσιο μελλοντικής τελικής έκθεσης δεν θα άλλαζαν τα παρατηρούμενα αποτελέσματα, ιδίως όσον αφορά τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, και, ως εκ τούτου, δεν θα άλλαζαν τα συνολικά συμπεράσματα.

Παρουσιάστηκαν πρόσθετα δεδομένα από δοκιμές ενός σκέλους ή μη ελεγχόμενες δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από την άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο ειδικής υποχρέωσης (μελέτη A2202), καθώς και δεδομένα που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες. Σε αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκαν θετικές επιδράσεις της κριζανλίζουμάμπης. Ωστόσο, όλες οι μελέτες που υποβλήθηκαν ήταν ενός σκέλους ή μη ελεγχόμενες, ανοιχτές, με περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων και τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα που παρουσίασαν εξέφραζαν τη μεταβολή του ρυθμού συμβαμάτων από την τιμή αναφοράς. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να είναι μεροληπτικά. Πέραν αυτών των αβεβαιοτήτων, οι μελέτες διενεργήθηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, γεγονός το οποίο αναγνωρίζεται ότι έχει πιθανό αντίκτυπο στις

σχετικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας. Κατά συνέπεια, τα αναφερόμενα αποτελέσματα από αυτές τις δοκιμές δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στη θεραπευτική δράση του φαρμάκου. Δεδομένου ότι όλες οι παρατηρούμενες επιδράσεις σε αυτές τις μελέτες είναι μάλλον μικρές, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι υπάρχει συναφής θεραπευτική δράση της κριζανλίζουμάμης. Συμπερασματικά, τα πρόσθετα δεδομένα που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες δεν θεωρούνται αρκετά αξιόπιστα ώστε να μετριάσουν τις ανησυχίες που διατυπώθηκαν από τα αποτελέσματα της μελέτης STAND σχετικά με την έλλειψη αποτελεσματικότητας της κριζανλίζουμάμης.

Ο ΚΑΚ πρότεινε τον περιορισμό της ένδειξης σε ασθενείς που ανταποκρίνονται επί του παρόντος στη θεραπεία, πιθανώς με εξαμηνιαία επαναξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ωστόσο, δεν προτάθηκε ορισμός της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP δεν μπόρεσε να προσδιορίσει πληθυσμό ασθενών για τους οποίους η σχέση οφέλους-κινδύνου του Adakneo θα ήταν θετική.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης STAND φάσης III θεωρούνται επαρκώς ώριμα και αξιόπιστα ώστε να συναχθεί το συμπέρασμα ότι το Adakneo δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα στην εγκεκριμένη ένδειξη. Επιπλέον, τυχόν ανησυχίες για την ασφάλεια που συνδέονται με την κριζανλίζουμάμη καθιστούν τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Adakneo αρνητική, δεδομένης της έλλειψης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας που παρατηρείται στη μελέτη.

Μολονότι ο ΚΑΚ θεωρεί ότι μια άλλη μελέτη φάσης III που αποσκοπεί στην παροχή περαιτέρω δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κριζανλίζουμάμης μπορεί να διεξαχθεί στο μέλλον, αυτό δεν επηρεάζει το συμπέρασμα που βασίζεται στα δεδομένα που είναι διαθέσιμα επί του παρόντος.

Κατά συνέπεια, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων της μελέτης STAND που εκπονήθηκε στο πλαίσιο ειδικής υποχρέωσης, η άδεια κυκλοφορίας υπό όρους για το Adakneo θα πρέπει να ανακληθεί.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Adakneo.
- Η επιτροπή εξέτασε τα αποτελέσματα της μελέτης STAND (A2301), στο πλαίσιο όλων των διαθέσιμων δεδομένων. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) τόσο εγγράφως όσο και στο πλαίσιο προφορικών διευκρινίσεων, όπου οι εκπρόσωποι των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και οι ασθενείς εξέφρασαν επίσης τις απόψεις τους.
- Η μελέτη STAND (A2301) διεξήχθη προκειμένου να εκπληρωθεί η ειδική υποχρέωση να επιβεβαιωθεί η ευνοϊκή σχέση οφέλους-κινδύνου για την υπό όρους άδεια κυκλοφορίας του Adakneo, σύμφωνα με το άρθρο 14 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.
- Η επιτροπή επισήμανε ότι δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος από τη θεραπεία Adakneo σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) ηλικίας 16 ετών και άνω.
- Κατά συνέπεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το Adakneo δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Adakneo δεν είναι ευνοϊκή.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η επιτροπή εισηγείται την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του Adakneo.