

Medicamento con autorización anulada

**Anexo I**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

Adakveo obtuvo una autorización condicional de comercialización (CMA) de conformidad con el artículo 14-a del Reglamento (CE) n.º 726/2004, válida en toda la Unión Europea (UE), el 28 de octubre de 2020. La autorización se basó en los resultados del análisis principal de la mediana de la tasa anual de COV que condujo a una visita sanitaria del estudio fundamental de fase II aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de 12 meses de duración (Estudio A2201, SUSTAIN) en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de crizanlizumab, con o sin terapia con hidroxiurea, en pacientes con enfermedad de células falciformes (SCD) con crisis de dolor relacionadas con la anemia falciforme. Para confirmar la eficacia y la seguridad de Adakveo, se pidió al titular de la autorización de comercialización que presentara como obligación específica (SOB) los resultados del análisis primario de un estudio de fase III (estudio A2301, STAND).

En diciembre de 2022, el titular de la autorización de comercialización (TAC) comunicó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) los primeros resultados interpretables del estudio STAND. Los resultados demostraron que el tratamiento con crizanlizumab no cumplía ni el criterio de valoración principal ni el criterio de valoración secundario clave (es decir, las tasas anualizadas de crisis vaso-oclusivas [COV] que obligan a recibir asistencia sanitaria, o que ocasionan una visita a un centro sanitario, y que se tratan en casa de manera combinada). Estos resultados preliminares del estudio STAND, que demostraban una posible falta de eficacia, suscitaron incertidumbre sobre si el beneficio de crizanlizumab seguía superando los riesgos en la indicación autorizada.

El 26 de enero de 2023, de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Comisión Europea solicitó el dictamen de la Agencia sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de comercialización de Adakveo.

### Resumen general de la evaluación científica

El estudio STAND fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de las dos dosis de crizanlizumab (5,0 mg/kg y 7,5 mg/kg) frente al placebo en adolescentes y en adultos con SCD y un historial de COV que obligaba a recibir asistencia sanitaria. Se diseñó para confirmar la eficacia y la seguridad de Adakveo, anteriormente caracterizado en el estudio de fase II SUSTAIN, el principal estudio que respalda la autorización condicional de Adakveo en la UE.

En general, sobre la base de los resultados del estudio proporcionado, el estudio STAND no demostró un efecto del crizanlizumab sobre el placebo en el parámetro secundario de eficacia primario y fundamental. El estudio no demostró la superioridad de crizanlizumab frente a placebo en cuanto a su criterio de valoración principal: el cociente de tasas de incidencias de COV anualizadas ajustadas que obligaron a recibir asistencia sanitaria del grupo de crizanlizumab de 5 mg/kg frente a placebo fue de 1.08, IC del 95 % (0.76, 1.55), valor p ajustado > 0.999. No se observaron diferencias observables entre los grupos en cuanto a la tasa anualizada de COV que dio lugar a recibir asistencia sanitaria o la tasa media de COV que dio lugar a recibir asistencia sanitaria. Los análisis del subgrupo por edad (adolescentes y adultos) mostraron resultados similares a los de la población total para el parámetro primario. El análisis del criterio de valoración secundario clave (tasa anualizada de todos los COV gestionados en casa y que dio lugar a asistencia sanitaria) presentó resultados similares a los del criterio de valoración principal: la tasa de incidencia ajustada anualizada de COV gestionada a domicilio y que condujo a recibir asistencia sanitaria del grupo de crizanlizumab 5 mg/kg frente al grupo de placebo fue de 1,21 (placebo como grupo de referencia), IC del 95 % (0,87, 1,70). Se observó una reducción del biomarcador de P-selectina soluble libre, coherente con el modo de acción postulado de crizanlizumab. Sin embargo, este resultado exploratorio no fue seguido de un efecto clínico relevante, como se demostró con los resultados primarios y secundarios clave.

El perfil de seguridad global de crizanlizumab en el estudio STAND fue coherente con el perfil de seguridad conocido de crizanlizumab en estudios previos. Sin embargo, en comparación con el estudio SUSTAIN, las diferencias en las tasas de acontecimientos adversos (AA) de grado  $\geq 3$  (56,0 % de los pacientes del grupo de crizanlizumab 5 mg/kg frente al 31,8 % en el grupo de placebo) y acontecimientos adversos graves (AAG) (41,7 % de los pacientes del grupo de crizanlizumab 5 mg/kg frente al 30,6 % en el grupo de placebo) en el grupo de crizanlizumab en comparación con el grupo de placebo fueron más pronunciadas.

Por lo que se refiere al estudio STAND, el CHMP consideró que el estudio estaba adecuadamente diseñado, realizado en la misma población de pacientes diana y utilizando los mismos parámetros de eficacia que el estudio SUSTAIN de fase II. Se planteó la hipótesis de que las diferencias entre los estudios contribuían a las discrepancias de los resultados entre ambos estudios, incluso en lo que respecta al período de estudio con respecto a la pandemia de COVID-19, la ubicación geográfica y la población objeto del estudio. El CHMP reconoció que la pandemia de COVID-19 y las respectivas medidas de confinamiento y de seguridad podrían haber dado lugar a una reducción de los COV en general, debido a una disminución de los desencadenantes externos y a una reducción adicional de la asistencia sanitaria causada por el miedo a la infección, lo que podría haber afectado al parámetro principal del ensayo STAND. No obstante, esto debería haber afectado al placebo y a los grupos de tratamiento por igual, contrariamente a lo que muestran los resultados del estudio. Además, los COV potenciales no tratados a través mediante asistencia en un centro sanitario se habrían tratado a domicilio, lo que se habría reflejado en los resultados del criterio de valoración secundario clave. Esta circunstancia tampoco se observó. Tampoco se consideró que las demás diferencias en las poblaciones del estudio hayan afectado a los resultados. En general, el CHMP consideró que ninguno de los factores mencionados anteriormente podía explicar las discrepancias en los resultados entre los estudios, ni cuestionar la validez de los resultados del estudio STAND. Por último, los datos del estudio STAND presentados por el TAC se consideraron suficientes para una evaluación exhaustiva de los resultados del estudio. Se presentaron los resultados del criterio de valoración principal y secundario clave, así como del análisis de seguridad. El CHMP también consideró que los análisis adicionales que deban presentarse en un futuro informe final no modificarían los resultados observados, en concreto los relativos a los parámetros de eficacia y, por lo tanto, no modificarían las conclusiones generales.

Se presentaron datos adicionales de ensayos en un solo grupo o no controlados, incluidos datos del otro estudio definido como SOB (estudio A2202), así como datos en entorno real. En estos estudios se observaron efectos favorables de crizanlizumab. Sin embargo, todos los estudios presentados fueron de un solo grupo o no controlados, abiertos, con un número limitado de sujetos, y presentaron datos de eficacia, por ejemplo el cambio con respecto a la base de referencia de las tasas de eventos, por lo que los resultados podrían sufrir sesgos de muy diversos tipos. Además de estas incertidumbres, los estudios se llevaron a cabo durante la pandemia de COVID-19, lo que se reconoce que tiene un impacto potencial en los parámetros de eficacia correspondientes. Por consiguiente, los resultados notificados de estos ensayos no pueden atribuirse únicamente a un efecto del tratamiento. Dado que todos los efectos observados en estos estudios son bastante modestos, no se puede asumir un efecto relevante del tratamiento con crizanlizumab. En conclusión, los datos adicionales derivados de estos estudios no se consideran lo suficientemente sólidos como para disipar las reservas relativas a la falta de eficacia de crizanlizumab planteadas por los resultados del estudio STAND.

El TAC propuso limitar la indicación a los pacientes que actualmente están respondiendo al tratamiento, posiblemente con una reevaluación semestral de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, no se propuso ninguna definición de respuesta al tratamiento. Sobre la base de los datos disponibles, el CHMP no ha podido identificar ninguna población de pacientes para la que la relación beneficio-riesgo de Adakveo sea positiva.

En general, los resultados del estudio STAND de fase III se consideran suficientemente maduros y sólidos para extraer la conclusión de que Adakveo carece de eficacia terapéutica en su indicación autorizada. Además, cualquier problema de seguridad asociado a crizanlizumab hace que la relación riesgo/beneficio de Adakveo sea negativa vista la falta de eficacia terapéutica observada en el estudio.

Aunque el TAC entiende que en el futuro puede realizarse otro estudio de fase III destinado a proporcionar más datos sobre la seguridad y la eficacia de crizanlizumab, esto no tiene ninguna repercusión sobre la conclusión basada en los datos disponibles actualmente.

Por consiguiente, teniendo en cuenta la totalidad de los datos, incluidos los resultados del estudio STAND impuesto como obligación específica, debe revocarse la autorización condicional de comercialización de Adakveo.

Medicamento con autorización anulada

## Dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité evaluó el procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Adakveo;
- El Comité revisó los resultados del estudio STAND (A2301) en el contexto de todos los datos disponibles. Esto incluía las respuestas presentadas por el titular de la autorización de comercialización (TAC) por escrito y durante una explicación oral en la que los representantes de los profesionales sanitarios y los pacientes también expresaron sus puntos de vista.
- El estudio STAND (A2301) se llevó a cabo para cumplir con la obligación específica, con vistas a confirmar una relación riesgo/beneficio favorable para la autorización condicional de comercialización de Adakveo, de conformidad con el artículo 14, letra a), del Reglamento (CE) n.º 726/2004.
- El Comité señaló que no se observaron beneficios del tratamiento con Adakveo en pacientes con anemia de células falciformes (SCD) mayores de 16 años.
- En consecuencia, el Comité concluyó que Adakveo carece de eficacia terapéutica y que la relación beneficio-riesgo de Adakveo no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la revocación de la autorización de comercialización de Adakveo.

Medicamento con autorización anulada