

Ravimil on müügiluba lõppenud

I lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Adakveo on saanud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14-a alusel tingimusliku müügiloo, mis kehtib kogu Euroopa Liidus, 28. oktoobril 2020. Müügiluba põhines analüüsitulemustel, mis käsitlesid tervishoiuasutuse külastuse tinginud vasooklusiivsete kriiside mediaanset aastasagedust, st kesksel II faasi randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedal 12-kuulisel uuringul (uuring A2201, SUSTAIN), milles hinnati krissanlisumaabi ohutust ja efektiivsust kasutamisel koos hüdroksüürearavi või ilma sirprakkaigusega (SCD) patsientidel, kellel olid sirprakudega seotud valukriisid. Adakveo efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks pidi müügiloo hoidja esitama erikohustusena III faasi uuringu (uuring A2301, STAND) esmase analüüsi tulemused.

2022. aasta detsembris edastas müügiloo hoidja uuringu STAND esimesed tõlgendatavad tulemused Euroopa Ravimiametile (EMA). Tulemused näitasid, et ei esmast ega peamist teisest tulemusnäitajat (st selliste vasooklusiivsete kriiside aastasagedus, mille tõttu külastati tervishoiuasutust, või tervishoiuasutuse külastus ja kodune ravi koos) ei saavutatud krissanlisumaabiga. Need uuringu STAND esialgsed tulemused osutasid võimalikule efektiivsuse puudumisele ja tekitasid määramatuse, kas krissanlisumaabi kasulikkus heakskiidetud näidustusel on endiselt suurem kui selle riskid.

26. jaanuaril 2023 küsis Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt ameti arvamust, kas Adakveo müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Uuring STAND oli III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime uuring, mille eesmärk oli hinnata krissanlisumaabi kahe annuse (5,0 mg/kg ja 7,5 mg/kg) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga noorukitel ja täiskasvanutel, kellel oli sirprakkaigus ja anamneesis tervishoiuasutuse külastuse tinginud vasooklusiivsed kriisid. Uuringu eesmärk oli kinnitada Adakveo efektiivsust ja ohutust, mida oli varem kirjeldatud II faasi uuringus SUSTAIN, mis oli põhiuuring, mis toetas Adakveo tingimuslikku heakskiitu ELis.

Esitatud uuringutulemustele tuginedes ei tõendanud uuring STAND üldiselt krissanlisumaabi toimet võrreldes platseeboga efektiivsuse esmase ja peamise teisese tulemusnäitaja osas. Uuring ei tõendanud krissanlisumaabi paremust võrreldes platseeboga selle esmase tulemusnäitaja põhjal: tervishoiuasutuse külastuse tinginud vasooklusiivsete kriiside aastasageduste suhe krissanlisumaabi 5 mg/kg uuringurühmas ja platseeborühmas oli 1,08, 95% usaldusvahemik (0,76; 1,55), kohandatud p-väärtus > 0,999. Uuringurühmades ei olnud täheldatavaid erinevusi tervishoiuasutuse külastuse tinginud vasooklusiivsete kriiside aastasageduses ega tervishoiuasutuse külastuse tinginud vasooklusiivsete kriiside keskmises sageduses. Alarühmade eapõhiste (noorukid ja täiskasvanud) analüüside tulemused sarnanesid esmase tulemusnäitaja osas üldpopulatsioonis täheldatuga. Peamise teisese tulemusnäitaja (kõigi kodus ravitud ja tervishoiuasutuse külastuse tinginud vasooklusiivsete kriiside aastasagedus) analüüsil saadi sarnased tulemused kui esmase tulemusnäitaja korral: kodus ravitud ja tervishoiuasutuse külastuse tinginud vasooklusiivsete kriiside kohandatud aastasageduste suhe krissanlisumaabi 5 mg/kg uuringurühmas ja platseeborühmas oli 1,21 (platseeborühm võrdlusrühmana), 95% usaldusvahemik (0,87; 1,70). Täheldati biomarkeri vaba lahustuva P-selektiini vähenemist, mis on kooskõlas krissanlisumaabi oletatava toimemehhanismiga. Sellele uurimuslikule tulemusele ei järgnenud siiski kliiniline oluline toime, nagu selgus esmastest ja peamistest teisestest tulemustest.

Krissanlisumaabi üldine ohutusprofiil uuringus STAND oli kooskõlas krissanlisumaabi ohutusprofiiliga, mis on teada varasematest uuringutest. Samas oli võrreldes uuringuga SUSTAIN erinevus ≥ 3 . astme kõrvalnähtude esinemissageduses (56,0% patsientidest 5 mg/kg krissanlisumaabi rühmas ja 31,8% platseeborühmas) ja raskete kõrvalnähtude esinemissageduses (41,7% patsientidest 5 mg/kg

krisanlisumaabi rühmas ja 30,6% platseeborühmas) krisanlisumaabi rühmas suurem kui platseeborühmas.

Seoses uuringuga STAND leidis inimravimite komitee, et uuring oli kavandatud asjakohaselt, toimus sama sihtpopulatsiooniga ja kasutas samu efektiivsusnäitajaid kui II faasi uuring SUSTAIN. Oletati, et kummagi uuringu tulemuste erinevusele aitavad kaasa uuringute erinevused, sealhulgas seoses uuringuperioodi ja COVID-19 pandeemia aja, geograafilise asukoha ja uuringupopulatsiooniga. Inimravimite komitee tunnistas, et COVID-19 pandeemia ning selle liikumiskiirangud ja ohutusmeetmed võisid põhjustada vasooklusiivsete kriiside üldist vähenemist, sest vähenesid neid tekitavad välistegurid ja lisaks külastati tervishoiuasutusi harvem nakkushirmu tõttu, mis võis mõjutada uuringu STAND esmast tulemusnäitajat. Sellele vaatamata oleks see mõjunud ühtmoodi platseebo- ja ravirühmale, erinevalt sellest, mida tõendasid uuringutulemused. Lisaks oleks võimalikke vasooklusiivseid kriise, mida ei ravitud tervishoiuasutuste külastamise ajal, võidud ravida kodus, mis oleks kajastunud peamise teisese tulemusnäitaja tulemustes. Ka seda ei täheldatud. Ka muid erinevusi uuringupopulatsioonides ei peeta tulemusi mõjutavaks. Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et ükski eespool käsitletud teguritest ei saa selgitada uuringute erinevaid tulemusi ega seada kahtluse alla uuringu STAND tulemuste kehtivust. Leiti, et müügiloo hoidja esitatud uuringu STAND andmed on piisavad, et põhjalikult hinnata uuringutulemusi. Esitati esmase ja olulise teisese tulemusnäitaja ning ohutusanalüüsi tulemused. Samuti leidis inimravimite komitee, et tulevases lõpparuandes esitatavad lisaanalüüsid ei muudaks täheldatud tulemusi, eriti efektiivsuse tulemusnäitajaid, ega muudaks seega üldjäreldu.

Esitati lisaandmed ühe uuringurühmaga või kontrollrühmata uuringutest, sealhulgas andmed teisest erikohustusena määratletud uuringust (uuring A2202) ja tegeliku kasutuse andmed. Nendes uuringutes täheldati krisanlisumaabi soodsaid toimeid. Kõik esitatud uuringud olid siiski ühe uuringurühmaga või kontrollrühmata, avatud uuringud, millel oli piiratud arv uuringuosalisi ja mis esitasid efektiivsusandmed kõrvaltoimete esinemissageduse muutusena võrreldes algtasemega. Seega võivad tulemused kannatada mitmesuguste süstemaatiliste vigade tõttu. Lisaks neile määramatustele tehti uuringud COVID-19 pandeemia ajal, mis teadaolevalt võib mõjutada seotud efektiivsusparameetreid. Seega ei saa nende uuringute teatatud tulemusi omistada üksnes ravitoimele. Et kõik nendes uuringutes täheldatud toimed on üsna tagasihoidlikud, ei saa eeldada krisanlisumaabi asjakohast ravitoimet. Kokkuvõttes ei peeta nendest uuringutest saadud lisaandmeid piisavalt usaldusväärseteks, et leevendada uuringu STAND tulemustes tõstatatud probleeme seoses krisanlisumaabi efektiivsuse puudumisega.

Müügiloo hoidja tegi ettepaneku piirata näidustust patsientidega, kellel on praegu ravivastus, võib-olla koos ravivastuse taashindamisega iga 6 kuu järel. Samas ei pakutud välja ravivastuse määratlust. Olemasolevate andmete põhjal ei tuvastanud inimravimite komitee patsiendirühma, kelle jaoks oleks Adakveo kasulikkuse ja riski tasakaal positiivne.

Üldiselt peetakse III faasi uuringu STAND tulemusi piisavalt küpseks ja usaldusväärseks, et järeldada, et Adakveol puudub heakskiidetud näidustusel ravitoime. Lisaks muudavad kõik krisanlisumaabiga seotud ohutusprobleemid Adakveo kasulikkuse ja riski tasakaalu negatiivseks, arvestades uuringus täheldatud ravitoime puudumist.

Kuigi müügiloo hoidja on andnud mõista, et tulevikus võidakse teha veel üks III faasi uuring, mille eesmärk on koguda täiendavaid andmeid krisanlisumaabi ohutuse ja efektiivsuse kohta, ei mõjuta see järeldusi, mis põhinevad praegu kättesaadavatel andmetel.

Seega, arvestades kõiki andmeid, sealhulgas erikohustusena kehtestatud uuringu STAND tulemusi, tuleb Adakveo tingimuslik müügiluba tühistada.

Inimravimite komitee arvamus

Arvestades järgmist:

- komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Adakveo kohta.
- Komitee vaatas läbi uuringu STAND (A2301) tulemused, võttes arvesse kõiki kättesaadavaid andmeid. See hõlmas müügiloa hoidja kirjalikke vastuseid ning tervishoiutöötajate ja patsientide esindajate suulisi selgitusi.
- Uuring STAND (A2301) toimus erikohustuse täitmiseks, et kinnitada Adakveo tingimusliku müügiloa jaoks soodne kasulikkuse ja riski tasakaal vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklile 14-a.
- Komitee märkis, et ei täheldatud Adakveo ravi kasulikkust 16-aastastel ja vanematel sirprakkaigusega patsientidel.
- Sellest tulenevalt jõeldas komitee, et Adakveol puudub ravitoime ning Adakveo kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovitab komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt tühistada Adakveo müügiloa.