

Ce médicament n'est plus autorisé

**Annexe I**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Adakveo a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMC) au titre de l'article 14-bis du règlement (CE) n° 726/2004, valide dans toute l'Union européenne (UE), le 28 octobre 2020.

L'autorisation est fondée sur les résultats de l'analyse principale du taux annuel médian de crises vaso-occlusives (CVO) conduisant à une visite médicale de l'étude pivot de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, de 12 mois (étude A2201, SUSTAIN) évaluant la sécurité et l'efficacité du crizanlizumab avec ou sans traitement par hydroxyurée chez les patients atteints de drépanocytose souffrant de crises douloureuses liées à cette maladie. Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'Adakveo, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché était tenu de soumettre, à titre d'obligation spécifique, les résultats de l'analyse principale d'une étude de phase III (étude A2301, STAND).

En décembre 2022, les premiers résultats interprétables de l'étude STAND ont été communiqués par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les résultats ont montré que ni le critère d'évaluation principal, ni le principal critère d'évaluation secondaire (c'est-à-dire les taux annualisés de crises vaso-occlusives [CVO] conduisant à une visite médicale ou donnant lieu à une visite médicale combinée à un traitement à domicile) liés au crizanlizumab n'étaient atteints. Ces résultats préliminaires de l'étude STAND montrant un éventuel manque d'efficacité ont fait naître des incertitudes quant à la question de savoir si le bénéfice du crizanlizumab l'emportait toujours sur ses risques dans son indication autorisée.

Le 26 janvier 2023, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé l'avis de l'Agence sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'Adakveo.

### Résumé général de l'évaluation scientifique

L'étude STAND était une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en double aveugle visant à évaluer l'efficacité et la sécurité des deux doses de crizanlizumab (5,0 mg/kg et 7,5 mg/kg) par rapport au placebo, chez des adolescents et des adultes atteints de drépanocytose et présentant un historique de CVO ayant donné lieu à une visite médicale. Elle a été conçue pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'Adakveo, précédemment caractérisées dans l'étude de phase II SUSTAIN, à savoir l'étude principale à l'appui de l'autorisation conditionnelle d'Adakveo dans l'UE.

Dans l'ensemble, sur la base des résultats de l'étude fournis, l'étude STAND n'a pas démontré l'effet du crizanlizumab par rapport au placebo dans le critère d'évaluation principal et le principal critère d'évaluation secondaire de l'efficacité. L'étude n'a pas démontré la supériorité du crizanlizumab par rapport au placebo dans son critère d'évaluation principal: le rapport de taux des incidences annualisées ajustées sur les CVO ayant conduit à une visite médicale du bras crizanlizumab 5 mg/kg par rapport au bras placebo était de 1,08, IC à 95 % (0,76, 1,55), valeur p ajustée > 0,999. Aucune différence observable n'a été observée entre les bras en ce qui concerne le taux annualisé de CVO conduisant à une visite médicale ou le taux moyen de CVO conduisant à une visite médicale. Les analyses en sous-groupes par âge (adolescents et adultes) ont montré des résultats similaires à ceux de la population globale pour le critère d'évaluation principal. L'analyse du principal critère d'évaluation secondaire (taux annualisé de toutes les CVO gérées à domicile et conduisant à une visite de santé) a présenté des résultats similaires à ceux du critère d'évaluation principal: le rapport de taux des incidences annualisées ajustées de CVO gérées à domicile et conduisant à une visite de santé du bras crizanlizumab 5 mg/kg par rapport au bras placebo était de 1,21 (le placebo étant le groupe de référence), IC à 95 % (0,87, 1,70). Une réduction du biomarqueur de la P-sélectine soluble libre a été observée, correspondant au mode d'action postulé du crizanlizumab. Toutefois, ce résultat exploratoire n'a pas été suivi d'un effet clinique pertinent, comme le montrent les résultats du critère d'évaluation principal et du principal critère d'évaluation secondaire.

Le profil de sécurité global du crizanlizumab dans l'étude STAND était conforme à son profil de sécurité connu, tiré d'études précédentes. Toutefois, lors de la comparaison avec l'étude SUSTAIN, les différences en matière de taux d'événements indésirables de grade  $\geq 3$  (56,0 % des patients dans le bras crizanlizumab 5 mg/kg, contre 31,8 % dans le groupe placebo) et d'événements indésirables graves (41,7 % des patients dans le bras crizanlizumab 5 mg/kg, contre 30,6 % dans le groupe placebo) dans le groupe crizanlizumab par rapport au groupe placebo étaient plus prononcées.

Concernant l'étude STAND, le CHMP a considéré que l'étude a été conçue de manière adéquate, menée sur la même population cible de patients et en utilisant les mêmes critères d'évaluation de l'efficacité que l'étude SUSTAIN de phase II. Il a été supposé que les différences entre les deux études ont contribué à leurs divergences en matière de résultats, y compris en ce qui concerne la période d'étude par rapport à la pandémie de COVID-19, la localisation géographique et la population de l'étude. Le CHMP a reconnu que la pandémie de COVID-19 et les mesures de confinement et de sécurité correspondantes ont pu entraîner une baisse du nombre de CVO en général, en raison de la présence d'un moins grand nombre de déclencheurs externes et par suite d'une réduction des visites médicales par crainte d'infection, ce qui pourrait avoir une incidence sur le critère d'évaluation principal de l'essai STAND. Néanmoins, ces circonstances auraient dû affecter de la même manière le placebo et les bras de traitement, contrairement à ce qu'indiquent les résultats de l'étude. En outre, les CVO potentielles non traitées lors des visites médicales auraient alors été traitées à domicile, ce qui serait apparu dans les résultats du principal critère d'évaluation secondaire. Cela n'a pas non plus été observé. Les autres différences entre les populations de l'étude ne sont pas non plus considérées comme ayant eu une incidence sur les résultats. Dans l'ensemble, le CHMP a estimé qu'aucun des facteurs abordés ci-dessus ne pouvait expliquer les résultats discordants entre les études, ni remettre en cause la validité des résultats de l'étude STAND. Enfin, les données de l'étude STAND présentées par le titulaire de l'AMM ont été considérées comme suffisantes pour évaluer de manière exhaustive les résultats de l'étude. Les résultats du critère d'évaluation principal et du principal critère d'évaluation secondaire, ainsi que de l'analyse de la sécurité, ont été fournis. Le CHMP a également estimé que toute analyse supplémentaire à fournir dans un futur rapport final ne modifierait pas les résultats observés, en particulier en ce qui concerne les critères d'évaluation de l'efficacité, et ne modifierait donc pas les conclusions générales.

Des données supplémentaires provenant d'essais à un seul bras ou d'essais non contrôlés, y compris des données provenant de l'autre étude définie comme SOB (étude A2202), ainsi que des données du monde réel, ont été présentées. Des effets favorables du crizanlizumab ont été observés dans ces études. Toutefois, toutes les études présentées étaient monobras ou non contrôlées, ouvertes avec un nombre limité de sujets et présentaient des données relatives à l'efficacité en tant que changement par rapport au niveau de référence des taux d'événement, de sorte que les résultats pourraient souffrir de nombreuses formes de biais. Outre ces incertitudes, les études ont été réalisées pendant la pandémie de COVID-19, ce qui est reconnu comme ayant un impact potentiel sur les paramètres d'efficacité associés. Par conséquent, les résultats rapportés de ces essais ne peuvent être attribués à un seul effet thérapeutique. Étant donné que tous les effets observés dans ces études sont plutôt modestes, un effet thérapeutique pertinent du crizanlizumab ne peut être présumé. En conclusion, les données supplémentaires issues de ces études ne sont pas considérées comme suffisamment solides pour atténuer les préoccupations concernant le manque d'efficacité du crizanlizumab soulevées par les résultats de l'étude STAND.

Le titulaire de l'AMM a proposé de restreindre l'indication aux patients qui répondent actuellement au traitement, avec éventuellement une réévaluation semestrielle de la réponse au traitement. Toutefois, aucune définition de la réponse thérapeutique n'a été proposée. Sur la base des données disponibles, le CHMP n'a pu identifier aucune population de patients pour laquelle le rapport bénéfice/risque d'Adakveo serait positif.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude de phase III STAND sont considérés comme suffisamment matures et robustes pour conclure qu'Adakveo est dépourvu d'efficacité thérapeutique dans son indication autorisée. En outre, tout problème de sécurité lié au crizanlizumab rend le rapport bénéfice/risque d'Adakveo négatif compte tenu de l'absence d'efficacité thérapeutique observée dans l'étude.

Le titulaire de l'AMM a certes indiqué qu'une autre étude de phase III visant à fournir des données supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité du crizanlizumab pourrait être réalisée à l'avenir, mais cette hypothèse n'a aucune incidence sur la conclusion fondée sur les données actuellement disponibles.

Par conséquent, compte tenu de l'ensemble des données, y compris les résultats de l'étude STAND imposée en tant qu'obligation spécifique, l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle d'Adakveo devrait être retirée.

Ce médicament n'est plus autorisé

## Avis du CHMP

considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Adakveo.
- Il a examiné les résultats de l'étude STAND (A2301), dans le contexte de toutes les données disponibles. Il s'agissait notamment des réponses soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché par écrit et lors d'une explication orale, au cours de laquelle des représentants des professionnels de la santé et des patients ont également exprimé leur point de vue.
- L'étude STAND (A2301) a été menée pour satisfaire à l'obligation spécifique en vue de confirmer un rapport bénéfice/risque favorable pour l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle d'Adakveo, conformément à l'article 14-bis du règlement (CE) n° 726/2004.
- Le comité a noté qu'aucun bénéfice n'avait été observé lors du traitement par Adakveo chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus.
- En conséquence, le comité a conclu qu'Adakveo n'a pas suffisamment d'efficacité thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque d'Adakveo n'est pas favorable.

Aussi, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande le retrait de l'autorisation de mise sur le marché pour Adakveo.

Ce médicament n'est plus autorisé