

Prilog I.
Znanstveni zaključci

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Za lijek Adakveo izdano je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, koje je na snazi u Europskoj uniji (EU) od 28. listopada 2020. Odobrenje je izdano na temelju rezultata primarne analize srednje godišnje stope vazookluzivnih kriza (VOK) koje su dovele do posjeta zdravstvenoj ustanovi, u okviru pivotalnog randomiziranog, placebom kontroliranog, dvostruko slijepog, 12-mjesečnog ispitivanja faze II (ispitivanje A2201, SUSTAIN) u kojem su procjenjivane sigurnost primjene i djelotvornost krizanlizumaba u kombinaciji s terapijom hidroksiureom ili bez nje u osoba s bolešću srpastih stanica (engl. *sickle cell disease* – SCD) koje su imale krize boli povezane sa srpastim stanicama. Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Adakveo, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet morao je kao posebnu obvezu dostaviti rezultate primarne analize ispitivanja faze III (ispitivanje A2301, STAND).

U prosincu 2022. nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je Europskoj agenciji za lijekove (EMA-i) prve rezultate ispitivanja STAND koje je bilo moguće protumačiti. Rezultati su pokazali da primjenom krizanlizumaba nisu ispunjene ni mjera primarnog ni ključna mjera sekundarnog ishoda (tj. anualizirane stope vazookluzivnih kriza [VOK] koje su dovele do posjeta zdravstvenoj ustanovi ili koje su dovele do posjeta zdravstvenoj ustanovi u kombinaciji s liječenjem kod kuće). Ti preliminarni rezultati ispitivanja STAND koji pokazuju potencijalan nedostatak djelotvornosti izazvali su neizvjesnost u pogledu toga nadmašuju li koristi od krizanlizumaba s njim povezane rizike u odobrenoj indikaciji.

U skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europska komisija zatražila je 26. siječnja 2023. mišljenje Agencije o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet lijeka Adakveo zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Ispitivanje STAND bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene dviju doza krizanlizumaba (5,0 mg/kg i 7,5 mg/kg) u odnosu na placebo u adolescenata i odraslih osoba oboljelih od SCD-a koje u anamnezi imaju VOK-ove koji su doveli do posjeta zdravstvenoj ustanovi. Osmišljeno je kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Adakveo, prethodno okarakteriziranog u ispitivanju SUSTAIN, glavnom ispitivanju faze II, kojim je potkrijepljeno uvjetno odobrenje lijeka Adakveo u EU-u.

Općenito, na temelju dostavljenih rezultata, u okviru ispitivanja STAND nije utvrđen bolji učinak krizanlizumaba u odnosu na placebo u pogledu mjera primarnog i ključnog sekundarnog ishoda za djelotvornost. Ispitivanjem nije dokazana superiornost krizanlizumaba u odnosu na placebo u pogledu mjere primarnog ishoda. Omjer stope korigiranih anualiziranih slučajeva pojave VOK-ova koji su doveli do posjeta zdravstvenoj ustanovi u skupini koja je primala krizanlizumab u dozi od 5 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo bio je 1,08, uz 95 % CI (0,76, 1,55), korigirana p-vrijednost > 0,999. Nisu opažene razlike između skupina u pogledu anualizirane stope VOK-ova koji su doveli do posjeta zdravstvenoj ustanovi ili medijana stope VOK-ova koji su doveli do posjeta zdravstvenoj ustanovi. Analize podskupina po dobi (adolescenti i odrasli) pokazale su rezultate slične ukupnoj populaciji za mjeru primarnog ishoda. Rezultati analize ključne mjere sekundarnog ishoda (anualizirane stope svih VOK-ova koji se zbrinuti kod kuće i koji su doveli do posjeta zdravstvenoj ustanovi) bili su slični kao i za mjeru primarnog ishoda, tj. omjer stope korigiranih anualiziranih slučajeva pojave VOK-ova koji su zbrinuti kod kuće i koji su doveli do posjeta zdravstvenoj ustanovi za skupinu koja je primala krizanlizumab od 5 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo iznosio je 1,21 (placebo kao referentna skupina), uz 95 % CI (0,87, 1,70). Opaženo je smanjenje slobodnog topljivog biomarkera P-selektina u skladu s pretpostavljenim načinom djelovanja krizanlizumaba. Međutim, nakon tog istraživačkog rezultata nije uslijedio klinički relevantan učinak, kao što je vidljivo iz primarnih i ključnih sekundarnih rezultata.

Ukupni sigurnosni profil krizanolizumaba u ispitivanju STAND bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom krizanolizumaba iz prethodnih ispitivanja. Međutim, u usporedbi s ispitivanjem SUSTAIN, izraženije su bile razlike između stope štetnih događaja ≥ 3 . stupnja (56,0 % bolesnika u skupini koja je primala krizanolizumab u dozi od 5 mg/kg u usporedbi s 31,8 % u skupini koja je primala placebo) i stope ozbiljnih štetnih događaja (41,7 % bolesnika u skupini koja je primala krizanolizumab u dozi od 5 mg/kg u usporedbi s 30,6 % u skupini koja je primala placebo) u skupini koja je primala krizanolizumab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

U pogledu ispitivanja STAND, CHMP je smatrao da je ispitivanje osmišljeno na odgovarajući način, da je provedeno na istoj ciljnoj populaciji bolesnika te da su upotrijebljene iste mjere ishoda za djelotvornost kao i u ispitivanju SUSTAIN (faze II). Pretpostavljalo se da nepodudarni rezultati ispitivanja proizlaze iz razlika između tih dvaju ispitivanja, među ostalim u pogledu razdoblja ispitivanja u odnosu na pandemiju bolesti COVID-19, zemljopisne lokacije i populacije koja je sudjelovala u ispitivanju. CHMP je potvrdio da su pandemija bolesti COVID-19 te s njom povezane mjere ograničenja kretanja i sigurnosne mjere mogle dovesti do općeg smanjenja VOK-ova zbog manjeg broja vanjskih uzročnika bolesti i ograničenja posjeta zdravstvenim ustanovama zbog straha od zaraze, što je potencijalno moglo utjecati na mjeru primarnog ishoda u ispitivanju STAND. Međutim, to je trebalo jednako utjecati na skupinu koja je primala placebo i na skupinu koja je primala terapiju, što je u suprotnosti s rezultatima ispitivanja. Osim toga, potencijalni VOK-ovi koji nisu doveli do posjeta zdravstvenoj ustanovi bili bi zbrinuti kod kuće, što bi se pokazalo u ključnim mjerama sekundarnog ishoda. No, ni to nije opaženo. Smatra se da ni druge razlike u populacijama ispitivanja nisu utjecale na rezultate. Ukupno gledajući, CHMP je smatrao da nijedan od navedenih čimbenika ne može objasniti nepodudarne rezultate ispitivanja ni dovesti u pitanje valjanost rezultata ispitivanja STAND. Naposljetku, podatci iz ispitivanja STAND koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet smatrani su dostatnima za sveobuhvatnu procjenu rezultata ispitivanja. Dostavljeni su rezultati za mjeru primarnog ishoda i ključnu mjeru sekundarnog ishoda, kao i rezultati analize sigurnosti. CHMP je također smatrao da nikakve dodatne analize koje je potrebno dostaviti u budućem završnom izvješću ne bi promijenile opažene rezultate, posebno u pogledu mjera ishoda za djelotvornost, te stoga ne bi promijenile ukupne zaključke.

Predstavljeni su i dodatni podatci iz ispitivanja s jednom skupinom ili bez kontrolne skupine, uključujući podatke iz drugog ispitivanja definirano kao posebna obveza SOB (ispitivanje A2202), kao i podatci iz stvarnog svijeta. U tim ispitivanjima opaženi su povoljni učinci krizanolizumaba. Međutim, sva predstavljena ispitivanja imala su jednu skupinu ili nisu imala kontrolnu skupinu, bila su otvorena s ograničenim brojem sudionika te su podatci o djelotvornosti iskazani kao promjena u odnosu na početnu vrijednost stope događaja, zbog čega su na rezultati mogli utjecati mnogi oblici pristranosti. Osim tih nesigurnosti, ispitivanja su provedena tijekom pandemije bolesti COVID-19, za koju je potvrđeno da može utjecati na odgovarajuće parametre djelotvornosti. Slijedom toga, iskazani rezultati tih ispitivanja ne mogu se pripisati samo terapijskom učinku. Budući da su svi opaženi učinci u tim ispitivanjima prilično skromni, ne može se pretpostaviti relevantan učinak liječenja krizanolizumabom. Kao zaključak, dodatni podatci dobiveni iz tih ispitivanja ne smatraju se dovoljno pouzdanima kako bi se otklonila zabrinutost u pogledu nedostatka djelotvornosti krizanolizumaba izazvana rezultatima ispitivanja STAND.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je ograničavanje indikacije na bolesnike koji trenutačno odgovaraju na liječenje, po mogućnosti uz šestomjesečnu ponovnu procjenu odgovora na liječenje. Međutim, nije predložena definicija odgovora na liječenje. Na temelju dostupnih podataka CHMP nije mogao utvrditi nijednu populaciju bolesnika za koje bi omjer koristi i rizika lijeka Adakveo bio pozitivan.

Općenito, smatra se da su rezultati ispitivanja STAND (ispitivanje faze III) dovoljno zreli i pouzdani kako bi se donio zaključak da Adakveo nema terapijsku djelotvornost u odobrenjima indikaciji. Osim

toga, razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti primjene krizanlizumaba negativno utječu na omjer koristi i rizika lijeka Adakveo s obzirom na izostanak terapijske djelotvornosti, koji je opažen tijekom ispitivanja.

Iako je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet najavio da će se u budućnosti možda provesti još jedno ispitivanje faze III kako bi se osigurali dodatni podatci o sigurnosti primjene i djelotvornosti krizanlizumaba, to ne utječe na zaključak koji se temelji na trenutačno dostupnim podacima.

Stoga, uzimajući u obzir sve raspoložive podatke, uključujući rezultate ispitivanja STAND koje je zatraženo kao posebna obveza, trebalo bi ukinuti uvjetno odobrenje za stavljanje u promet lijeka Adakveo.

Mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Adakveo.
- Odbor je preispitao rezultate ispitivanja STAND (A2301) u kontekstu svih dostupnih podataka. To je obuhvaćalo odgovore koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku i tijekom usmenog obrazloženja, u kojem su svoja stajališta iznijeli i predstavnici zdravstvenih radnika i bolesnika.
- Ispitivanje STAND (A2301) provedeno je kako bi se ispunila posebna obveza u cilju potvrđivanja povoljnog omjera koristi i rizika za uvjetno odobrenje za stavljanje u promet lijeka Adakveo u skladu s člankom 14. a Uredbe (EZ) br. 726/2004.
- Odbor je istaknuo da nije opažena korist od terapije lijekom Adakveo u bolesnika s bolešću srpastih stanica (SCD) u dobi od 16 godina i starijih.
- Slijedom toga, Odbor je zaključio da Adakveo nema terapijsku djelotvornost te da omjer koristi i rizika lijeka Adakveo nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Adakveo.