

Medicinale non più autorizzato

Allegato I
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 28 ottobre 2020 Adakveo ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, valida in tutta l'Unione europea (UE), ai sensi dell'articolo 14 *bis* del regolamento (CE) n. 726/2004. L'autorizzazione si basava sui risultati dell'analisi primaria della percentuale mediana annua di crisi vaso-occlusive [vaso-occlusive crises (VOC)] che hanno richiesto una visita medica nel quadro dello studio cardine di fase II randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, della durata di 12 mesi (studio A2201, SUSTAIN) che valuta la sicurezza e l'efficacia di crizanlizumab con o senza terapia a base di idrossiurea in pazienti affetti da malattia a cellule falciformi (SCD) con crisi dolorose correlate. Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Adakveo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato tenuto a presentare come obbligo specifico i risultati dell'analisi primaria di uno studio di fase III (studio A2301, STAND).

Nel dicembre 2022, i primi risultati interpretabili dello studio STAND sono stati comunicati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'Agenzia europea per i medicinali (EMA). I risultati hanno mostrato che non sono stati raggiunti né l'endpoint primario né quello secondario principale [ossia i tassi annui di crisi vaso-occlusive (VOC) che hanno richiesto una visita medica oppure che hanno richiesto una visita medica e sono state trattate a domicilio] con crizanlizumab. Questi risultati preliminari dello studio STAND che mostrano una potenziale mancanza di efficacia hanno sollevato incertezze in merito al fatto se il beneficio di crizanlizumab fosse ancora superiore ai suoi rischi nell'indicazione autorizzata.

Il 26 gennaio 2023, ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione europea ha chiesto il parere dell'Agenzia in merito all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Adakveo.

Sintesi generale della valutazione scientifica

Lo studio STAND è stato uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato e in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza delle due dosi di crizanlizumab (5,0 mg/kg e 7,5 mg/kg) rispetto al placebo negli adolescenti e negli adulti affetti da SCD e con un'anamnesi di VOC che hanno richiesto la visita medica. È stato concepito per confermare l'efficacia e la sicurezza di Adakveo, precedentemente caratterizzato nello studio di fase II SUSTAIN, il principale studio a sostegno dell'autorizzazione condizionata di Adakveo nell'UE.

Nel complesso, sulla base dei risultati dello studio forniti, lo studio STAND non è riuscito a dimostrare che crizanlizumab avesse effetto sul placebo nell'endpoint primario di efficacia e principale endpoint secondario di efficacia. Lo studio non ha dimostrato la superiorità di crizanlizumab rispetto al placebo sul suo endpoint primario: il rapporto tra tassi delle incidenze di VOC annue aggiustate che hanno richiesto la visita medica del braccio crizanlizumab 5 mg/kg rispetto al braccio placebo era pari a 1,08, IC al 95 % (0,76, 1,55), valore p adeguato > 0,999. Non vi sono state differenze osservabili tra i bracci nel tasso annuo di VOC che hanno richiesto la visita medica o nel tasso medio di VOC che hanno richiesto la visita medica. Le analisi dei sottogruppi per età (adolescenti e adulti) hanno mostrato risultati simili alla popolazione complessiva per l'endpoint primario. L'analisi dell'endpoint secondario principale (tasso annuo di tutti i VOC gestiti a domicilio e che hanno richiesto la visita medica) ha presentato risultati simili a quelli dell'endpoint primario: il rapporto tra tassi delle incidenze annue aggiustate di VOC gestite a domicilio e che hanno richiesto la visita medica del braccio crizanlizumab 5 mg/kg rispetto al braccio placebo è stato di 1,21 (placebo come gruppo di riferimento), IC al 95 % (0,87, 1,70). È stata osservata una riduzione del biomarcatore P-selectina solubile libero, in linea con la modalità d'azione postulata di crizanlizumab. Tuttavia, questo risultato esplorativo non è stato seguito da un effetto clinico rilevante, come dimostrato dai risultati primari e secondari principali.

Il profilo di sicurezza complessivo di crizanlizumab nello studio STAND era coerente con il profilo di sicurezza noto di crizanlizumab in studi precedenti. Tuttavia, quando si confronta con lo studio SUSTAIN, le differenze nei tassi di eventi avversi di grado ≥ 3 (56,0 % dei pazienti nel braccio crizanlizumab 5 mg/kg rispetto al 31,8 % nel braccio placebo) ed eventi avversi gravi (41,7 % dei pazienti nel braccio crizanlizumab 5 mg/kg rispetto al 30,6 % nel braccio placebo) nel gruppo trattato con crizanlizumab rispetto al gruppo trattato con placebo sono stati più pronunciati.

Per quanto riguarda lo studio STAND, il CHMP ha ritenuto che lo studio fosse stato progettato in modo adeguato, condotto nello stesso gruppo di pazienti destinatario e utilizzando gli stessi endpoint di efficacia dello studio di fase II SUSTAIN. Si è ipotizzato che le differenze tra gli studi contribuissero alle divergenze di risultato tra i due studi, anche per quanto riguarda il periodo di studio rispetto alla pandemia di COVID-19, alla posizione geografica e alla popolazione oggetto di studio. Il CHMP ha riconosciuto che la pandemia di COVID-19 e le rispettive misure di blocco e di sicurezza avrebbero potuto portare a una riduzione dei VOC in generale a causa di una diminuzione dei fattori scatenanti esterni e, in seguito, a una riduzione delle visite mediche a causa della paura di infezione, con un potenziale impatto sull'endpoint primario della sperimentazione STAND. Tuttavia, ciò avrebbe dovuto influenzare allo stesso modo i bracci placebo e di trattamento, contrariamente a quanto dimostrato con i risultati dello studio. Inoltre, i potenziali VOC non trattati mediante visite mediche sarebbero stati trattati a domicilio, il che sarebbe stato rispecchiato nei risultati dell'endpoint secondario principale. Anche questo non è stato osservato. Si ritiene inoltre che neanche le altre differenze tra le popolazioni oggetto di studio abbiano influito sui risultati. Nel complesso, il CHMP ha ritenuto che nessuno dei fattori discussi in precedenza potesse spiegare i risultati discrepanti tra gli studi, né mettere in discussione la validità dei risultati dello studio STAND. Infine, i dati dello studio STAND presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati considerati sufficienti per una valutazione esaustiva dei risultati dello studio. Sono stati forniti i risultati dell'endpoint primario e secondario principale, nonché dell'analisi di sicurezza. Il CHMP ha inoltre ritenuto che eventuali analisi supplementari da fornire nell'ambito di una futura relazione finale non modificherebbero i risultati osservati, in particolare per quanto riguarda gli endpoint di efficacia, e quindi non modificherebbero le conclusioni generali.

Sono stati presentati dati aggiuntivi derivanti da sperimentazioni a braccio singolo o non controllate, tra cui i dati provenienti dall'altro studio definito come obbligo specifico (studio A2202), nonché dati reali. In questi studi sono stati osservati effetti favorevoli di crizanlizumab. Tuttavia, tutti gli studi presentati erano a braccio singolo o non controllati, in aperto, con un numero limitato di soggetti, e hanno fornito dati sull'efficacia come variazione rispetto al basale delle percentuali di eventi; di conseguenza, i risultati potevano risentire di molte forme di distorsione. Oltre a queste incertezze, gli studi sono stati condotti durante la pandemia di COVID-19, a cui si riconosce di avere un potenziale impatto sui relativi parametri di efficacia. Di conseguenza, i risultati riportati da queste sperimentazioni non possono essere attribuiti unicamente all'effetto del trattamento. Poiché tutti gli effetti osservati in questi studi sono piuttosto modesti, non è possibile ipotizzare un effetto di trattamento rilevante di crizanlizumab. In conclusione, i dati aggiuntivi ricavati da tali studi non sono considerati sufficientemente solidi da sciogliere dubbi relativi alla mancanza di efficacia di crizanlizumab sollevate dai risultati dello studio STAND.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di limitare l'indicazione ai pazienti che attualmente rispondono al trattamento, possibilmente con una rivalutazione semestrale della risposta al trattamento. Tuttavia, non è stata proposta alcuna definizione di risposta terapeutica. Sulla base dei dati disponibili, il CHMP non ha potuto identificare alcuna popolazione di pazienti per cui il rapporto rischi/benefici di Adakveo sarebbe positivo.

Nel complesso, i risultati dello studio STAND di fase III sono considerati adeguatamente maturi e solidi per trarre la conclusione che Adakveo non ha efficacia terapeutica nella sua indicazione autorizzata.

Inoltre, qualsiasi dubbio relativo alla sicurezza associata a crizanlizumab rende negativo il rapporto rischi/benefici di Adakveo in considerazione della mancanza di efficacia terapeutica osservata nello studio.

Pur avendo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunicato che in futuro potrebbe svolgersi un altro studio di fase III volto a fornire ulteriori dati sulla sicurezza e sull'efficacia di crizanlizumab, ciò non ha alcuna incidenza sulla conclusione basata sui dati attualmente disponibili.

Di conseguenza, tenendo conto della totalità dei dati, compresi i risultati dello studio STAND imposto come obbligo specifico, l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per Adakveo deve essere revocata.

Medicinale non più autorizzato

Parere del CHMP

Considerato che:

- il comitato ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Adakveo;
- il comitato ha esaminato i risultati dello studio STAND (A2301) nel contesto di tutti i dati disponibili, tra cui le risposte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e durante una spiegazione orale in cui anche i rappresentanti degli operatori sanitari e dei pazienti hanno espresso il proprio parere;
- lo studio STAND (A2301) è stato condotto per adempiere all'obbligo specifico al fine di confermare un rapporto rischi/benefici favorevole per l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per Adakveo, ai sensi dell'articolo 14 *bis* del regolamento (CE) n. 726/2004;
- il comitato ha osservato che non è stato riscontrato alcun beneficio dal trattamento con Adakveo nei pazienti con malattia a cellule falciformi (SCD) di età pari o superiore a 16 anni;
- di conseguenza, il comitato ha concluso che Adakveo non ha efficacia terapeutica e che il rapporto rischi/benefici di Adakveo non è favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Adakveo.