

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I priedas
Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

2020 m. spalio 28 d., vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, buvo suteiktas visoje Europos Sąjungoje (ES) galiojantis sąlyginis Adakveo registracijos pažymėjimas. Registracijos pažymėjimas suteiktas gavus pirminius vazookliuzinių krizių, kurioms suvaldyti reikėjo apsilankyti pas sveikatos priežiūros specialistą, medianos metinio rodiklio analizės rezultatus, gautus atlikus pagrindinį II fazės atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą, dvigubai aklą 12 mėnesių trukmės tyrimą (tyrimas A2201, SUSTAIN), kuriame buvo vertinamas krizanlizumabo, skiriamo su hidroksikarbamidu arba be jo pjautuvo pavidalo ląstelių anemija (SCD) sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė pjautuvo pavidalo ląstelių anemijos sukelti skausmo priepuoliai. Siekiant patvirtinti Adakveo veiksmingumą ir saugumą, registruotojas buvo konkrečiai įpareigotas pateikti pirminės III fazės tyrimo (tyrimas A2301, STAND) analizės rezultatus.

2022 m. gruodžio mėn. registruotojas Europos vaistų agentūrai (EMA) pateikė pirmuosius aiškinamuosius STAND tyrimo rezultatus. Rezultatai parodė, kad vartojant krizanlizumabą nebuvo pasiektas nei pirminis, nei pagrindinis antrinis vertinimo baigties rezultatas (t. y. apibendrintas metinis vazookliuzinių krizių, dėl kurių apsilankoma pas sveikatos priežiūros specialistą arba dėl kurių apsilankoma pas sveikatos priežiūros specialistą ir gydomasi namie, skaičius). Šie preliminarūs STAND tyrimo rezultatai, parodę, kad vaistas galimai nepakankamai veiksmingas, sukėlė abejonių, ar pagal įregistruotą indikaciją vartojamo krizanlizumabo teikiama nauda vis dar didesnė už riziką.

2023 m. sausio 26 d., vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, Europos Komisija paprašė Agentūros pateikti savo nuomonę, ar Adakveo registracijos pažymėjimo nereikėtų panaikinti, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygas, ar reikėtų palikti jį galioti.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

STAND buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, kuriuo siekta įvertinti dviejų krizanlizumabo dozių (5,0 mg/kg ir 7,5 mg/kg) veiksmingumą ir saugumą, palyginti su placebo, gydant SCD sergančius paauglius ir suaugusiuosius, kuriems praeityje buvo diagnozuota vazookliuzinė krizė, kuriai suvaldyti reikėjo kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus. Šiuo tyrimu buvo siekiama patvirtinti Adakveo veiksmingumą ir saugumą, kuris anksčiau buvo tiriamas atliekant II fazės tyrimą SUSTAIN – pagrindinį tyrimą, kuriuo remiantis suteiktas sąlyginis Adakveo registracijos pažymėjimas.

Apskritai, remiantis pateiktais tyrimo rezultatais, STAND tyrimu nepavyko įrodyti veiksmingesnio krizanlizumabo poveikio, palyginti su placebo, nustatant pirminę ir pagrindinę antrinę veiksmingumo vertinamąją baigtį. Šiuo tyrimu nebuvo įrodytas krizanlizumabo pranašumas prieš placebo nustatant jo pirminę vertinamąją baigtį: pakoreguoto metinio vazookliuzinių krizių, dėl kurių reikėjo kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, 5 mg/kg krizanlizumabo dozę vartojusių pacientų atšakoje ir vartojusiųjų placebo atšakoje dažnio santykis buvo 1,08, 95 proc. PI (0,76, 1,55), pakoreguota p vertė > 0,999. Jokių pastebimų skirtumų abiejose atšakose, vertinant metinį vazookliuzinių krizių, dėl kurių reikėjo kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, dažnį arba vidutinį vazookliuzinių krizių, dėl kurių reikėjo kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, dažnį, nenustatyta. Atlikus pogrupių analizes pagal amžių (paaugliai ir suaugusieji), gauti rezultatai buvo panašūs į bendros populiacijos pirminės vertinamosios baigties rezultatus. Atlikus pagrindinės antrinės vertinamosios baigties analizę (metinis visų vazookliuzinių krizių, kurios buvo gydomos namuose ir dėl kurių buvo kreiptasi į sveikatos priežiūros specialistą, rodiklis), gauti panašūs rezultatai kaip ir pirminės vertinamosios baigties atveju: koreguotų vazookliuzinių krizių, kurios buvo gydomos namuose ir dėl kurių buvo kreiptasi į sveikatos priežiūros specialistą, metinio dažnio santykis 5 mg/kg krizanlizumabo dozę vartojusių pacientų atšakoje ir vartojusiųjų placebo atšakoje buvo 1,21 (vartojusieji placebo priskirti lyginamajai grupei), 95 proc. PI (0,87, 1,70). Pastebėtas laisvojo tirpus P-selektino biologinio žymens sumažėjimas, atitinkantis krizanlizumabo veikimo būdą. Tačiau, kaip matyti iš pirminės ir pagrindinės antrinės

vertinimo baigties rezultatų, po šio tyrimais nustatyto rezultato kliniškai reikšmingas poveikis nepasireiškė.

Bendros krizanlizumabo saugumo charakteristikos atliekant STAND tyrimą atitiko žinomas krizanlizumabo saugumo charakteristikas, nustatytas atliekant ankstesnius tyrimus. Tačiau, palyginti su SUSTAIN tyrimu, ≥ 3 laipsnio šalutinio poveikio reiškinių (56,0 proc. pacientų, vartojusių 5 mg/kg krizanlizumabą, atšakoje ir 31,8 proc. pacientų, vartojusių placebo, atšakoje) ir sunkių šalutinio poveikio reiškinių (41,7 proc. pacientų, vartojusių 5 mg/kg krizanlizumabą, atšakoje ir 30,6 proc. pacientų, vartojusių placebo, atšakoje) rodiklių skirtumai krizanlizumabo grupėje buvo ryškesni nei placebo grupėje.

CHMP laikėsi nuomonės, kad STAND tyrimas buvo tinkamai suplanuotas, atliktas su ta pačia tiksline pacientų populiacija ir taikant tas pačias veiksmingumo vertinamasias baigtis, kaip ir II fazės tyrime SUSTAIN. Buvo daroma prielaida, kad skirtingus abiejų tyrimų rezultatus lėmė tyrimų skirtumai, be kita ko, tyrimų laikotarpis COVID-19 pandemijos metu, geografinė padėtis ir tiriamoji populiacija. CHMP pripažino, kad dėl COVID-19 pandemijos ir atitinkamų izoliavimosi ir saugumo priemonių bendras vazookliuzinių krizių skaičius galėjo sumažėti dėl sumenkusių išorės veiksnių ir dar labiau dėl retesnių apsilankymų sveikatos priežiūros įstaigose bijant užsikrėsti, o tai galėjo turėti įtakos pirminei STAND tyrimo vertinamajai baigčiai. Vis dėlto, priešingai, nei matyti iš tyrimo rezultatų, tai turėjo vienodai paveikti placebo ir vaistą vartojusių pacientų atšakas. Be to, galimos vazookliuzinės krizės, kurios nebuvo gydomos lankantis pas sveikatos priežiūros specialistus, būtų buvusios gydomos namuose, ir tai būtų atspindėję pagrindiniai antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai. To taip pat nepastebėta. Manoma, kad kiti tyrimo populiacijų skirtumai taip pat neturėjo įtakos rezultatams. Apskritai, CHMP laikėsi nuomonės, kad nė vienu iš pirmiau aptartų veiksnių negalima paaiškinti prieštarų tyrimų rezultatų ar abejoti STAND tyrimo rezultatų patikimumu. Galiausiai, registruotojo pateikti STAND tyrimo duomenys buvo laikomi pakankamais, kad būtų galima visapusiškai įvertinti tyrimo rezultatus. Pateikti pirminės ir pagrindinės antrinės vertinamosios baigties, taip pat saugos analizės rezultatai. CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad atlikus kokias nors papildomas analizes, kurių rezultatai bus pateikti būsimoje galutinėje ataskaitoje, nustatyti rezultatai, ypač susiję su veiksmingumo vertinamosiomis baigtimis, nepasikeistų, todėl nesikeistų ir bendros išvados.

Buvo pateikti papildomi vienos atšakos arba nekontroliuojamų tyrimų duomenys, įskaitant kito tyrimo, kurį buvo įpareigota atlikti (tyrimas A2202), duomenis, taip pat tikruosius duomenis. Šiuose tyrimuose nustatytas teigiamas krizanlizumabo poveikis. Vis dėlto, visi pristatyti tyrimai atlikti su viena atšaka arba jie buvo nekontroliuojami, atviri, su nedaug tiriamųjų, o pateikti veiksmingumo duomenys rodo pasikeitusį pradinį reiškinių dažnį, todėl rezultatų patikimumas gali nukentėti dėl įvairių paklaidų. Neskaitant šių neapibrėžtumų, tyrimai buvo atliekami COVID-19 pandemijos metu, o tai, kaip pripažįstama, gali turėti įtakos susijusiems veiksmingumo parametrams. Todėl šių tyrimų rezultatų negalima sieti vien su gydymo poveikiu. Kadangi bet koks atliekant šiuos tyrimus nustatytas poveikis yra gana nedidelis, negalima daryti prielaidos, kad gydymas krizanlizumabu yra reikiamai veiksmingas. Taigi, laikomasi nuomonės, kad šių tyrimų metu surinkti papildomi duomenys nėra pakankamai patikimi, kad išsklaidytų STAND tyrimo rezultatų sukeltą susirūpinimą dėl nepakankamo krizanlizumabo veiksmingumo.

Registruotojas pasiūlė apriboti gydymo indikaciją ir vaistą leisti vartoti tik tiems pacientams, kuriems gydymas šiuo metu veiksmingas, ir gydymo veiksmingumą galbūt pakartotinai įvertinti kas 6 mėnesius. Tačiau nebuvo pasiūlyta veiksmingos gydymo apibrėžties. Remiantis turimais duomenimis, CHMP negalėjo įvardyti nė vienos pacientų populiacijos, kuriai Adakveo naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas.

Apskritai manoma, kad III fazės STAND tyrimo rezultatai yra pakankamai brandūs ir patikimi, kad būtų galima padaryti išvadą, jog pagal registruotą indikaciją vartojamo Adakveo terapinis veiksmingumas

nėra pakankamas. Be to, kadangi tyrime pastebėtas nepakankamas vaisto terapinis veiksmingumas, įvertinus visas su krizanlizumabu susijusias saugumo problemas, Adakveo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Nors registruotojas leido suprasti, kad ateityje gali būti atliktas dar vienas III fazės tyrimas, kurio tikslas – pateikti daugiau duomenų apie krizanlizumabo saugumą ir veiksmingumą, tai neturi įtakos šiuo metu turimais duomenimis grindžiamai išvadai.

Todėl, atsižvelgiant į visus duomenis, įskaitant STAND tyrimo, kurį buvo konkrečiai įpareigota atlikti, rezultatus, sąlyginis Adakveo registracijos pažymėjimas turėtų būti panaikintas.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

CHMP nuomonė

Kadangi

- Komitetas apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Adakveo;
- Komitetas peržiūrėjo STAND (A2301) tyrimo rezultatus, atsižvelgdamas į visus turimus duomenis; į šią informaciją buvo įtraukti ir registruotojo raštiški ir žodiniai paaiškinimai, taip pat ir sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų atstovų išreikšta nuomonė;
- vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, tyrimas STAND (A2301) buvo atliktas vykdant konkretų įpareigojimą, kuriuo siekta patvirtinti teigiamą Adakveo sąlyginio registracijos pažymėjimo naudos ir rizikos santykį;
- Komitetas pažymėjo, kad Adakveo skiriant pjautuvo pavidalo ląstelių anemija sergantiems 16 metų ir vyresniems pacientams, gydymo naudos nenustatyta;
- dėl šių priežasčių Komitetas priėjo prie išvados, kad terapiniu požiūriu Adakveo yra nepakankamai veiksmingas ir kad Adakveo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas;

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, Komitetas rekomenduoja panaikinti Adakveo registracijos pažymėjimą.