

I pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

2020. gada 28. oktobrī *Adakveo* tika izsniegta reģistrācijas apliecība ar nosacījumiem (CMA) saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 14.a pantu, kas ir derīga visā Eiropas Savienībā (ES). Atļauja piešķirta, pamatojoties uz primārās analīzes rezultātiem, kas iegūti galvenās II fāzes randomizētā, placebo kontrolētā, dubultaklā, 12 mēnešu ilgā pētījumā (A2201 pētījums, *SUSTAIN*), kurā novērtēts krizanlizumaba ar vai bez hidroksiurēzes terapijas drošības un efektivitātes rādītājs gadā sirpjveida šūnu slimības (SCD) pacientiem ar sirpjveida šūnu sāpju krīzēm. Lai apstiprinātu *Adakveo* efektivitāti un drošumu, reģistrācijas apliecības īpašniekam bija jāiesniedz kā īpašs pienākums (SOB) III fāzes pētījuma (pētījums A2301, *STAND*) primārās analīzes rezultāti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) 2022. gada decembrī paziņoja Eiropas Zāļu aģentūrai (EMA) *STAND* pētījuma pirmos interpretējamus rezultātus. Rezultāti liecināja, ka netika sasniegts ne primārais, ne galvenais sekundārais beigu punkts (t. i., vazookluzīvu krīžu [VOC] gada rādītāji, kas noved pie veselības aprūpes apmeklējuma vai veselības aprūpes apmeklējuma kopā ar ārstēšanas mājās) ar krizanlizumabu. Šie sākotnējie *STAND* pētījuma rezultāti, kas liecināja par iespējamu efektivitātes trūkumu, radīja neskaidrības par to, vai krizanlizumaba sniegtais ieguvums joprojām pārsniedz šo zāļu radīto risku apstiprinātājā indikācijā.

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija 2023. gada 26. janvārī lūdza aģentūrai sniegt atzinumu par to, vai *Adakveo* reģistrācijas apliecība ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

STAND pētījums bija III fāzes, multicentru, randomizēts, dubultakls pētījums, lai novērtētu divu krizanlizumaba devu (5,0 mg/kg un 7,5 mg/kg) efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar placebo pusaudžiem un pieaugušajiem ar SCD un VOC vēsturi, kas noveda pie veselības aprūpes apmeklējuma. Tas tika izstrādāts, lai apstiprinātu *Adakveo* efektivitāti un drošumu, kas iepriekš bija raksturota II fāzes pētījumā *SUSTAIN*, galvenajā pētījumā, kas pamato *Adakveo* reģistrāciju ar nosacījumiem ES.

Kopumā, pamatojoties uz sniegtajiem pētījuma rezultātiem, *STAND* pētījumā netika pierādīta krizanlizumaba ietekme uz placebo primārajā un galvenajā efektivitātes sekundārajā mērķparametrā. Pētījumā netika uzrādīts krizanlizumaba pārkāpums pār placebo attiecībā uz tā primāro mērķparametru: koriģēto ikgadējo VOC sastopamības biežuma attiecību, kas noveda pie veselības aprūpes apmeklējuma 5 mg/kg krizanlizumaba grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 1,08, 95 % CI (0,76; 1,55), koriģētā p vērtība > 0,999. Nebija novērojamas atšķirības starp grupām attiecībā uz VOC gada rādītāju, kas noveda pie veselības aprūpes apmeklējuma, vai VOC vidējo rādītāju, kas noveda pie veselības aprūpes apmeklējuma. Apakšgrupas analīzes pēc vecuma (pusaudžiem un pieaugušajiem) uzrādīja rezultātus, kas līdzinās kopējai populācijai attiecībā uz primāro mērķparametru. Galvenā sekundārā mērķparametra analīze (ikgadējais rādītājs visiem VOC, ko ārstēja mājās un novedot pie veselības aprūpes apmeklējuma) uzrādīja līdzīgus rezultātus kā primārajam mērķparametram: koriģēto ikgadējo VOC sastopamības biežuma attiecība, ko ārstēja mājās un kā rezultātā krizanlizumaba 5 mg/kg grupas veselības aprūpes apmeklējums salīdzinājumā ar placebo grupu bija 1,21 (placebo kā atsauces grupa), 95 % CI (0,87, 1,70). Tika novērots brīvā šķīstošā P-selectīna biomarkiera samazinājums, kas atbilst krizanlizumaba postulētās darbības veidam. Tomēr šim izpētes rezultātam nesevoja būtiska klīniska iedarbība, kā to parādīja primārie un galvenie sekundārie rezultāti.

Krizanlizumaba vispārējais drošuma profils *STAND* pētījumā atbilda zināmajam krizanlizumaba drošuma profilam no iepriekšējiem pētījumiem. Tomēr, salīdzinot ar *SUSTAIN* pētījumu, izteiktākas bija atšķirības starp ≥ 3 . pakāpes nevēlamo blakusparādību (NN) rādītājiem (56,0 % pacientu, kuri krizanlizumaba grupā bija 5 mg/kg, salīdzinot ar 31,8 % pacientu placebo grupā) un nopietnu

nevēlamo blakusparādību (SAE) rādītājiem (41,7 % pacientu, kuri krizanlizumaba grupā bija 5 mg/kg, salīdzinot ar 30,6 % placebo grupā) krizanlizumaba grupā, salīdzinot ar placebo grupu.

Attiecībā uz *STAND* pētījumu *CHMP* uzskatīja, ka pētījums bija adekvāti plānots, veikts tajā pašā mērķa pacientu populācijā un izmantojot tādus pašus efektivitātes mērķparametrus kā II fāzes pētījumā *SUSTAIN*. Atšķirības starp pētījumiem tika uzskatītas par tādām, kas veicina pretrunīgus rezultātus starp abiem pētījumiem, tostarp par pētījuma periodu attiecībā uz Covid-19 pandēmiju, ģeogrāfisko atrašanās vietu un pētījuma populāciju. *CHMP* atzina, ka Covid-19 pandēmija un attiecīgie pārvietošanās ierobežojumi un drošības pasākumi kopumā būtu varējuši izraisīt *VOC* samazināšanos, jo samazinājās ārēju izraisītājskaitu skaits un pēc tam samazinājās veselības aprūpes apmeklējumu skaits, jo pastāvēja bailes inficēties, kas varētu ietekmēt *STAND* izmēģinājuma primāro mērķparametru. Tomēr tam bija līdzvērtīgi jāietekmē placebo un ārstēšanas grupas, pretēji tam, kas norādīts pētījuma rezultātos. Turklāt potenciālie *VOC*, kas netiktu ārstēti ar veselības aprūpes apmeklējumiem, tiktu ārstēti mājās, un tas būtu atspoguļots būtiskākajos sekundārajos mērķparametru rezultātos. Tas arī netika novērots. Arī pārējās atšķirības pētījuma populācijās netika uzskatītas par tādām, kas būtu ietekmējušas rezultātus. Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka neviens no iepriekš aprakstītajiem faktoriem nevar izskaidrot pētījumu atšķirīgos rezultātus, ne arī apšaubīt *STAND* pētījuma rezultātu derīgumu. Visbeidzot, reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie *STAND* pētījuma dati tika uzskatīti par pietiekamiem, lai visaptveroši novērtētu pētījuma rezultātus. Tika iesniegti primārā un galvenā sekundārā mērķparametra rezultāti, kā arī drošuma analīze. *CHMP* arī uzskatīja, ka jebkādas papildu analīzes, kas iesniedzamas turpmākā gala ziņojumā, nemainītu novērotos rezultātus, īpaši attiecībā uz efektivitātes mērķparametriem, un līdz ar to nemainītu vispārējos secinājumus.

Tika iesniegti vienas grupas vai nekontrolētu pētījumu papildu dati, tostarp dati no cita pētījuma, kas definēts kā *SOB*, (pētījums A2202), kā arī reālos apstākļos iegūti dati. Šajos pētījumos tika novērota krizanlizumaba labvēlīga ietekme. Tomēr visi iesniegtie pētījumi bija vienas grupas vai nekontrolēti, atklāti pētījumi ar ierobežotu cilvēku skaitu un iesniegtajiem efektivitātes datiem kā izmaiņas no bāzlīnijas gadījumu biežuma, līdz ar to rezultātus var ietekmēt daudzi neobjektīvi aspekti. Papildus šīm neskaidrībām pētījumi tika veikti Covid-19 pandēmijas laikā, un ir atzīts, ka tas var ietekmēt saistītos iedarbīguma parametrus. Līdz ar to šo pētījumu ziņotos rezultātus nevar attiecināt tikai uz ārstēšanas efektivitāti. Tā kā visas šajos pētījumos novērotās blakusparādības ir diezgan mērenas, nevar pieņemt, ka krizanlizumabam piemīt būtiska terapeitiska iedarbība. Kā secināts, no šiem pētījumiem iegūtie papildu dati netiek uzskatīti par pietiekami pārliecinošiem, lai mazinātu *STAND* pētījuma rezultātos paustās bažas par krizanlizumaba efektivitātes trūkumu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja ierobežot indikāciju, to attiecinot tikai uz pacientiem, kuri pašlaik reaģē uz ārstēšanu, iespējams, pēc sešiem mēnešiem veicot atkārtotu ārstēšanas atbildes reakcijas novērtējumu. Tomēr ārstēšanas atbildes reakcijas definīcija netika ierosināta. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *CHMP* nevarēja identificēt nevienu pacientu populāciju, kurai *Adakveo* ieguvuma un riska attiecība būtu pozitīva.

Kopumā III fāzes *STAND* pētījuma rezultāti tiek uzskatīti par pietiekami pārbaudītiem un uzticamiem, lai izdarītu secinājumu, ka *Adakveo* nav ārstnieciskas efektivitātes reģistrētajā indikācijā. Turklāt jebkuras bažas par drošumu, kas saistītas ar krizanlizumabu, padara *Adakveo* ieguvuma un riska attiecību negatīvu, ņemot vērā pētījumā novēroto terapeitiskās efektivitātes trūkumu.

Lai gan reģistrācijas apliecības īpašnieks saprot, ka nākotnē var veikt vēl vienu III fāzes pētījumu, kura mērķis ir sniegt papildu datus par krizanlizumaba drošumu un iedarbīgumu, tas neietekmē secinājumus, kas balstīti uz šobrīd pieejamajiem datiem.

Līdz ar to, ņemot vērā visus datus, tostarp *STAND* pētījuma rezultātus, kas noteikti kā īpašs pienākums, *Adakveo* tirdzniecības atļauja ar nosacījumiem būtu jāatsauc.

CHMP atzinums

Tā kā:

- Komiteja izskatīja Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā noteikto procedūru attiecībā uz *Adakveo*.
- Komiteja pārskatīja *STAND* (A2301) pētījuma rezultātus visu pieejamo datu kontekstā. Tas ietvēra reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) rakstiskas un mutiskas paskaidrojuma laikā sniegtās atbildes, kurās savu viedokli puda arī veselības aprūpes speciālistu un pacientu pārstāvji.
- *STAND* (A2301) pētījums tika veikts, lai izpildītu īpašo pienākumu apstiprināt *Adakveo* reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem labvēlīgu ieguvumu un riska attiecību saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 14.a pantu.
- Komiteja atzīmēja, ka ārstējot ar *Adakveo* netika novērots ieguvums sirpjveida šūnu slimības (*SCD*) pacientiem no 16 gadu vecuma.
- Līdz ar to Komiteja secināja, ka *Adakveo* trūkst terapeitiskās efektivitātes un ka *Adakveo* ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu komiteja iesaka atsaukt *Adakveo* reģistrācijas apliecības.