

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

Anness I
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Adakveo ngħata awtorizzazzjoni taht kondizzjoni għat-tqegħid fis-suq (CMA) skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, valida fl-Unjoni Ewropea (UE), fit-28 ta' Ottubru 2020. L-awtorizzazzjoni bbażata fuq ir-riżultati tal-analiżi primarja tar-rata annwali medjana ta' VOC li twassal għal żjara ta' kura tas-saħħa tal-fażi pivotali II randomizzata, ikkontrollata bil-plaċebo, double-blind, studju ta' 12-il xahar (Studju A2201, SUSTAIN) li jivvaluta s-sigurtà u l-effikaċja ta' crizanlizumab b'terapija bl-hydroxyurea jew mingħajrha f'pazjenti b'marda taċ-ċelloli sickle (SCD) bi kriżijiet ta' wġiġh relatati maċ-ċelloli sickle. Sabiex jikkonferma l-effikaċja u s-sigurtà ta' Adakveo, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kien mehtieg jissottometti bħala obbligu speċifiku (SOB) r-riżultati tal-analiżi primarja ta' studju tal-fażi III (Studju A2301, STAND).

F'Diċembru 2022, l-ewwel riżultati interpretabbli tal-istudju STAND ġew ikkomunikati mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA). Ir-riżultati wrew li la l-punt ta' tmiem primarju u lanqas il-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni (jiġifieri rati annwalizzati ta' kriżijiet vasookklużivi [VOCs]) li jwasslu għal żjara ta' kura tas-saħħa, jew li jwasslu għal żjara ta' kura tas-saħħa, u ttrattati fid-dar f'kombinazzjoni) b'crizanlizumab ma ġew issodisfati. Dawn ir-riżultati preliminari tal-istudju STAND li wrew nuqqas potenzjali ta' effikaċja qajmu incertezza dwar jekk il-benefiċċju ta' crizanlizumab għadux akbar mir-riskji tiegħu fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu.

Fis-26 ta' Jannar 2023, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Adakveo għandhiex tinzamm, tiġi varjata, sospiża jew revokata.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

L-istudju STAND kien studju tal-fażi III, multiċentriku, randomizzat, double-blind biex jivvaluta l-effikaċja u s-sigurtà taż-żewġ dozi ta' crizanlizumab (5.0 mg/kg u 7.5 mg/kg) meta mqabbel ma' plaċebo fl-adolesxenti u fl-adulti b'SCD u storja ta' VOC li wasslet għal żjara ta' kura tas-saħħa. Dan tfassal biex jikkonferma l-effikaċja u s-sigurtà ta' Adakveo, li qabel kienu ikkaratterizzati fl-istudju tal-fażi II SUSTAIN, l-istudju ewlieni li jappoggja l-awtorizzazzjoni taht kondizzjoni ta' Adakveo fl-UE.

B'mod ġenerali, abbażi tar-riżultati tal-istudju pprovduti, l-istudju STAND naqas milli juri effett ta' crizanlizumab fuq il-plaċebo fil-punt ta' tmiem primarju u sekondarju ewlieni tal-effikaċja. L-istudju ma weriex superjorità ta' crizanlizumab fuq il-plaċebo fil-punt ta' tmiem primarju tiegħu: il-proporzjon tar-rata ta' incidenzi ta' VOC annwalizzati aġġustati li wasslu għal żjara ta' kura tas-saħħa tal-fergħa ta' crizanlizumab ta' 5 mg/kg vs. il-fergħa tal-plaċebo kien ta' 1.08, 95% CI (0.76, 1.55), $\text{valur-p aġġustat} > 0.999$. Ma kien hemm l-ebda differenza osservabbli bejn il-fergħat f'rata annwalizzata ta' VOC li wasslet għal żjara ta' kura tas-saħħa jew rata medja ta' VOC li wasslet għal żjara ta' kura tas-saħħa. L-analiżijiet tas-sottogrupp skont l-età (l-adolesxenti u l-adulti) urew riżultati simili għall-popolazzjoni ġenerali għall-punt ta' tmiem primarju. L-analiżi tal-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni (rata annwalizzata ta' VOCs kollha ġestiti fid-dar u li twassal għal żjara ta' kura tas-saħħa) ipprezentat riżultati simili għal dak tal-punt ta' tmiem primarju: il-proporzjon tar-rata ta' incidenzi annwalizzati ta' VOC aġġustati ġestiti fid-dar u li wasslu għal żjara ta' kura tas-saħħa tal-fergħa ta' crizanlizumab ta' 5 mg/kg vs. il-fergħa tal-plaċebo kien ta' 1.21 (plaċebo bħala grupp ta' referenza), 95 % CI (0.87, 1.70). Ġie osservat tnaqqis fil-bijomarkatur P-selectin solubbli hieles, konsistenti mal-mod ta' azzjoni postulat ta' crizanlizumab. Madankollu, dan ir-riżultat esploratorju ma ġiex segwit minn effett kliniku rilevanti kif jintwera mir-riżultati primarji u sekondarji ewlenin.

Il-profil ġenerali tas-sigurtà ta' crizanlizumab fl-istudju STAND kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' crizanlizumab minn studji preċedenti. Madankollu, meta mqabbel mal-istudju SUSTAIN, id-differenzi fir-rati ta' grad ≥ 3 avvenimenti avversi (AEs) (56.0 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' crizanlizumab ta' 5 mg/kg meta mqabbla ma' 31.8 % fil-fergħa tal-plaċebo) u avvenimenti avversi serji

(SAEs) (41.7 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' crizanlizumab 5 mg/kg meta mqabbla ma' 30.6 % fil-fergħa tal-placebo) fil-gruppt ta' crizanlizumab meta mqabbla mal-grupp tal-placebo kienu aktar evidenti.

Fir-rigward tal-istudju STAND, is-CHMP ikkunsidra li l-istudju kien imfassal b'mod adegwat, imwettaq fl-istess popolazzjoni ta' pazjenti fil-mira u bl-użu tal-istess punti ta' tmiem tal-effikaċja bhall-istudju SUSTAIN tal-fażi II. Id-differenzi bejn l-istudji ġew ipotizzati bħala li jikkontribwixxu għar-riżultati diskrepanti bejn iż-żewġ studji, inkluż fir-rigward il-perjodu ta' studju vis-a-vis il-pandemija tal-COVID-19, il-post ġeografiku u l-popolazzjoni tal-istudju. Is-CHMP irrikonoxxa li l-pandemija tal-COVID-19 u l-lockdown u l-miżuri ta' sigurtà rispettivi setgħu wasslu għal tnaqqis fil-VOC b'mod ġenerali minhabba tnaqqis fi skattaturi esterni u wara tnaqqis fiż-żjarat ta' kura tas-saħħa minhabba biża' ta' infezzjoni, li potenzjalment jaffettwa l-punt ta' tmiem primarju tal-prova STAND. Madankollu, dan kellu jaffettwa l-placebo u l-fergħat ta' trattament b'mod uguali, għall-kuntrarju ta' dak li jintwera bir-riżultati tal-istudju. Barra minn hekk, il-VOCs potenzjali mhux ittrattati permezz ta' żjarat ta' kura tas-saħħa kienu jiġu ttrattati d-dar, u dan kien ikun rifless fir-riżultati tal-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni. Dan ukoll ma ġiex osservat. Id-differenzi l-oħra fil-popolazzjonijiet tal-istudju lanqas ma jiġu kkunsidrati li kellhom impatt fuq ir-riżultati. B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li l-ebda wieħed mill-fatturi diskussi hawn fuq ma seta' jispjega r-riżultati diskrepanti bejn l-istudji, u lanqas ma jiddubita l-validità tar-riżultati tal-istudju STAND. Fl-aħħar nett, id-data tal-istudju STAND ipprezentata mill-MAH giet ikkunsidrata suffiċjenti biex ir-riżultati tal-istudju jiġu evalwati b'mod komprensiv. Ġew ipprovduti r-riżultati tal-punt tat-tmiem primarju u sekondarju ewlieni, kif ukoll tal-analiżi tas-sigurtà. Is-CHMP ikkunsidra wkoll li kwalunkwe analiżi addizzjonali li għandha tiġi pprovduta f'rapport finali futur ma tbiddilx ir-riżultati osservati, speċifikament fuq il-punti ta' tmiem tal-effikaċja, u għalhekk ma tbiddilx il-konklużjonijiet ġenerali.

Giet ipprezentata data addizzjonali minn provi b'fergħa waħda jew provi mhux ikkontrollati, inkluża data mill-istudju l-ieħor definit bħala SOB, (studju A2202), kif ukoll data tad-dinja reali. F'dawn l-istudji ġew osservati effetti favorevoli ta' crizanlizumab. Madankollu, l-istudji kollha pprezentati kienu b'fergħa waħda jew mhux ikkontrollati, provi miftuħa b'għadd limitat ta' suġġetti u pprezentaw data dwar l-effikaċja bħala bidla mil-linja bażi tar-rati tal-avvenimenti, konsegwentement ir-riżultati setgħu jintlaqtu minn hafna forom ta' preġudizzji. Minbarra dawn l-inċertezzi, l-istudji twettqu matul il-pandemija tal-COVID-19, li hija magħrufa li għandha impatt potenzjali fuq il-parametri tal-effikaċja relatati. Konsegwentement, ir-riżultati rrappurtati minn dawn il-provi ma jistgħux jiġu attribwiti għal effett ta' trattament biss. Peress li l-effetti kollha osservati f'dawn l-istudji huma pjuttost modesti, ma jistax jiġi preżunt effett ta' trattament rilevanti ta' crizanlizumab. Bħala konklużjoni, id-data addizzjonali derivata minn dawn l-istudji mhijiex ikkunsidrata robusta biżżejjed biex ittaffi t-tħassib dwar in-nuqqas ta' effikaċja ta' crizanlizumab imqajjem mir-riżultati tal-istudju STAND.

L-MAH ippropona li jllimita l-indikazzjoni għall-pazjenti li attwalment qegħdin jirrispondu għat-trattament, possibbilment b'valutazzjoni mill-ġdid kull 6 xhur ta' rispons għat-trattament. Madankollu, ma giet proposta l-ebda definizzjoni ta' rispons għat-trattament. Abbażi tad-data disponibbli, l-ebda popolazzjoni ta' pazjenti ma setgħet tiġi identifikata mis-CHMP li għaliha l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Adakveo jkun pożittiv.

B'mod ġenerali, ir-riżultati tal-istudju STAND tal-fażi III huma kkunsidrati bħala maturi u robusti b'mod adegwat biex tinstilet il-konklużjoni li Adakveo ma għandux effikaċja terapewtika fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu. Barra minn hekk, kwalunkwe tħassib dwar is-sigurtà assoċjat ma' crizanlizumab jagħmel il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Adakveo negattiv fid-dawl tan-nuqqas ta' effikaċja terapewtika osservata fl-istudju.

Filwaqt li huwa mifhum mill-MAH li studju ieħor tal-fażi III li għandu l-għan li jipprovdri aktar data dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' crizanlizumab jista' jitwettaq fil-futur, dan ma għandu l-ebda effett fuq il-konklużjoni bbażata fuq id-data disponibbli bħalissa.

Konsegwentement, meta tiġi kkunsidrata t-totalità tad-*data*, inklużi r-riżultati tal-istudju STAND impost bħala obbligu speċifiku, l-awtorizzazzjoni taħt kondizzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Adakveo għandha tiġi revokata.

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzati

Opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Adakveo;
- Il-Kumitat irrieżamina r-riżultati tal-istudju STAND (A2301), fil-kuntest tad-*data* kollha disponibbli. Dan kien jinkludi t-tweġibiet ippreżentati mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) bil-miktub u matul spjegazzjoni orali fejn ir-rappreżentanti tal-HCPs u l-pazjenti esprimew ukoll il-fehmiet tagħhom.
- L-istudju STAND (A2301) twettaq biex jissodisfa l-obbligu speċifiku bl-għan li jikkonferma bilanċ favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-awtorizzazzjoni taħt kondizzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Adakveo, skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.
- Il-Kumitat innota li ma ġie osservat l-ebda benefiċċju mit-trattament b'Adakveo f'pazjenti bil-marda taċ-ċelloli sickle (SCD) li għandhom 16-il sena jew aktar.
- Il-Kumitat, bħala konsegwenza, ikkonkluda li Adakveo m'għandux effikaċja terapewtika u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Adakveo mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Adakveo.