

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aneks I
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 28 października 2020 r. produkt Adakveo uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (CMA) na podstawie art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, ważne w całej Unii Europejskiej (UE). Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oparto na wynikach pierwotnej analizy mediany rocznego odsetka przełomu naczyniowo-okluzyjnego (ang. *vasco-occlusive crisis*, VOC) prowadzącego do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej w rejestracyjnym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 12-miesięcznym badaniu fazy II (badanie A2201, SUSTAIN), oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kryzanlizumabu z hydroksymocznikiem lub bez u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową z bolesnymi przełomami związanymi z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Adakveo, podmiot odpowiedzialny był zobowiązany do przedłożenia, w ramach szczególnego zobowiązania, wyników pierwotnej analizy badania fazy III (badanie A2301, STAND).

W grudniu 2022 r. podmiot odpowiedzialny przekazał Europejskiej Agencji Leków (EMA) pierwsze możliwe do interpretacji wyniki badania STAND. Wyniki wykazały, że ani pierwszorzędowy, ani kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (tj. roczny odsetek VOC, prowadzących do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej, lub prowadzących do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej i leczonych w domu łącznie) w odniesieniu do kryzanlizumabu, nie zostały osiągnięte. Te wstępne wyniki badania STAND, wskazujące na potencjalny brak skuteczności, wzbudziły niepewność co do tego, czy korzyści ze stosowania kryzanlizumabu nadal przewyższają ryzyko w zatwierdzonym wskazaniu.

W dniu 26 stycznia 2023 r., zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o opinię na temat tego, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub cofnąć pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Adakveo.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Badanie STAND było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy III z podwójnie ślepą próbą, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dwóch dawek kryzanlizumabu (5,0 mg/kg i 7,5 mg/kg) w porównaniu z placebo u młodzieży i osób dorosłych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową i VOC w wywiadzie, prowadzącym do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej. Miało ono na celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Adakveo, wcześniej scharakteryzowanych w badaniu fazy II SUSTAIN, głównym badaniu potwierdzającym warunkowe dopuszczenie produktu Adakveo do obrotu w UE.

Ogólnie rzecz biorąc, w oparciu o dostarczone wyniki badania, badanie STAND nie wykazało działania kryzanlizumabu w porównaniu z placebo w pierwszorzędowym i kluczowym drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności. W badaniu nie wykazano przewagi kryzanlizumabu nad placebo w odniesieniu do jego pierwszorzędowego punktu końcowego: współczynnik skorygowanych rocznych częstości występowania VOC prowadzących do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej w grupie terapeutycznej otrzymującej kryzanlizumab 5 mg/kg w porównaniu z grupą placebo wynosił 1,08, 95% CI (0,76, 1,55), skorygowana wartość $p > 0,999$. Nie stwierdzono żadnych zauważalnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w rocznym odsetku VOC prowadzącym do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej lub średnim odsetku VOC prowadzącym do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej. Analizy podgrup według wieku (młodzież i dorośli) wykazały wyniki, które były podobne do wyników ogólnej populacji w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego. Analiza kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (roczny odsetek wszystkich VOC leczonych w domu i prowadzących do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej) wykazała podobne wyniki jak w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego: współczynnik skorygowanych rocznych częstości występowania VOC leczonych w domu i prowadzących do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej w grupie terapeutycznej otrzymującej kryzanlizumab w dawce 5 mg/kg w porównaniu z grupą placebo, wyniósł 1,21 (placebo

jako grupa referencyjna), 95% CI (0,87; 1,70). Zaobserwowano zmniejszenie stężenia wolnego rozpuszczalnego biomarkera P-selektyny, co jest zgodne z sugerowanym sposobem działania kryzanlizumabu. Jednak po tym wyniku eksploracyjnym nie odnotowano istotnego działania klinicznego, jak wykazano w wynikach pierwotnych i kluczowych wynikach wtórnych.

Ogólny profil bezpieczeństwa kryzanlizumabu w badaniu STAND był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa kryzanlizumabu z poprzednich badań. Jednak w porównaniu z badaniem SUSTAIN różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia (56,0% pacjentów w grupie terapeutycznej otrzymującej kryzanlizumab w dawce 5 mg/kg w porównaniu z 31,8% w grupie placebo) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (41,7% pacjentów w grupie terapeutycznej otrzymującej kryzanlizumab w dawce 5 mg/kg w porównaniu z 30,6% w grupie placebo) w grupie terapeutycznej otrzymującej kryzanlizumab w porównaniu z grupą placebo były bardziej wyraźne.

W odniesieniu do badania STAND CHMP uznał, że badanie zostało odpowiednio zaprojektowane, przeprowadzone w tej samej docelowej populacji pacjentów i z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych skuteczności co badanie SUSTAIN fazy II. Postawiono hipotezę, że różnice między badaniami przyczyniły się do uzyskania rozbieżnych wyników między tymi dwoma badaniami, w tym w odniesieniu do okresu badania w porównaniu z pandemią COVID-19, położenia geograficznego i populacji objętej badaniem. CHMP uznał, że pandemia COVID-19 oraz odpowiednie środki izolacji i bezpieczeństwa mogły doprowadzić do ogólnego zmniejszenia VOC ze względu na spadek zewnętrznych czynników wyzwalających i zmniejszenie liczby wizyt w ośrodkach opieki zdrowotnej z powodu obawy przed zakażeniem, potencjalnie wpływając na pierwszorzędowy punkt końcowy badania STAND. Niemniej jednak powinno to mieć jednakowy wpływ na grupy placebo i leczenia, w przeciwieństwie do tego, co wykazano w wynikach badania. Ponadto potencjalne VOC, które nie były leczone podczas wizyt w ośrodkach opieki zdrowotnej, byłyby leczone w domu, co znalazłoby odzwierciedlenie w kluczowych wynikach drugorzędowego punktu końcowego. Tego również nie zaobserwowano. Inne różnice w badanych populacjach również nie miały wpływu na wyniki. Ogólnie rzecz biorąc, CHMP uznał, że żaden z czynników omówionych powyżej nie może wyjaśnić rozbieżnych w wynikach między badaniami ani podważyć ważności wyników badania STAND. Ponadto dane z badania STAND przedstawione przez podmiot odpowiedzialny uznano za wystarczające do przeprowadzenia kompleksowej oceny wyników badania. Przedstawiono wyniki pierwszorzędowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, a także analizy bezpieczeństwa. CHMP uznał również, że wszelkie dodatkowe analizy, które zostaną przedstawione w przyszłym sprawozdaniu końcowym, nie spowodowałyby zmiany w zaobserwowanych wynikach, w szczególności w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności, a tym samym nie wpłyną na zmianę ogólnych wniosków.

Przedstawiono dodatkowe dane z badań z jedną grupą terapeutyczną lub bez grupy kontrolnej, w tym dane z innego badania zdefiniowanego jako szczególne zobowiązanie (badanie A2202), jak również dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach tych zaobserwowano korzystne działanie kryzanlizumabu. Jednak wszystkie przedstawione badania były przeprowadzone z jedną grupą terapeutyczną lub bez grupy kontrolnej, otwarte z ograniczoną liczbą uczestników i przedstawiały dane dotyczące skuteczności jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej częstości zdarzeń, w związku z czym wyniki mogą być obarczone wieloma formami błędu systematycznego. Oprócz tych niepewności badania przeprowadzono podczas pandemii COVID-19, co, jak się uznaje, może mieć potencjalny wpływ na powiązane parametry skuteczności. W związku z tym przedstawione wyniki tych badań nie mogą być przypisane wyłącznie działaniu terapeutycznemu. Ponieważ wszystkie zaobserwowane w tych badaniach działania są raczej niewielkie, nie można zakładać, że kryzanlizumab ma istotny wpływ na leczenie. Podsumowując, dodatkowe dane pochodzące z tych badań nie uznaje się za wystarczająco solidne, aby złagodzić obawy dotyczące braku skuteczności kryzanlizumabu wyrażone w wynikach badania STAND.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ograniczenie wskazania do pacjentów, którzy obecnie reagują na leczenie, ewentualnie z 6-miesięczną ponowną oceną odpowiedzi na leczenie. Nie zaproponowano jednak definicji odpowiedzi na leczenie. Na podstawie dostępnych danych CHMP nie mógł zidentyfikować żadnej populacji pacjentów, dla której stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Adakveo byłby dodatni.

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki badania fazy III STAND są uważane za wystarczająco dojrzałe i rzetelne, aby wyciągnąć wniosek, że produkt Adakveo nie ma skuteczności terapeutycznej w zatwierdzonym wskazaniu. Ponadto wszelkie obawy dotyczące bezpieczeństwa związane z kryzanlizumabem powodują, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Adakveo jest ujemny, biorąc pod uwagę brak skuteczności terapeutycznej zaobserwowany w badaniu.

Chociaż podmiot odpowiedzialny rozumie, że w przyszłości można przeprowadzić kolejne badanie fazy III mające na celu dostarczenie dalszych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności kryzanlizumabu, nie ma to wpływu na wniosek oparty na obecnie dostępnych danych.

W związku z tym, biorąc pod uwagę całość danych, w tym wyniki badania STAND nałożonego jako szczególne zobowiązanie, warunkowe pozwolenie na dopuszczenie produktu Adakveo do obrotu powinno zostać cofnięte.

Opinia CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozważył wszczęcie względem produktu leczniczego Adakveo procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- Komitet dokonał przeglądu wyników badania STAND (A2301) w kontekście wszystkich dostępnych danych. Obejmowały one odpowiedzi przedstawione przez podmiot odpowiedzialny udzielone na piśmie oraz podczas wyjaśnień ustnych, w trakcie których przedstawiciele pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów również wyrazili swoje stanowisko.
- Badanie STAND (A2301) przeprowadzono w celu wypełnienia konkretnego obowiązku potwierdzającego korzystny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Adakveo, zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- Komitet zauważył, że nie zaobserwowano korzyści z leczenia produktem Adakveo u pacjentów w wieku 16 lat i starszych chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową.
- W rezultacie Komitet stwierdził, że produkt Adakveo nie wykazuje skuteczności terapeutycznej i że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Adakveo jest niekorzystny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zaleca cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Adakveo.