

Medicamento já não autorizado

Anexo I
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 28 de outubro de 2020, foi concedida a Adakveo uma Autorização de Introdução no Mercado condicional (AIMc), nos termos do artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, válida para toda a União Europeia (UE). A autorização baseia-se nos resultados da análise primária da taxa anual mediana de CVO que levaram a uma visita hospitalar do estudo principal de fase II, em dupla ocultação, controlado com placebo, aleatorizado, de 12 meses (estudo A2201, SUSTAIN), que avaliou a segurança e eficácia do crizanlizumab com ou sem terapêutica com hidroxiureia em doentes com anemia de células falciformes (ACF) com crises vaso-oclusivas. A fim de confirmar a eficácia e segurança de Adakveo, foi solicitado ao titular da Autorização de Introdução no Mercado que submetesse, como obrigação específica (OE), os resultados da análise primária de um estudo de fase III (Estudo A2301, STAND).

Em dezembro de 2022, os primeiros resultados interpretáveis do estudo STAND foram comunicados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) à Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Os resultados mostraram que nem o parâmetro de avaliação primário nem o parâmetro de avaliação secundário principal (ou seja, as taxas anualizadas de crises de vaso-oclusivas [CVO] que levaram a uma visita hospitalar, ou que levaram a uma visita hospitalar e foram tratadas em casa, combinados) com crizanlizumab foram atingidos. Estes resultados preliminares do estudo STAND, que demonstram uma potencial falta de eficácia, suscitaram incerteza quanto ao facto de o benefício do crizanlizumab ainda ser superior aos seus riscos na sua indicação autorizada.

Em 26 de janeiro de 2023, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Comissão Europeia solicitou o parecer da Agência sobre se a autorização de introdução no mercado de Adakveo deve ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Resumo da avaliação científica

O estudo STAND foi um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado e em dupla ocultação para avaliar a eficácia e segurança das duas doses de crizanlizumab (5,0 mg/kg e 7,5 mg/kg) *versus* placebo em adolescentes e adultos com ACF e antecedentes de CVO que levaram a uma visita hospitalar. Foi concebido para confirmar a eficácia e segurança de Adakveo, previamente caracterizadas no estudo de fase II SUSTAIN, o estudo principal que sustenta a autorização condicional de Adakveo na UE.

Globalmente, com base nos resultados do estudo fornecidos, o estudo STAND não conseguiu demonstrar um efeito do crizanlizumab em relação ao placebo no parâmetro de avaliação primário e no parâmetro de avaliação secundário de eficácia principal. O estudo não demonstrou a superioridade do crizanlizumab em relação ao placebo no seu parâmetro de avaliação primário: a razão de taxa de incidência anualizada ajustada de CVO que levaram a uma visita hospitalar do braço de crizanlizumab 5 mg/kg vs. o braço de placebo foi de 1,08, IC 95 % (0,76, 1,55), valor de p ajustado > 0,999. Não se verificaram diferenças observáveis entre os braços na taxa anualizada de CVO que levaram a uma visita hospitalar ou na taxa média de CVO que levaram a uma visita hospitalar. As análises de subgrupos por idade (adolescentes e adultos) apresentaram resultados semelhantes aos da população global para o parâmetro de avaliação primário. A análise do parâmetro de avaliação secundário principal (taxa anualizada de todas as CVO tratadas em casa e que levaram a uma visita hospitalar) apresentou resultados semelhantes aos do parâmetro de avaliação primário: a razão de taxa de incidência anualizada ajustada de CVO tratadas em casa e que levaram a uma visita hospitalar do braço de crizanlizumab 5 mg/kg vs. placebo foi de 1,21 (placebo como grupo de referência), IC 95 % (0,87, 1,70). Foi observada uma redução do biomarcador de selectina P solúvel livre, consistente com o modo de ação postulado do crizanlizumab. No entanto, este resultado exploratório não foi seguido de um efeito clínico relevante, conforme demonstrado nos resultados primário e secundário principal.

O perfil de segurança global do crizanlizumab no estudo STAND foi consistente com o perfil de segurança conhecido do crizanlizumab de estudos anteriores. No entanto, quando comparado com o estudo SUSTAIN, as diferenças nas taxas de acontecimentos adversos (AA) de grau ≥ 3 (56,0 % dos doentes no braço de crizanlizumab 5 mg/kg em comparação com 31,8 % no braço de placebo) e de acontecimentos adversos graves (AAG) (41,7 % dos doentes no braço de crizanlizumab 5 mg/kg em comparação com 30,6 % no braço de placebo) no grupo do crizanlizumab foram mais pronunciadas em comparação com o grupo do placebo.

No que diz respeito ao estudo STAND, o CHMP considerou que o estudo foi adequadamente concebido, realizado na mesma população-alvo de doentes e utilizando os mesmos parâmetros de avaliação de eficácia que o estudo de fase II SUSTAIN. As diferenças entre os estudos foram hipotetizadas como contribuindo para os resultados discrepantes entre os dois estudos, nomeadamente no que diz respeito ao período de estudo em relação à pandemia de COVID-19, à localização geográfica e à população do estudo. O CHMP reconheceu que a pandemia de COVID-19 e as respetivas medidas de confinamento e segurança poderiam ter levado a uma redução das CVO em geral, devido a uma diminuição dos fatores de desencadeamento externos e, adicionalmente, a uma redução das visitas hospitalares devido ao medo de infeção, afetando potencialmente o parâmetro de avaliação primário do ensaio STAND. No entanto, tal deveria ter afetado os braços de placebo e de tratamento de igual forma, contrariamente ao que é demonstrado nos resultados do estudo. Além disso, as potenciais CVO não tratadas através de visitas hospitalares teriam sido tratadas em casa, o que se teria refletido nos resultados do parâmetro de avaliação secundário principal. Tal também não foi observado. Também não se considera que as outras diferenças nas populações do estudo tenham afetado os resultados. De um modo geral, o CHMP considerou que nenhum dos fatores acima discutidos poderia explicar os resultados discrepantes entre os estudos, nem questionar a validade dos resultados do estudo STAND. Por último, os dados do estudo STAND apresentados pelo titular da AIM foram considerados suficientes para avaliar os resultados do estudo de forma exaustiva. Foram fornecidos os resultados do parâmetro de avaliação primário e do parâmetro de avaliação secundário principal, bem como da análise de segurança. O CHMP também considerou que quaisquer análises adicionais a serem fornecidas num futuro relatório final não alterariam os resultados observados, especificamente no que se refere aos parâmetros de avaliação de eficácia e, por conseguinte, não alteraria as conclusões globais.

Foram apresentados dados adicionais de ensaios de braço único ou não controlados, incluindo dados do outro estudo definido como SOB (estudo A2202), bem como dados do mundo real. Nestes estudos, foram observados efeitos favoráveis do crizanlizumab. No entanto, todos os estudos apresentados eram abertos de braço único ou não controlados, com um número limitado de participantes, e apresentaram dados de eficácia como alteração das taxas de acontecimentos em relação ao início do estudo, pelo que os resultados poderiam sofrer de várias formas de enviesamentos. Além destas incertezas, os estudos foram realizados durante a pandemia de COVID-19, que reconhecidamente tem um potencial impacto nos parâmetros de eficácia relacionados. Consequentemente, os resultados notificados destes ensaios não podem ser atribuídos apenas a um efeito do tratamento. Uma vez que todos os efeitos observados nestes estudos são bastante modestos, não se pode assumir um efeito relevante do tratamento com crizanlizumab. Como conclusão, os dados adicionais derivados destes estudos não são considerados suficientemente robustos para atenuar as preocupações relativas à falta de eficácia do crizanlizumab levantadas pelos resultados do estudo STAND.

O titular da AIM propôs restringir a indicação aos doentes que estão atualmente a responder ao tratamento, possivelmente com uma reavaliação semestral da resposta ao tratamento. No entanto, não foi proposta qualquer definição de resposta ao tratamento. Com base nos dados disponíveis, o CHMP não conseguiu identificar uma população de doentes para a qual a relação benefício-risco de Adakveo seja positiva.

Globalmente, os resultados do estudo de fase III STAND são considerados adequadamente maduros e robustos para retirar a conclusão de que Adakveo carece de eficácia terapêutica na sua indicação autorizada. Além disso, quaisquer preocupações de segurança associadas ao crizanlizumab tornam negativa a relação benefício-risco de Adakveo, tendo em conta a falta de eficácia terapêutica observada no estudo.

Embora se entenda pelo titular da AIM que poderá vir a ser realizado, no futuro, outro estudo de fase III com o objetivo de fornecer dados adicionais sobre a segurança e eficácia do crizanlizumab, tal não tem qualquer influência na conclusão baseada nos dados atualmente disponíveis.

Por conseguinte, tendo em conta a totalidade dos dados, incluindo os resultados do estudo STAND imposto como uma obrigação específica, a autorização de introdução no mercado condicional para Adakveo deve ser revogada.

Medicamento já não autorizado

Parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativo a Adakveo.
- O Comité reviu os resultados do estudo STAND (A2301), no contexto de todos os dados disponíveis. Tal incluiu as respostas apresentadas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM), por escrito, e durante uma explicação oral, em que os representantes dos profissionais de saúde e dos doentes também expressaram as suas opiniões.
- O estudo STAND (A2301) foi realizado para cumprir a obrigação específica com vista a confirmar uma relação benefício-risco favorável para a Autorização de Introdução no Mercado condicional para Adakveo, nos termos do artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004.
- O Comité constatou que não foi observado qualquer benefício do tratamento com Adakveo em doentes com anemia de células falciformes (ACF) com idade igual ou superior a 16 anos.
- Consequentemente, o Comité concluiu que Adakveo carece de eficácia terapêutica e que o perfil benefício-risco de Adakveo não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado de Adakveo.