

Anexa I
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Adakveo a primit autorizație de punere pe piață condiționată în temeiul articolului 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE), la 28 octombrie 2020. Autorizarea s-a bazat pe rezultatele analizei primare a ratei anuale mediane a crizelor vaso-occlusive (CVO) care au determinat o vizită la medic pentru studiul pivot de fază II, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu durată de 12 luni (Studiul A2201, SUSTAIN) de evaluare a siguranței și eficacității pentru crizanlizumab cu sau fără terapie cu hidroxiuree la pacienți cu siclemie având crize de durere cauzate de siclemie. Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Adakveo, deținătorul autorizației de punere pe piață a avut obligația de a prezenta, ca obligație specifică, rezultatele analizei primare a unui studiu de fază III (studiul A2301, STAND).

În decembrie 2022, deținătorul autorizației de punere pe piață a comunicat Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) primele rezultate interpretabile ale studiului STAND. Rezultatele au arătat că nu au fost îndeplinite nici criteriul principal, nici criteriul secundar principal (și anume, ratele anualizate ale crizelor vaso-occlusive [CVO] care au determinat o vizită la medic sau care au determinat o vizită la medic și au fost tratate la domiciliu în combinație) cu crizanlizumab. Aceste rezultate preliminare ale studiului STAND care arată o potențială lipsă de eficacitate au creat incertitudini cu privire la faptul dacă beneficiile crizanlizumabului erau în continuare mai mari decât riscurile în indicația autorizată.

La 26 ianuarie 2023, în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat avizul agenției privind menținerea, variația, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață pentru Adakveo.

Rezumat general al evaluării științifice

Studiul STAND a fost un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb pentru evaluarea eficacității și siguranței celor două doze de crizanlizumab (5,0 mg/kg și 7,5 mg/kg) față de placebo la adolescenți și adulți cu siclemie și antecedente de CVO care au determinat o vizită la medic. A fost conceput pentru a confirma eficacitatea și siguranța Adakveo, caracterizată anterior în studiul SUSTAIN de fază II, studiul principal care stă la baza autorizării condiționate a Adakveo în UE.

În general, pe baza rezultatelor furnizate ale studiului, studiul STAND nu a demonstrat efectul crizanlizumabului față de placebo în ceea ce privește criteriul final principal și criteriul final secundar de evaluare a eficacității. Studiul nu a demonstrat superioritatea crizanlizumabului față de placebo în ceea ce privește criteriul său final principal de evaluare: raportul ratei incidențelor CVO anualizate ajustate care au determinat o vizită la medic a grupului crizanlizumab 5 mg/kg față de grupul placebo a fost de 1,08, ÎI 95 % (0,76, 1,55), valoarea p ajustată > 0,999. Nu au existat diferențe observabile între brațele de tratament în ceea ce privește rata anualizată a CVO care au determinat o vizită la medic sau rata medie a CVO care au determinat o vizită la medic. Analizele de subgrup pe grupe de vârstă (adolescenți și adulți) au demonstrat rezultate similare cu populația generală pentru criteriul final principal. Analiza criteriului final secundar (rata anualizată a tuturor CVO gestionate la domiciliu și care au determinat o vizită la medic) a prezentat rezultate similare cu cele pentru criteriul final principal: raportul ratei incidențelor CVO anualizate ajustate gestionate la domiciliu și care au determinat o vizită la medic a grupului crizanlizumab 5 mg/kg față de grupul placebo a fost de 1,21 (placebo ca grup de referință), ÎI 95 % (0,87, 1,70). S-a observat o reducere a biomarkerului selectina P ușor solubilă, în concordanță cu modul de acțiune postulat al crizanlizumabului. Acest rezultat exploratoriu nu a fost însă urmat de un efect clinic relevant, după cum reiese din rezultatele primare și secundare cheie.

Profilul general de siguranță al crizanlizumabului din studiul STAND a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al crizanlizumabului din studiile anterioare. Față de studiul SUSTAIN însă, diferențele în ceea ce privește frecvența evenimentelor adverse (EA) de grad ≥ 3 (56,0 % din pacienții din grupul crizanlizumab de 5 mg/kg comparativ cu 31,8 % din grupul placebo) și a evenimentelor

adverse grave (EAG) (41,7 % din pacienții din grupul crizanlizumab de 5 mg/kg comparativ cu 30,6 % din grupul placebo) în grupul crizanlizumab față de grupul placebo au fost mai pronunțate.

În ceea ce privește studiul STAND, CHMP a considerat că studiul a fost conceput în mod adecvat, fiind efectuat pe aceeași populație țintă de pacienți și utilizând aceleași criterii finale de evaluare a eficacității ca și studiul SUSTAIN de fază II. S-a emis ipoteza că diferențele dintre studii contribuie la rezultatele discrepante dintre cele două studii, inclusiv în ceea ce privește perioada de studiu în raport cu pandemia de COVID-19, localizarea geografică și populația studiului. CHMP a recunoscut că pandemia de COVID-19 și măsurile respective de siguranță și de limitare a mișcării persoanelor ar fi putut duce la o reducere a CVO în general din cauza scăderii factorilor declanșatori externi și, în plus, la reducerea vizitelor la medic din cauza fricii de infecție, ceea ce ar putea afecta criteriul final principal al studiului STAND. Acest lucru ar fi trebuit să fi afectat însă grupurile placebo și de tratament în mod egal, contrar celor indicate de rezultatele studiului. În plus, potențialele CVO care nu au fost tratate prin vizite la medic ar fi fost tratate la domiciliu, lucru care ar fi fost reflectat în rezultatele aferente criteriului final secundar. Nici acest lucru nu s-a observat. De asemenea, nu se consideră că celelalte diferențe între populațiile incluse în studiu au avut un impact asupra rezultatelor. În general, CHMP a considerat că niciunul din factorii discutați mai sus nu ar putea explica rezultatele discrepante dintre studii și nici nu pune la îndoială validitatea rezultatelor studiului STAND. În sfârșit, datele studiului STAND prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață au fost considerate suficiente pentru evaluarea cuprinzătoare a rezultatelor studiului. Au fost prezentate rezultatele aferente criteriului final primar și secundar cheie, precum și cele ale analizei privind siguranța. De asemenea, CHMP a considerat că orice analize suplimentare care urmează să fie prezentate într-un viitor raport final nu ar modifica rezultatele observate, în special în ceea ce privește criteriile finale de evaluare a eficacității și, prin urmare, nu ar modifica concluziile generale.

Au fost prezentate date suplimentare din studii cu braț unic de tratament sau din studii necontrolate, inclusiv date din celălalt studiu definit ca obligație specifică (studiul A2202), precum și date din lumea reală. În respectivele studii s-au observat efecte favorabile ale crizanlizumabului. Toate studiile prezentate erau însă deschise, cu un braț unic de tratament sau necontrolate, cu un număr limitat de subiecți și au prezentat date referitoare la eficacitate ca modificare față de valorile inițiale ale ratelor de evenimente, în consecință rezultatele ar putea fi afectate de numeroase forme de erori sistematice. Pe lângă aceste incertitudini, studiile au fost efectuate în timpul pandemiei de COVID-19, recunoscută ca având un impact potențial asupra parametrilor de eficacitate aferenți. În consecință, rezultatele raportate din studiile respective nu pot fi atribuite doar efectului tratamentului. Deoarece toate efectele observate în aceste studii sunt destul de modeste, nu se poate presupune un efect relevant al tratamentului cu crizanlizumab. În concluzie, datele suplimentare obținute din aceste studii nu sunt considerate suficient de solide pentru a atenua motivele de îngrijorare privind lipsa eficacității crizanlizumabului indicate de rezultatele studiului STAND.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus restricționarea indicației la pacienții care răspund în prezent la tratament, posibil cu o reevaluare semestrială a răspunsului la tratament. Nu s-a propus însă nicio definiție a răspunsului la tratament. Pe baza datelor disponibile, CHMP nu a putut identifica nicio populație de pacienți pentru care raportul beneficiu-risc al Adakveo ar fi pozitiv.

În general, rezultatele studiului STAND de fază III sunt considerate suficient de mature și robuste pentru a trage concluzia că Adakveo nu are eficacitate terapeutică în indicația autorizată. În plus, orice probleme de siguranță asociate cu crizanlizumab fac ca raportul beneficiu-risc pentru Adakveo să fie negativ, având în vedere lipsa de eficacitate terapeutică observată în studiu.

Deși deținătorul autorizației de punere pe piață a lăsat să se înțeleagă că, ulterior, s-ar putea efectua un alt studiu de fază III care vizează furnizarea de date suplimentare privind siguranța și eficacitatea

crizanlizumabului, acest lucru nu are niciun impact asupra concluziei bazate pe datele disponibile în prezent.

În consecință, având în vedere totalitatea datelor, inclusiv rezultatele studiului STAND, impuse ca o obligație specifică, autorizația de punere pe piață condiționată pentru Adakveo trebuie revocată.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Avizul CHMP

Întrucât,

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Adakveo.
- comitetul a analizat rezultatele studiului STAND (A2301), în contextul tuturor datelor disponibile. Acestea au inclus răspunsurile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în scris și în timpul unei explicații orale, în care reprezentanții profesioniștilor din domeniul sănătății și ai pacienților și-au exprimat, de asemenea, opiniile.
- studiul STAND (A2301) a fost efectuat pentru a îndeplini obligația specifică în vederea confirmării unui raport beneficiu-risc favorabil pentru autorizația de punere pe piață condiționată pentru Adakveo, în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.
- comitetul a remarcat că nu s-a observat niciun beneficiu în urma tratamentului cu Adakveo la pacienții cu siclemie cu vârsta de 16 ani și peste.
- în consecință, comitetul a concluzionat că Adakveo nu este eficace din punct de vedere terapeutic și că raportul beneficiu-risc pentru Adakveo nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, comitetul recomandă revocarea autorizației de punere pe piață pentru Adakveo.