

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príloha I
Vedecké závery

Vedecké závery

Lieku Adakveo bolo 28. októbra 2020 udelené podmienené povolenie na uvedenie na trh (CMA) podľa článku 14a nariadenia (ES) č. 726/2004 platné v celej Európskej únii (EÚ). Povolenie založené na výsledkoch primárnej analýzy mediánovej ročnej miery vazookluzívnych kríz vedúcej k návšteve v rámci zdravotnej starostlivosti pilotnej randomizovanej dvojito zaslepenej, kontrolovanej placebom 12-mesačnej štúdie fázy II (štúdia A2201, SUSTAIN) hodnotiacej bezpečnosť a účinnosť krizanlizumabu s liečbou hydroxyureou alebo bez tejto liečby u pacientov s kosáčikovitou anémiou a s bolesťovými krízami súvisiacimi s kosáčikovitou anémiou. Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Adakveo bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh povinný predložiť ako osobitnú povinnosť výsledky primárnej analýzy štúdie fázy III (štúdia A2301, STAND).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh oznámil v decembri 2022 Európskej agentúre pre lieky (EMA) prvé interpretovateľné výsledky štúdie STAND. Na základe výsledkov sa preukázalo, že nebol splnený primárny ani kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ (t. j. anualizované miery vazookluzívnych kríz, ktoré vedú k návšteve v rámci zdravotnej starostlivosti alebo vedú k návšteve v rámci zdravotnej starostlivosti a ktoré sa liečia doma, v kombinácii) s krizanlizumabom. Tieto predbežné výsledky štúdie STAND, z ktorých vyplýva potenciálny nedostatok účinnosti, vyvolali neistotu, pokiaľ ide o to, či v schválenej indikácii prínos krizanlizumabu stále prevažuje nad jeho rizikami.

Dňa 26. januára 2023 Európska komisia v súlade s článkom 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 požiadala agentúru o stanovisko, či sa má povolenie na uvedenie lieku Adakveo na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Štúdia STAND bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III na posúdenie účinnosti a bezpečnosti dvoch dávok krizanlizumabu (5,0 mg/kg a 7,5 mg/kg) v porovnaní s placebom u dospievajúcich a dospelých s kosáčikovitou anémiou a anamnézou vazookluzívnych kríz, ktorá viedla k návšteve v rámci zdravotnej starostlivosti. Bol navrhnutý tak, aby potvrdil účinnosť a bezpečnosť lieku Adakveo, ktorý bol predtým charakterizovaný v štúdii fázy II SUSTAIN, hlavnej štúdii podporujúcej podmienené povolenie lieku Adakveo v EÚ.

Na základe predložených výsledkov štúdie sa v štúdii STAND celkovo nepreukázal účinok krizanlizumabu v porovnaní s placebom v primárnom a hlavnom sekundárnom koncovom parametri účinnosti. V štúdii sa nepreukázala vyššia účinnosť krizanlizumabu v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o primárny ukazovateľ: pomer miery upravených anualizovaných výskytov vazookluzívnych kríz vedúcich k návšteve zdravotnej starostlivosti v skupine s krizanlizumabom 5 mg/kg oproti skupine s placebom bol 1,08, 95 % CI (0,76, 1,55), upravená hodnota $p > 0,999$. V skupinách neboli pozorované žiadne pozorovateľné rozdiely v anualizovanej miere vazookluzívnych kríz, ktoré by viedli k návšteve v rámci zdravotnej starostlivosti alebo priemernej miere vazookluzívnych kríz, ktoré by viedli k návšteve zdravotnej starostlivosti. V analýzach podskupín podľa veku (mladistvých a dospelých) sa pre primárny parameter preukázali výsledky podobné ako v celkovej populácii. Analýza hlavného sekundárneho ukazovateľa (anualizovaná miera všetkých vazookluzívnych kríz liečených doma, ktorá viedla k návšteve v oblasti zdravotnej starostlivosti) priniesla podobné výsledky ako v prípade primárneho parametra: pomer miery upravených anualizovaných výskytov vazookluzívnych kríz liečených doma, ktorý viedol k návšteve v oblasti zdravotnej starostlivosti v skupine s krizanlizumabom 5 mg/kg v porovnaní s placebom, bol 1,21 (placebo ako referenčná skupina), 95 % IS (0,87, 1,70). Pozorovalo sa zníženie voľne rozpustného biomarkera P-selektínu v súlade s postulovaným spôsobom pôsobenia crizanlizumabu. Po tomto prieskumnom výsledku však nenasledoval klinicky významný účinok, ako sa preukázalo v primárnych a kľúčových sekundárnych výsledkoch.

Celkový bezpečnostný profil krizanlizumabu v štúdiu STAND bol konzistentný so známym bezpečnostným profilom krizanlizumabu z predchádzajúcich štúdií. V porovnaní so štúdiou SUSTAIN sa však rozdiely v miere nežiaducich udalostí stupňa ≥ 3 (56,0 % pacientov v skupine s krizanlizumabom 5 mg/kg v porovnaní s 31,8 % v skupine s placebom) a závažných nežiaducich udalostí (41,7 % pacientov v skupine s krizanlizumabom 5 mg/kg v porovnaní s 30,6 % v skupine s placebom) v skupine s krizanlizumabom v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo boli výraznejšie.

Pokiaľ ide o štúdiu STAND, výbor CHMP usúdil, že štúdia je primerane navrhnutá, vykonávaná u rovnakej cieľovej populácie pacientov a s použitím rovnakých parametrov účinnosti ako v štúdiu fázy II SUSTAIN. Rozdiely medzi štúdiami boli hypotetizované tak, že prispievajú k rozdielnym výsledkom medzi týmito dvomi štúdiami, a to aj pokiaľ ide o obdobie štúdie v súvislosti s pandémiou COVID-19, geografickou polohou a skúšanou populáciou. Výbor CHMP uznal, že pandémia ochorenia COVID-19 a príslušné opatrenia na obmedzenie pohybu a bezpečnosť mohli vo všeobecnosti viesť k zníženiu vazookluzívnych kríz v dôsledku zníženia vonkajších spúšťačích faktorov a tiež zníženia návštev zdravotnej starostlivosti v dôsledku strachu z infekcie, čo by potenciálne ovplyvnilo primárny koncový bod skúšania STAND. To však malo mať vplyv na skupinu s placebom a skupinu s liekom rovnako, na rozdiel od toho, čo sa preukázalo vo výsledkoch štúdie. Okrem toho by sa vazookluzívne krízy, ktoré neboli liečené počas návštev v zdravotníckom systéme, liečili doma, čo by sa odzrkadilo v kľúčových sekundárnych výsledkoch sledovaných parametrov. Toto sa tiež nepozorovalo. Ani ďalšie rozdiely medzi populáciami v štúdiu sa nepovažujú za rozdiely, ktoré mali vplyv na výsledky. Výbor CHMP celkovo usúdil, že žiadny z uvedených faktorov nemôže vysvetliť rozporuplné výsledky medzi štúdiami, ani spochybniť platnosť výsledkov štúdie STAND. Napokon údaje zo štúdie STAND, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa považovali za dostatočné na komplexné vyhodnotenie výsledkov štúdie. Boli predložené výsledky primárneho a hlavného sekundárneho parametra, ako aj analýza bezpečnosti. Výbor CHMP tiež usúdil, že akékoľvek ďalšie analýzy, ktoré majú byť predložené v rámci budúcej záverečnej správy, by nezmenili pozorované výsledky, najmä pokiaľ ide o ukazovatele účinnosti, a teda by nezmenili celkové závery.

Boli predložené ďalšie údaje zo skúšania s jednou skupinou alebo nekontrolovaných skúšaní vrátane údajov z inej štúdie definovanej ako osobitná povinnosť (štúdia A2202), ako aj údaje z reálneho sveta. V týchto štúdiách sa pozorovali priaznivé účinky krizanlizumabu. Všetky predložené štúdie však zahŕňali štúdiu s jednou skupinou alebo nekontrolovanou skupinou, otvorenú štúdiu s obmedzeným počtom jedincov a boli predložené údaje o účinnosti ako zmena miery udalostí v porovnaní s východiskovou hodnotou, takže výsledky by mohli trpieť mnohými formami odchýlok. Okrem týchto neistôt sa štúdie uskutočnili počas pandémie ochorenia COVID-19, čo má potenciálny vplyv na súvisiace parametre účinnosti. Hlásené výsledky z týchto skúšaní sa preto nemôžu pripísať len účinku liečby. Keďže všetky pozorované účinky v týchto štúdiách sú pomerne malé, nemožno predpokladať relevantný liečebný účinok krizanlizumabu. Na záver možno konštatovať, že dodatočné údaje získané z týchto štúdií sa nepovažujú za dostatočne spoľahlivé na to, aby zmiernili obavy týkajúce sa nedostatočnej účinnosti krizanlizumabu vyjadrené vo výsledkoch štúdie STAND.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol obmedziť indikáciu na pacientov, ktorí v súčasnosti odpovedajú na liečbu, prípadne so šesťmesačným opätovným posúdením odpovede na liečbu. Nebola však navrhnutá žiadna definícia odpovede na liečbu. Na základe dostupných údajov výbor CHMP nemohol identifikovať žiadnu populáciu pacientov, pre ktorú by bol pomer prínosu a rizika lieku Adakveo pozitívny.

Výsledky štúdie fázy III STAND sa celkovo považujú za dostatočne vyspelé a presvedčivé na vyvodenie záveru, že liek Adakveo nemá terapeutickú účinnosť vo svojej schválenej indikácii. Okrem toho akékoľvek výhrady týkajúce sa bezpečnosti spojené s krizanlizumabom spôsobujú, že pomer prínosu a rizika lieku Adakveo je negatívny vzhľadom na nedostatočnú terapeutickú účinnosť pozorovanú v štúdiu.

Hoci sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh domnieva, že v budúcnosti sa môže vykonať ďalšia štúdia fázy III, ktorej cieľom je poskytnúť ďalšie údaje o bezpečnosti a účinnosti krizanlizumabu, nemá to vplyv na záver založený na údajoch, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii.

Vzhľadom na celkové údaje vrátane výsledkov štúdie STAND uložené ako osobitná povinnosť sa má preto povolenie na uvedenie lieku Adakveo na trh s podmienkou zrušiť.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Stanovisko výboru CHMP

Kedže

- Výbor vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Adakveo.
- Výbor preskúmal výsledky štúdie STAND (A2301) v kontexte všetkých dostupných údajov. To zahŕňalo odpovede, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v písomnej forme a počas ústneho vysvetlenia, v rámci ktorého vyjadrili svoje názory aj zástupcovia zdravotníckych pracovníkov a pacientov.
- Štúdia STAND (A2301) sa uskutočnila s cieľom splniť konkrétne povinnosti v súvislosti s potvrdením priaznivého pomeru prínosu a rizika pre povolenie na uvedenie lieku Adakveo na trh s podmienkou podľa článku 14a nariadenia (ES) č. 726/2004.
- Výbor poznamenal, že sa nepozoroval žiadny prínos liečby liekom Adakveo u pacientov s kosáčikovitou anémiou vo veku 16 rokov a starších.
- Výbor preto dospel k záveru, že liek Adakveo nemá terapeutickú účinnosť a že pomer prínosu a rizika lieku Adakveo nie je priaznivý.

Výbor preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolenia na uvedenie lieku Adakveo na trh.