

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Priloga I
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Za zdravilo Adakveo je bilo 28. oktobra 2020 v skladu s členom 14(a) Uredbe (ES) št. 726/2004 izdano pogojno dovoljenje za promet, veljavno po vsej Evropski uniji (EU). Dovoljenje je bilo izdano na podlagi rezultatov primarne analize mediane letne stopnje vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale zdravniško oskrbo, zabeleženih v s placebom kontrolirani, dvojno slepi 12-mesečni študiji faze II (študija A2201, SUSTAIN), v kateri sta bili ocenjeni varnost in učinkovitost krizanlizumaba v kombinaciji z zdravljenjem s hidrokseidom ali brez nje pri bolnikih s srpastocelično anemijo, ki imajo hude bolečine zaradi te bolezni. Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Adakveo je moral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v okviru posebnih obveznosti predložiti rezultate primarne analize iz študije faze III (študija A2301, STAND).

Decembra 2022 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Evropski agenciji za zdravila (EMA) predložil prve rezultate študije STAND, ki so omogočali interpretacijo podatkov. Rezultati so pokazali, da s krizanlizumabom ni bil dosežen niti primarni niti ključni sekundarni opazovani dogodek (tj. letna stopnja vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale zdravniško oskrbo bodisi v bolnišnici bodisi na domu). Ti predhodni rezultati študije STAND, ki kažejo na morebitno pomanjkanje učinkovitosti zdravila, so vzbudili pomisleke glede tega, ali so koristi krizanlizumaba pri njegovi odobreni indikaciji še vedno večje od z njim povezanih tveganj.

Evropska komisija je 26. januarja 2023 v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 agencijo zaprosila za mnenje o tem, ali je treba dovoljenje za promet z zdravilom Adakveo ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Študija STAND je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija faze III za oceno učinkovitosti in varnosti dveh odmerkov krizanlizumaba (5,0 mg/kg in 7,5 mg/kg) v primerjavi s placebom pri mladostnikih in odraslih s srpastocelično anemijo ter anamnezo vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale zdravniško oskrbo. Zasnovana je bila s ciljem potrditi učinkovitost in varnost zdravila Adakveo, ki sta že bili opredeljeni v študiji faze II SUSTAIN, tj. študiji, ki je bila glavna podlaga za izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom Adakveo v EU.

Iz predloženih rezultatov študije STAND na splošno ni mogoče potrditi učinka krizanlizumaba v primerjavi s placebom na primarni in ključni sekundarni opazovani dogodek v zvezi z učinkovitostjo. Študija prav tako ni pokazala superiornosti krizanlizumaba v primerjavi s placebom v zvezi s primarnim opazovanim dogodkom: razmerje med prilagojeno letno pojavnostjo vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale zdravniško oskrbo, v skupini, ki je prejela krizanlizumab v odmerku 5 mg/kg, in v skupini, ki je prejela placebo, je bilo 1,08, s 95-odstotnim IZ (0,76; 1,55) in prilagojeno p-vrednostjo $> 0,999$. Med obema skupinama bolnikov ni bilo opaznih razlik v letni stopnji vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale zdravniško oskrbo, niti njihovi povprečni stopnji. Analiza podskupin po starosti (mladostniki in odrasli) je za primarni opazovani dogodek pokazala podobne rezultate, kot so bili zabeleženi za celotno populacijo. V analizi ključnega sekundarnega opazovanega dogodka (tj. letne stopnje vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale zdravniško oskrbo bodisi v bolnišnici bodisi na domu) so bili rezultati podobni kot pri primarnem opazovanem dogodku: razmerje med prilagojeno letno pojavnostjo vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale zdravniško oskrbo bodisi doma bodisi v bolnišnici, v skupini, ki je prejela krizanlizumab v odmerku 5 mg/kg, in v skupini, ki je prejela placebo, je bilo 1,21 (placebo kot referenčna skupina), s 95-odstotnim IZ (0,87; 1,70). Zabeležili so tudi zmanjšano izražanje prostega topnega biomarkerja P-selektina, kar je skladno s predpostavljenim načinom delovanja krizanlizumaba. Vendar temu rezultatu ni sledil noben klinično pomemben učinek, kot je razvidno iz primarnih in ključnih sekundarnih rezultatov.

Celotni varnostni profil krizanlizumaba v študiji STAND je bil skladen z znanim varnostnim profilom krizanlizumaba iz prejšnjih študij. Vendar so bile v primerjavi s študijo SUSTAIN opažene razlike v stopnjah neželenih dogodkov ≥ 3 (56,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela krizanlizumab v odmerku 5 mg/kg, v primerjavi z 31,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo), resni neželeni učinki pa so bili v skupini, ki je prejela krizanlizumab, izrazitejši (41,7 % bolnikov v skupini, ki je prejela krizanlizumab v odmerku 5 mg/kg, v primerjavi s 30,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo).

V zvezi s študijo STAND je odbor CHMP menil, da je bila ustrezno zasnovana, izvedena pri isti ciljni populaciji bolnikov in z uporabo enakih opazovanih dogodkov v zvezi z učinkovitostjo kot študija faze II SUSTAIN. Razlike med obema študijama naj bi hipotetično prispevale k njunim neskladnim rezultatom, vključno kar zadeva obdobje študije v času pandemije covid-19, geografsko lokacijo in populacijo v študiji. Odbor CHMP je priznal, da bi se lahko zaradi pandemije covid-19 ter z njo povezanih omejitev gibanja in varnostnih ukrepov število vazookluzivnih kriz na splošno zmanjšalo zaradi s pandemijo povezanega zmanjšanja zunanjih sprožilcev in manjšega števila zdravstvenih obiskov zaradi strahu pred okužbo, kar bi lahko vplivalo na primarni opazovani dogodek v študiji STAND. Vendar bi ti dejavniki morali enakovredno vplivati tako na skupino bolnikov, ki je prejela zdravilo, kot tudi tisto, ki je prejela placebo, kar pa je v nasprotju s tem, kar so pokazali rezultati študije. Poleg tega so se morebitne vazookluzivne krize, ki niso bile deležne bolnišnične oskrbe, verjetno zdravile doma, kar bi se moralo odražati na ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih. Tudi to se ne odraža na rezultatih študije. Prav tako ni mogoče trditi, da so na rezultate obeh študij vplivale druge razlike v populacijah v študijah. Odbor CHMP je na splošno menil, da noben od zgoraj obravnavanih dejavnikov ne more pojasniti neskladnih rezultatov med obema študijama, niti zasejati dvoma v veljavnost rezultatov študije STAND. Podatki iz študije STAND, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so bili na koncu potrjeni kot zadostni za celovito oceno rezultatov študije. Imetnik je predložil rezultate v zvezi s primarnim in ključnim sekundarnim opazovanim dogodkom ter analizo varnosti zdravila. Odbor CHMP je menil, da morebitne dodatne analize, ki bi jih bilo treba predložiti v prihodnjem zaključnem poročilu, ne bi spremenile zabeleženih rezultatov, zlasti kar zadeva opazovane dogodke v zvezi z učinkovitostjo zdravila, in posledično ne bi spremenile splošnih zaključkov.

Predloženi so bili tudi dodatni podatki iz preskušanj z eno samo študijsko skupino ali nekontroliranih preskušanj, vključno s podatki iz druge študije, ki je bila zahtevana v okviru posebnih obveznosti (študija A2202), ter podatki iz resničnega sveta. V teh študijah so opazili pozitivne učinke krizanlizumaba. Vendar so bile vse predstavljene študije zgolj odprte študije z eno samo študijsko skupino ali odprte nekontrolirane študije z omejenim številom bolnikov, podatki o učinkovitosti pa so bili predstavljeni kot sprememba glede na izhodiščno stopnjo pojavnosti vazookluzivnih kriz, zato bi njihovi rezultati lahko bili z več vidikov pristranski. Poleg teh pomislekov je treba upoštevati tudi dejstvo, da so bile študije izvedene med pandemijo covid-19, za katero se priznava, da bi morebiti lahko vplivala na povezane parametre učinkovitosti. Zato rezultatov, o katerih so poročali v teh preskušanjih, ni mogoče pripisati zgolj učinku zdravljenja. Ker so vsi opaženi učinki v teh študijah precej skromni, ni mogoče predpostavljati pomembnega učinka zdravljenja s krizanlizumabom. Iz vsega sledi, da dodatni podatki, pridobljeni iz teh študij, niso dovolj zanesljivi, da bi ublažili pomisleke glede neučinkovitosti krizanlizumaba, ki so se porajali v zvezi z rezultati študije STAND.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je sicer predlagal omejitev indikacije na bolnike, ki se trenutno odzivajo na zdravljenje, po možnosti s šestmesečno ponovno oceno odziva na zdravljenje, ni pa podal opredelitve tega odziva. Na podlagi razpoložljivih podatkov odbor CHMP ni mogel določiti nobene populacije bolnikov, za katere bi bilo razmerje med tveganji in koristmi zdravila Adakveo pozitivno.

Na splošno so rezultati študije faze III STAND dovolj zreli in robustni, da bi lahko pripeljali do zaključka, da zdravilo Adakveo nima ustrezne terapevtske učinkovitosti pri odobreni indikaciji. Poleg tega je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Adakveo zaradi vseh pomislekov glede varnosti,

povezanih z krizanolizumabom, negativno zaradi pomanjkanja terapevtske učinkovitosti, ki so ga opazili v študiji.

Čeprav je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovil, da se lahko v prihodnosti izvede še ena študija faze III, katere namen bi bil zagotoviti dodatne podatke o varnosti in učinkovitosti krizanolizumaba, to ne vpliva na sklep, ki temelji na trenutno razpoložljivih podatkih.

Zato se ob upoštevanju vseh podatkov, vključno z rezultati študije STAND, ki je bila zahtevana v okviru posebnih obveznosti, pogojno dovoljenje za promet z zdravilom Adakveo prekliče.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Adakveo;
- odbor je pregledal rezultate študije STAND (A2301) v okviru vseh razpoložljivih podatkov. To je vključevalo odgovore, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki in med ustno razlago, med katero so svoja stališča izrazili tudi predstavniki zdravstvenih delavcev in bolnikov;
- študija STAND (A2301) je bila izvedena zaradi izpolnitve posebne obveznosti za potrditev ugodnega razmerja med tveganji in koristmi za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom Adakveo v skladu s členom 14(a) Uredbe (ES) št. 726/2004;
- odbor je ugotovil, da pri zdravljenju z zdravilom Adakveo pri bolnikih s srpastocelično anemijo, starih 16 let in več, ni bila opažena nobena korist;
- zato je sklenil, da zdravilo Adakveo nima terapevtske učinkovitosti in da njegovo razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno.

Odbor zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča preklic dovoljenja za promet z zdravilom Adakveo.