

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bilaga I
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 28 oktober 2020 beviljades Adakveo ett villkorat godkännande för försäljning enligt artikel 14 a i förordning (EG) nr 726/2004 som gäller i hela Europeiska unionen (EU). Godkännandet baseras på primära analysresultat avseende den genomsnittliga årliga frekvensen för kärlocklusiva kriser som medförde sjukvårdsbesök. Dessa resultat kom från en pivotal, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, 12 månader lång fas II-studie (studie A2201, SUSTAIN) som bedömde krizanlizumabs säkerhet och effekt med eller utan hydroxiurea-behandling hos patienter med sicklecellsjukdom och smärtekriser orsakade av denna sjukdom. För att bekräfta Adakveos effekt och säkerhet skulle innehavaren av godkännandet för försäljning i enlighet med ett särskilt villkor lämna in resultaten från den primära analysen av en fas III-studie (studie A2301, STAND).

I december 2022 översände innehavaren av godkännande för försäljning de första tolkningsbara resultaten av STAND-studien till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Resultaten visade att varken det primära eller det främsta sekundära effektmåttet (dvs. årlig frekvens för kärlocklusiv kris [VOC] som ledde till antingen sjukvårdsbesök eller till en kombination av sjukvårdsbesök och behandling i hemmet) uppfylldes med krizanlizumab. Dessa preliminära resultat av STAND-studien visade på en potentiell brist på effekt och väckte tvivel om huruvida nyttan med krizanlizumab fortfarande var större än riskerna vid dess godkända indikation.

Den 26 januari 2023 begärde Europeiska kommissionen, i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, ett yttrande från EMA om huruvida godkännandet för försäljning av Adakveo bör bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

STAND-studien var en randomiserad, dubbelblind multicentrisk fas III-studie som syftade till att bedöma effekt och säkerhet hos krizanlizumab i två doser (5,0 mg/kg och 7,5 mg/kg) jämfört med placebo hos ungdomar och vuxna med sicklecellsjukdom och en sjukdomshistoria med VOC-händelser som ledde till sjukvårdsbesök. Den var utformad för att bekräfta effekten och säkerheten hos Adakveo, som tidigare undersökts i fas II-studien SUSTAIN, dvs. den huvudstudie som stödjer det villkorade godkännandet av Adakveo i EU.

Totalt sett, och baserat på de tillhandahållna studieresultaten, kunde inte STAND-studien visa på en effekt av krizanlizumab jämfört med placebo med avseende på det primära och det främsta sekundära effektmåttet. I studien visades inte krizanlizumab ha större effekt än placebo när det gällde dess primära effektmått: den justerade ratkvoten för årliga VOC-händelser som medförde sjukvårdsbesök i armen med krizanlizumab 5 mg/kg jämfört med placeboarmen var 1,08, 95 % KI (0,76, 1,55), justerat p-värde > 0,999. Det fanns inga observerbara skillnader mellan armarna vad gäller årlig frekvens av VOC som medförde sjukvårdsbesök eller genomsnittlig frekvens av VOC som medförde sjukvårdsbesök. För det primära effektmåttet visade åldersbaserade undergruppsanalyser (ungdomar och vuxna) liknande resultat som analysen av den totala populationen. Analysen av det främsta sekundära effektmåttet (årlig frekvens av alla VOC som behandlades i hemmet och som ledde till sjukvårdsbesök) visade liknande resultat som analysen av det primära effektmåttet: den justerade årliga ratkvoten för VOC-händelser som behandlades i hemmet och ledde till sjukvårdsbesök i armen med krizanlizumab 5 mg/kg jämfört med placeboarmen var 1,21 (placebo som referensgrupp), 95 % KI (0,87, 1,70). En minskning av den fria lösliga P-selektinbiomarkören observerades, vilket var förenligt med krizanlizumabs förmodade verkningsmekanism. Detta undersökande resultat åtföljdes dock inte av en kliniskt relevant effekt, vilket framgår av resultaten för det primära och det främsta sekundära effektmåttet.

Den övergripande säkerhetsprofilen för krizanlizumab i STAND-studien överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för krizanlizumab från tidigare studier. Jämfört med SUSTAIN-studien var dock

skillnaderna mer uttalade mellan krizanlizumab-gruppen och placebogrupperna i fråga om frekvens för biverkningar av grad ≥ 3 (56,0 % av patienterna i krizanlizumab 5 mg/kg-armen jämfört med 31,8 % i placeboarmen) och frekvens för allvarliga biverkningar (41,7 % av patienterna i krizanlizumab 5 mg/kg-armen jämfört med 30,6 % i placeboarmen).

Vad gäller STAND-studien fann kommittén för humanläkemedel (CHMP) att den hade en lämplig utformning, med samma målpatientpopulation och samma effektmått som fas II-studien SUSTAIN. Skillnaderna i resultat mellan de två studierna antogs bero på skillnader mellan studierna, bland annat när det gäller perioden för studiernas genomförande i förhållande till covid-19-pandemin, geografiska faktorer och studiepopulation. CHMP konstaterade att covid-19-pandemin och de nedstängnings- och säkerhetsåtgärder som den medförde kan ha lett till en allmän minskning av VOC-händelser på grund av en minskad exponering för externa utlösande faktorer. Dessutom kan pandemin ha lett till ett minskat antal sjukvårdsbesök på grund av rädsla för smitta, vilket potentiellt hade kunnat snedvrida det primära effektmåttet i STAND-prövningen. I så fall borde dock detta ha påverkat placebo och båda behandlingsarmarna på samma sätt, vilket inte är fallet i studieresultaten. Dessutom skulle potentiella VOC-händelser som inte behandlades via sjukvårdsbesök ha behandlats i hemmet, vilket skulle ha fångats upp i resultaten för det främsta sekundära effektmåttet. Detta var dock inte fallet. De andra skillnaderna, som rörde studiepopulationerna, anses inte heller ha påverkat resultaten. CHMP ansåg att skillnaderna i de båda studiernas resultat inte kan förklaras av några av de faktorer som anges ovan, och att giltigheten hos resultaten i STAND-studien därmed inte kan ifrågasättas på grundval av dessa faktorer. Slutligen ansågs de uppgifter från STAND-studien som innehavaren av godkännande för försäljning lade fram vara tillräckliga för att grundligt utvärdera studieresultaten. Resultaten av det primära och det främsta sekundära effektmåttet lämnades in, liksom resultatet från säkerhetsanalysen. CHMP ansåg även att eventuella ytterligare analyser som skulle kunna tillhandahållas inom ramen för en framtida slutrapport inte skulle förändra de observerade resultaten, särskilt inte vad gäller effektmåten, och därför inte skulle påverka de övergripande slutsatserna.

Ytterligare data lades fram från enkelarmade eller okontrollerade prövningar, inklusive data från den andra studie som hade definierats som särskilt villkor (studie A2202), samt verkliga data (observationsdata). I dessa studier observerades gynnsamma effekter av krizanlizumab. Alla dessa studier var dock enkelarmade eller okontrollerade, öppna med ett begränsat antal försökspersoner och presenterade effektdata i form av händelsefrekvensförändring från utgångsvärdet, vilket innebär att resultaten kan ha snedvridits på många olika sätt. Utöver dessa osäkerhetsfaktorer utfördes studierna dessutom under covid-19-pandemin, vilket anses kunna ha en potentiell inverkan på de relaterade effektparametrarna. De rapporterade resultaten från dessa studier kan därför inte tillskrivas enbart en behandlingseffekt. Eftersom de effekter som observerats i dessa studier är tämligen blygsamma, kan en relevant behandlingseffekt av krizanlizumab inte bekräftas. Slutsatsen är således att de ytterligare data som härrör från dessa studier inte kan anses vara tillräckligt robusta för att skingra de farhågor om bristande effekt hos krizanlizumab som STAND-studiens resultat gav upphov till.

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att indikationen begränsas till patienter som för närvarande svarar på behandlingen, eventuellt med en förnyad bedömning av behandlingssvaret efter sex månader. Vad som i så fall skulle utgöra ett behandlingssvar definierades dock inte. Baserat på tillgängliga data kunde CHMP inte identifiera någon patientpopulation för vilken nytta-riskförhållandet för Adakveo skulle vara positivt.

Totalt sett anses resultaten av fas III-studien STAND ha en tillräcklig mognadsgrad och vara tillräckligt robusta för att man ska kunna dra slutsatsen att Adakveo saknar behandlingseffekt vid den godkända indikationen. Eventuella säkerhetsrisker som är förknippade med krizanlizumab gör dessutom att nytta-riskförhållandet för Adakveo blir negativt med tanke på den brist på behandlingseffekt som observerats i studien.

Innehavaren av godkännandet för försäljning nämner visserligen att en annan fas III-studie som syftar till att tillhandahålla ytterligare uppgifter om säkerheten och effekten av krizanlizumab kan komma att utföras framöver, men detta saknar relevans för denna slutsats, då den dras på grundval av de uppgifter som för närvarande finns tillgängliga.

Med hänsyn till samtliga data, inklusive resultaten av STAND-studien, som utgjorde ett särskilt villkor, bör därför det villkorade godkännandet för försäljning av Adakveo återkallas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Adakveo.
- Kommittén granskade resultaten av studien STAND (A2301) tillsammans med övriga tillgängliga data. I detta ingick de svar som innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahållit skriftligen och vid en muntlig förklaring, där även företrädare för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter uttryckte sina synpunkter.
- Studien STAND (A2301) utfördes för att uppfylla det särskilda villkoret att bekräfta ett positivt nytta-riskförhållande i samband med det villkorade godkännandet för försäljning av Adakveo, i enlighet med artikel 14 a i förordning (EG) nr 726/2004.
- Kommittén konstaterade att Adakveo saknade nytta som behandling av patienter från 16 års ålder med sicklecellsjukdom.
- Kommittén drog således slutsatsen att Adakveo saknar behandlingseffekt och att nytta-riskförhållandet för Adakveo inte är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén att godkännandena för försäljning av Adakveo återkallas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning