

**Příloha I**  
**Vědecké závěry**

Přípavek již není registrován

## Vědecké závěry

Přípravku Adakveo bylo v souladu s článkem 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 dne 28. října 2020 uděleno podmíněné rozhodnutí o registraci platné v celé Evropské unii. Rozhodnutí o registraci bylo uděleno na základě výsledků primární analýzy mediánu ročního počtu vazookluzivních krizí (VOC), které vedly k návštěvě zdravotnického zařízení a ke kterým došlo v rámci pivotní randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, 12měsíční studie fáze II (studie A2201, SUSTAIN) hodnotící bezpečnost a účinnost krizanlizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s hydroxyureou u pacientů se srpkovitou anémií (SCD) s bolestivými krizemi souvisejícími s tímto onemocněním. Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Adakveo měl držitel rozhodnutí o registraci zvláštní povinnost předložit výsledky primární analýzy studie fáze III (studie A2301, STAND).

První interpretovatelné výsledky studie STAND oznámil držitel rozhodnutí o registraci Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) v prosinci 2022. Z výsledků vyplynulo, že při podávání krizanlizumabu nebyl splněn ani primární, ani hlavní sekundární cílový ukazatel (tj. roční počet vazookluzivních krizí), které vedly k návštěvě zdravotnického zařízení nebo k návštěvě zdravotnického zařízení a následné léčbě v domácím prostředí). Tyto předběžné výsledky studie STAND, z nichž vyplynula potenciální nedostatečná účinnost, vyvolaly nejistotu, zda přínos krizanlizumabu ve schválené indikaci stále převažuje nad jeho riziky.

Dne 26. ledna 2023 v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004 požádala Evropská komise agenturu o stanovisko, zda rozhodnutí o registraci přípravku Adakveo má být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Studie STAND byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, jejímž cílem bylo vyhodnotit účinnost a bezpečnost dvou dávek krizanlizumabu (5,0 mg/kg a 7,5 mg/kg) ve srovnání s placebem u dospívajících a dospělých se srpkovitou anémií a anamézou vazookluzivních krizí, které vedly k návštěvě zdravotnického zařízení. Byla navržena k potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Adakveo, který byl v minulosti zkoumán ve studii SUSTAIN fáze II, hlavní studii podporující podmíněnou registraci přípravku Adakveo v EU.

Na základě předložených výsledků studie STAND celkově neprokázala účinnost krizanlizumabu ve srovnání s placebem, pokud jde o primární a hlavní sekundární cílový ukazatel účinnosti. Pokud jde o primární cílový ukazatel, studie neprokázala vyšší účinnost krizanlizumabu ve srovnání s placebem: poměr četnosti upraveného ročního počtu vazookluzivních krizí, které vedly k návštěvě zdravotnického zařízení v rameni s krizanlizumabem v dávce 5 mg/kg oproti rameni s placebem, byl 1,08; 95 % CI (0,76–1,55) upravené p-hodnoty > 0,999. Pokud jde o roční počet nebo o průměrný počet vazookluzivních krizí vedoucích k návštěvě zdravotnického zařízení, nebyly mezi rameny zjištěny žádné pozorovatelné rozdíly. Analýzy podskupin podle věku (dospívajících a dospělých) prokázaly z hlediska primárního cílového ukazatele podobné výsledky jako u celkové populace. Analýza hlavního sekundárního cílového ukazatele (roční počet vazookluzivních krizí léčených v domácím prostředí a vazookluzivních krizí, které vedly k návštěvě zdravotnického zařízení) došla k podobným výsledkům jako u primárního cílového ukazatele: poměr četnosti upraveného ročního počtu vazookluzivních krizí léčených v domácím prostředí a počtu vazookluzivních krizí, které vedly k návštěvě zdravotnického zařízení v rameni s krizanlizumabem v dávce 5 mg/kg ve srovnání s ramenem s placebem, byl 1,21 (placebo jako referenční skupina), 95 % CI (0,87–1,70). V souladu s předpokládaným způsobem působení krizanlizumabu bylo pozorováno snížení volného rozpustného biomarkeru P-selektin. Jak vyplývá z primárního a hlavního sekundárního ukazatele, tento výsledek výzkumu však nebyl doložen klinicky významným účinkem.

Celkový bezpečnostní profil krizanlizumabu ve studii STAND odpovídal bezpečnostnímu profilu krizanlizumabu známému z předchozích studií. Při srovnání se studií SUSTAIN však byly rozdíly v míře výskytu nežádoucích příhod stupně  $\geq 3$  (56,0 % pacientů v rameni s krizanlizumabem v dávce 5 mg/kg, přičemž v rameni s placebem to bylo 31,8 % pacientů) a závažných nežádoucích příhod (41,7 % pacientů v rameni s krizanlizumabem v dávce 5 mg/kg, přičemž v rameni s placebem to bylo 30,6 % pacientů) ve skupině s krizanlizumabem výraznější než ve skupině s placebem.

Pokud jde o studii STAND, výbor CHMP dospěl k závěru, že tato studie byla vhodně navržena a provedena u stejné cílové populace pacientů a za použití stejných cílových ukazatelů účinnosti jako studie SUSTAIN fáze II. Předpokládalo se, že rozdíly mezi studii budou jednou z příčin nesrovnalostí mezi oběma studii, mimo jiné pokud jde skutečnost, že studie byla provedena během pandemie covidu-19, zeměpisnou polohu a populaci studie. Výbor CHMP uznal, že pandemie covidu-19 a příslušná omezení volného pohybu osob a bezpečnostní opatření mohla v důsledku snížení vnějších spouštěčů obecně vést ke snížení počtu vazookluzivních krizí a dále ke snížení počtu návštěv zdravotnického zařízení v důsledku strachu z nakažení, což by mohlo mít dopad na primární cílový ukazatel studie STAND. To však mělo mít stejný dopad na léčebná ramena i na rameno s placebem, což je v rozporu s výsledky studie. Kromě toho by potenciální vazookluzivní krize neléčené prostřednictvím návštěv zdravotnického zařízení byly léčeny v domácím prostředí, což by se odrazilo ve výsledcích hlavních sekundárních cílových ukazatelů. To rovněž nebylo pozorováno. Má se za to, že ani ostatní rozdíly v populacích studií výsledky neovlivnily. Celkově se výbor CHMP domníval, že žádný z výše uvedených faktorů nemůže vysvětlit nesrovnalosti mezi studii ani zpochybnit platnost výsledků studie STAND. Údaje ze studie STAND předložené držitelem rozhodnutí o registraci byly pro komplexní vyhodnocení výsledků studie považovány za dostatečné. Byly poskytnuty výsledky primárního i hlavního sekundárního ukazatele, jakož i bezpečnostní analýza. Výbor CHMP také usoudil, že jakékoli další analýzy, které mají být předloženy v rámci budoucí závěrečné zprávy, by pozorované výsledky nezměnily, konkrétně pokud jde o cílové ukazatele účinnosti, a tudíž by nezměnily ani celkové závěry.

Byly předloženy další údaje z jednoramenných nebo nekontrolovaných studií, včetně údajů z druhé studie uložené jako zvláštní povinnost (studie A2202), jakož i údaje z reálného světa. V těchto studiích byly pozorovány příznivé účinky krizanlizumabu. Všechny předložené studie však byly otevřené, jednoramenné nebo nekontrolované studie s omezeným počtem subjektů a prezentovaly údaje o účinnosti jako změnu oproti počátečnímu stavu četnosti příhod, v důsledku čehož by výsledky mohly být v mnoha ohledech zkresleny. Navíc k těmto nejistotám je třeba uvést, že studie byly provedeny během pandemie covidu-19, o které je známo, že má potenciální dopad na související ukazatele účinnosti. Hlášené výsledky těchto studií proto nelze připisovat pouze léčebnému účinku. Vzhledem k tomu, že všechny pozorované účinky v těchto studiích jsou poměrně mírné, relevantní léčebný účinek krizanlizumabu nelze předpokládat. Závěrem lze konstatovat, že další údaje získané z těchto studií nejsou považovány za dostatečně spolehlivé na to, aby zmírnily obavy ohledně nedostatečné účinnosti krizanlizumabu, na které upozornily výsledky studie STAND.

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl omezit indikaci na pacienty, kteří v současné době na léčbu reagují, případně s přehodnocením reakce na léčbu každých 6 měsíců. Žádná definice reakce na léčbu však nebyla navržena. Na základě dostupných údajů nemohl výbor CHMP identifikovat žádnou populaci pacientů, u kterých by poměr přínosů a rizik přípravku Adakveo byl příznivý.

Celkově se výsledky studie STAND fáze III považují za dostatečně kvalitní a spolehlivé, aby bylo možné vyvodit závěr, že přípravek Adakveo ve své registrované indikaci postrádá terapeutickou účinnost. Kromě toho jakékoli obavy týkající se bezpečnosti spojené s krizanlizumabem činí poměr přínosů a rizik přípravku Adakveo nepříznivým, neboť v rámci studie bylo zjištěno, že tento přípravek není terapeuticky účinný.

Ačkoli z vyjádření držitele rozhodnutí o registraci lze vyrozumět, že v budoucnu může být provedena další studie fáze III, jejímž cílem bude poskytnout další údaje o bezpečnosti a účinnosti krizanlizumabu, nemá to žádný vliv na závěr založený na údajích, které jsou v současné době k dispozici.

S ohledem na veškeré údaje, které zahrnují i výsledky studie STAND (uložené jako zvláštní povinnost), by tudíž podmíněné rozhodnutí o registraci přípravku Adakveo mělo být zrušeno.

Přípavek již není registrován

## Stanovisko výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Adakveo.
- Výbor přezkoumal výsledky studie STAND (A2301) v kontextu všech dostupných údajů, což zahrnovalo odpovědi předložené držitelem rozhodnutí o registraci v písemné formě a během ústního vysvětlení, kdy své názory vyjádřili rovněž zástupci zdravotnických pracovníků a pacientů.
- Studie STAND (A2301) byla provedena s cílem splnit zvláštní povinnost za účelem potvrzení příznivého poměru přínosů a rizik v souvislosti s podmíněnou registrací přípravku Adakveo podle článku 14-a nařízení (ES) č. 726/2004.
- Výbor konstatoval, že u pacientů se srpkovitou anémií ve věku 16 let a starších nebyl pozorován žádný přínos léčby přípravkem Adakveo.
- Výbor proto dospěl k závěru, že přípravek Adakveo není terapeuticky účinný a že poměr přínosů a rizik přípravku Adakveo není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje registraci přípravku Adakveo zrušit.

Přípravek již není registrován