

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Bijlage I**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Op 28 oktober 2020 is krachtens artikel 14 -bis van Verordening (EG) nr. 726/2004 een in de hele Europese Unie (EU) geldige voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Adakveo verleend. De vergunning was gebaseerd op de primaire analyseresultaten met betrekking tot de mediane jaarlijkse incidentie van VOC's die leidden tot een bezoek aan een arts tijdens het gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, 12 maanden durende fase II-hoofdonderzoek, (onderzoek A2201, SUSTAIN) ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van crizanlizumab met of zonder hydroxyureumtherapie bij patiënten met sikkelcelziekte (SCD) met sikkelcelgerelateerde pijn crises. Om de werkzaamheid en veiligheid van Adakveo te bevestigen, moest de vergunninghouder als specifieke verplichting (SOB) de resultaten van de primaire analyse van een fase III-onderzoek (onderzoek A2301, STAND) indienen.

In december 2022 stelde de vergunninghouder het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) in kennis van de eerste interpreteerbare resultaten van het STAND-onderzoek. Uit de resultaten bleek dat noch het primaire noch het belangrijkste secundaire eindpunt (d.w.z. het aantal vaso-occlusieve crises [VOC's] die tot een bezoek aan een zorginstelling of tot een bezoek aan een arts in combinatie met thuisbehandeling leidden op jaarbasis) werd bereikt met crizanlizumab. Deze voorlopige resultaten van het STAND-onderzoek, waaruit een mogelijk gebrek aan werkzaamheid bleek, leidden tot onzekerheid over de vraag of het voordeel van crizanlizumab nog steeds groter was dan de risico's van dit middel bij de goedgekeurde indicatie.

Op 26 januari 2023 heeft de Europese Commissie overeenkomstig artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 het Geneesmiddelenbureau om advies gevraagd over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Adakveo dient te worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Het STAND-onderzoek was een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van crizanlizumab in twee doseringen (5,0 mg/kg en 7,5 mg/kg) ten opzichte van placebo bij adolescenten en volwassenen met SCD en een voorgeschiedenis van VOC's die tot een bezoek aan een arts leidden. Het onderzoek was bedoeld ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van Adakveo, die eerder werden bepaald in het fase II-onderzoek SUSTAIN, het hoofdonderzoek ter onderbouwing van de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Adakveo in de EU.

Over het geheel genomen bleek op basis van de overgelegde onderzoeksresultaten van het STAND-onderzoek dat crizanlizumab geen effect had ten opzichte van placebo op het primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt. Het onderzoek toonde geen superieur effect van crizanlizumab aan ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt: de rate ratio van de gecorrigeerde incidentie van VOC's die tot een bezoek aan een arts leidden op jaarbasis in de arm met crizanlizumab 5 mg/kg ten opzichte van de placebo-arm, was 1,08, 95 % BI (0,76; 1,55), gecorrigeerde p-waarde > 0,999. Er waren geen waarneembare verschillen tussen de armen wat betreft het aantal VOC's die tot een bezoek aan een arts leidden op jaarbasis of het gemiddelde aantal VOC's die leidden tot een bezoek aan een arts. De subgroep analyses naar leeftijd (adolescenten en volwassenen) lieten resultaten zien die vergelijkbaar waren met de totale populatie voor het primaire eindpunt. De analyse van het belangrijkste secundaire eindpunt (aantal VOC's die thuis werden behandeld of die tot een bezoek aan een arts leidden op jaarbasis) leverde resultaten op die vergelijkbaar waren met die van het primaire eindpunt: de rate ratio van de gecorrigeerde incidentie van VOC's die thuis werden behandeld of die tot een bezoek aan een arts leidden op jaarbasis in de arm met crizanlizumab 5 mg/kg ten opzichte van de placebo-arm was 1,21 (placebo als referentiegroep), 95 % BI (0,87, 1,70). Er werd een afname van de vrij oplosbare P-selectine-biomarker waargenomen, die overeenstemde met het gepostuleerde

werkingsmechanisme van crizanlizumab. Dit exploratieve resultaat werd echter niet bevestigd door een klinisch relevant effect, zoals blijkt uit de primaire en belangrijkste secundaire resultaten.

Het algehele veiligheidsprofiel van crizanlizumab in het STAND-onderzoek stemde overeen met het bekende veiligheidsprofiel van crizanlizumab uit eerdere onderzoeken. Ten opzichte van het SUSTAIN-onderzoek waren de verschillen in de aantallen bijwerkingen van graad  $\geq 3$  (56,0 % van de patiënten in de arm met crizanlizumab 5 mg/kg ten opzichte van 31,8 % in de placebo-arm) en ernstige bijwerkingen (41,7 % van de patiënten in de arm met crizanlizumab 5 mg/kg ten opzichte van 30,6 % in de placebo-arm) in de crizanlizumab-groep echter meer uitgesproken dan in de placebogroep.

Met betrekking tot het STAND-onderzoek nam het CHMP in aanmerking dat het onderzoek adequaat was opgezet en was uitgevoerd in dezelfde patiëntenpopulatie en met gebruikmaking van dezelfde werkzaamheidseindpunten als het fase II-onderzoek SUSTAIN. Verondersteld werd dat de verschillen tussen de onderzoeken, onder meer wat betreft de onderzoeksperiode in verband met de COVID-19-pandemie, de geografische locatie en de onderzoekspopulatie, hadden bijgedragen aan de discrepanties tussen de onderzoeksresultaten van de twee onderzoeken. Het CHMP erkende dat de COVID-19-pandemie en de respectieve lockdown- en veiligheidsmaatregelen over het geheel genomen mogelijk tot een vermindering van het aantal VOC's zouden kunnen hebben geleid als gevolg van een daling van het aantal externe triggers en ook door een afname van het aantal bezoeken aan een arts als gevolg van angst voor infectie, en dat dit mogelijk van invloed was geweest op het primaire eindpunt van het STAND-onderzoek. Dit effect had echter even groot moeten zijn in de placebo-arm als in de behandelarm, in tegenstelling tot wat de onderzoeksresultaten uitwijzen. Daarnaast zouden potentiële VOC's die niet door een arts zouden zijn behandeld, thuis zijn behandeld, wat tot uiting zou zijn gekomen in de belangrijkste resultaten van het secundaire eindpunt. Dit werd echter evenmin waargenomen. Ook de andere verschillen in de onderzoekspopulaties worden niet geacht van invloed te zijn geweest op de resultaten. Over het geheel genomen was het CHMP van oordeel dat geen van de hierboven besproken factoren de discrepanties tussen de onderzoeksresultaten van de twee onderzoeken kon verklaren of een reden was om de validiteit van de resultaten van het STAND-onderzoek in twijfel te trekken. Ten slotte werden de door de vergunninghouder overgelegde onderzoeksgegevens van het STAND-onderzoek toereikend geacht om de onderzoeksresultaten uitgebreid te kunnen beoordelen. De resultaten van het primaire en belangrijkste secundaire eindpunt en van de veiligheidsanalyse werden overgelegd. Het CHMP was ook van oordeel dat eventuele via een toekomstig eindrapport te overleggen aanvullende analyses niet tot een verandering van de waargenomen resultaten zouden leiden, met name ten aanzien van de werkzaamheidseindpunten, en dus niet van invloed zouden zijn op de algemene conclusies.

Er werden aanvullende gegevens van eenarmige of niet-gecontroleerde proeven overgelegd, waaronder gegevens uit het andere, als SOB aangeduide onderzoek (onderzoek A2202) en praktijkgegevens. In deze onderzoeken werden gunstige effecten van crizanlizumab waargenomen. Alle overgelegde onderzoeken waren echter eenarmig of niet-gecontroleerd en open-label met een beperkt aantal proefpersonen en presenteerden de werkzaamheidsgegevens als verandering ten opzichte van de baseline van de incidentie, waardoor de resultaten op diverse manieren vertekend zouden kunnen zijn. Naast deze onzekerheden werden de onderzoeken uitgevoerd tijdens de COVID-19-pandemie, waarvan wordt erkend dat die mogelijk van invloed is geweest op de bepaalde werkzaamheidsparameters. Derhalve kunnen de gerapporteerde resultaten van deze proeven niet alleen aan een behandel-effect worden toegeschreven. Aangezien alle waargenomen effecten in deze onderzoeken nogal bescheiden zijn, kan niet worden aangenomen dat er sprake is van een relevant behandel-effect van crizanlizumab. De conclusie luidt dat de aanvullende gegevens die uit deze onderzoeken zijn afgeleid, niet robuust genoeg worden geacht om de bezorgdheid over het gebrek aan werkzaamheid van crizanlizumab naar aanleiding van de resultaten van het STAND-onderzoek weg te nemen.

De vergunninghouder stelde voor de indicatie te beperken tot patiënten die momenteel op de behandeling reageren, mogelijk met om de zes maanden een herbeoordeling van de behandelrespons. Er werd echter geen definitie van behandelrespons voorgesteld. Op basis van de beschikbare gegevens kon het CHMP geen patiëntenpopulatie aanwijzen waarvoor de baten-risicoverhouding van Adakveo positief zou zijn.

Over het geheel genomen worden de resultaten van het fase III-onderzoek STAND geacht robuust genoeg te zijn om de conclusie te kunnen trekken dat Adakveo bij de goedgekeurde indicatie geen therapeutische werkzaamheid heeft. Als gevolg van veiligheidsproblemen in verband met crizanlizumab is de baten-risicoverhouding van Adakveo bovendien ongunstig, gezien het gebrek aan therapeutische werkzaamheid dat in het onderzoek werd waargenomen.

De vergunninghouder heeft weliswaar aangegeven dat in de toekomst mogelijk een ander fase III-onderzoek zal worden uitgevoerd, dat verdere gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van crizanlizumab moet opleveren, maar dit is niet van invloed op de conclusie die is getrokken op basis van de momenteel beschikbare gegevens.

Rekening houdend met alle beschikbare gegevens, waaronder de resultaten van het STAND-onderzoek dat als specifieke verplichting was voorgeschreven, moet de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Adakveo derhalve worden ingetrokken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## Advies van het CHMP

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Adakveo in gevolgd;
- Het CHMP heeft de resultaten van het STAND-onderzoek (A2301) beoordeeld in het licht van alle beschikbare gegevens. Dit omvatte de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en tijdens een mondelinge toelichting verstrekte antwoorden, waarbij vertegenwoordigers van professionele zorgverleners en patiënten ook hun mening gaven;
- Het STAND-onderzoek (A2301) werd uitgevoerd om te voldoen aan de specifieke verplichting ter bevestiging van een gunstige baten-risicoverhouding voor de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Adakveo, krachtens artikel 14 bis van Verordening (EG) nr. 726/2004;
- Het CHMP stelde vast dat er geen voordeel werd waargenomen van behandeling met Adakveo bij patiënten van 16 jaar en ouder met sikkelcelziekte (SCD);
- Het CHMP heeft geconcludeerd dat Adakveo geen therapeutische werking heeft en dat de baten-risicoverhouding van Adakveo niet gunstig is;

beveelt het CHMP daarom op grond van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG aan de vergunning voor het in de handel brengen van Adakveo in te trekken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd