



Adakveo® (Crizanlizumab): Phase-III-Studie (CSEG101A2301) zeigt keine Überlegenheit für Crizanlizumab gegenüber Placebo

14. Februar 2023

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchte Novartis Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung:

- **Vorläufige Ergebnisse der Phase-III-Studie CSEG101A2301 (STAND) zeigten keinen Unterschied zwischen Crizanlizumab und Placebo in Bezug auf die jährliche Rate an vasookklusiven Krisen, die im ersten Jahr nach der Randomisierung zu einem Arztbesuch führten.**
- **Die vorläufigen Ergebnisse weisen nicht auf neue Sicherheitsbedenken bei Crizanlizumab hin. Allerdings wurden für Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo höhere Raten von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen vom Grad ≥ 3 gemeldet.**
- **Eine weitere Bewertung der Daten aus der Studie CSEG101A2301 und ihre möglichen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Crizanlizumab wird derzeit von der EMA durchgeführt. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden bekannt gegeben, sobald die Bewertung abgeschlossen ist.**
- **Solange diese Bewertung andauert, sollten Ärzte bei ihren therapeutischen Entscheidungen über die Anwendung von Crizanlizumab den Nutzen und die Risiken individuell für jeden Patienten abwägen.**

Hintergrundinformation zu den Sicherheitsbedenken

Adakveo wird angewendet zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) gegeben werden oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist. Adakveo ist derzeit in einer Dosierung von 5,0 mg/kg zugelassen.

Crizanlizumab hat in einer randomisierten Phase-II-Studie (CSEG101A2201, SUSTAIN¹) einen klinischen Nutzen gezeigt, was zu einer bedingten Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur führte. Daten aus der konfirmatorischen Studie CSEG101A2301 (STAND²) wurden von der EMA als Teil der Bedingungen für die Zulassung angefordert.

Die erste Analyse der STAND-Studie wurde anhand der Daten von 252 Teilnehmern durchgeführt, die vom Beginn der Studie im Jahr 2019 bis zum Datenstichtag am 31. August 2022 in diese Studie eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse bestätigten nicht die statistische Überlegenheit von Crizanlizumab gegenüber Placebo bei der Reduzierung von VOCs, die zu einem Arztbesuch im ersten Jahr nach der Randomisierung führten.

Für den primären Endpunkt betrug die mittels negativer binomialer Regression geschätzte adjustierte jährliche Rate für VOCs, die im ersten Jahr nach der Randomisierung zu einem Arztbesuch führten, 2,49; 95 %-KI: (1,90; 3,26) im Crizanlizumab-Arm mit 5,0 mg/kg gegenüber 2,30; 95 %-KI: (1,75; 3,01) im

¹ SUSTAIN-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von SelG1 mit oder ohne Hydroxyurea-Therapie bei Patienten mit Sichelzellerkrankung mit Schmerzkrisen (NCT01895361)

² STAND-Studie mit zwei Dosierungen von Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Sichelzellerkrankung (NCT03814746)

Placebo-Arm. Das Ratenverhältnis betrug 1,08; 95 %-KI: (0,76; 1,55) bei Crizanlizumab 5,0 mg/kg gegenüber Placebo.

Für den wichtigsten sekundären Endpunkt betrug die mittels negativer binomialer Regression geschätzte adjustierte jährliche Rate für VOCs, die zu einem Arztbesuch führten und zu Hause behandelt wurden, 4,70, 95 %-KI: (3,60; 6,14) im Crizanlizumab-Arm mit 5,0 mg/kg gegenüber 3,87, 95 %-KI: (3,00; 5,01) im Placebo-Arm. Das Ratenverhältnis betrug 1,21, 95 %-KI: (0,87, 1,70) bei Crizanlizumab 5,0 mg/kg gegenüber Placebo.

Zum jetzigen Zeitpunkt wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt. Allerdings gab es für Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo eine höhere Rate an behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen vom Grad ≥ 3 . Ähnliche Ergebnisse wurden im 7,5 mg/kg-Arm beobachtet. Diese Dosis ist derzeit nicht zugelassen.

Die EMA untersucht derzeit die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die gegenwärtig zugelassene Anwendung von Crizanlizumab. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden bekannt gegeben, sobald die Bewertung abgeschlossen ist.

Solange die weitere Bewertung der Studiendaten andauert, sollten Ärzte bei therapeutischen Entscheidungen über den Einsatz von Crizanlizumab bei Sichelzellerkrankheit den Nutzen und die Risiken individuell für jeden Patienten abwägen.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH per E-Mail (ams.novartis@novartis.com) oder per Fax (0911/273-12985) zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Fax: +49 (0) 6103 77 1234

E-Mail: pharmakovigilanz1@pei.de

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.pei.de – Arzneimittelsicherheit – Pharmakovigilanz – Meldeformulare / Online Meldung),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

▼ Adakveo® unterliegt einer zusätzlichen Überwachung, um eine schnelle Identifizierung von neuen Sicherheitsinformationen zu ermöglichen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung so bald wie möglich zu melden.

Firmenkontakt

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Adakveo® benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Novartis Pharma GmbH

Hausadresse:

Roonstraße 25, 90429 Nürnberg; Telefon: (09 11) 273-0, Telefax: (09 11) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100 (Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)

Telefax: (09 11) 273-12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Internet: www.infoservice.novartis.de

Mit freundlichen Grüßen

Novartis Pharma GmbH

gez. Dr. med. André Schmidt
Chief Scientific Officer

gez. Dr. med. Andreas Kreiß
Country Head Novartis Patient Safety / Stufenplanbeauftragter