



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärztelkammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 20.06.2023
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43(0)50555 36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen: Widerruf der EU-Zulassung aufgrund fehlender therapeutischer Wirksamkeit

Adakveo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Zulassungsnummer: EU/1/20/1476/001

Zulassungsinhaber: Novartis

Wirksamer Bestandteil: Crizanlizumab

Indikationen: 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.

Zusammenfassung:

- Die Phase-III-Studie (STAND) für Adakveo bei Patienten mit Sichelzellerkrankung mit vasookklusiven Krisen bestätigte den klinischen Nutzen nicht.
- Folglich ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Crizanlizumab nicht mehr positiv und die Marktzulassung in der EU wird widerrufen.
- Es sollen keine neuen Patienten mit Adakveo in der EU behandelt werden. Verordnende Ärzte sollen Patienten, die gegenwärtig mit Adakveo behandelt werden, informieren und alternative Behandlungsoptionen mit ihnen besprechen.



Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Adakveo wurde in der Europäischen Union im Oktober 2020 zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung zugelassen. 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. Zum Zeitpunkt der Zulassung in der EU wurden die Daten aufgrund einer gewissen Unsicherheit in Bezug auf die Größe des Effektes von Adakveo als nicht umfassend angesehen. Das Medikament erhielt daher eine Zulassung mit der Bedingung, dass der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der STAND-Studie¹ (CSEG101A2301) vorlegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zu bestätigen.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP²) der EMA bewertete die Ergebnisse der STAND-Studie und kam zu dem Schluss, dass die Studie den klinischen Nutzen von Adakveo nicht bestätigt hat. Insbesondere zeigte die Studie keinen Unterschied zwischen Adakveo (2,49; 95%-KI [1,90; 3,26]) und Placebo (2,30; 95%-KI [1,75; 3,01]) in Bezug auf die jährliche Rate an vasookklusiven Krisen, die im ersten Jahr nach der Randomisierung zu einem Arztbesuch führten. Das Ratenverhältnis betrug 1,08; 95%-KI: (0,76; 1,55) bei Crizanlizumab 5,0 mg/kg gegenüber Placebo. Es zeigte sich kein klinischer Nutzen beim wichtigsten sekundären Endpunkt (adjustierte jährliche Rate für VOCs, die zu einem Arztbesuch führten und zu Hause behandelt wurden): die Raten betragen 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.

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt. Allerdings traten im Vergleich zu Placebo eine höhere Rate an behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen vom Grad ≥ 3 als auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Crizanlizumab auf.

Zusätzlich zur STAND-Studie wurden Daten aus anderen Studien, einem Managed-Access-Programm und Real-World-Daten überprüft. Die Studien wiesen jedoch mehrere Einschränkungen auf, wie z.B. ihr Design als einarmige Studien, so dass sie keine Rückschlüsse auf eine Wirkung von Adakveo zuließen und nicht ausreichten, um die negativen Ergebnisse der STAND-Studie zu revidieren.

Da die STAND-Studie den klinischen Nutzen nicht bestätigt hat, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Adakveo nicht länger als positiv einzuschätzen ist, und die bedingte Zulassung wird in der EU widerrufen

¹ STAND-Studie mit zwei Dosierungen von Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Sichelzellerkrankung (NCT03814746)

² Committee for Medicinal Products for Human Use



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG



Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Adakveo dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 20.6.2023

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert.</p> <p>Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>
---	---