



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

Datum: 16.02.2023
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: Phase-III-Studie (CSEG101A2301) mit Adakveo (Crizanlizumab) zeigt keine Überlegenheit für Crizanlizumab gegenüber Placebo

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 Sichelzellerkrankheit. 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:

- 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.

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

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 Dosen Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Sichelzellerkrankung (NCT03814746)



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.

Zu diesem 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.

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

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 16.2.2023

	<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>
---	---