

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA  
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

14 febbraio 2023

**ADAKVEO ▼ (crizanlizumab): studio di fase III (CSEG101A2301) non mostra alcuna superiorità di crizanlizumab rispetto al placebo**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

In accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), Novartis desidera informarLa su quanto segue:

**Riassunto**

- I risultati preliminari dello studio di fase III CSEG101A2301 (STAND) non hanno mostrato differenze tra crizanlizumab e placebo nei tassi annualizzati di crisi vaso-occlusive che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione.
- I risultati preliminari non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza con crizanlizumab. Tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado  $\geq 3$  correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo.
- Un'ulteriore valutazione dei dati dello studio CSEG101A2301 e del loro potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio di crizanlizumab è attualmente in corso da parte dell'EMA. Le conclusioni finali e le raccomandazioni saranno comunicate non appena la valutazione sarà completata.
- Mentre questa valutazione è in corso, i medici devono valutare il beneficio e i rischi individuali di ogni paziente nel prendere decisioni terapeutiche riguardanti l'uso di crizanlizumab.

**Informazioni sul contesto**

Adakveo è indicato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (*vaso occlusive crises* - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato. Adakveo è attualmente approvato per l'uso alla dose di 5,0 mg/kg.

Crizanlizumab ha mostrato benefici clinici in uno studio randomizzato di fase II (CSEG101A2201, SUSTAIN<sup>1</sup>), che ha portato all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata da parte dell'Agencia Europea dei Medicinali. I dati dello studio confermativo CSEG101A2301 (STAND<sup>2</sup>) sono stati richiesti dall'EMA essendo parte delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

---

<sup>1</sup> SUSTAIN Study to Assess Safety and Impact of SelG1 With or Without Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease Patients With Pain Crises (NCT01895361)

<sup>2</sup> STAND Study of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients (NCT03814746)

L'analisi iniziale dello studio STAND è stata condotta sui dati di 252 partecipanti arruolati dall'inizio nel 2019 al cut-off dei dati del 31 agosto 2022. I risultati non hanno confermato la superiorità statistica di crizanlizumab rispetto al placebo nella riduzione delle VOC che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione.

Per l'endpoint primario, i tassi annualizzati aggiustati delle VOC che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione, stimati tramite regressione binomiale negativa, sono stati 2,49 (IC 95%: 1,90, 3,26) nel braccio crizanlizumab 5,0 mg/kg rispetto a 2,30 (95 % IC: 1,75, 3,01) nel braccio placebo. Il rapporto tra tassi è risultato pari a 1,08 (IC 95%: 0,76, 1,55) in crizanlizumab 5,0 mg/kg rispetto al placebo.

Per l'endpoint secondario principale, i tassi annualizzati aggiustati di tutte le VOC che hanno portato alla visita medica e che sono state curate a casa, stimati tramite regressione binomiale negativa, sono stati 4,70 (IC 95%: 3,60, 6,14) nel braccio crizanlizumab 5,0 mg/kg rispetto a 3,87 (IC 95% : 3.00, 5.01) nel braccio placebo. Il rapporto tra tassi è risultato pari a 1,21 (IC 95%:0,87, 1,70) in crizanlizumab 5,0 mg/kg rispetto al placebo.

Al momento non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza. Tuttavia ci sono stati tassi più elevati di eventi avversi di grado  $\geq 3$  correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo. Risultati simili sono stati osservati nel braccio con crizanlizumab 7,5 mg/kg. Questa dose non è attualmente autorizzata.

L'EMA sta valutando l'impatto di questi risultati sull'uso attualmente autorizzato di crizanlizumab. Le conclusioni finali e le raccomandazioni saranno comunicate non appena la valutazione sarà completata.

Mentre è in corso un'ulteriore valutazione dei dati dello studio, i medici devono considerare i benefici e i rischi individuali nel prendere decisioni terapeutiche riguardanti l'uso di crizanlizumab nella malattia a cellule falciformi.

### ***Invito alla segnalazione***

Novartis desidera ricordarle di continuare a segnalare qualsiasi reazione avversa in conformità con il sistema nazionale di segnalazione a:

Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

▼ Adakveo è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**