



14 februari 2023

**Belangrijke risico-informatie: Fase III studie (CSEG101A2301) laat geen superioriteit van ADAKVEO (crizanlizumab) ten opzichte van placebo zien**

Geachte heer/ mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Novartis u informeren over het volgende:

**Samenvatting**

- **De voorlopige resultaten van de fase III studie CSEG101A2301 (STAND) gedurende het eerste jaar na randomisatie lieten geen verschil zien in het jaarlijkse aantal vaso-occlusieve crises (VOC's) die leidden tot een bezoek aan een arts tussen crizanlizumab en placebo.**
- **De voorlopige resultaten suggereren geen nieuwe problemen met de veiligheid met het gebruik van crizanlizumab. Er werden echter meer behandeling-gerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger gerapporteerd met crizanlizumab in vergelijking met placebo.**
- **Het EMA voert momenteel een verdere evaluatie uit van de data van studie CSEG101A2301 en de potentiële impact hiervan op de benefit-risk balans van crizanlizumab. De definitieve conclusies en aanbevelingen zullen worden gecommuniceerd zodra deze evaluatie is afgerond.**
- **Zolang deze evaluatie gaande is, wordt artsen geadviseerd bij het voorschrijven van crizanlizumab eerst een afweging te maken van de individuele voor- en nadelen van het gebruik van crizanlizumab bij een patiënt met sikkelcelziekte.**

**Aanvullende informatie**

Adakveo is geïndiceerd voor de preventie van herhaalde vaso-occlusieve crises (VOCs) bij patiënten met sikkelcelziekte in de leeftijd van 16 jaar en ouder. Het kan worden gegeven als 'add-on'-therapie naast hydroxyurea/hydroxycarbamide (HU/HC) of als monotherapie bij patiënten voor wie HU/HC ongeschikt of ontoereikend is. Adakveo is op dit moment goedgekeurd voor gebruik bij een dosering van 5 mg/kg.

Met crizanlizumab werd een klinische verbetering aangetoond in een gerandomiseerde fase II studie (CSEG101A2201, SUSTAIN<sup>1</sup>), wat leidde tot een voorwaardelijke registratie via het EMA. Als onderdeel van de voorwaarden voor deze registratie heeft het EMA om de data gevraagd van de fase III studie CSEG101A2301 (STAND<sup>2</sup>).

De initiële analyse van de STAND studie werd uitgevoerd gedurende het eerste jaar na randomisatie op basis van gegevens van 252 patiënten, die in deze studie werden geïnccludeerd vanaf de start van deze studie in 2019 tot de data cut-off op 31 augustus 2022. De resultaten hebben de statistische superioriteit van crizanlizumab ten opzichte van placebo in afname van VOCs die leidden tot een bezoek aan een arts niet bevestigd.

Het primaire eindpunt in deze studie was het aangepaste jaarlijkse aantal VOC's die leiden tot een bezoek aan een arts gedurende het eerste jaar na randomisatie, en werd berekend middels negatieve binomiale regressie. In de crizanlizumab 5,0 mg/kg arm bedroeg het aantal VOC's 2,49 (95%-BI: 1,90-3,26) versus 2,30 (95%-BI: 1,75-3,01) VOC's in de placebo arm. De rate ratio was 1,08 (95%-BI: 0,76-1,55) voor crizanlizumab 5,0 mg/kg versus placebo.

Het belangrijkste secundaire eindpunt, het aangepaste jaarlijkse aantal VOC's leidend tot bezoek aan een arts en tot thuisbehandeling, werd berekend middels negatieve binomiale regressie. In de crizanlizumab 5,0 mg/kg arm bedroeg dit aantal 4,70 (95%-BI: 3,60-6,14) versus 3,87 (95%-BI: 3,00-5,01) in de placebo arm. De rate ratio was 1,21 (95%-BI: 0,87-1,70) voor crizanlizumab 5,0 mg/kg versus placebo.

In de voorlopige resultaten werden tijdens gebruik van crizanlizumab geen nieuwe problemen met de veiligheid geïdentificeerd. Er werden echter meer behandelingsgerelateerde bijwerkingen ( $\geq$ graad 3) gerapporteerd met gebruik van crizanlizumab in vergelijking met placebo. Vergelijkbare resultaten werden gerapporteerd in de 7,5 mg/kg crizanlizumab arm. Deze dosis is op dit moment niet geregistreerd.

Het EMA onderzoekt de impact van deze resultaten voor het huidige geregistreerde gebruik van crizanlizumab. De definitieve conclusies en aanbevelingen zullen worden gecommuniceerd zodra de evaluatie is afgerond.

Zolang deze evaluatie gaande is, wordt artsen geadviseerd bij het voorschrijven van crizanlizumab eerst een afweging te maken van de individuele voor- en nadelen van het gebruik van crizanlizumab bij een patiënt met sikkelcelziekte.

### **Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Adakveo, kunt u contact opnemen met de Medische Informatie van Novartis, te bereiken via telefoonnummer 088-0452111 of via [info.farma@novartis.com](mailto:info.farma@novartis.com).

Met vriendelijke groeten,

Novartis Pharma B.V.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: hematologen (i.o.), kinderarts-hematologen (i.o.) en ziekenhuisapothekers (i.o.) werkzaam in sikkelcelcentra, Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)

### **Lijst van literatuurreferenties**

1. SUSTAIN Study to Assess Safety and Impact of SelG1 With or Without Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease Patients With Pain Crises (NCT01895361).
2. STAND Study of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients (NCT03814746).