

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

15 giugno 2023

ADAKVEO®▼ (crizanlizumab): revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea per mancanza di efficacia terapeutica

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

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

Riassunto

- **Lo studio di fase III (STAND) di Adakveo in pazienti con malattia a cellule falciformi con crisi vaso-occlusive non ha confermato il beneficio clinico.**
- **Di conseguenza, il rapporto beneficio-rischio di Adakveo non è più favorevole e l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea sarà revocata.**
- **Nessun nuovo paziente deve iniziare il trattamento con Adakveo nell'Unione Europea. I medici prescrittori devono informare i pazienti attualmente in trattamento con Adakveo e discutere con loro opzioni di trattamento alternative.**

Informazioni sul contesto

Adakveo è stato autorizzato nell'Unione Europea nell'ottobre 2020 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. Al momento della sua approvazione nell'Unione Europea, i dati a sostegno degli effetti di Adakveo non erano stati considerati completi a causa di alcune incertezze sull'entità dell'effetto di Adakveo. Al medicinale era stata quindi concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio a condizione che la ditta fornisse i dati dello studio STAND (CSEG101A2301)¹ per confermare l'efficacia e la sicurezza del medicinale.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP)² dell'EMA ha valutato i risultati dello studio STAND e ha concluso che lo studio non ha confermato il beneficio clinico di Adakveo. In particolare, lo studio

¹ STAND Study of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients (NCT03814746)

² Committee for Medicinal Products for Human Use

non ha mostrato alcuna differenza tra Adakveo (2,49 [IC 95%: 1,90, 3,26]) e il placebo (2,30 [IC 95%: 1,75, 3,01]) nei tassi annualizzati di VOC che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione. Il rapporto tra tassi è risultato pari a 1,08 (IC 95%: 0,76, 1,55) per crizanlizumab 5,0 mg/kg rispetto al placebo. Non vi è stato alcun beneficio clinico per l'endpoint secondario principale di efficacia (tassi annualizzati aggiustati combinati di tutte le VOC che hanno portato alla visita medica e che sono state trattate al domicilio del paziente): i tassi 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) per crizanlizumab 5,0 mg/kg rispetto al placebo.

Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza. Tuttavia vi sono stati tassi più elevati di eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento e di eventi avversi gravi correlati con crizanlizumab rispetto al placebo.

Oltre allo studio STAND sono stati rivisti i dati da altri studi, da un programma di uso compassionevole e dati di real world. Tuttavia gli studi presentavano diverse limitazioni, come ad esempio studi a braccio singolo, e pertanto non hanno consentito di trarre conclusioni sull'effetto di Adakveo e non sono stati sufficienti per superare i risultati negativi dello studio STAND.

In conclusione, poiché lo studio STAND non ha confermato un beneficio clinico, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio-rischio di Adakveo non è più favorevole e l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata sarà revocata nell'Unione Europea.

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.