

**Приложение I**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Сърповидно-клетъчната болест (СКБ) е група от автозомно-рецесивни наследствени нарушения, причинени от мутации в гена за хемоглобин В, който кодира бета субединицата на хемоглобина, в резултат на което се образува мутиралата форма на хемоглобина — хемоглобин S (HbS). Най-разпространеният вид е известен като сърповидно-клетъчна анемия (СКА), която води до аномалия в протеина на хемоглобин, който пренася кислорода и се намира в червените кръвни клетки (еритроцитите). Поради това, при определени обстоятелства, червените кръвни клетки добиват необичайна форма, наподобяваща сърп; в тази форма те не могат да се огъват, когато преминават през капилярите, и в резултат на това се образуват запушвания. СКБ може да доведе до пристъпи на болка (СКА с криза, вазооклузивни кризи (ВОК)) в ставите, анемия, подуване на ръцете и краката, бактериални инфекции, замаяност и инсулт. Вазооклузията води до повтарящи се епизоди на болка и редица сериозни усложнения на органите, които могат да доведат до трайни увреждания и дори смърт. Хемолитичната анемия и вазооклузията са многофакторни патофизиологични процеси, които произтичат от първичното молекулярно събитие — образуването на полимери на деоксихемоглобин S и сърповидното изменение на еритроцитите.

Вокселотор е инхибитор на полимеризацията на хемоглобин S, който се свързва с хемоглобин S със стехиометрия 1:1 и показва преференциално разделяне към еритроцитите. Като засилва афинитета на хемоглобина (Hb) към кислород, вокселотор демонстрира дозозависимо инхибиране на полимеризацията на хемоглобин S. Вокселотор потиска сърповидното деформиране на еритроцитите и засилва устойчивостта им към деформация.

На 14 февруари 2022 г. Oxbryta получава разрешение за употреба в Европейския съюз (ЕС) като лекарствен продукт сирак за лечение на хемолитична анемия поради СКБ при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години под формата на монотерапия или в комбинация с хидроксикарбамид (наричан също хидроксиурея). Препоръчителната доза е 1 500 mg за перорален прием веднъж дневно. Ефикасността е доказана по отношение на скоростта на повлияване на Hb (определена като повишение на хемоглобина с >1 g/dl (0,62 mmol/l) от изходното ниво до седмица 24). Процентът на повлияване при вокселотор 1500 mg е 51,1 % (46/90) в сравнение с 6,5 % (6/92) в групата с плацебо, което показва разлика от 45,0 (33,4, 56,7;  $p < 0,001$ ). Към момента на одобрението не са налични данни при педиатрични пациенти на възраст под 12 години и поради това не е било възможно да се установи безопасността и ефикасността на Oxbryta при тази популация пациенти. Установено е, че вокселотор понижава хуморалния имунен отговор срещу антигени както при плъхове, така и при маймуни. Освен това в клиничните проучвания е наблюдавано зависимо от експозицията намаляване на белите кръвни клетки (левкоцити) в рамките на нормалния диапазон, а по време на основното проучване в групата, в която се приема 1 500 mg, не се наблюдава явно увеличение на честотата на инфекциите. Наблюдаваните ефекти при животни са включени в предупрежденията и предпазните мерки в продуктовата информация, заедно с декларация, че не може да се изключи клинична значимост при вече имунокомпрометирани пациенти или при пациенти, лекувани с имunosупресивни лекарства.

Поради потенциални опасения във връзка с безопасността, през май 2024 г. спонсорът взе решение временно да спре дозирането в две текущи клинични проучвания след получаване на разрешение. Опасенията са свързани с дисбаланс на смъртните случаи, наблюдаван между вокселотор и плацебо в едно от проучванията (GBT 440-032, известно също като C5341021 или HOPE Kids 2), а в другото проучване (GBT440-042, известно също като C5341026 или RESOLVE) общият брой на смъртните случаи е по-висок от очакваното. Временно е спряно дозирането и за участниците в двете проучвания, които са се записали в откритото разширено проучване

(GBT440-038, известно също като C5341023), като същевременно е извършена оценка за определяне на причината за тези констатации.

Проучване GBT440-032 има за цел да оцени при участници със СКБ ефекта на вокселотор върху ултразвуковите измервания с транскраниален доплер (TCD) при деца на възраст от 2 до <15 години със СКБ и изложени на риск от инсулт. В това мащабно проучване по-голямата част от участниците в проучването са от Субсахарска Африка. В рамото с провеждане на лечение са съобщени осем (8) смъртни случая в сравнение с 2 в рамото с прием на плацебо (всички в Субсахарска Африка). Повечето от фаталните случаи в групата, лекувана с вокселотор, са свързани със заболяемост от инфекции, включително 5 пациенти, които са развили (смъртоносна) малария или сепсис.

Проучване GBT440-042 има за цел да оцени ефекта на вокселотор и стандартни грижи (SoC) в сравнение с плацебо и стандартни грижи върху излекуването на язва на краката при участници на възраст  $\geq 12$  години със СКБ. Проучването е проведено в Кения, Нигерия и Бразилия. Разрешено е съпътстващо лечение с хидроксиурея/хидроксикарбамид (HU/HC). Броят на смъртните случаи, съобщени при участници в проучването, получаващи вокселотор, е по-висок от очаквания. Към този момент проучването все още не е разслепено, но повечето от тези смъртни случаи (8/9 случая с фатален изход) са настъпили при пациенти, които са влезли в отворената част на това проучване. В 4 случая маларията е установена или като причина, или като фактор, допринасящ за смъртта.

Към момента на уведомяване за временното спиране на проучванията общата информация е ограничена, а някои описания на случаи от двете проучвания все още не са налични. Въпреки това, тъй като към момента на издаване на разрешението за употреба са изразени опасения поради възможни имunosупресивни ефекти на вокселотор (имunosупресивни ефекти са наблюдавани в проучвания върху животни, а в клинични проучвания — намаляване на левкоцитите), а изследваната популация в тези проучвания частично се припокрива с целевата популация, определена от разрешеното показание, тези нововъзникващи данни за безопасността трябва да бъдат допълнително разгледани, като се вземат предвид всички налични данни, за да се оцени всяко потенциално въздействие върху съотношението полза/риск на Oxbryta при разрешеното показание.

Поради това на 26 юли 2024 г. ЕК задейства процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от CHMP да оцени въздействието на горепосочените опасения върху съотношението полза/риск на Oxbryta и да издаде становище относно това дали разрешението за употреба на Oxbryta следва да бъде запазено, изменено, временно спряно или отменено. В допълнение, ЕК поиска от Агенцията/CHMP да излезе със становище във възможно най-кратък срок относно необходимостта от временни мерки, за да се гарантира безопасната и ефективна употреба на този лекарствен продукт.

На 23 септември 2024 г. ПРУ информира ЕМА за намерението си да прекрати пускането на пазара на Oxbryta и да започне изтегляне на всички партии в световен мащаб. ПРУ също така информира Агенцията, че прекратява всички текущи активни клинични изпитвания на вокселотор и разширените програми за достъп в световен мащаб. ПРУ посочва, че решението му се основава на преразглеждане и анализ на данните, които понастоящем са налични от текущите клинични изпитвания и от проучвания на регистъра, по-специално нововъзникващите данни относно сигнали по отношение на безопасността във връзка с BOK. Като взе предвид новопостъпилите данни, на 26 септември 2024 г. CHMP препоръчва временно спиране на разрешението за употреба на Oxbryta (вокселотор) като временна мярка, докато се приеме окончателно решение в рамките на настоящата процедура по член 20. Също така комитетът препоръчва пускането на пазара и предлагането на Oxbryta (вокселотор) да бъдат временно спрени във всички засегнати

държави — членки на ЕС, както и да се изтеглят всички партии, предлагани на пазара на ЕС, включително от аптеки и болници. Тези временни мерки бяха съобщени с директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC). На 4 октомври 2024 г. Европейската комисия издава решение относно временните мерки.

На 16 октомври 2024 г. ПРУ уведомява ЕМА за програмни грешки в проучване GBT440-4R2 с данни от реални условия (RWE) (известно също като C5341019 или проучване PROSPECT). След това е установено, че тази програмна грешка засяга споделените по-рано резултати от двете основани на регистъра проучвания, т.е. проучване GBT440-4R2 и другото проучване RWE, GBT440-4R1 (известно също като C5341018 или проучване RETRO). Коригираните резултати и свързаните с тях анализи бяха готови през март 2025 г.

### **Цялостно обобщение на научната оценка**

CHMP направи критичен преглед на всички налични данни във връзка с ефикасността и безопасността на Oxhryta, за да определи дали има влияние върху съотношението полза/риск на Oxhryta при разрешеното показание. Това включва основното проучване GBT440-031, две проучвания след разрешаване (GBT440-032 и GBT440-042), две проучвания за продължителна употреба (GBT440-034 и GBT440-038), както и две основани на регистър проучвания (PROSPECT и RETRO), в контекста на всички налични данни, подадени от ПРУ в писмен вид и по време на устно обяснение. CHMP също така проведе консултации с ad hoc експертна група (AHEG) и с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC).

В основното проучване на първоначалното разрешение за употреба, т.е. проучване GBT440-031, не са наблюдавани вредни ефекти по отношение на честотата на смъртността или BOK/СКА с криза. Напротив, след продължително лечение се наблюдава леко благоприятна тенденция по отношение на честотата на BOK. Въпреки това проучванията GBT440-032 и GBT440-042 показват разминаване между честотата на смъртните случаи (проучване GBT440-032), по-висок от очаквания брой смъртни случаи (открито проучване с неконтролиран период на проследяване GBT440-042), разминаване между BOK (проучване GBT440-032) и честотата на СКА, свързана със СКБ, с криза (и двете проучвания).

В проучване GBT440-032 честотата на СКА с криза е 59,2 % в групата с прием на вокселотор спрямо 37,9 % в групата с прием на плацебо. Въпреки че абсолютната честота на BOK остава ниска, годишният процент на BOK показва разминаване със съответно 1,098 и 0,580 събития/година в рамената на вокселотор и плацебо. Съобщени са осем смъртни случая в групата на лечение с вокселотор в сравнение с два смъртни случая в групата на лечение с плацебо.

В проучване GBT440-042 честотата на СКА с криза е 44,4 % при участниците, получаващи вокселотор, спрямо 25,6 % в рамото с прием на плацебо по време на 12-седмичния рандомизиран период на лечение. Честотата на BOK обаче не е оценена. Съобщени са общо 11 смъртни случая при пациенти, лекувани с вокселотор, един от които е настъпил по време на плацебо контролирания слеп период, осем са настъпили по време на откритото проучване за удължаване на приема, а два са възникнали след временното спиране на проучването. В групата на плацебо не са докладвани смъртни случаи.

CHMP взе предвид многобройните потенциални фактори, които може да са допринесли за по-високите нива на смъртност и BOK/СКА с криза, наблюдавани в рамената с вокселотор при проучвания GBT440-032 и GBT440-042, но ненаблюдавана в проучване GBT440-031. Тези фактори включват съпътстващи инфекции, съпътстваща употреба на HU, придържане към лечението, географски особености, млада възраст, отговор на хемоглобина и въздействие на имunosупресията, свързана със СКБ. Беше разгледана и възможната роля на възпрепятстваното освобождаване на кислород в тъканите от стабилизирания HbS по отношение на податливостта на

ВОК, инфекциите и цялостния имунитет. Увеличеният брой смъртни случаи с вокселотор в сравнение с наблюдаваните в проучване GBT440-031 потенциално може да се обясни с неоптимални грижи за пациента, получени по време на остро/и събитие/я (напр. ВОК, сепсис или малария). Въпреки това не може да се установи един-единствен причинно-следствен фактор, отговорен за наблюдаваните разлики между рамото с прием на вокселотор и рамото с прием на плацебо в двете проучвания след издаването на разрешение за употреба — GBT440-032 и GBT440-042 — или между тези проучвания и проучване GBT440-031. В тази връзка трябва да се отбележи, че тези две проучвания след разрешаване се отнасят до рандомизирани контролирани изпитвания, което би коригирало влиянието на външните фактори (например неоптимални грижи за пациентите), тъй като те биха се прилагали еднакво и за двете рамена.

Освен това към момента на издаване на разрешението за употреба са наблюдавани ясни имunosупресивни ефекти на вокселотор в проучванията при плъхове и маймуни. Взети заедно, клиничните данни показват, че е възможно вокселотор да повиши податливостта към (тежки) нежелани събития при определена група пациенти. Въпреки това не са известни възможните механизми, които правят субпопулацията по-податлива на тези нежелани събития. Поради това не е възможно да се установи конкретна популация пациенти, изложени на повишен риск, за да се изключат тези пациенти от лечение с вокселотор.

Като цяло представените данни за безопасността пораждаат безпокойство. Като се има предвид, че причините за увеличаването на смъртните случаи и ВОК/СКА с криза са неизвестни и че рисковите популации не могат да бъдат установени, е ясно, че рисковите фактори не могат да бъдат намалени. Поради това CHMP счита, че установените рискове от смърт и ВОК/СКА с криза са от съществено значение за Oxbraya при разрешеното показание в ЕС.

Разгледани са няколко потенциални мерки за свеждане до минимум на рисковете от ВОК и смърт при пациенти със СКБ. Мерките включват засилено клинично наблюдение, ограничаване на показанията, съобщаване на установените рискове и програма за контролиран достъп, съчетана с регистър, за да се наложи ограничена употреба и да се съберат данни за определяне на ВОК и на смъртните случаи при популацията в ЕС.

В съответствие с препоръката на AHEG, ПРУ предлага да се увеличи честотата на наблюдението за подобряване на хемолитичната анемия (лабораторни резултати и клинично състояние) до не по-рядко от веднъж на всеки 4 седмици за първите 3 месеца след започване на лечението, последвано от наблюдение на всеки 3 месеца (в съответствие с честотата на рутинното наблюдение в проучване GBT440-031 и последващото го открито разширено проучване). Въпреки това, както се изтъква и от AHEG, внимателното рутинно клинично наблюдение вече е стандартна практика за тази популация пациенти. ВОК е най-честата и най-характерна клинична проява на СКБ, която се проследява като част от рутинната клинична практика, т.е. преглед на историята на ВОК след последното посещение, оценка на моделите с повишена тежест или честота и оценка на появата на хронична болка спрямо остра ВОК. Поради това, според мнението на CHMP и съгласно препоръките на PRAC се счита, че е малко вероятно по-честото клинично оценяване да бъде ефективно за предварително откриване и предотвратяване на инфекции или ВОК.

Също така ПРУ предлага показанието да се ограничи до случаи на по-малко уязвими пациенти или когато липсват алтернативни възможности за лечение (т.е. ограничаване само до възрастни, получаващи едновременно и хидроксикарбамид (НС), или като монотерапия при пациенти, при които НС е неподходящ или които са с висок риск от усложнения при кръвопреливане, и да се препоръча да не се използва при пациенти с активни язви по краката). Освен това ПРУ предлага да се съобщи за установените рискове чрез добавяне на предупреждения и предпазни мерки в продуктовата информация и въвеждане на карта на пациента, която по-късно е заменена с въвеждането на програма за контролиран достъп, насочена към подкрепа на употребата при тази

ограничена популация пациенти. Тази програма ще включва ръководство за медицинските специалисти (МС) за повишаване на осведомеността относно рисковете, като същевременно се подкрепят терапевтичните решения и консултациите относно рисковете; контролен списък за МС за документиране на целесъобразността на предписанието; формуляр за диалог за осведоменост относно риска, за да се документират дискусиите между предписващите лекари и пациентите, заедно с препоръчителните действия, ако възникнат такива; и дневник на пациентите, за да се отразяват събитията, свързани с ВОК, които да се обсъдят по време на посещенията при медицинските специалисти. Беше предложено и да се разпространи DHPC, за да се осигури осведоменост на медицинските специалисти относно новите рискове и свързаните с тях мерки.

Въпреки това, тъй като механизмите, които са в основата на повишения риск от ВОК/СКА с криза и смърт, наблюдавани в проучвания GBT440—032 и GBT440—042, не са известни, не могат да бъдат установени конкретни рискови фактори или подгрупи пациенти, които да не са изложени на риск. CHMP споделя мнението на AHEG по отношение на необходимостта от терапевтични възможности за пациенти със СКБ. Въпреки че СКБ е призната за заболяване с висока степен на неудовлетворена медицинска нужда, е важно да се отбележи, че разрешеното показание за вокселотор е насочено конкретно към лечението на хемолитична анемия, произтичаща от СКБ, а не към самото заболяване.

PRAC също така предупреди, че в отсъствието на стратегия, основана на конкретни данни, за намаляване на рисковете от ВОК и смърт и докато не се установят рисковите фактори, допринасящи за тези нежелани резултати, не могат да бъдат смекчени в достатъчна степен рисковете, свързани с вокселотор. В резултат на това не може да бъде установена популация в рамките на разрешеното показание за Oxhryta в ЕС, която да не е изложена на риск от ВОК и смърт. Освен това на тези пациенти вече е предоставена подробна информация като част от текущото им лечение и не се очаква предложените допълнителни средства за комуникация да подобрят лечението или по друг начин ефективно да намалят рисковете. По същия начин следва да се припомни, че за предложената програма за контролиран достъп в подкрепа на употребата на Oxhryta при ограничена популация пациенти не е било възможно да се определи популация, при която да липсва риск от ВОК и смърт. Поради това предложеното ограничено показание не разграничава или стеснява популацията по рискови фактори. Вместо това то се фокусира върху употребата на вокселотор като монотерапия или комбинирана терапия с HU, за която не се счита, че се основава на съществуващи надеждни данни, като се има предвид, че употребата на HU не показва постоянен ефект върху смъртните случаи и ВОК/СКА с кризисни събития. При пациенти с усложнения при кръвопреливания Oxhryta не е нито животоспасяваща терапия, нито е оценено въздействието му върху качеството на живот. Дори при строго определено показание няма налични мерки за намаляване на рисковете, свързани с ВОК или СКА с кризи, включително потенциалните фатални последици. Освен това се счита, че консултациите, предоставяни в контекста на програмата за контролиран достъп, не допринасят пълноценно за управлението на тези рискове с оглед на подробната информация, която вече е получена от пациентите, лекувани с Oxhryta. Вследствие на това, въпреки че една програма за контролиран достъп в бъдеще би могла да събере допълнителни данни относно появата на тези събития, към момента на прилагането тя няма да защити пациентите, приемащи Oxhryta, от риска от ВОК и смърт. Поради това, в съответствие със становището на PRAC, CHMP заключава, че разглежданите мерки не намаляват в достатъчна степен риска в която и да е от подгрупите на разрешеното показание.

В заключение, като се има предвид степента на значимост на установените рискове в контекста на ползите от Oxhryta, CHMP счита, че съотношението полза/риск на Oxhryta не е благоприятно във всички подгрупи на разрешеното показание.

Въпреки че притежателят на разрешението за употреба уведомява органите, че в САЩ и Европа може да се извърши двойно-сляпо рандомизирано контролирано изпитване за по-нататъшно изясняване на риска от ВОК, резултатът от такова изпитване остава изцяло хипотетичен; и това предложение в никакъв случай не оказва влияние върху заключението, което се основава на наличните към момента данни. Същото се отнася и за възможните алтернативни проекти на проучвания, разгледани от ПРУ, а именно регистър, обхващащ всички приемащи вокселотор пациенти, в рамките на програма за контролиран достъп, като се използва план за съответстваща контролна група, или рандомизирано контролирано изпитване от практиката с контролно рамо, базирано на данни от реални условия.

След като разгледа въпроса, CHMP препоръчва временно спиране на разрешението за употреба на Oxbryta. CHMP счита, че за да се отмени временното спиране, са необходими допълнителни надеждни данни, за да се определи клинично значима пациентска популация, при която съотношението полза/риск на вокселотор е благоприятно.

Това заключение не засяга потенциалната необходимост от други актуализации на условията на разрешението за употреба с оглед на новите данни, оценени в тази процедура (напр. по отношение на наблюдаваните нежелани реакции и стратегията за постепенно намаляване на дозирането при прекратяване на лечението, както е обсъдено в точка 2.2.5), ако временното спиране на разрешението за употреба бъде отменено.

#### **Становище на CHMP**

Като има предвид, че

- Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) разглежда процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Oxbryta (вокселотор).
- CHMP прегледа данните от проучвания GBT440-032 и GBT440-042 в светлината на всички налични данни, представени от ПРУ в писмен вид и по време на устно обяснение, както и становищата, изразени от група независими експерти и представители на пациентите на ad hoc среща (АНЕГ), и резултатите от консултация с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC).
- CHMP взе под внимание установената ефикасност на вокселотор за лечение на хемолитична анемия.
- CHMP взе под внимание увеличения брой вазооклузивни кризи (ВОК)/сърповидно-клетъчна анемия (СКА) с криза и смъртни случаи при лечение с вокселотор в сравнение с плацебо в рандомизираните контролирани проучвания GBT440-032 и GBT440-042.
- CHMP отбелязва, че не са установени механизмите, които са в основата и които биха могли да обяснят увеличения брой ВОК/СКА с кризи и смъртни случаи при лечение с вокселотор в проучвания GBT440—032 и GBT440—042. Поради това CHMP счита, че тези важни нови опасения по отношение на безопасността са от значение за разрешената употреба на Oxbryta в ЕС.
- В отсъствието на конкретни рискови фактори, CHMP не може да набележи никакви мерки, които биха могли ефективно да сведат до минимум тези рискове, нито да определи подгрупа пациенти в рамките на разрешеното показание, при които ползите от Oxbryta биха превишили установените рискове.

Вследствие от това, Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Oxbryta не е благоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва временно спиране на действието на разрешението за употреба на Oxbryta.

За да се отмени временното спиране, ПРУ трябва да представи надеждни данни, които определят клинично значима популация от пациенти, при която съотношението полза/риск на лечението е благоприятно.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба