

Bilag I
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Seglcellesygdom (SCD) omfatter en gruppe autosomale recessivt arvelige forstyrrelser forårsaget af hæmoglobin B-mutationer, der koder for β -underenheden af hæmoglobin, hvilket resulterer i en muteret form af hæmoglobin, hæmoglobin S (HbS). Den mest almindelige type kaldes seglcelleanæmi (SCA), der resulterer i en anomali i det ilttransporterende protein hæmoglobin, der findes i de røde blodlegemer. Dette fører til, at de røde blodlegemer under visse omstændigheder antager en unormal segllignende form. Med denne form er de ikke i stand til at ændre form, når de passerer gennem kapillærerne, hvilket fører til blokeringer. Seglcellesygdom kan medføre smerteanfald (seglcelleanæmi med krise, vasookklusive kriser) i led, anæmi, hævelse af hænder og fødder, bakterieinfektioner, svimmelhed og stroke. Vasookklusion resulterer i tilbagevendende smertefulde episoder og en række alvorlige komplikationer i organsystemerne, der kan føre til livslange funktionsnedsættelser og endda død. Hæmolytisk anæmi og vasookklusion, der er multifaktorielle patofysiologiske processer, er begge et resultat af den primære molekulære hændelse – dannelsen af polymerer af de-oxyhæmoglobin S og sickling af røde blodlegemer.

Voxelotor er en HbS-polymeriseringshæmmer, der binder til HbS med en støkiometri på 1:1 og udviser præferentiel fordeling til røde blodlegemer. Ved at øge hæmoglobins affinitet for ilt udviser voxelotor dosisafhængig hæmning af HbS-polymerisering. Voxelotor hæmmer sickling af de røde blodlegemer og forbedrer de røde blodlegemers evne til at ændre form.

Den 14. februar 2022 fik Oxbryta en markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union (EU) som lægemiddel til sjældne sygdomme til behandling af hæmolytisk anæmi forårsaget af seglcellesygdom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år eller derover som monoterapi eller i kombination med hydroxycarbamid (også kaldet hydroxyurea). Den anbefalede dosis var 1 500 mg taget gennem munden én gang dagligt. Virkningen blev påvist med hæmoglobinresponsraten (defineret som en stigning i Hb på > 1 g/dl (0,62 mmol/l) fra baseline til uge 24). Responsraten for voxelotor 1 500 mg var 51,1 % (46/90) sammenholdt med 6,5 % (6/92) i placebogruppen, hvilket indikerer en forskel på 45,0 (33,4; 56,7; $p < 0,001$). På godkendelsestidspunktet forelå der ingen data for pædiatriske patienter under 12 år, og sikkerheden og virkningen ved Oxbryta hos denne patientpopulation kunne derfor ikke klarlægges. Det blev påvist, at voxelotor mindsker det humorale immunrespons mod antigener hos både rotter og aber. Desuden blev der observeret et eksponeringsafhængigt fald i antallet af hvide blodlegemer inden for normalområdet i kliniske studier, mens der ikke blev observeret nogen tydelig stigning i infektionsraten i 1 500 mg-gruppen i det pivotale studie. De observerede virkninger hos dyr blev angivet under advarsler og forsigtighedsregler i produktinformationen sammen med en erklæring om, at den kliniske relevans hos allerede immunsvækkede patienter eller hos patienter i behandling med immunsupprimerende lægemidler ikke kunne udelukkes.

I maj 2024 besluttede sponsoren at pausere doseringen i to igangværende kliniske studier efter markedsføring på grund af en potentiel sikkerhedsbekymring. Bekymringen vedrørte en ubalance i antallet af dødsfald, der blev observeret mellem voxelotor og placebo i et af studierne (GBT 440-032, også kaldet C5341021 eller HOPE Kids 2), mens det samlede antal dødsfald i det andet studie (GBT440-042, også kaldet C5341026 eller RESOLVE) var højere end forventet. Doseringen blev også pauseret for deltagere i de to studier, der var med i den åbne forlængelse (GBT440-038, også kaldet C5341023), mens der blev foretaget en evaluering for at fastslå årsagen til observationerne.

Formålet med GBT440-032-studiet var at vurdere voxelotors effekt på ultralydsmålingerne ved transkraniel doppler (TCD) hos deltagere med seglcellesygdom (børn i alderen 2 til < 15 år) og med risiko for stroke. I dette globale studie var størstedelen af deltagerne rekrutteret i Afrika syd for Sahara. Der blev rapporteret om otte (8) dødsfald i behandlingsgruppen sammenholdt med 2 i placebogruppen (alle fra Afrika syd for Sahara). I de fleste tilfælde med dødelig udgang i voxelotor-gruppen blev der beskrevet forekomst af infektion, herunder 5 patienter, der udviklede (dødelig) malaria eller sepsis.

GBT440-042-studiet havde til formål at vurdere effekten af voxelotor og standardbehandling sammenlignet med placebo og standardbehandling på helingen af bensår hos deltagere ≥ 12 år med seglcellesygdom. Det blev gennemført i Kenya, Nigeria og Brasilien. Samtidig behandling med hydroxyurea/hydroxycarbamid var tilladt. Antallet af hændelser med dødelig udgang, der blev rapporteret hos deltagere, som fik voxelotor, var højere end forventet. Studiet var endnu ikke afblundet på det tidspunkt, men de fleste af disse dødsfald (8/9 tilfælde med dødelig udgang) forekom hos patienter, der deltog i den åbne del af studiet. I 4 tilfælde blev malaria identificeret enten som årsag eller som medvirkende faktor til dødsfaldet.

På tidspunktet for afbrydelsen af studierne var de samlede oplysninger begrænsede, og nogle case-beskrivelser fra begge studier forelå stadig ikke. Da der imidlertid på tidspunktet for markedsføringstilladelsen blev givet udtryk for betænkeligheder på grund af en mulig immunsupprimerende effekt af voxelotor (med observation af immunsupprimerende effekt i dyrestudier samt nedsat antal hvide blodlegemer i kliniske studier), og da studiepopulationen i disse studier delvist overlapper den målpopulation, der er defineret i den godkendte indikation, var det nødvendigt at gennemgå disse nye sikkerhedsdata yderligere under hensyntagen til alle tilgængelige data for at vurdere enhver potentiel indvirkning på benefit/risk-forholdet for Oxbryta i den godkendte indikation.

Den 26. juli 2024 iværksatte Kommissionen derfor en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede CHMP om at vurdere indvirkningen af ovennævnte betænkeligheder på benefit/risk-forholdet for Oxbryta og afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes. Desuden anmodede Kommissionen agenturet/CHMP om hurtigst muligt at afgive udtalelse om, hvorvidt det vil være nødvendigt med midlertidige foranstaltninger for at sikre en sikker og effektiv anvendelse af dette lægemiddel.

Den 23. september 2024 underrettede indehaveren af markedsføringstilladelsen EMA om sin hensigt om at ophøre med markedsføringen af Oxbryta og indlede en tilbagekaldelse af alle batcher verden over. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underrettede også agenturet om sin indstilling af alle igangværende aktive kliniske studier med voxelotor og programmer for udvidet anvendelse verden over. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at beslutningen var baseret på en gennemgang og analyse af de aktuelt tilgængelige data fra igangværende kliniske studier og fra registerstudier, navnlig nye data relateret til et sikkerhedssignal for vasookklusive kriser. I betragtning af de nye tilgængelige data anbefalede CHMP den 26. september 2024 at suspendere markedsføringstilladelsen for Oxbryta (voxelotor) som en midlertidig foranstaltning frem til vedtagelsen af en endelig afgørelse i forbindelse med denne artikel 20-procedure. Udvalget anbefalede også, at markedsføringen og udleveringen af Oxbryta (voxelotor) suspenderes i alle berørte EU-medlemsstater, og at alle batcher, der er tilgængelige på EU-markedet op til apoteks- og hospitalsniveau, tilbagekaldes. Disse midlertidige foranstaltninger blev meddelt i et direkte brev til sundhedspersoner (DHPC). Europa-Kommissionen vedtog en afgørelse om de midlertidige foranstaltninger den 4. oktober 2024.

Den 16. oktober 2024 underrettede indehaveren af markedsføringstilladelsen EMA om programmeringsfejl i Real World Evidence (RWE)-studiet GBT440-4R2 (også kaldet C5341019- eller PROSPECT-studiet). Denne programmeringsfejl viste sig derefter at påvirke de tidligere delte resultater fra de to registerbaserede studier, dvs. studie GBT440-4R2 og studie GBT440-4R1 (det andet RWE-studie, også kaldet C5341018- eller RETRO-studiet). De korrigerede resultater og relaterede analyser blev tilgængelige i marts 2025.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

CHMP gennemgik kritisk alle tilgængelige data vedrørende virkningen og sikkerheden ved Oxbryta for at finde ud af, om der kan ses en effekt på benefit/risk-forholdet for Oxbryta i den godkendte indikation. Dette omfattede det pivotale studie GBT440-031, to studier efter markedsføring (GBT440-032 og GBT440-042), to forlængelsesstudier (GBT440-034 og GBT440-038) samt to registerbaserede studier (PROSPECT og RETRO), hvad angår alle tilgængelige data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt skriftligt og under en mundtlig høring. CHMP rådførte sig også med en ad hoc-ekspertgruppe og Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC).

I det pivotale studie for den oprindelige markedsføringstilladelse, dvs. GBT440-031-studiet, blev der ikke observeret nogen skadelige virkninger i forhold til forekomsten af dødsfald eller vasookklusive kriser/seglcelleanæmi med krise. Tværtimod blev der observeret en lille gunstig tendens i hyppigheden af vasookklusive kriser efter længerevarende behandling. Studie GBT440-032 og GBT440-042 viste imidlertid en ubalance i forekomsten af dødsfald (studie GBT440-032), et højere antal dødsfald end forventet (åben ikkekontrolleret forlængelsesperiode i studie GBT440-042) og en ubalance i vasookklusive kriser (studie GBT440-032) samt i forekomsten af seglcellesygdom-relateret seglcelleanæmi med krise (begge studier).

I studie GBT440-032 var forekomsten af seglcelleanæmi med krise 59,2 % i voxelotor-gruppen vs. 37,9 % i placebogruppen. Selvom forekomsten af absolutte vasookklusive kriser fortsat var lav, viste den annualiserede rate for vasookklusive kriser en ubalance med 1,098 og 0,580 hændelser/år i henholdsvis voxelotor- og placebo-gruppen. Der blev rapporteret om 8 dødsfald i Voxelotor-gruppen sammenholdt med 2 dødsfald i placebogruppen.

I studie GBT440-042 var forekomsten af seglcelleanæmi med krise 44,4 % hos deltagere, der fik voxelotor, vs. 25,6 % i placebogruppen i den randomiserede behandlingsperiode på 12 uger. Ingen vasookklusive kriser blev imidlertid vurderet. Der blev rapporteret om i alt 11 dødsfald hos patienter behandlet med voxelotor. Et af disse fandt sted under den placebokontrollerede, blindede periode, 8 fandt sted under den åbne forlængelsesperiode, og 2 fandt sted, efter at studiet blev pauseret. Der blev ikke rapporteret om nogen dødsfald i placebogruppen.

CHMP overvejede de mange potentielle faktorer, der kan have bidraget til den øgede forekomst af dødsfald og vasookklusive kriser/seglcelleanæmi med krise, der sås i voxelotor-grupperne i studie GBT440-032 og GBT440-042, men som ikke blev observeret i studie GBT440-031. Disse faktorer omfattede samtidige infektioner, samtidig brug af hydroxyurea, behandlingskomplians, geografi, ung alder, hæmoglobinrespons og indvirkningen af immunsuppression i forbindelse med seglcellesygdom. Den mulige rolle, som hæmmet frigivelse af ilt i væv forårsaget af stabiliseret hæmoglobin S (HbS) spiller i forhold til følsomhed over for vasookklusive kriser, infektioner og generel immunitet, blev også overvejet. Det øgede antal dødsfald ved voxelotor sammenholdt med observationerne i GBT440-031-studiet kan potentielt forklares med en suboptimal patientbehandling under akutte hændelser (f.eks. vasookklusive kriser, sepsis eller malaria). Der kunne dog ikke identificeres nogen enkelt kausal faktor, der var ansvarlig for de observerede forskelle mellem voxelotor-gruppen og placebogruppen i de to studier GBT440-032 og GBT440-042 efter markedsføring eller mellem disse studier og GBT440-031-studiet. I den forbindelse skal det bemærkes, at disse to studier efter markedsføring vedrørte

randomiserede kontrollerede forsøg, hvor indvirkningen fra eksterne faktorer (såsom suboptimal patientpleje) ville blive korrigeret, da de ville gælde på samme måde for begge grupper.

Desuden blev der observeret klare immunsupprimerende virkninger af voxelotor i rotte- og abestudier på tidspunktet for markedsføringstilladelsen. Samlet set viser de kliniske data, at voxelotor potentielt kan øge følsomheden for (alvorlige) bivirkninger hos visse grupper af patienter. Mulige mekanismer, der gør en delpopulation mere sårbar over for disse bivirkninger, kendes imidlertid ikke. Derfor er det ikke muligt at identificere en specifik patientgruppe, der har en øget risiko, med henblik på at udelukke sådanne patienter fra behandling med voxelotor.

Samlet set giver de fremlagte sikkerhedsdata anledning til betænkeligheder. Da man ikke kender årsagerne til stigningen i antallet af dødsfald og vasookklusive kriser/seglcelleanæmi med krise, og da populationerne med risiko herfor ikke kan identificeres, er det åbenlyst, at risikofaktorerne ikke kan mindskes. CHMP finder derfor, at de identificerede risici for dødsfald og vasookklusive kriser/seglcelleanæmi med krise er relevante for Oxbryta i den godkendte indikation i EU.

En række potentielle foranstaltninger til minimering af risikoen for vasookklusive kriser og dødsfald hos patienter med seglcellesygdom er blevet overvejet. Det drejer sig bl.a. om øget klinisk overvågning, begrænsninger i indikationen, formidling af de identificerede risici og et program for kontrolleret adgang, der er integreret med et register, med henblik på at håndhæve den begrænsede anvendelse og gøre det muligt at indsamle dokumentation til karakterisering af vasookklusive kriser og dødsfald i EU-populationen.

Efter anbefalingen fra ad hoc-ekspertgruppen foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at øge overvågningshyppigheden, hvad angår bedringen af hæmolytisk anæmi (laboratorieresultater og klinisk status) til mindst hver 4. uge i de første 3 måneder efter behandlingsstart efterfulgt af overvågning hver 3. måned (i henhold til hyppigheden af rutinemæssig overvågning i GBT440-031-studiet og det efterfølgende åbne forlængelsesstudie). Som ad hoc-ekspertgruppen også har fremhævet, er tæt rutinemæssig klinisk overvågning imidlertid allerede standardpraksis for denne patientpopulation. Vasookklusive kriser er den mest almindelige og karakteristiske kliniske manifestation af seglcellesygdom, der overvåges som led i rutinemæssig klinisk praksis, dvs. gennemgang af anamnesen for vasookklusive kriser siden sidste besøg, vurdering af mønstre med øget sværhedsgrad eller hyppighed og vurdering af forekomsten af kroniske smerter vs. akutte vasookklusive kriser. I henhold til PRAC's anbefaling mener CHMP derfor, at hyppigere klinisk vurdering sandsynligvis ikke vil være effektivt med henblik på tidligere opdagelse og forebyggelse af infektioner eller vasookklusive kriser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog også at begrænse indikationen til mindre sårbare patienter eller til tilfælde, hvor der ikke findes andre behandlingsmuligheder (dvs. at begrænse indikationen til kun at omfatte voksne, der får samtidig hydroxycarbamid, eller som får monoterapi, hvis hydroxycarbamid er uhensigtsmæssigt, eller som har høj risiko for blodtransfusionskomplikationer, og fraråde brug hos patienter med aktive bensår). Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog endvidere at informere om de identificerede risici ved at tilføje advarsler og forholdsregler i produktinformationen og indføre et patientkort, som senere skal erstattes af et program for kontrolleret adgang, der skal understøtte anvendelsen hos denne begrænsede patientpopulation. Dette program vil omfatte en vejledning til sundhedspersoner for at øge bevidstheden om risiciene og samtidig understøtte terapeutiske beslutninger og rådgivning vedrørende risiciene, en tjekliste for sundhedspersoner til dokumentation af, at ordinationen er hensigtsmæssig, en formular til dialog om risikobevidsthed som dokumentationsgrundlag for drøftelser mellem ordinerende læger og patienter samt anbefalede foranstaltninger ved forekomst af disse bivirkninger tillige med en patientdagbog til registrering af vasookklusive kriser, så disse kan drøftes under

lægebesøg. Udsendelse af et direkte brev til sundhedspersoner blev også foreslået for at sikre sundhedspersoners bevidsthed om de nye risici og de dermed forbundne foranstaltninger.

Da man ikke kender de mekanismer, der ligger til grund for den øgede risiko for vasookklusive kriser/seglcelleanæmi med krise og dødsfald, som er observeret i studie GBT440-032 og GBT440-042, kunne der imidlertid ikke identificeres specifikke risikofaktorer eller patientundergrupper uden risiko. CHMP deler ad hoc-ekspertgruppens synspunkt med hensyn til behovet for terapeutiske muligheder for patienter med seglcellesygdom. Selvom seglcellesygdom anerkendes som en sygdom med et stort uopfyldt medicinsk behov, er det vigtigt at bemærke, at den godkendte indikation for voxelotor specifikt er rettet mod behandling af hæmolytisk anæmi som følge af seglcellesygdom snarere end selve sygdommen.

PRAC mente også, at de risici, der er forbundet med voxelotor, ikke kan mindskes i tilstrækkelig grad, da der ikke foreligger en evidensbaseret strategi til mindskning af risikoen for vasookklusive kriser og dødsfald, og da de risikofaktorer, som bidrager til disse uønskede hændelser, ikke er identificeret. Der kunne således ikke identificeres nogen population i den godkendte indikation for Oxbryta i EU, som ikke har risiko for vasookklusive kriser og dødsfald. Desuden gives der allerede omfattende information til disse patienter som led i deres løbende behandling, og de foreslåede supplerende kommunikationsværktøjer forventes ikke at forbedre håndteringen eller på anden måde minimere risiciene effektivt. Med hensyn til det foreslåede program for kontrolleret adgang til at understøtte brugen af Oxbryta i en begrænset patientpopulation bør man ligeledes huske, at det ikke har været muligt at identificere en population, hvor risikoen for vasookklusive kriser og dødsfald ikke er til stede. Den foreslåede begrænsede indikation gør det derfor ikke muligt at differentiere eller indsnævre populationen efter risikofaktorer. Den fokuserer i stedet for på brug af voxelotor som monoterapi eller kombinationsbehandling med hydroxyurea, som ikke anses for at være baseret på eksisterende robuste data, da brugen af hydroxyurea ikke viste en konsistent effekt på forekomsten af dødsfald og vasookklusive kriser/seglcelleanæmi med krise. Hos patienter med komplikationer fra blodtransfusioner er Oxbryta ikke en livreddende behandling og er heller ikke blevet vurderet med hensyn til indvirkning på livskvaliteten. Selv under en snævert defineret indikation er der ingen tilgængelige foranstaltninger, der kan mindske de risici, som er relateret til vasookklusive kriser eller seglcelleanæmi med krise, herunder potentialet for dødsfald. Desuden anses rådgivningen i forbindelse med programmet for kontrolleret adgang ikke for at bidrage meningsfuldt til håndteringen af disse risici i betragtning af den omfattende information, der allerede gives til patienter i behandling med Oxbryta. Selvom et program for kontrolleret adgang muligvis kan give yderligere indsigt i forekomsten af disse hændelser fremadrettet, vil det således ikke på gennemførelsestidspunktet kunne beskytte patienter, der eksponeres for Oxbryta, mod risikoen for vasookklusive kriser og dødsfald. CHMP konkluderer derfor i overensstemmelse med PRAC, at de pågældende foranstaltninger ikke i tilstrækkelig grad vil minimere risikoen i nogen af undergrupperne i den godkendte indikation.

I betragtning af alvoren af de identificerede risici i forhold til fordelene ved Oxbryta er CHMP således af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for Oxbryta ikke er positivt i alle undergrupper i den godkendte indikation.

Selvom indehaveren af markedsføringstilladelsen anfører, at et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret studie til yderligere karakterisering af risikoen for vasookklusive kriser kan gennemføres i USA og Europa, er resultaterne af et sådant studie fortsat fuldstændig hypotetiske, og dette forslag har under alle omstændigheder ingen betydning for konklusionen baseret på de foreliggende data. Det samme gælder for mulige alternative studiedesign, som indehaveren af markedsføringstilladelsen overvejer, nemlig et register over alle patienter, der eksponeres for voxelotor i et program for kontrolleret adgang med anvendelse af et design med matchende kontrol, eller et pragmatisk, randomiseret, kontrolleret studie med en kontrolgruppe med data fra den virkelige verden.

Efter at have gennemgået sagen anbefaler CHMP, at markedsføringstilladelsen for Oxbryta suspenderes. CHMP mener, at for at suspensionen kan ophæves, er der behov for yderligere solid dokumentation for at definere en klinisk relevant patientpopulation, hvor benefit/risk-forholdet for voxelotor er positivt.

Denne konklusion berører ikke det mulige behov for andre opdateringer af betingelserne for markedsføringstilladelsen i lyset af de nye data, der er vurderet i denne procedure (f.eks. vedrørende observerede bivirkninger og en strategi for gradvis reduktion af dosis ved seponering af behandlingen, jf. pkt. 2.2.5), hvis suspensionen af markedsføringstilladelsen ophæves.

CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) behandlede sagen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Oxbryta (voxelotor).
- CHMP gennemgik dataene fra studie GBT440-032 og GBT440-042, hvad angår alle tilgængelige data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt skriftligt og under en mundtlig høring, og de synspunkter, som en gruppe af uafhængige eksperter og patientrepræsentanter gav udtryk for på et ad hoc-møde, samt resultatet af et samråd med Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC).
- CHMP noterede sig den påviste effekt af voxelotor til behandling af hæmolytisk anæmi.
- CHMP bemærkede en øget forekomst af vasookklusive kriser/seglcelleanæmi med krise og dødsfald ved brug af voxelotor sammenholdt med placebo i de randomiserede, kontrollerede studier GBT440-032 og GBT440-042.
- CHMP bemærkede, at de underliggende mekanismer, der kan forklare den øgede forekomst af vasookklusive kriser/seglcelleanæmi med krise og dødsfald efter behandling med voxelotor i studie GBT440-032 og GBT440-042, ikke er klarlagt. CHMP fandt derfor, at disse vigtige nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder var relevante for den godkendte anvendelse af Oxbryta i EU.
- I mangel af specifikke risikofaktorer kunne CHMP ikke identificere foranstaltninger, der kan minimere disse risici effektivt, og heller ikke nogen undergruppe af patienter inden for den godkendte indikation, hvor fordelene ved Oxbryta vil opveje de identificerede risici.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Oxbryta ikke er positivt.

I henhold til artikel 16 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor, at markedsføringstilladelsen for Oxbryta suspenderes.

For at suspensionen kan ophæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge solid dokumentation, der definerer en klinisk relevant patientpopulation, hvor benefit/risk-forholdet for behandlingen er positivt.