

Anhang I
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Sichelzellerkrankung (sickle cell disease, SCD) ist eine Gruppe autosomal-rezessiver Erbkrankheiten, die durch Mutationen im Hämoglobin-Beta(HBB)-Gen verursacht werden, das für die Hämoglobin-Untereinheit β kodiert, was zu einer mutierten Form des Hämoglobins, dem Hämoglobin S (HbS), führt. Der häufigste Typ wird als Sichelzellanämie (sickle cell anaemia, SCA) bezeichnet, die zu Anomalien des Sauerstoff transportierenden Proteins Hämoglobin in Erythrozyten führt. Dies führt dazu, dass die Erythrozyten unter bestimmten Umständen eine abnorme sichelähnliche Form annehmen; mit dieser Form sind sie nicht in der Lage, sich zu verformen, wenn sie durch Kapillaren wandern, was zu Verstopfungen führt. SCD kann zu Schmerzattacken (SCA mit Krise, vaso-okklusive Krisen (vaso-occlusive crises, VOCs)) in Gelenken, Anämie, Schwellungen in Händen und Füßen, bakteriellen Infektionen, Schwindelgefühl und Schlaganfall führen. Gefäßverschlüsse führen zu wiederkehrenden schmerzhaften Episoden und einer Vielzahl schwerwiegender Komplikationen des Organsystems, die zu lebenslangen Behinderungen und sogar zum Tod führen können. Hämolytische Anämie und Gefäßverschlüsse, bei denen es sich um multifaktorielle pathophysiologische Prozesse handelt, sind beide ein Resultat des primären molekularen Ereignisses, nämlich der Bildung von Polymeren des Desoxyhämoglobin S und der Ausbildung der Erythrozyten zu einer Sichelform.

Voxelotor ist ein HbS-Polymerisationshemmer, der mit einer 1:1-Stöchiometrie an HbS bindet und eine erhöhte Verteilung in die Erythrozyten zeigt. Durch die Erhöhung der Affinität von Hämoglobin (Hb) für Sauerstoff zeigt Voxelotor eine dosisabhängige Hemmung der HbS-Polymerisation. Voxelotor hemmt die Ausbildung von Erythrozyten zu einer Sichelform und verbessert die Verformbarkeit von Erythrozyten.

Am 14. Februar 2022 wurde für Oxbryta eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union (EU) als Arzneimittel für seltene Leiden zur Behandlung hämolytischer Anämie aufgrund von SCD bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid (HC, auch als Hydroxyharnstoff (hydroxyurea, HU) bezeichnet) erteilt. Die empfohlene Dosierung betrug 1 500 mg zum Einnehmen einmal täglich. Die Wirksamkeit wurde anhand der Hb-Ansprechrates (definiert als Hb-Anstieg von > 1 g/dl (0,62 mmol/l) von Baseline bis Woche 24) nachgewiesen. Die Ansprechrates für Voxelotor 1 500 mg betrug 51,1 % (46/90) im Vergleich zu 6,5 % (6/92) in der Placebo-Gruppe, was auf einen Unterschied von 45,0 hindeutet (33,4; 56,7; $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen keine Daten für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren vor, sodass die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxbryta bei dieser Patientenpopulation nicht nachgewiesen werden konnte. Es wurde nachgewiesen, dass Voxelotor die humorale Immunantwort auf Antigene sowohl bei Ratten als auch bei Affen verringerte. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien eine expositionsabhängige Abnahme der weißen Blutkörperchen im normalen Bereich beobachtet, während in der zulassungsrelevanten Studie in der 1 500-mg-Gruppe kein offensichtlicher Anstieg der Infektionsraten beobachtet wurde. Die bei Tieren beobachteten Wirkungen wurden in den Produktinformationen unter Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen angegeben, zusammen mit einem Hinweis, dass die klinische Relevanz bei bereits immungeschwächten Patienten oder bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden könne.

Im Mai 2024 beschloss der Sponsor, die Dosierung in zwei laufenden klinischen Studien nach der Zulassung auszusetzen, da ein potenzielles Sicherheitsbedenken bestand. Das Bedenken bezog sich auf ein Ungleichgewicht der Todesfälle, das in einer der Studien (GBT 440-032, auch als C5341021 oder HOPE Kids 2 bezeichnet) zwischen Voxelotor und Placebo beobachtet wurde, während in der anderen Studie (GBT440-042, auch als C5341026 oder RESOLVE bezeichnet) die Gesamtzahl der Todesfälle höher war als erwartet. Darüber hinaus wurde die Dosierung für Teilnehmer dieser beiden Studien unterbrochen, die in die offene Erweiterung (GBT440-038, auch als C5341023 bekannt)

aufgenommen wurden, während eine Beurteilung durchgeführt wurde, um den Grund für die Beobachtungen zu ermitteln.

Mit der Studie GBT440-032 sollten die Auswirkungen von Voxelotor auf die mittels transkranieller Dopplersonographie (transcranial doppler, TCD) durchgeführten Messungen bei teilnehmenden Kindern im Alter von 2 bis < 15 Jahren mit SCD und einem Schlaganfallrisiko bewertet werden. In dieser weltweiten Studie wurde die Mehrheit der Studienteilnehmer in Afrika südlich der Sahara (SSA) aufgenommen. Im Behandlungsarm wurden acht (8) Todesfälle berichtet, verglichen mit 2 im Placebo-Arm (alle in SAA). Für die meisten tödlichen Fälle in der Voxelotor-Gruppe wurde die Inzidenz von Infektionen beschrieben, darunter 5 Patienten, die (tödliche) Malaria oder Sepsis entwickelten.

Mit der Studie GBT440-042 sollte die Wirkung von Voxelotor plus Standardbehandlung (Standard of Care, SoC) im Vergleich zu Placebo plus SoC auf die Heilung von Beingeschwüren bei Teilnehmern im Alter von ≥ 12 Jahren mit SCD bewertet werden. Sie wurde in Kenia, Nigeria und Brasilien durchgeführt. Eine gleichzeitige Behandlung mit Hydroxyharnstoff/Hydroxycarbamid (HU/HC) war zulässig. Die Anzahl tödlicher Ereignisse, die bei mit Voxelotor behandelten Studienteilnehmern berichtet wurden, war höher als erwartet. Die Studie war zu diesem Zeitpunkt noch nicht entblindet, aber die meisten dieser Todesfälle (8 von 9 tödlichen Fällen) traten bei Patienten auf, die in den offenen Teil dieser Studie aufgenommen wurden. In 4 Fällen wurde Malaria entweder als Todesursache oder als zum Tod beitragender Faktor identifiziert.

Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Unterbrechungen der Studien gemeldet wurden, waren die Informationen insgesamt begrenzt, und aus beiden Studien waren einige Fallbeschreibungen immer noch nicht verfügbar. Da jedoch zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen Bedenken aufgrund möglicher immunsuppressiver Wirkungen von Voxelotor geäußert wurden (mit in tierexperimentellen Studien beobachteten immunsuppressiven Wirkungen und einer Abnahme der weißen Blutkörperchen in klinischen Studien) und sich die Studienpopulation in diesen Studien teilweise mit der durch die zugelassene Indikation definierten Zielpopulation überschneidet, mussten diese neu aufkommenden Sicherheitsdaten unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten weiter überprüft werden, um mögliche Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Oxbryta in seiner zugelassenen Indikation zu bewerten.

Am 26. Juli 2024 leitete die Europäische Kommission daher ein Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und ersuchte den CHMP, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Oxbryta zu bewerten und ein Gutachten dazu abzugeben, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte. Darüber hinaus forderte die Europäische Kommission die Agentur/den CHMP auf, so bald wie möglich zu der Frage ein Gutachten abzugeben, ob vorübergehende Maßnahmen erforderlich wären, um die sichere und wirksame Anwendung dieses Arzneimittels zu gewährleisten.

Am 23. September 2024 informierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die EMA über seine Absicht, das Inverkehrbringen von Oxbryta einzustellen und einen Rückruf aller Chargen weltweit einzuleiten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen teilte der Agentur ferner mit, dass er alle laufenden aktiven klinischen Studien zu Voxelotor und Programme für den erweiterten Zugang weltweit einstellt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass seine Entscheidung auf einer Überprüfung und Analyse der derzeit verfügbaren Daten aus laufenden klinischen Studien und aus Registerstudien beruhte, insbesondere auf neu aufkommenden Daten in Bezug auf ein Sicherheitssignal für VOC. Unter Berücksichtigung der neu verfügbaren Daten empfahl der CHMP am 26. September 2024 die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Oxbryta (Voxelotor) als vorübergehende Maßnahme bis zur Annahme einer endgültigen Entscheidung im Rahmen dieses Verfahrens nach Artikel 20. Der Ausschuss empfahl ferner, das Inverkehrbringen und die Lieferung von Oxbryta (Voxelotor) in allen betroffenen EU-Mitgliedstaaten auszusetzen sowie

alle auf dem EU-Markt verfügbaren Chargen bis zur Ebene der Apotheken und Krankenhäuser zurückzurufen. Diese vorübergehenden Maßnahmen wurden in einem Rote-Hand-Brief mitgeteilt. Am 4. Oktober 2024 erließ die Europäische Kommission eine Entscheidung über die vorübergehenden Maßnahmen.

Am 16. Oktober 2024 informierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die EMA über Programmierungsfehler in der Real World Evidence(RWE)-Studie GBT440-4R2 (auch als C5341019 oder die PROSPECT-Studie bezeichnet). Es wurde anschließend festgestellt, dass dieser Programmierfehler Auswirkungen auf die zuvor weitergegebenen Ergebnisse der beiden Registerstudien, d. h. der Studie GBT440-4R2 und der anderen RWE-Studie, GBT440-4R1 (auch als C5341018 oder die RETRO-Studie bezeichnet), hat. Im März 2025 wurden korrigierte Ergebnisse und damit zusammenhängende Analysen verfügbar.

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Der CHMP hat alle verfügbaren Daten in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Oxbryta kritisch überprüft, um festzustellen, ob es Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Oxbryta in seiner zugelassenen Indikation gibt. Dazu gehörten die zulassungsrelevante Studie GBT440-031, zwei Studien nach der Zulassung (GBT440-032 und GBT440-042), zwei Erweiterungsstudien (GBT440-034 und GBT440-038) sowie zwei Registerstudien (PROSPECT und RETRO) im Zusammenhang mit allen verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und in einer mündlichen Erklärung (oral explanation, OE) vorgelegt wurden. Der CHMP konsultierte außerdem eine Ad-hoc-Expertengruppe (AHEG) und den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).

In der zulassungsrelevanten Studie der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen, d. h. in der Studie GBT440-031, wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Inzidenz von Todesfällen oder VOC/SCA mit Krise beobachtet. Das Gegenteil war der Fall: Nach längerer Behandlung wurde ein leicht positiver Trend bei der Inzidenz von VOC beobachtet. Die Studien GBT440-032 und GBT440-042 zeigten jedoch ein Ungleichgewicht bei der Inzidenz von Todesfällen (Studie GBT440-032), eine höhere als erwartete Anzahl an Todesfällen (offener unkontrollierter Nachbeobachtungszeitraum der Studie GBT440-042) sowie ein Ungleichgewicht bei VOCs (Studie GBT440-032) und der Inzidenz von SCD-bedingter SCA mit Krise (beide Studien).

In der Studie GBT440-032 betrug die Inzidenz von SCA mit Krise 59,2 % im Voxelotor-Arm, gegenüber 37,9 % im Placebo-Arm. Obwohl die absolute VOC-Inzidenz niedrig blieb, zeigte die annualisierte Inzidenz von VOC mit 1,098 bzw. 0,580 Ereignissen pro Jahr in den Voxelotor- bzw. Placebo-Armen ein Ungleichgewicht. In der mit Voxelotor behandelten Gruppe wurden acht Todesfälle gemeldet, verglichen mit zwei Todesfällen in der Placebo-Gruppe.

In der Studie GBT440-042 betrug die Inzidenz von SCA mit Krise während des 12-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraums 44,4 % bei Teilnehmern, die Voxelotor erhielten, gegenüber 25,6 % im Placebo-Arm. Allerdings erfolgte keine Bewertung der Inzidenz von VOC. Bei mit Voxelotor behandelten Patienten wurden insgesamt 11 Todesfälle berichtet, von denen einer während des placebokontrollierten verblindeten Zeitraums, acht während des offenen Erweiterungszeitraums und zwei nach Unterbrechung der Studie auftraten. In der Placebo-Gruppe wurden keine Todesfälle gemeldet.

Der CHMP berücksichtigte die zahlreichen potenziellen Faktoren, die zu der erhöhten Inzidenz von Todesfällen und VOC/SCA mit Krise beigetragen haben könnten, die in den Voxelotor-Armen der Studien GBT440-032 und GBT440-042, nicht aber in der Studie GBT440-031 beobachtet wurde. Zu diesen Faktoren gehörten gleichzeitig bestehende Infektionen, gleichzeitige Anwendung von HU, Therapietreue, geografische Lage, junges Alter, Hämoglobin-Ansprechen und Auswirkungen der mit

SCD verbundenen Immunsuppression. Auch die mögliche Rolle, die eine behinderte Sauerstofffreisetzung in Geweben aus stabilisiertem HbS im Hinblick auf die Anfälligkeit für VOC und Infektionen sowie in Bezug auf die Gesamtimmunität spielt, wurde berücksichtigt. Die erhöhte Anzahl von Todesfällen unter Voxelotor im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie GBT440-031 könnte potenziell durch eine suboptimale Versorgung der Patienten während eines oder mehrerer akuter Ereignisse (z. B. VOC, Sepsis oder Malaria) erklärt werden. Dennoch konnte kein einzelner kausaler Faktor identifiziert werden, der für die beobachteten Unterschiede zwischen dem Voxelotor- und dem Placebo-Arm in den beiden Studien nach der Zulassung GBT440-032 und GBT440-042 oder zwischen diesen Studien und der Studie GBT440-031 verantwortlich ist. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass diese beiden Studien nach der Zulassung randomisierte kontrollierte Studien betrafen, was den Einfluss externer Faktoren (wie suboptimale Patientenversorgung) korrigieren würde, da sie für beide Arme gleichermaßen gelten würden.

Darüber hinaus wurden zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Studien an Ratten und Affen eindeutige immunsuppressive Wirkungen von Voxelotor beobachtet. Insgesamt zeigen die klinischen Daten, dass Voxelotor bei bestimmten Patientengruppen möglicherweise die Anfälligkeit für (schwere) unerwünschte Ereignisse erhöhen könnte. Allerdings sind mögliche Mechanismen, die eine Subpopulation anfälliger für diese unerwünschten Ereignisse machen, nicht bekannt. Daher ist es nicht möglich, eine bestimmte Patientenpopulation mit erhöhtem Risiko zu identifizieren, um solche Patienten von der Behandlung mit Voxelotor auszuschließen.

Insgesamt geben die vorgelegten Sicherheitsdaten Anlass zu Bedenken. Da die Ursachen des Anstiegs von Todesfällen und VOCs/SCA mit Krise unbekannt sind und die gefährdeten Populationen nicht ermittelt werden können, ist klar, dass keine Minderung der Risikofaktoren möglich ist. Daher ist der CHMP der Auffassung, dass die festgestellten Risiken für Tod und VOC/SCA mit Krise für Oxbryta in seiner zugelassenen Indikation in der EU von Relevanz sind.

Mehrere mögliche Maßnahmen zur Minderung der Risiken von VOC und Todesfällen bei Patienten mit SCD wurden in Betracht gezogen. Dazu gehörten eine verstärkte klinische Überwachung, Beschränkungen der Indikation, Kommunikation über die ermittelten Risiken und ein in ein Register integriertes Programm für den kontrollierten Zugang, um die beschränkte Anwendung durchzusetzen und die Erhebung von Daten zur Charakterisierung von VOC und Todesfällen in der EU-Bevölkerung zu ermöglichen.

Auf Empfehlung der AHEG schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Häufigkeit der Überwachung im Hinblick auf eine Besserung der hämolytischen Anämie (Laborergebnisse und klinischer Status) während der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn auf mindestens alle 4 Wochen zu erhöhen und anschließend eine Überwachung alle 3 Monate (gemäß der Häufigkeit der routinemäßigen Überwachung in der Studie GBT440-031 und ihrer anschließenden offenen Erweiterungsstudie) durchzuführen. Wie jedoch auch von der AHEG hervorgehoben wurde, ist eine engmaschige routinemäßige klinische Überwachung für diese Patientenpopulation bereits die Standardpraxis. VOC ist die häufigste und charakteristischste klinische Manifestation von SCD, die als Teil der routinemäßigen klinischen Praxis überwacht wird, d. h. Überprüfung des VOC-Verlaufs seit dem letzten Termin, Bewertung der Muster eines erhöhten Schweregrads oder einer erhöhten Häufigkeit und Beurteilung des Auftretens chronischer Schmerzen im Vergleich zu akuten VOCs. Daher ist eine häufigere klinische Bewertung nach Ansicht des CHMP und gemäß der Empfehlung des PRAC wahrscheinlich nicht effektiv für die vorherige Erkennung und Prävention von Infektionen oder VOCs.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug ferner vor, die Indikation auf weniger gefährdete Patienten oder auf Fälle zu beschränken, in denen keine alternativen Behandlungsoptionen vorhanden sind (d. h. die Anwendung nur auf Erwachsene zu beschränken, die gleichzeitig Hydroxycarbamid (HC) erhalten, oder Anwendung als Monotherapie für Patienten, für die HC

ungeeignet ist oder bei denen ein hohes Risiko von Komplikationen einer Bluttransfusion besteht, und von der Anwendung bei Patienten mit aktiven Beingeschwüren abzuraten). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug zudem vor, auf die festgestellten Risiken hinzuweisen, indem Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in die Produktinformation aufgenommen werden und eine Patientenkarte eingeführt wird, die später durch die Einführung eines Programms für den kontrollierten Zugang ersetzt wird, das die Anwendung in dieser beschränkten Patientenpopulation unterstützen soll. Dieses Programm würde Folgendes umfassen: einen Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe zur Sensibilisierung für Risiken bei gleichzeitiger Unterstützung therapeutischer Entscheidungen und Beratung zu den Risiken; eine Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe zur Dokumentation der Angemessenheit der Verschreibung; ein Dialogformular zur Risikosensibilisierung zur Dokumentation von Gesprächen zwischen verschreibenden Ärzten und Patienten zusammen mit empfohlenen Maßnahmen im Falle des Auftretens von Risiken; sowie ein Patiententagebuch zur Erfassung von VOC-Ereignissen zur Besprechung bei Arztterminen. Außerdem wurde die Verbreitung eines Rote-Hand-Briefs vorgeschlagen, um die Sensibilisierung der Angehörigen der Gesundheitsberufe für die neuen Risiken und die damit verbundenen Maßnahmen sicherzustellen.

Da jedoch die Mechanismen, die dem in den Studien GBT440-032 und GBT440-042 beobachteten erhöhten Risiko für VOCs/SCA mit Krise und Tod zugrunde liegen, unbekannt sind, konnten keine spezifischen Risikofaktoren oder Patienten-Untergruppen identifiziert werden, für die kein Risiko besteht. Der CHMP teilt die Auffassung der AHEG hinsichtlich der Notwendigkeit therapeutischer Optionen für Patienten mit SCD. Obwohl SCD als Krankheit mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf anerkannt ist, ist es wichtig zu beachten, dass die zugelassene Indikation für Voxelotor speziell auf die Behandlung hämolytischer Anämie infolge von SCD und nicht auf die Krankheit selbst abzielt.

Der PRAC wies ferner darauf hin, dass die mit Voxelotor verbundenen Risiken in Ermangelung einer evidenzbasierten Strategie zur Minderung der Risiken von VOC und Tod und ohne Ermittlung der Risikofaktoren, die zu diesen unerwünschten Ergebnissen beitragen, nicht angemessen gemindert werden können. Daher konnte keine Population innerhalb der zugelassenen Indikation für Oxbryta in der EU identifiziert werden, bei der kein Risiko für VOC und Tod besteht. Darüber hinaus werden diesen Patienten im Rahmen ihrer laufenden Versorgung bereits umfangreiche Informationen zur Verfügung gestellt, und es wird nicht erwartet, dass die vorgeschlagenen zusätzlichen Kommunikationsinstrumente das Management verbessern oder die Risiken auf andere Weise wirksam mindern werden. Ebenso sollte in Bezug auf das vorgeschlagene Programm für den kontrollierten Zugang zur Unterstützung der Anwendung von Oxbryta in einer beschränkten Patientenpopulation daran erinnert werden, dass es nicht möglich war, eine Population zu identifizieren, in der das Risiko für VOC und Tod nicht besteht. Daher wird mit der vorgeschlagenen beschränkten Indikation die Population nicht nach Risikofaktoren unterschieden oder eingegrenzt. Stattdessen liegt der Schwerpunkt auf der Anwendung von Voxelotor als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit HU, was nicht als auf bestehenden belastbaren Daten basierend angesehen wird, da die Anwendung von HU keine konsistenten Auswirkungen auf Todesfälle und Ereignisse von VOCs/SCA mit Krise zeigte. Bei Patienten mit Komplikationen durch Bluttransfusionen ist Oxbryta weder eine lebensrettende Therapie, noch wurde es im Hinblick auf seine Auswirkungen auf die Lebensqualität untersucht. Selbst unter einer eng definierten Indikation gibt es keine verfügbaren Maßnahmen zur Minderung der Risiken im Zusammenhang mit VOCs oder SCA mit Krise, einschließlich des Potenzials für einen tödlichen Verlauf. Darüber hinaus wird angesichts der umfangreichen Informationen, die Patienten, die mit Oxbryta behandelt werden, bereits erhalten haben, nicht davon ausgegangen, dass die im Rahmen des Programms für den kontrollierten Zugang bereitgestellte Beratung einen wesentlichen Beitrag zum Management dieser Risiken leistet. Folglich könnte ein Programm für den kontrollierten Zugang zwar in Zukunft weitere Erkenntnisse über das Auftreten dieser Ereignisse liefern, würde aber zum Zeitpunkt der Umsetzung Patienten, die Oxbryta ausgesetzt sind, nicht vor dem Risiko von VOC und Tod

schützen. Daher kommt der CHMP im Konsens mit dem PRAC zu dem Schluss, dass die in Betracht gezogenen Maßnahmen das Risiko in keiner der Untergruppen der zugelassenen Indikation angemessen mindern würden.

Zusammenfassend ist der CHMP angesichts des Schweregrads der festgestellten Risiken im Zusammenhang mit dem Nutzen von Oxbryta der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Oxbryta in allen Untergruppen der zugelassenen Indikation nicht positiv ist.

Laut Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird zwar möglicherweise eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie zur weiteren Charakterisierung des VOC-Risikos in den USA und in Europa durchgeführt, doch bleibt das Ergebnis einer solchen Studie völlig hypothetisch, und dieser Vorschlag hat in jedem Fall keinen Einfluss auf die Schlussfolgerung auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten. Das Gleiche gilt für mögliche alternative Studiendesigns, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Betracht gezogen werden, nämlich ein Register, das alle Voxelotor-exponierten Patienten innerhalb eines Programms für den kontrollierten Zugang erfasst, wobei ein Design mit gematchten Kontrollen verwendet wird, oder eine pragmatische randomisierte kontrollierte Studie mit einem Real-World-Daten-Kontrollarm.

Nach Prüfung der Angelegenheit empfiehlt der CHMP die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Oxbryta. Der CHMP ist der Auffassung, dass für die Aufhebung der Aussetzung zusätzliche belastbare Nachweise erforderlich sind, um eine klinisch relevante Patientenpopulation zu definieren, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Voxelotor positiv ist.

Diese Schlussfolgerung lässt die potenzielle Notwendigkeit weiterer Aktualisierungen der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen angesichts der neuen in diesem Verfahren bewerteten Daten (z. B. in Bezug auf die beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Strategie zur schrittweisen Dosisreduzierung bei Abbruch der Behandlung, wie in Abschnitt 2.2.5 erörtert) unberührt, wenn die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgehoben würde.

Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Oxbryta (Voxelotor) geprüft.
- Der CHMP überprüfte die Daten aus den Studien GBT440-032 und GBT440-042 im Zusammenhang mit allen verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und in einer mündlichen Erklärung vorgelegt wurden, sowie die Ansichten einer Gruppe unabhängiger Sachverständiger und Patientenvertreter in einer Ad-hoc-Sitzung (AHEG) und das Ergebnis einer Konsultation des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).
- Der CHMP nahm die nachgewiesene Wirksamkeit von Voxelotor zur Behandlung der hämolytischen Anämie zur Kenntnis.
- Der CHMP stellte in den randomisierten kontrollierten Studien GBT440-032 und GBT440-042 eine erhöhte Inzidenz von vasookklusiven Krisen (VOCs)/Sichelzellanämie (SCA) mit Krise und Todesfällen unter Voxelotor im Vergleich zu Placebo fest.
- Der CHMP stellte fest, dass die zugrunde liegenden Mechanismen, die die erhöhte Inzidenz von VOCs/SCA mit Krise und Todesfällen nach der Behandlung mit Voxelotor in den Studien GBT440-032 und GBT440-042 erklären könnten, nicht geklärt sind. Daher war der CHMP der Auffassung, dass diese wichtigen neuen Sicherheitsbedenken für die zugelassene Anwendung von Oxbryta in der EU relevant sind.

- In Ermangelung spezifischer Risikofaktoren konnte der CHMP weder Maßnahmen ermitteln, die diese Risiken wirksam mindern könnten, noch eine Untergruppe von Patienten innerhalb der zugelassenen Indikation, bei der der Nutzen von Oxbryta gegenüber den festgestellten Risiken überwiegt.

Der Ausschuss ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Oxbryta nicht positiv ist.

Daher empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Oxbryta.

Um eine Aufhebung der Aussetzung zu erreichen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen belastbare Nachweise vorlegen, die eine klinisch relevante Patientenpopulation definieren, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung positiv ist.