

Anexo I
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La enfermedad de células falciformes (ECF) es un grupo de trastornos hereditarios autosómicos recesivos causados por mutaciones en la hemoglobina B, que codifica la subunidad β de la hemoglobina, lo que da lugar a la presencia de una forma mutada de hemoglobina, la hemoglobina S (HbS). El tipo más frecuente se conoce como «anemia de células falciformes» (ACF), que da lugar a una anomalía en la hemoglobina, la proteína portadora de oxígeno que se encuentra en los glóbulos rojos. Esto hace que los glóbulos rojos adopten una forma anómala de hoz en determinadas circunstancias; con esta forma, no pueden deformarse a medida que pasan por los capilares, lo que provoca obstrucciones. La ECF puede provocar ataques de dolor (ACF con crisis, crisis vasooclusivas [CVO]) en las articulaciones, anemia, hinchazón de las manos y los pies, infecciones bacterianas, mareos e ictus. La vasooclusión produce episodios dolorosos recurrentes y una serie de complicaciones graves de los sistemas orgánicos que pueden provocar discapacidades de por vida e incluso la muerte. La anemia hemolítica y la vasooclusión, que son procesos fisiopatológicos multifactoriales, son la consecuencia del acontecimiento molecular primario: la formación de polímeros de desoxihemoglobina S y la formación de glóbulos rojos falciformes.

Voxelotor es un inhibidor de la polimerización de la HbS que se une a la HbS con una estequiometría de 1:1 y presenta una distribución preferente a los glóbulos rojos. Al aumentar la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el oxígeno, voxelotor demuestra una inhibición de la polimerización de la HbS dependiente de la dosis. Voxelotor inhibe la formación de glóbulos rojos falciformes y mejora su deformabilidad.

El 14 de febrero de 2022, se concedió a Oxbryta una autorización de comercialización en la Unión Europea (UE) como medicamento huérfano para el tratamiento de la anemia hemolítica debida a la ECF en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más como monoterapia o en combinación con hidroxycarbamida (HC, también denominada «hidroxiurea» [HU]). La dosis recomendada fue de 1 500 mg por vía oral una vez al día. La eficacia se demostró en la tasa de respuesta de la Hb (definida como un aumento de Hb de > 1 g/dl [0,62 mmol/l] desde el inicio hasta la semana 24). La tasa de respuesta de 1 500 mg de voxelotor fue del 51,1 % (46/90) en comparación con el 6,5 % (6/92) en el grupo de placebo, lo que indica una diferencia de 45,0 (33,4; 56,7; $p < 0,001$). En el momento de la aprobación, no se disponía de datos de pacientes pediátricos menores de 12 años, por lo que no pudieron determinarse la seguridad y la eficacia de Oxbryta en esta población de pacientes. Se demostró que voxelotor disminuyó la respuesta inmunitaria humoral a los antígenos tanto en ratas como en monos. Además, en los estudios clínicos se observó una disminución dependiente de la exposición de los glóbulos blancos dentro del intervalo normal, mientras que no se observó un aumento evidente de las tasas de infección durante el estudio pivotal del grupo de 1 500 mg. Los efectos observados en animales se reflejaron en advertencias y precauciones en la información sobre el producto, junto con una declaración de que no podía excluirse la relevancia clínica en pacientes ya inmunodeprimidos o en pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores.

En mayo de 2024, el promotor decidió interrumpir la administración en dos estudios clínicos posteriores a la autorización en curso debido a un posible problema de seguridad. El problema hacía referencia a un desequilibrio de muertes observado entre voxelotor y placebo en uno de los estudios (GBT440-032, también conocido como C5341021 o HOPE Kids 2), mientras que en el otro (GBT440-042, también conocido como C5341026 o RESOLVE), el número total de muertes fue superior al previsto. También se interrumpió la administración a los participantes de estos dos estudios que se inscribieron en la extensión abierta (GBT440-038, también conocida como C5341023), mientras que se llevó a cabo una evaluación para determinar el motivo de las observaciones.

El estudio GBT440-032 tenía por objeto evaluar el efecto de voxelotor en las mediciones de ecografía Doppler transcraneal (DTC) en participantes con ECF en niños de 2 a < 15 años de edad con ECF y con riesgo de ictus. En este estudio global, la mayoría de los participantes en el estudio se inscribieron en el África Subsahariana (ASS). Se notificaron ocho (8) muertes en el grupo de tratamiento, en comparación con dos en el grupo de placebo (todas en el AAS). La mayoría de los casos mortales en el grupo de voxelotor estuvieron relacionados con la incidencia de infecciones, en particular 5 pacientes que desarrollaron malaria (mortal) o septicemia.

El estudio GBT440-042 tenía por objeto evaluar el efecto de voxelotor y el tratamiento de referencia (TdR), en comparación con el placebo y el TdR sobre la curación de úlceras de las piernas en participantes ≥ 12 años con ECF. Se llevó a cabo en Kenia, Nigeria y Brasil. Se permitió el tratamiento concomitante con hidroxiurea/hidroxycarbamida (HU/HC). El número de acontecimientos mortales notificados en los participantes en el estudio que recibieron voxelotor fue mayor de lo previsto. El estudio aún no se había desenmascarado en aquel momento, pero la mayoría de estas muertes (8/9 casos mortales) se produjeron en pacientes que participaron en la parte de diseño abierto de este estudio. En 4 casos, se identificó la malaria como causa o como factor que contribuyó a la muerte.

En el momento en que se notificaron las interrupciones de los estudios, la información general era limitada y algunas exposiciones de casos de ambos estudios aún no estaban disponibles. Sin embargo, dado que se plantearon preocupaciones debido a los posibles efectos inmunodepresores de voxelotor en el momento de la autorización de comercialización (con efectos inmunodepresores observados en estudios con animales y disminución de glóbulos blancos en los estudios clínicos), y la población de esos estudios se solapa parcialmente con la población destinataria definida por la indicación autorizada, estos nuevos datos de seguridad debían revisarse más a fondo, teniendo en cuenta todos los datos disponibles, para evaluar cualquier posible impacto en la relación beneficio-riesgo de Oxbryta en su indicación autorizada.

Por consiguiente, el 26 de julio de 2024, la CE inició un procedimiento con arreglo al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y pidió al CHMP que evaluara el impacto de los problemas mencionados en la relación beneficio-riesgo de Oxbryta y emitiera un dictamen sobre si su autorización de comercialización debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse. Además, la CE solicitó a la Agencia/al CHMP que emitiese lo antes posible un dictamen sobre si serían necesarias medidas temporales para garantizar un uso seguro y eficaz de este medicamento.

El 23 de septiembre de 2024, el TAC informó a la EMA de su intención de poner fin a la comercialización de Oxbryta e iniciar la retirada de todos los lotes en todo el mundo. El TAC también informó a la Agencia de que estaba interrumpiendo todos los ensayos clínicos activos en curso con voxelotor y amplió los programas de acceso a escala mundial. El TAC indicó que su decisión se basaba en una revisión y un análisis de los datos actualmente disponibles de los ensayos clínicos en curso y de los estudios de registro, en particular los datos emergentes relativos a una señal de seguridad de CVO. El 26 de septiembre de 2024, teniendo en cuenta los nuevos datos disponibles, el CHMP recomendó la suspensión de la autorización de comercialización de Oxbryta (voxelotor) como medida temporal hasta la adopción de una decisión definitiva en el contexto de este procedimiento del artículo 20. El Comité también recomendó que se suspendiera la comercialización y el suministro de Oxbryta (voxelotor) en todos los Estados miembros de la UE afectados, así como la retirada de todos los lotes disponibles en el mercado de la UE hasta el nivel de farmacias y hospitales. Estas medidas temporales se notificaron con una comunicación directa a los profesionales sanitarios. La Comisión Europea emitió una Decisión sobre las medidas temporales el 4 de octubre de 2024.

El 16 de octubre de 2024, el TAC notificó a la EMA errores de programación en el estudio de datos de la vida real (RWE, por sus siglas en inglés) GBT440-4R2 (también conocido como C5341019 o el estudio PROSPECT). A continuación, se constató que este error de programación afectaba a los resultados previamente compartidos de ambos estudios basados en registros, es decir, el estudio GBT440-4R2 y el otro estudio de RWE, GBT440-4R1 (también conocido como C5341018 o el estudio RETRO). Los resultados corregidos y los análisis conexos estuvieron disponibles en marzo de 2025.

Resumen general de la evaluación científica

El CHMP revisó de forma crítica todos los datos disponibles en relación con la eficacia y la seguridad de Oxbryta para determinar si existe un impacto en la relación beneficio-riesgo de Oxbryta en su indicación autorizada. Esto incluyó el estudio pivotal GBT440-031, dos estudios posteriores a la autorización (GBT440-032 y GBT440-042), dos estudios de extensión (GBT440-034 y GBT440-038), así como dos estudios basados en el registro (PROSPECT y RETRO), en el contexto de todos los datos disponibles presentados por el TAC por escrito y durante una explicación oral (EO). El CHMP también consultó a un grupo de expertos *ad hoc* (AHEG, por sus siglas en inglés) y al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).

En el estudio pivotal de la autorización de comercialización inicial, es decir, el estudio GBT440-031, no se observaron efectos perjudiciales en la incidencia de la muerte o de CVO/ACF con crisis. Por el contrario, se observó una ligera tendencia favorable en las tasas de CVO tras un tratamiento prolongado. Sin embargo, los estudios GBT440-032 y GBT440-042 mostraron un desequilibrio en la incidencia de muerte (estudio GBT440-032), un número de muertes superior al previsto (período de seguimiento no controlado y de diseño abierto del estudio GBT440-042) y un desequilibrio en las CVO (estudio GBT440-032) y una tasa de ACF relacionada con ECF con crisis (ambos estudios).

En el estudio GBT440-032, la incidencia de ACF con crisis fue del 59,2 % en el grupo de voxelotor frente al 37,9 % en el grupo de placebo. Aunque la incidencia absoluta de CVO siguió siendo baja, la tasa anualizada de CVO mostró un desequilibrio con 1,098 y 0,580 acontecimientos al año en los grupos de voxelotor y placebo, respectivamente. Se notificaron ocho muertes en el grupo de tratamiento con voxelotor, en comparación con dos muertes en el grupo de placebo.

En el estudio GBT440-042, la incidencia de ACF con crisis fue del 44,4 % en los participantes que recibieron voxelotor frente al 25,6 % en el grupo de placebo durante el período de tratamiento aleatorizado de 12 semanas. Sin embargo, no se evaluó ninguna incidencia de CVO. Se notificó un total de 11 muertes en pacientes tratados con voxelotor, una de las cuales se produjo durante el período enmascarado controlado con placebo, ocho durante el período de ampliación de diseño abierto y dos después de que se interrumpiera el estudio. No se notificaron muertes en el grupo de placebo.

El CHMP consideró los múltiples factores posibles que podrían haber contribuido al aumento de las tasas de mortalidad y de CVO/ACF con crisis observadas en los grupos de voxelotor de los estudios GBT440-032 y GBT440-042, pero no observadas en el estudio GBT440-031. Estos factores incluyen infecciones concomitantes, uso concomitante de HU, adherencia al tratamiento, geografía, edad temprana, respuesta a la hemoglobina e impacto de la inmunodepresión asociada a la ECF. También se tuvo en cuenta el posible papel de la liberación limitada de oxígeno en los tejidos debido a la HbS estabilizada en lo que respecta a la susceptibilidad a las CVO, las infecciones y la inmunidad general. El aumento del número de muertes en pacientes tratados con voxelotor en comparación con lo observado en el estudio GBT440-031 podría explicarse por una atención insuficiente al paciente recibida durante uno o varios acontecimientos agudos (por ejemplo, CVO, septicemia o malaria). No obstante, no se pudo identificar un único factor causal como responsable de las diferencias observadas entre el grupo de voxelotor y el grupo de placebo en los dos estudios posteriores a la autorización GBT440-032 y GBT440-042, o entre estos estudios y el estudio GBT440-031. En este sentido, cabe señalar que estos dos estudios posteriores a la autorización se referían a ensayos controlados aleatorizados, que

corregirían la influencia de cualquier factor externo (como una atención al paciente subóptima), ya que se aplicarían por igual a ambos grupos.

Además, en el momento de la autorización de comercialización se observaron claros efectos inmunodepresores de voxelotor en estudios con ratas y monos. En conjunto, los datos clínicos muestran que voxelotor podría aumentar la susceptibilidad a acontecimientos adversos (graves) en determinados grupos de pacientes. Sin embargo, se desconocen los posibles mecanismos que hacen que una subpoblación sea más sensible a estos acontecimientos adversos. Por lo tanto, no es posible identificar a una población específica de pacientes con mayor riesgo para excluirlos del tratamiento con voxelotor.

En general, los datos de seguridad presentados son motivo de preocupación. Dado que se desconocen las causas del aumento de muertes y de CVO/ACF con crisis y que no se pueden identificar las poblaciones en riesgo, está claro que los factores de riesgo no se pueden mitigar. Por lo tanto, el CHMP considera que los riesgos detectados de muerte y CVO/ACF con crisis son significativos para Oxbryta en su indicación autorizada en la UE.

Se han considerado varias medidas posibles para minimizar los riesgos de CVO y muerte en pacientes con ECF. Entre otras, un mayor seguimiento clínico, restricciones a la indicación, comunicación sobre los riesgos identificados y un programa de acceso controlado integrado con un registro para hacer cumplir el uso restringido y permitir la recopilación de pruebas para caracterizar las CVO y la muerte en la población de la UE.

Siguiendo el consejo del AHEG, el TAC propuso aumentar la frecuencia de la monitorización de la mejora de la anemia hemolítica (resultados de laboratorio y estado clínico) a al menos cada 4 semanas durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, seguida de una monitorización trimestral (siguiendo la frecuencia de la monitorización rutinaria en el estudio GBT440-031 y su posterior estudio de extensión de diseño abierto). Sin embargo, como también destacó el AHEG, la estrecha vigilancia clínica rutinaria ya es una práctica habitual para esta población de pacientes. La CVO es la manifestación clínica más frecuente y característica de la ECF, que se supervisa como parte de la práctica clínica rutinaria, es decir, la revisión del historial de CVO desde la última visita, la evaluación de los patrones de mayor gravedad o frecuencia y la evaluación de la aparición de dolor crónico frente a CVO agudas. Por tanto, en opinión del CHMP, y según lo recomendado por el PRAC, se considera poco probable que una evaluación clínica más frecuente sea eficaz para la detección y prevención previas de infecciones o CVO.

El TAC también propuso restringir la indicación a los pacientes menos vulnerables o en ausencia de opciones de tratamiento alternativas (es decir, restringirla únicamente a los adultos que reciban hidroxycarbamida concomitante [HC] o en monoterapia para los que la HC sea inadecuada o que presenten un alto riesgo de complicaciones en las transfusiones de sangre, y recomendar que no se utilice en pacientes con úlceras activas de las piernas). El TAC propuso además comunicar los riesgos identificados mediante la adición de advertencias y precauciones en la información sobre el producto y la introducción de una tarjeta de paciente, sustituida posteriormente por la introducción de un programa de acceso controlado destinado a favorecer el uso en esta población de pacientes restringida. Este programa incluiría una guía para los profesionales sanitarios con el fin de aumentar la concienciación sobre los riesgos, además de apoyar las decisiones terapéuticas y el asesoramiento sobre los riesgos; una lista de comprobación para los profesionales sanitarios a fin de documentar la idoneidad de la prescripción; un formulario de diálogo sobre concienciación de riesgos a fin de documentar las conversaciones entre médicos y pacientes, junto con las acciones recomendadas en caso de que surjan; y un diario del paciente para reflejar los acontecimientos de CVO para su debate durante las visitas de atención médica. También se propuso la divulgación de una comunicación directa

a los profesionales sanitarios para garantizar que estos tuvieran conocimiento de los nuevos riesgos y de las medidas asociadas.

Sin embargo, dado que se desconocen los mecanismos que subyacen al mayor riesgo de CVO/ACF con crisis y muerte observado en los estudios GBT440-032 y GBT440-042, no se pudieron identificar factores de riesgo específicos ni subgrupos de pacientes sin riesgo. El CHMP comparte la opinión del AHEG sobre la necesidad de opciones terapéuticas para los pacientes con ECF. Sin embargo, aunque se reconoce la ECF como una enfermedad con una elevada necesidad médica no cubierta, es importante señalar que la indicación autorizada para voxelotor se centra específicamente en el tratamiento de la anemia hemolítica derivada de la ECF, y no en la enfermedad en sí.

El PRAC también recomendó que, en ausencia de una estrategia basada en datos contrastados para mitigar los riesgos de CVO y muerte, y sin identificar los factores de riesgo que contribuyen a estos resultados adversos, los riesgos asociados a voxelotor no pueden mitigarse adecuadamente. Como consecuencia de ello, no pudo identificarse ninguna población de la indicación autorizada para Oxbryta en la UE sin riesgo de CVO ni de muerte. Además, ya se ha facilitado una amplia información a estos pacientes como parte de su atención continua y no se espera que las herramientas de comunicación adicionales propuestas mejoren la gestión o minimicen de otro modo eficazmente los riesgos. Del mismo modo, en relación con el programa de acceso controlado propuesto para apoyar el uso de Oxbryta en una población de pacientes restringida, debe recordarse que no ha sido posible identificar una población en la que no estuviera presente el riesgo de CVO y muerte. Por lo tanto, la indicación restringida propuesta no diferencia ni restringe la población por factores de riesgo. En su lugar, se centra en el uso de voxelotor como monoterapia o terapia combinada con HU, lo cual no se considera basado en datos sólidos existentes, dado que el uso de HU no mostró un efecto sistemático en las muertes y las CVO/ACF con acontecimientos de crisis. En pacientes con complicaciones derivadas de las transfusiones sanguíneas, Oxbryta no es un tratamiento que salve vidas ni se ha evaluado su impacto en la calidad de vida. Incluso en una indicación estrictamente definida, no se dispone de medidas para mitigar los riesgos asociados a las CVO o la ACF con crisis, incluida la posibilidad de desenlaces mortales. Además, no se considera que el asesoramiento prestado en el contexto del programa de acceso controlado contribuya de manera significativa a la gestión de estos riesgos, habida cuenta de la amplia información ya recibida por los pacientes tratados con Oxbryta. En consecuencia, aunque un programa de acceso controlado podría aportar más información en el futuro sobre la aparición de estos acontecimientos, en el momento de la aplicación no protegería a los pacientes expuestos a Oxbryta frente al riesgo de CVO y muerte. Por tanto, el CHMP, en consonancia con el PRAC, concluye que las medidas consideradas no minimizarían adecuadamente el riesgo en ninguno de los subconjuntos de la indicación autorizada.

En conclusión, teniendo en cuenta la gravedad de los riesgos identificados en el contexto de los beneficios de Oxbryta, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de Oxbryta no es favorable en todos los subconjuntos de la indicación autorizada.

Si bien del TAC se desprende que en los Estados Unidos y en Europa puede realizarse un ensayo controlado aleatorizado con enmascaramiento doble para caracterizar en mayor medida el riesgo de CVO, el resultado de dicho ensayo sigue siendo totalmente hipotético y, en cualquier caso, esta propuesta no afecta a la conclusión basada en los datos disponibles en la actualidad. Lo mismo se aplica a los posibles diseños de estudios alternativos considerados por el TAC, a saber, un registro que recoja a todos los pacientes expuestos a voxelotor dentro de un programa de acceso controlado, utilizando un diseño de control emparejado, o un ensayo controlado aleatorizado pragmático con un grupo de control de datos del mundo real.

El CHMP, tras examinar el asunto, recomienda la suspensión de la autorización de comercialización de Oxbryta. El CHMP considera que, para levantar la suspensión, se necesitan pruebas sólidas adicionales a fin de definir una población de pacientes clínicamente relevante en la que la relación beneficio-riesgo de voxelotor sea favorable.

Esta conclusión se entiende sin perjuicio de la posible necesidad de otras actualizaciones de las condiciones de la autorización de comercialización a la vista de los nuevos datos evaluados en este procedimiento (p. ej., en relación con las reacciones adversas al medicamento observadas y la estrategia de reducción gradual de la dosis al interrumpir el tratamiento, como se explica en la sección 2.2.5) si se levantara la suspensión de la autorización de comercialización.

Dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) examinó el procedimiento para Oxbryta (voxelotor) de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.
- El CHMP revisó los datos de los estudios GBT440-032 y GBT440-042, en el contexto de todos los datos disponibles presentados por el TAC por escrito y durante una explicación oral, así como las opiniones expresadas por un grupo de expertos independientes y representantes de los pacientes en una reunión *ad hoc* (AHEG) y el resultado de una consulta con el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).
- El CHMP señaló la eficacia demostrada de voxelotor para el tratamiento de la anemia hemolítica.
- El CHMP observó un aumento del número de crisis vasooclusivas (CVO)/anemia de células falciformes (ACF) con crisis y muertes por voxelotor en comparación con el placebo en los estudios controlados aleatorizados GBT440-032 y GBT440-042.
- El CHMP señaló que no se han establecido los mecanismos subyacentes que podrían explicar el aumento del número de CVO/ACF con crisis y muertes tras el tratamiento con voxelotor en los estudios GBT440-032 y GBT440-042. Por tanto, el CHMP consideró que estos nuevos problemas de seguridad importantes eran pertinentes para el uso autorizado de Oxbryta en la UE.
- A falta de factores de riesgo específicos, el CHMP no pudo identificar ninguna medida que pudiera minimizar eficazmente estos riesgos, ni ningún subconjunto de pacientes dentro de la indicación autorizada en el que los beneficios de Oxbryta fueran superiores a los riesgos identificados.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de Oxbryta no es favorable.

Por tanto, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la suspensión de la autorización de comercialización de Oxbryta.

Para levantar la suspensión, el TAC deberá presentar pruebas sólidas que definan una población de pacientes clínicamente relevante en la que la relación beneficio-riesgo del tratamiento sea favorable.