

Annexe I
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

La drépanocytose est un groupe de troubles héréditaires récessifs autosomiques causés par des mutations de l'hémoglobine B, codant la sous-unité d'hémoglobine β , entraînant la présence d'hémoglobine S (HbS) qui est une forme d'hémoglobine mutée. Le type de drépanocytose le plus courant est connu sous le nom d'anémie drépanocytaire. Il entraîne une anomalie de la protéine transportant l'oxygène, l'hémoglobine, qui se trouve dans les globules rouges. Cette anomalie conduit les globules rouges à adopter, dans certaines circonstances, une forme anormale de faucille; de ce fait, ils ne sont pas en mesure de se déformer lorsqu'ils traversent les capillaires, ce qui provoque des blocages. La drépanocytose peut entraîner des crises de douleur [anémie drépanocytaire avec crise, crises vaso-occlusives (CVO)] au niveau des articulations, une anémie, un gonflement des mains et des pieds, des infections bactériennes, des vertiges et des accidents vasculaires cérébraux. La vaso-occlusion entraîne des épisodes douloureux récurrents et diverses complications graves qui touchent les systèmes d'organes et peuvent entraîner des handicaps durables, voire le décès. L'anémie hémolytique et la vaso-occlusion, qui sont des processus physiopathologiques multifactoriels, résultent toutes deux d'un événement moléculaire primaire: la polymérisation de la désoxyhémoglobine S et la falciformation des globules rouges.

Le voxélotor est un inhibiteur de la polymérisation de l'HbS qui se lie à l'HbS avec une stœchiométrie de 1:1 et qui présente une répartition préférentielle dans les érythrocytes. En augmentant l'affinité de l'hémoglobine (Hb) pour l'oxygène, le voxélotor induit une inhibition dose-dépendante de la polymérisation de l'HbS. Le voxélotor inhibe la falciformation des globules rouges et améliore leur déformabilité.

Le 14 février 2022, Oxbryta s'est vu accorder une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne (UE) en tant que médicament orphelin pour le traitement de l'anémie hémolytique due à la drépanocytose chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans, en monothérapie ou en association avec l'hydroxycarbamide [HC, également appelé hydroxyurée (HU)]. La dose recommandée était de 1 500 mg par voie orale une fois par jour. L'efficacité a été démontrée par le taux de réponse Hb [définie comme une augmentation de l'Hb > 1 g/dL (0,62 mmol/L) à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale]. Le taux de réponse pour le voxélotor 1 500 mg était de 51,1 % (46/90) contre 6,5 % (6/92) dans le groupe placebo, soit une différence de 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). Au moment de l'approbation, aucune donnée n'était disponible chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans; la sécurité et l'efficacité d'Oxbryta chez cette population n'ont donc pas pu être établies. Il a été démontré que le voxélotor réduit la réponse immunitaire humorale aux antigènes tant chez les rats que chez les singes. En outre, une diminution des globules blancs en fonction de l'exposition dans la plage normale a été observée dans les études cliniques, tandis qu'aucune augmentation évidente des taux d'infection n'a été observée au cours de l'étude pivot dans le groupe recevant 1 500 mg. Les effets observés chez les animaux ont été reflétés dans les mises en garde et les précautions d'emploi incluses dans les informations sur le produit, qui comportent également une mention indiquant que la pertinence clinique chez les patients déjà immunodéprimés ou traités par immunosuppresseurs ne pouvait pas être exclue.

En mai 2024, le promoteur a décidé de suspendre l'administration dans le cadre de deux études cliniques post-autorisation en cours en raison d'un problème de sécurité potentiel. La préoccupation concernait un déséquilibre des décès entre le voxélotor et le placebo dans l'une des études (GBT 440-032, également connue sous l'appellation C5341021 ou HOPE Kids 2), tandis que dans l'autre étude (GBT440-042, également connue sous l'appellation C5341026 ou RESOLVE), le nombre total de décès était plus élevé que prévu. L'administration a également été suspendue pour les participants des deux études inclus à l'extension en ouvert (GBT440-038, également connue sous l'appellation C5341023), le temps que la cause à l'origine de cette observation fasse l'objet d'une évaluation.

L'étude GBT440-032 visait à évaluer l'effet du voxélotor sur les mesures échographiques réalisées par doppler transcrânien chez des participants atteints de drépanocytose âgés de 2 à 15 ans et exposés à un risque d'accident vasculaire cérébral. Dans cette étude mondiale, la majorité des participants se trouvait en Afrique subsaharienne (ASS). Huit (8) décès ont été signalés dans le groupe traité, contre deux dans le groupe placebo (tous en ASS). Dans le groupe voxélotor, l'incidence des infections a été décrite pour la plupart des cas d'issue fatale, avec 5 patients atteints de paludisme ou de septicémie (d'issue fatale).

L'étude GBT440-042 visait à évaluer l'effet du voxélotor associé au traitement standard par rapport au placebo associé au traitement standard sur la guérison des ulcères de jambes chez les participants à partir de 12 ans atteints de drépanocytose. Elle a été menée au Kenya, au Nigeria et au Brésil. Un traitement concomitant par hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC) a été autorisé. Le nombre d'événements d'issue fatale signalés chez les participants à l'étude recevant du voxélotor était plus élevé que prévu. L'aveugle de l'étude n'avait pas encore été levé à l'époque, mais la plupart de ces décès (8 cas sur 9) sont survenus chez des patients inclus à la phase en ouvert de cette étude. Dans 4 cas, le paludisme a été identifié comme étant soit la cause du décès, soit un facteur contribuant au décès.

Au moment où les suspensions d'administration ont été notifiées dans le cadre de ces études, les informations globales étaient limitées et certains exposés de cas n'étaient toujours pas disponibles pour les deux études. Toutefois, étant donné que des préoccupations liées à d'éventuels effets immunosuppresseurs du voxélotor ont été soulevées au moment de l'autorisation de mise sur le marché (avec des effets immunosuppresseurs observés dans les études animales et des diminutions des globules blancs observées dans les études cliniques) et que la population étudiée dans ces études recoupe partiellement la population cible définie par l'indication autorisée, ces nouvelles données de sécurité devaient être réexaminées, en tenant compte de toutes les données disponibles, afin d'évaluer l'éventuelle incidence sur le rapport bénéfice/risque d'Oxbryta dans son indication autorisée.

Le 26 juillet 2024, la Commission européenne a donc engagé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé au CHMP d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque d'Oxbryta et de formuler un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché. De plus, la Commission a demandé à l'Agence/au CHMP de donner, dans les plus brefs délais, son avis sur la nécessité de mesures temporaires pour garantir l'utilisation sûre et efficace de ce médicament.

Le 23 septembre 2024, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a informé l'EMA de son intention de cesser la commercialisation d'Oxbryta et de procéder au rappel de tous les lots dans le monde entier. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également informé l'Agence qu'il interrompait tous les essais cliniques actifs en cours sur le voxélotor et les programmes d'accès élargis dans le monde entier. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a indiqué que sa décision était fondée sur un examen et une analyse des données actuellement disponibles provenant des essais cliniques en cours et des études enregistrées, en particulier des données émergentes concernant un signal de sécurité de CVO. Le 26 septembre 2024, compte tenu des nouvelles données disponibles, le CHMP a recommandé la suspension temporaire de l'autorisation de mise sur le marché pour Oxbryta (voxélotor) jusqu'à l'adoption d'une décision définitive dans le cadre de cette procédure au titre de l'article 20. Le CHMP recommande également que la mise sur le marché et la fourniture d'Oxbryta (voxélotor) soient suspendues dans tous les États membres de l'UE concernés, ainsi que le rappel de tous les lots disponibles sur le marché de l'UE jusqu'au niveau des pharmacies et des hôpitaux. Ces mesures temporaires ont été diffusées au moyen d'une communication directe avec les professionnels de la santé. La Commission européenne a adopté une décision relative aux mesures temporaires le 4 octobre 2024.

Le 16 octobre 2024, le titulaire de l'AMM a notifié à l'EMA des erreurs de programmation dans l'étude GBT440-4R2 menée en conditions réelles (étude également connue sous l'appellation C5341019 ou PROSPECT). Il a ensuite été constaté que ces erreurs de programmation affectaient les résultats précédemment partagés des deux études de registre, à savoir les études GBT440-4R2 et GBT440-4R1 (également connue sous l'appellation C5341018 ou RETRO), cette dernière étant une autre étude en conditions réelles. Les résultats corrigés et les analyses connexes ont été mis à disposition en mars 2025.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Le CHMP a réalisé un examen critique de l'ensemble des données disponibles relatives à l'efficacité et à la sécurité d'Oxbryta afin de déterminer l'incidence éventuelle sur le rapport bénéfice/risque d'Oxbryta dans son indication autorisée. Cet examen a notamment porté sur l'étude pivot GBT440-031, deux études post-autorisation (GBT440-032 et GBT440-042), deux études d'extension (GBT440-034 et GBT440-038), ainsi que deux études de registre (PROSPECT et RETRO), dans le contexte de toutes les données disponibles soumises par le titulaire de l'AMM par écrit et au cours d'une explication orale. Le CHMP a également consulté un groupe d'experts ad hoc et le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Dans l'étude pivot de l'autorisation de mise sur le marché initiale, à savoir l'étude GBT440-031, aucun effet négatif sur l'incidence des décès ou des CVO/anémies drépanocytaires avec crises n'a été observé. Au contraire, les taux de CVO après un traitement prolongé ont affiché une tendance légèrement favorable. Toutefois, les études GBT440-032 et GBT440-042 ont montré un déséquilibre dans l'incidence des décès (étude GBT440-032), un nombre de décès plus élevé que prévu (période de suivi en ouvert non contrôlée de l'étude GBT440-042), ainsi qu'un déséquilibre dans les CVO (étude GBT440-032) et le taux d'anémies drépanocytaires associées à une drépanocytose avec crises (les deux études).

Dans l'étude GBT440-032, l'incidence de l'anémie drépanocytaire avec crise était de 59,2 % dans le groupe voxélotor, contre 37,9 % dans le groupe placebo. Bien que l'incidence absolue des CVO soit restée faible, le taux annualisé de CVO était déséquilibré, avec 1,098 et 0,580 événement/an dans les groupes voxélotor et placebo, respectivement. Huit décès ont été signalés dans le groupe de traitement par voxélotor, contre deux dans le groupe placebo.

Dans l'étude GBT440-042, l'incidence de l'anémie drépanocytaire avec crise était de 44,4 % chez les participants recevant du voxélotor, contre 25,6 % dans le groupe placebo, au cours de la période de traitement randomisé de 12 semaines. Toutefois, l'incidence des CVO n'a pas été évaluée. Au total, 11 décès ont été signalés chez les patients traités par voxelotor: un au cours de la période en aveugle contrôlée par placebo, huit au cours de la période de prolongation en ouvert et deux après la suspension de l'étude. Aucun décès n'a été signalé dans le groupe placebo.

Le CHMP a pris en considération les multiples facteurs potentiels qui auraient pu contribuer à l'augmentation des taux de décès et de CVO/anémie drépanocytaire avec crise observée dans les groupes voxélotor des études GBT440-032 et GBT440-042, mais qui n'a pas été observée dans l'étude GBT440-031. Parmi ces facteurs figuraient les infections concomitantes, l'utilisation concomitante d'HU, l'observance du traitement, la géographie, le jeune âge, la réponse à l'hémoglobine et les effets de l'immunosuppression associée à la drépanocytose. Le rôle possible de la libération entravée d'oxygène dans les tissus par l'HbS stabilisée sur la sensibilité aux CVO et aux infections ainsi que sur l'immunité globale a également été pris en considération. L'augmentation du nombre de décès sous voxélotor par rapport aux chiffres observés dans l'étude GBT440-031 pourrait s'expliquer par des soins non optimaux prodigués aux patients pendant un ou plusieurs événements aigus (tels que CVO, septicémie ou paludisme). Néanmoins, les différences observées entre les bras voxélotor et placebo dans les deux études post-autorisation GBT440-032 et GBT440-042, ou entre ces

études et l'étude GBT440-031, n'ont pu être imputées à aucun facteur causal unique. À cet égard, il convient de noter que ces deux études post-autorisation portaient sur des essais contrôlés randomisés, lesquels neutralisent l'influence d'éventuels facteurs externes (tels que des soins non optimaux prodigués aux patients), ceux-ci s'appliquant de la même manière dans les deux bras.

En outre, au moment de l'autorisation de mise sur le marché, des effets immunosuppresseurs avaient été clairement observés sous voxélotor dans les études chez le rat et le singe. Dans leur ensemble, les données cliniques montrent que le voxélotor est susceptible d'accroître la sensibilité à des événements indésirables (graves) chez certains groupes de patients. Toutefois, les mécanismes possibles qui rendraient une sous-population davantage sensible à de tels événements indésirables sont inconnus. Par conséquent, il n'est pas possible d'identifier une population spécifique de patients à risque accru à exclure du traitement par voxélotor.

Dans l'ensemble, les données de sécurité présentées sont préoccupantes. Étant donné que les causes de l'augmentation des décès et des CVO/anémies drépanocytaires avec crise sont inconnues et que les populations à risque ne peuvent pas être identifiées, il est clair que les facteurs de risque ne peuvent pas être atténués. Par conséquent, le CHMP considère que les risques identifiés de décès et de CVO/anémie drépanocytaire avec crise sont pertinents pour Oxbryta dans son indication autorisée dans l'UE.

Plusieurs mesures potentielles visant à réduire au maximum les risques de CVO et de décès chez les patients atteints de drépanocytose ont été envisagées. Ces mesures comprennent notamment le renforcement du suivi clinique, des restrictions à l'indication, la communication sur les risques identifiés et la mise en place d'un programme d'accès contrôlé intégré à un registre afin de garantir le respect des restrictions d'utilisation et de permettre la collecte d'éléments de preuve pour mieux décrire les CVO et les décès dans la population européenne.

À la suite de l'avis du groupe d'experts ad hoc, le titulaire de l'AMM a proposé d'augmenter la fréquence de la surveillance de l'amélioration de l'anémie hémolytique (résultats des analyses biologiques et état clinique), la faisant passer à au moins toutes les quatre semaines pendant les trois premiers mois suivant l'instauration du traitement, puis à tous les trois mois (conformément à la fréquence de la surveillance de routine dans l'étude GBT440-031 et l'étude d'extension en ouvert qui a suivi). Toutefois, comme l'a également souligné le groupe d'experts ad hoc, cette population de patients fait déjà habituellement l'objet d'une surveillance de routine étroite. Les CVO sont la manifestation clinique la plus courante et la plus caractéristique de la drépanocytose. Elles sont surveillées dans le cadre de la pratique clinique de routine en examinant l'historique des CVO depuis la dernière visite, en évaluant les schémas d'augmentation de leur gravité ou de leur fréquence et en évaluant la survenue de douleurs chroniques par rapport aux CVO aiguës. Par conséquent, de l'avis du CHMP et comme l'a conseillé le PRAC, une évaluation clinique plus fréquente est considérée comme peu susceptible d'être efficace pour la détection et la prévention préalables des infections ou des CVO.

Le titulaire de l'AMM a également proposé de restreindre l'indication aux patients moins vulnérables ou qui ne disposent pas d'autres options thérapeutiques [c'est-à-dire d'autoriser l'utilisation uniquement chez l'adulte en association avec l'hydroxycarbamide (HC) ou en monothérapie lorsque l'HC est inapproprié, ou en cas de risque important de complications dues à une transfusion sanguine, et de recommander d'éviter l'utilisation chez les patients présentant des ulcères de la jambe actifs]. Le titulaire de l'AMM a en outre proposé d'informer des risques identifiés par l'ajout d'avertissements et de précautions dans les informations sur le produit et par l'introduction d'une carte de patient, remplacée ultérieurement par un programme d'accès contrôlé visant à soutenir l'utilisation du médicament dans cette population restreinte de patients. Ce programme comprendrait ce qui suit: un guide, destiné aux professionnels de la santé, visant à mieux sensibiliser aux risques tout en contribuant aux décisions thérapeutiques et aux conseils sur les risques; une liste de contrôle destinée

aux professionnels de la santé pour s'assurer que la prescription est adaptée; un formulaire de sensibilisation aux risques visant à documenter les discussions entre les prescripteurs et les patients, ainsi que les actions recommandées, le cas échéant; ainsi qu'un journal du patient pour consigner les événements de CVO à mentionner lors des consultations médicales. La diffusion d'une communication directe avec les professionnels de la santé a également été proposée afin de sensibiliser ces derniers aux nouveaux risques identifiés et aux mesures associées.

Toutefois, étant donné que les mécanismes sous-jacents au risque accru de CVO, d'anémie drépanocytaire avec crise et de décès observés dans les études GBT440-032 et GBT440-042 sont inconnus, aucun facteur de risque spécifique ou sous-groupe de patients sans risque n'a pu être identifié. Le CHMP partage l'avis du groupe d'experts ad hoc concernant la nécessité d'options thérapeutiques pour les patients atteints de drépanocytose. Toutefois, bien que la drépanocytose soit reconnue comme une maladie associée à un important besoin médical non satisfait, il est important de noter que l'indication autorisée pour le voxélotor cible spécifiquement le traitement de l'anémie hémolytique résultant de la drépanocytose, et non la maladie elle-même.

Le PRAC a également relevé qu'en l'absence d'une stratégie fondée sur des données probantes pour atténuer les risques de CVO et de décès, et en l'absence de l'identification des facteurs de risque contribuant à ces effets indésirables, les risques associés au voxélotor ne peuvent pas être correctement atténués. En conséquence, il a été impossible d'identifier une population concernée par l'indication autorisée pour Oxbryta dans l'UE ne présentant aucun risque de CVO et de décès. En outre, des informations détaillées sont déjà fournies à ces patients dans le cadre de leur prise en charge et les outils de communication supplémentaires proposés ne semblent pas améliorer la gestion ou autrement minimiser les risques de manière efficace. De même, en ce qui concerne le programme d'accès contrôlé proposé pour contribuer à l'utilisation d'Oxbryta chez une population restreinte de patients, il convient de rappeler qu'aucune population ne présentant pas de risque de CVO et de décès n'a pu être identifiée. Par conséquent, l'indication restreinte proposée ne permet pas de différencier ni de limiter la population en fonction des facteurs de risque. Elle se concentre plutôt sur l'utilisation du voxélotor en monothérapie ou en association avec l'HU, ce qui n'est pas considéré comme fondé sur des données existantes solides étant donné que l'utilisation d'HU n'a pas montré d'effet homogène sur les décès et les CVO/anémies drépanocytaires avec crise. Chez les patients présentant des complications liées aux transfusions sanguines, Oxbryta n'est pas un traitement vital et n'a pas non plus été évalué au regard de ses effets sur la qualité de vie. Même dans le cadre d'une indication étroite, aucune mesure ne peut être prise pour atténuer les risques associés aux CVO ou à l'anémie drépanocytaire avec crise, y compris le risque d'issues fatales. En outre, les conseils fournis dans le cadre du programme d'accès contrôlé ne sont pas considérés comme contribuant de manière significative à la gestion de ces risques, compte tenu des nombreuses informations déjà reçues par les patients traités par Oxbryta. Par conséquent, si un programme d'accès contrôlé pouvait à l'avenir fournir des informations supplémentaires sur la survenue de ces événements, il ne protégerait pas les patients exposés à Oxbryta contre le risque de CVO et de décès au moment de sa mise en œuvre. Par conséquent, le CHMP s'aligne sur l'opinion du PRAC et conclut que les mesures envisagées ne minimiseraient pas suffisamment les risques, et ce dans aucun des sous-groupes concernés par l'indication autorisée.

En conclusion, compte tenu de la gravité des risques identifiés par rapport aux bénéfices d'Oxbryta, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque d'Oxbryta est défavorable pour tous les sous-ensembles de l'indication autorisée.

Bien que le titulaire de l'AMM a laissé entendre qu'un essai contrôlé randomisé en double aveugle visant à mieux décrire le risque de CVO pourrait être réalisé aux États-Unis et en Europe, le résultat de cet essai reste tout à fait hypothétique et, en tout état de cause, cette proposition n'a aucune incidence sur la conclusion fondée sur les données disponibles à l'heure actuelle. Il en va de même

pour d'éventuels modèles d'étude alternatifs envisagés par le titulaire de l'AMM, à savoir un registre de tous les patients exposés au voxélotor dans le cadre d'un programme d'accès contrôlé, à l'aide d'une conception de contrôle appariée, ou un essai contrôlé randomisé pragmatique avec un bras témoin pour lequel les données seraient observées en conditions réelles.

Le CHMP, après avoir examiné la question, recommande la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour Oxbryta. Le CHMP considère que, pour que la suspension soit levée, des preuves solides supplémentaires sont nécessaires pour définir une population de patients cliniquement pertinente pour laquelle le rapport bénéfice/risque du voxélotor serait favorable.

Cette conclusion n'influe pas sur la nécessité éventuelle d'autres mises à jour des termes de l'AMM qui tiendraient compte des nouvelles données évaluées dans le cadre de cette procédure (par exemple, en ce qui concerne les effets indésirables observés et la stratégie de réduction progressive du dosage lors de l'arrêt du traitement, comme indiqué à la rubrique 2.2.5) si la suspension de l'AMM venait à être levée.

Avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Oxbryta (voxélotor).
- Le CHMP a examiné les données des études GBT440-032 et GBT440-042, dans le contexte de toutes les données disponibles soumises par le titulaire de l'AMM par écrit et lors d'une explication orale, ainsi que les avis exprimés par un groupe d'experts indépendants et de représentants des patients lors d'une réunion ad hoc, et les résultats d'une consultation avec le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).
- Le CHMP a noté l'efficacité établie du voxélotor dans le traitement de l'anémie hémolytique.
- Le CHMP a noté une augmentation du nombre de crises vaso-occlusives (CVO), d'anémie drépanocytaire avec crise et de décès sous voxélotor par rapport au placebo dans les études randomisées contrôlées GBT440-032 et GBT440-042.
- Le CHMP a noté que les mécanismes sous-jacents qui pourraient expliquer l'augmentation du nombre de CVO, d'anémie drépanocytaire avec crise et de décès à la suite du traitement par voxélotor dans les études GBT440-032 et GBT440-042 ne sont pas établis. Par conséquent, le CHMP considère que ces nouvelles préoccupations importantes en matière de sécurité sont pertinentes pour l'utilisation autorisée d'Oxbryta dans l'UE.
- En l'absence de facteurs de risque spécifiques, le CHMP n'a pu identifier aucune mesure susceptible de minimiser efficacement ces risques, ni aucun sous-ensemble de patients pour lequel les bénéfices d'Oxbryta seraient supérieurs aux risques identifiés dans l'indication autorisée.

Le comité, en conséquence, considère que le rapport bénéfice-risque d'Oxbryta n'est pas favorable.

Aussi, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour Oxbryta.

Pour que la suspension soit levée, le titulaire de l'AMM doit présenter des éléments de preuve solides définissant une population de patients cliniquement pertinente pour laquelle le rapport bénéfice/risque du traitement est favorable.