

Allegato I
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il termine "malattia a cellule falciformi" (SCD) indica un gruppo di disturbi ereditari autosomici recessivi causati da mutazioni dei geni che codificano per la subunità β dell'emoglobina, con la conseguente comparsa di una forma mutata di emoglobina, denominata emoglobina S (HbS). Il tipo più comune è noto come anemia a cellule falciformi (SCA) e provoca un'anomalia nella proteina che trasporta l'ossigeno (emoglobina), presente nei globuli rossi (RBC). Tale anomalia fa sì che, in determinate circostanze, gli RBC adottino una forma anomala simile a una falce che impedisce loro di deformarsi quando attraversano i capillari, causando ostruzioni. La SCD può causare attacchi di dolore [SCA con crisi, crisi vaso-occlusive (VOC)] alle articolazioni, anemia, tumefazione delle mani e dei piedi, infezioni batteriche, capogiro e ictus. La vaso-occlusione comporta ricorrenti episodi dolorosi e una serie di gravi complicanze a carico di vari apparati e sistemi, che possono portare a disabilità permanenti e persino al decesso. L'anemia emolitica e la vaso-occlusione, in quanto processi fisiopatologici multifattoriali, sono entrambi conseguenti all'evento molecolare primario: la formazione di polimeri di deossiemoglobina S e la falcizzazione degli RBC.

Voxelotor è un inibitore della polimerizzazione dell'HbS che si lega all'HbS con una stechiometria di 1:1 e presenta una ripartizione preferenziale verso gli RBC. Voxelotor aumenta l'affinità dell'emoglobina (Hb) per l'ossigeno e mostra un'inibizione dose-dipendente della polimerizzazione dell'HbS. Voxelotor inibisce la falcizzazione degli RBC e ne migliora la deformabilità.

Il 14 febbraio 2022 Oxbryta ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea (UE) come medicinale orfano per il trattamento dell'anemia emolitica da SCD in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni in monoterapia o in associazione con idrossicarbamide [HC, denominata anche idrossiurea (HU)]. Il dosaggio raccomandato era di 1 500 mg da assumere per via orale una volta al giorno. L'efficacia è stata dimostrata in base al tasso di risposta dell'Hb [definito come un aumento dell'Hb >1 g/dL (0,62 mmol/L) dal basale alla settimana 24]. Il tasso di risposta a voxelotor 1 500 mg è stato del 51,1 % (46/90) rispetto al 6,5 % (6/92) nel gruppo placebo, il che indica una differenza di 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). Al momento dell'approvazione non erano disponibili dati su pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni, pertanto non è stato possibile stabilire la sicurezza e l'efficacia di Oxbryta in questa popolazione di pazienti. È stato dimostrato che voxelotor riduce la risposta immunitaria umorale agli antigeni sia nei ratti che nelle scimmie. Inoltre, negli studi clinici è stata osservata una diminuzione all'interno dell'intervallo normale dei globuli bianchi (WBC) dipendente dall'esposizione, mentre durante lo studio pivotal non è stato osservato alcun aumento evidente dei tassi di infezione nel gruppo trattato con 1 500 mg. Gli effetti osservati negli animali sono stati riportati nelle avvertenze e nelle precauzioni delle informazioni sul prodotto, unitamente alla comunicazione che la rilevanza clinica in pazienti già immunocompromessi o in pazienti trattati con farmaci immunosoppressivi non può essere esclusa.

A causa di potenziali problemi di sicurezza, nel maggio 2024 lo sponsor ha deciso di sospendere la somministrazione in due studi clinici post-autorizzazione allora in corso. La preoccupazione riguardava uno squilibrio nei decessi osservato tra voxelotor e placebo in uno degli studi (GBT440-032, noto anche come C5341021 o HOPE Kids 2), mentre nell'altro (GBT440-042, noto anche come C5341026 o RESOLVE) il numero totale di decessi era superiore al previsto. La somministrazione è stata sospesa anche per i partecipanti dei due studi arruolati nell'estensione in aperto (GBT440-038, nota anche come C5341023), mentre è stata condotta una valutazione per determinare il motivo di quanto osservato.

Lo studio GBT440-032 era volto a valutare l'effetto di voxelotor sulle misurazioni ecografiche mediante doppler transcranico (TCD) nei partecipanti con SCD di età compresa tra 2 e <15 anni e a rischio di ictus. In questo studio globale la maggior parte dei partecipanti è stata arruolata nell'Africa subsahariana (SSA). Nel braccio di trattamento sono stati segnalati otto (8) decessi, rispetto a 2 nel

braccio placebo (tutti in SAA). Nella maggior parte dei casi mortali del gruppo voxelotor è stata riferita incidenza di infezione, tra cui in 5 pazienti che hanno sviluppato malaria (con esito mortale) o sepsi.

Lo studio GBT440-042 aveva lo scopo di valutare l'effetto di voxelotor e dello standard di cura (SoC) rispetto al placebo e allo SoC relativo alla guarigione delle ulcere delle gambe nei partecipanti con SCD di età ≥ 12 anni. È stato condotto in Kenya, Nigeria e Brasile. Era consentito il trattamento concomitante con idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC). Il numero di eventi fatali segnalati nei partecipanti allo studio ai quali è stato somministrato voxelotor è stato superiore al previsto. All'epoca non era ancora stato aperto il cieco, ma la maggior parte di questi decessi (8/9 casi fatali) si è verificata in pazienti che avevano partecipato alla fase in aperto dello studio. In 4 casi la malaria è stata identificata come la causa o come fattore che ha contribuito al decesso.

Al momento in cui è stata notificata la messa in pausa degli studi, le informazioni generali erano limitate e alcune relazioni sui casi di entrambi gli studi non erano ancora disponibili. Tuttavia, poiché al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio erano stati sollevati dubbi dovuti a possibili effetti immunosoppressivi di voxelotor (effetti immunosoppressivi osservati negli studi su animali e diminuzione dei WBC negli studi clinici) e poiché la popolazione oggetto di studio coincideva parzialmente con la popolazione target definita dall'indicazione autorizzata, è stato necessario rivedere ulteriormente questi dati emergenti sulla sicurezza, tenendo conto di tutti i dati disponibili, per valutare qualsiasi potenziale impatto sul rapporto rischi/benefici di Oxbryta nell'indicazione autorizzata.

Il 26 luglio 2024 la Commissione europea ha pertanto avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e ha chiesto al CHMP di valutare l'impatto dei dubbi di cui sopra sul rapporto rischi/benefici di Oxbryta nonché di formulare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale. Inoltre, la Commissione europea ha chiesto all'Agenzia/al CHMP di formulare al più presto un parere in merito alla necessità di adottare misure temporanee per garantire l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Il 23 settembre 2024 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha informato l'EMA della propria intenzione di cessare la commercializzazione di Oxbryta e di procedere al richiamo di tutti i lotti in tutto il mondo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre informato l'Agenzia che stava interrompendo tutte le sperimentazioni cliniche attive in corso su voxelotor e i programmi di accesso ampliato a livello mondiale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha comunicato che la sua decisione si basava sulla revisione e sull'analisi dei dati attualmente disponibili provenienti da sperimentazioni cliniche in corso e da studi di registro, in particolare sui dati emergenti relativi a un segnale di sicurezza per le VOC. Il 26 settembre 2024, tenendo conto dei nuovi dati disponibili, il CHMP ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Oxbryta (voxelotor) come misura temporanea fino all'adozione di una decisione definitiva nel contesto di tale procedura ai sensi dell'articolo 20. Il comitato ha inoltre raccomandato di sospendere l'immissione in commercio e la fornitura di Oxbryta (voxelotor) in tutti gli Stati membri dell'UE interessati, nonché di ritirare tutti i lotti disponibili sul mercato dell'UE fino al livello di farmacie e ospedali. Queste misure temporanee sono state notificate mediante una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC). Il 4 ottobre 2024 la Commissione europea ha adottato una decisione sulle misure temporanee.

Il 16 ottobre 2024 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha notificato all'EMA errori di programmazione nello studio RWE (Real World Evidence) GBT440-4R2 (noto anche come C5341019 o studio PROSPECT). È stato quindi rilevato che questo errore di programmazione incideva sui risultati precedentemente condivisi di entrambi gli studi basati su registri, ossia lo studio GBT440-4R2 e l'altro studio RWE, GBT440-4R1 (noto anche come C5341018 o studio RETRO). I risultati corretti e le relative analisi sono stati resi disponibili nel marzo 2025.

Riassunto generale della valutazione scientifica

Il CHMP ha esaminato in modo critico tutti i dati disponibili in relazione all'efficacia e alla sicurezza di Oxbrta per determinare se essi abbiano un impatto sul rapporto rischi/benefici del medicinale nell'indicazione autorizzata. Il riesame ha riguardato lo studio pivotal GBT440-031, due studi post-autorizzazione (GBT440-032 e GBT440-042), due studi di estensione (GBT440-034 e GBT440-038), nonché due studi basati su registri (PROSPECT e RETRO) nel contesto di tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e durante una spiegazione orale (OE). Il CHMP ha inoltre consultato un gruppo di esperti ad hoc (AHEG) e il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

Nello studio pivotal dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, ossia lo studio GBT440-031, non sono stati osservati effetti negativi sull'incidenza di decessi o di VOC/SCA con crisi. Al contrario, dopo un trattamento prolungato è stata osservata una leggera tendenza positiva dei tassi di VOC. Tuttavia, gli studi GBT440-032 e GBT440-042 hanno evidenziato uno squilibrio nell'incidenza di decessi (studio GBT440-032), un numero di decessi superiore al previsto (periodo di follow-up non controllato in aperto dello studio GBT440-042) nonché uno squilibrio nelle VOC (studio GBT440-032) e nel tasso di SCA con crisi correlata a SCD (entrambi gli studi).

Nello studio GBT440-032 l'incidenza di SCA con crisi è stata del 59,2 % nel braccio voxelotor rispetto al 37,9 % nel braccio placebo. Sebbene l'incidenza assoluta di VOC sia rimasta bassa, il tasso annualizzato di VOC ha evidenziato uno squilibrio, con 1,098 e 0,580 eventi all'anno rispettivamente nei bracci voxelotor e placebo. Nel gruppo di trattamento con voxelotor sono stati segnalati otto decessi, rispetto a due nel gruppo placebo.

Nello studio GBT440-042 l'incidenza di SCA con crisi è stata del 44,4 % nei partecipanti ai quali è stato somministrato voxelotor rispetto al 25,6 % nel braccio placebo durante il periodo di trattamento randomizzato di 12 settimane. Tuttavia, non è stata valutata l'incidenza di VOC. In totale sono stati segnalati 11 decessi in pazienti trattati con voxelotor, di cui uno durante il periodo in cieco controllato con placebo, otto durante il periodo di estensione in aperto e due dopo la sospensione dello studio. Nel gruppo placebo non sono stati segnalati decessi.

Il CHMP ha preso in considerazione i molteplici fattori che potrebbero aver contribuito all'aumento dei tassi di mortalità e di VOC/SCA con crisi osservati nei bracci voxelotor degli studi GBT440-032 e GBT440-042, ma non osservati nello studio GBT440-031. Questi fattori comprendevano infezioni concomitanti, uso concomitante di HU, aderenza al trattamento, area geografica, giovane età, risposta dell'emoglobina e impatto dell'immunosoppressione associata a SCD. È stato inoltre preso in considerazione il possibile ruolo del minore rilascio di ossigeno nei tessuti dall'HbS stabilizzata in termini di predisposizione alle VOC, infezioni e immunità generale. L'aumento del numero di decessi con voxelotor rispetto a quanto osservato nello studio GBT440-031 potrebbe essere spiegato da un'assistenza ai pazienti non ottimale fornita durante uno o più eventi acuti (ad esempio VOC, sepsi o malaria). Tuttavia, non è stato possibile individuare un singolo fattore causale come responsabile delle differenze osservate tra il braccio voxelotor e il braccio placebo nei due studi post-autorizzazione GBT440-032 e GBT440-042, o tra questi studi e lo studio GBT440-031. A questo proposito va osservato che questi due studi post-autorizzazione riguardavano sperimentazioni controllate randomizzate, il che correggerebbe l'incidenza di eventuali fattori esterni (come un'assistenza ai pazienti non ottimale), in quanto essi si applicherebbero in egual misura a entrambi i bracci.

Inoltre, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati osservati evidenti effetti immunosoppressivi di voxelotor negli studi sui ratti e sulle scimmie. Collettivamente, i dati clinici mostrano che voxelotor potrebbe aumentare la predisposizione a eventi avversi (gravi) in un determinato gruppo di pazienti. Tuttavia, non sono noti i possibili meccanismi che rendono una sottopopolazione più suscettibile a questi eventi avversi. Pertanto, non è possibile individuare una

specifica popolazione di pazienti a maggior rischio al fine di escludere tali pazienti dal trattamento con voxelotor.

Nel complesso, i dati sulla sicurezza presentati destano preoccupazione. Poiché le cause dell'aumento dei decessi e di VOC/SCA con crisi non sono note e non è possibile individuare le popolazioni a rischio, è chiaro che i fattori di rischio non possono essere attenuati. Il CHMP ritiene pertanto che i rischi individuati di decesso e VOC/SCA con crisi siano rilevanti per Oxbryta nella sua indicazione autorizzata nell'UE.

Sono state prese in considerazione diverse potenziali misure per ridurre al minimo i rischi di VOC e di decesso nei pazienti affetti da SCD. Tali misure comprendevano un maggiore monitoraggio clinico, limitazioni all'indicazione, comunicazione sui rischi individuati e un programma di accesso controllato integrato con un registro per far rispettare le limitazioni all'uso e consentire la raccolta di prove atte a caratterizzare le VOC e i decessi nella popolazione dell'UE.

Attenendosi al parere dell'AHEG, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di aumentare la frequenza di monitoraggio del miglioramento dell'anemia emolitica (risultati di laboratorio e stato clinico) fino ad almeno ogni 4 settimane per i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento, seguita da un monitoraggio trimestrale (secondo la frequenza del monitoraggio di routine nello studio GBT440-031 e nel suo successivo studio di estensione in aperto). Tuttavia, come sottolineato anche dall'AHEG, uno stretto monitoraggio clinico di routine è già una prassi standard per questa popolazione di pazienti. La VOC è la manifestazione clinica più comune e caratteristica della SCD ed è monitorata nell'ambito della pratica clinica di routine, vale a dire la revisione degli eventi di VOC dall'ultima visita, la valutazione dei modelli di aumento della gravità o della frequenza e la valutazione dell'insorgenza di dolore cronico rispetto a VOC acute. Pertanto, secondo il CHMP e come raccomandato dal PRAC, si ritiene improbabile che una valutazione clinica più frequente sia efficace per il rilevamento e la prevenzione precoci di infezioni o VOC.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre proposto di limitare l'indicazione ai pazienti meno vulnerabili o alle situazioni in cui manchino opzioni terapeutiche alternative (vale a dire limitare la somministrazione del medicinale solo ad adulti che assumono in concomitanza idrossicarbamide (HC) o in monoterapia per i pazienti per i quali l'HC è inappropriata o che sono ad alto rischio di complicanze a seguito di trasfusione di sangue, e di sconsigliarne l'uso in pazienti con ulcere attive alle gambe). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre proposto di rendere noti i rischi individuati mediante l'aggiunta di avvertenze e precauzioni nelle informazioni sul prodotto e l'introduzione di una scheda per i pazienti, successivamente sostituita dall'introduzione di un programma di accesso controllato volto a sostenere l'uso in questa popolazione limitata di pazienti. Il programma includerebbe: una guida per gli operatori sanitari (HCP) finalizzata a migliorare la conoscenza dei rischi, sostenendo al contempo le decisioni terapeutiche e la consulenza sui rischi stessi; un elenco di controllo per gli HCP inteso a documentare l'adeguatezza della prescrizione; un modulo di dialogo sulla conoscenza dei rischi per documentare le discussioni tra medici prescrittori e pazienti, unitamente a interventi raccomandati nel caso in cui si materializzino; e un diario del paziente in cui registrare gli eventi di VOC da discutere durante le visite mediche. È stata inoltre proposta la diffusione di una DHPC al fine di garantire la sensibilizzazione degli operatori sanitari in merito ai nuovi rischi e alle misure associate.

Tuttavia, poiché i meccanismi alla base dell'aumento del rischio di VOC/SCA con crisi e di decesso osservato negli studi GBT440-032 e GBT440-042 non sono noti, non è stato possibile individuare alcun fattore di rischio specifico o sottogruppi di pazienti a rischio. Il CHMP condivide il parere dell'AHEG riguardo alla necessità di opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da SCD. Tuttavia, sebbene la SCD sia riconosciuta come malattia con un'elevata esigenza medica insoddisfatta, è importante notare che

l'indicazione autorizzata per voxelotor riguarda specificamente il trattamento dell'anemia emolitica da SCD, piuttosto che la malattia stessa.

Il PRAC ha inoltre concluso che, in assenza di una strategia basata sull'evidenza intesa a mitigare i rischi di VOC e di decesso e senza individuazione dei fattori di rischio che contribuiscono a questi esiti avversi, i rischi associati a voxelotor non possano essere adeguatamente mitigati. Di conseguenza, non è stato possibile individuare alcuna popolazione che non presenti rischi di VOC e di decesso nell'indicazione autorizzata per Oxbryta nell'UE. Inoltre, a questi pazienti sono già fornite ampie informazioni nell'ambito delle cure e si prevede che gli ulteriori strumenti di comunicazione proposti non migliorino la gestione né riducano in altro modo efficacemente i rischi. Analogamente, per quanto riguarda il programma di accesso controllato proposto per sostenere l'uso di Oxbryta in una popolazione di pazienti ristretta, va ricordato che non è stato possibile individuare una popolazione in cui il rischio di VOC e di decesso sia assente. Pertanto, l'indicazione limitata proposta non distingue o restringe la popolazione in base a fattori di rischio. Al contrario, si concentra sull'uso di voxelotor in monoterapia o in associazione con HU, che non si ritiene basato su dati solidi disponibili, visto che non ha evidenziato un effetto costante sui decessi e sugli eventi di VOC/SCA con crisi. Nei pazienti con complicanze dovute a trasfusioni di sangue, Oxbryta non è una terapia salvavita e non ne è stato valutato l'impatto sulla qualità della vita. Nemmeno con un'indicazione rigorosamente definita sarebbero disponibili misure per mitigare i rischi associati a VOC o a SCA con crisi, compresi i potenziali esiti fatali. Inoltre, non si ritiene che la consulenza fornita nel contesto del programma di accesso controllato contribuisca in modo significativo alla gestione di tali rischi, alla luce delle ampie informazioni già ricevute dai pazienti trattati con Oxbryta. Di conseguenza, sebbene un programma di accesso controllato possa in futuro fornire ulteriori informazioni sull'incidenza di questi eventi, al momento dell'attuazione non proteggerebbe i pazienti esposti a Oxbryta dal rischio di VOC e di decesso. Pertanto, in linea con il PRAC, il CHMP conclude che le misure prese in considerazione non ridurrebbero adeguatamente il rischio in nessuno dei sottoinsiemi dell'indicazione autorizzata.

In conclusione, considerata la gravità dei rischi individuati nel contesto dei benefici di Oxbryta, il CHMP è del parere che il rapporto rischi/benefici di Oxbryta non sia favorevole in alcuno dei sottogruppi dell'indicazione autorizzata.

Sebbene il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia concordato sul fatto che potrebbe essere eseguita negli Stati Uniti e in Europa una sperimentazione controllata randomizzata in doppio cieco per caratterizzare ulteriormente il rischio di VOC, l'esito di tale sperimentazione rimane puramente ipotetico e questa proposta non ha in ogni caso alcuna incidenza sulla conclusione basata sui dati attualmente disponibili. Lo stesso vale per eventuali progetti di studio alternativi presi in considerazione dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, vale a dire un registro di tutti i pazienti esposti a voxelotor nell'ambito di un programma di accesso controllato utilizzando un disegno con controllo abbinato, o una sperimentazione controllata randomizzata pragmatica con braccio di controllo con dati in condizioni reali.

Il CHMP, dopo aver esaminato la questione, raccomanda la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Oxbryta. Il CHMP ritiene che, affinché la sospensione possa essere revocata, siano necessarie ulteriori prove solide in base alle quali definire una popolazione di pazienti clinicamente rilevante in cui il rapporto rischi/benefici di voxelotor sia favorevole.

Questa conclusione non pregiudica la potenziale necessità di altri aggiornamenti dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio alla luce dei nuovi dati valutati in questa procedura (ad esempio per quanto riguarda le ADR osservate e la strategia di riduzione graduale del dosaggio in caso di interruzione del trattamento, come discusso nel paragrafo 2.2.5) in caso di revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Parere del CHMP

Considerando che:

- Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Oxbryta (voxelotor).
- Il CHMP ha esaminato i dati degli studi GBT440-032 e GBT440-042 nel contesto di tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e nel corso di una spiegazione orale, i pareri espressi da un gruppo di esperti indipendenti e da rappresentanti dei pazienti in una riunione ad hoc (AHEG) nonché l'esito di una consultazione con il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).
- Il CHMP ha preso atto dell'efficacia accertata di voxelotor nel trattamento dell'anemia emolitica.
- Il CHMP ha osservato un aumento del numero di crisi vaso-occlusive (VOC)/anemia a cellule falciformi (SCA) con crisi e decessi con voxelotor rispetto al placebo negli studi controllati randomizzati GBT440-032 e GBT440-042.
- Il CHMP ha osservato che i meccanismi di base che potrebbero spiegare l'aumento del numero di VOC/SCA con crisi e decessi a seguito del trattamento con voxelotor negli studi GBT440-032 e GBT440-042 non sono accertati. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che questi importanti nuovi problemi di sicurezza siano pertinenti per quanto riguarda l'uso autorizzato di Oxbryta nell'UE.
- In assenza di fattori di rischio specifici, il CHMP non è stato in grado di individuare misure in grado di ridurre efficacemente tali rischi, né alcun sottoinsieme di pazienti nell'indicazione autorizzata nei quali i benefici di Oxbryta sarebbero superiori ai rischi individuati.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Oxbryta non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Oxbryta.

Ai fini della revoca della sospensione il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare prove solide che definiscano una popolazione di pazienti clinicamente rilevante in cui il rapporto rischi/benefici del trattamento sia favorevole.