

Vedlegg I
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Sigdcelleanemi (SCD) er en gruppe autosomale recessive arvelige sykdommer forårsaket av mutasjoner i hemoglobin B, som koder for hemoglobin-subenheten β , noe som resulterer i forekomst av en mutert form av hemoglobin, hemoglobin S (HbS). Den vanligste typen er kjent som sigdcelleanemi (SCA), som fører til en abnormitet i det oksygentransporterende proteinet hemoglobin som finnes i røde blodlegemer (RBC-er). Dette fører til at RBC-er under visse omstendigheter får en unormal sigdform. Med denne formen kan de ikke deformeres når de passerer gjennom kapillærene, noe som forårsaker blokkeringer. SCD kan føre til smerteanfall (SCA med krise, vaso-okklusive kriser (VOC-er)) i ledd, anemi, hevelse i hender og føtter, bakterielle infeksjoner, svimmelhet og hjerneslag. Vaso-okklusjon resulterer i tilbakevendende smertefulle episoder og en rekke alvorlige organsystemkomplikasjoner som kan føre til livslang funksjonshemming og til og med døden. Hemolytisk anemi og vaso-okklusjon, som er multifaktorielle patofysiologiske prosesser, er begge et resultat av den primære molekytlære hendelsen – dannelsen av polymerer av de-oksyhæmoglobin S og RBC-sigdcellesykdom.

Vokselotor er en HbS-polymerisasjonshemmer som binder til HbS med en 1 : 1-støkiometri og viser preferensiell partisjonering til RBC-er. Ved å øke affiniteten til hemoglobin (Hb) for oksygen viser vokselotor doseavhengig hemming av HbS-polymerisering. Vokselotor hemmer røde blodlegemers sigdform og forbedrer røde blodlegemers deformabilitet.

14. februar 2022 fikk Oxbryta markedsføringstillatelse i Den europeiske union (EU) som et legemiddel for sjeldne sykdommer, for behandling av hemolytisk anemi forårsaket av SCD hos voksne og barn fra 12 år og oppover, enten som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarbamid (HC, også kalt hydroksyurea (HU)). Den anbefalte dosen var 1500 mg tatt oralt én gang daglig. Effekten ble påvist ved Hb-responsrate (definert som en Hb-økning på > 1 g/dl (0,62 mmol/l) fra baseline til uke 24). Responsraten for vokselotor 1500 mg var 51,1 % (46/90) sammenlignet med 6,5 % (6/92) i placebogruppen, noe som indikerer en forskjell på 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). På godkjenningstidspunktet forelå det ingen data om barn under 12 år, og sikkerheten og effekten av Oxbryta hos denne pasientgruppen kunne derfor ikke fastslås. Vokselotor viste seg å redusere den humorale immunresponsen mot antigener hos både rotter og aper. Videre ble det observert en eksponeringsavhengig reduksjon i antall hvite blodlegemer (WBC) innenfor normalområdet i kliniske studier, mens det ikke ble observert noen tydelig økning i infeksjonsfrekvensen i den sentrale studien i 1500 mg-gruppen. De effektene som ble observert hos dyr, ble gjenspeilet i advarsler og forsiktighetsregler i produktinformasjonen, sammen med en erklæring om at klinisk relevans hos pasienter som allerede hadde nedsatt immunforsvar, eller hos pasienter som ble behandlet med immunsuppressiva, ikke kunne utelukkes.

I mai 2024 besluttet sponsoren å stanse doseringen i to pågående kliniske studier etter godkjenning på grunn av potensielle sikkerhetsproblemer. Bekymringen gjaldt en ubalanse av dødsfall observert mellom vokselotor og placebo i en av studiene (GBT 440-032, også kjent som C5341021 eller HOPE Kids 2), mens i den andre (GBT440-042, også kjent som C5341026 eller RESOLVE) var det totale antall dødsfall høyere enn forventet. Doseringen ble også midlertidig stoppet for deltakerne i de to studiene som deltok i den åpne forlengelsen (GBT440-038, også kjent som C5341023), mens det ble gjennomført en evaluering for å finne årsaken til observasjonene.

Studie GBT440-032 hadde som formål å vurdere effekten av vokselotor på målinger med transkraniell doppler (TCD)-ultralyd hos SCD-deltakere hos barn i alderen 2 til < 15 år med SCD og med risiko for hjerneslag. I denne globale studien ble flertallet av studiedeltakerne registrert i Afrika sør for Sahara (SSA). Det ble rapportert åtte (8) dødsfall i behandlingsgruppen, sammenlignet med to i placebogruppen (alle i SAA). De fleste av de dødelige tilfellene i vokselotorgruppen beskrev insidens av infeksjon, herunder fem pasienter som fikk (dødelig) malaria eller sepsis.

Studie GBT440-042 hadde til hensikt å vurdere effekten av vokselotor og standarden for behandling (SoC), sammenlignet med placebo og SoC på tilheling av sår på underekstremitet hos deltakere ≥ 12 år med SCD. Den ble gjennomført i Kenya, Nigeria og Brasil. Samtidig behandling med hydroksyurea/hydroksykarbamid (HU/HC) var tillatt. Antallet dødsfall rapportert blant deltakerne i studien som fikk vokselotor, var høyere enn forventet. Studien var ennå ikke avblindet på det tidspunktet, men de fleste av disse dødsfallene (8 av 9 dødsfall) skjedde hos pasienter som deltok i den åpne delen av studien. I fire tilfeller ble malaria identifisert enten som dødsårsaken eller som en medvirkende faktor til dødsfallet.

Da oppholdene i studiene ble kunngjort, var den samlede informasjonen begrenset, og noen kasusbeskrivelser fra begge studiene var fortsatt ikke tilgjengelige. Siden det på tidspunktet for markedsføringstillatelsen ble reist bekymringer om mulige immunsuppressive effekter av vokselotor (med immunsuppressive effekter observert i dyreforsøk og reduksjon i antall WBC i kliniske studier), og studiegruppen i disse studiene delvis overlapper med målgruppen definert av den godkjente indikasjonen, måtte disse nye sikkerhetsdataene gjennomgås nærmere, med hensyn til alle tilgjengelige data, for å vurdere potensiell innvirkning på forholdet mellom nytte og risiko for Oxbryta i den godkjente indikasjonen.

Den 26. juli 2024 iverksatte EU-kommisjonen en prosedyre i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og ba PRAC om å vurdere virkningen av ovenstående bekymringer om forholdet mellom nytte og risiko for Oxbryta og utstedte en anbefaling om hvorvidt markedsføringstillatelsen bør beholdes, endres, avbrytes eller tilbakekalles. I tillegg ba EU-kommisjonen byrået/CHMP avgi sin uttalelse så snart som mulig om hvorvidt midlertidige tiltak er nødvendige for å sikre sikker og effektiv bruk av dette legemidlet.

Den 23. september 2024 informerte innehaveren av markedsføringstillatelsen EMA om sin intensjon om å stoppe markedsføringen av Oxbryta, og innlede en tilbakekalling av alle partier over hele verden. Innehaver av markedsføringstillatelsen informerte også byrået om at alle pågående aktive kliniske studier med vokselotor var i ferd med å bli avsluttet, og at tilgangsprogrammer over hele verden ble utvidet. Innehaveren av markedsføringstillatelsen indikerte at deres beslutning var basert på en gjennomgang og analyse av de dataene som for tiden er tilgjengelige fra pågående kliniske studier og fra registerstudier, spesielt nye data om et sikkerhetssignal for VOC. Den 26. september 2024 anbefalte CHMP, på bakgrunn av nye tilgjengelige data, å tilbakekalle markedsføringstillatelsen for Oxbryta (vokselotor) som et midlertidig tiltak inntil det foreligger en endelig beslutning i forbindelse med denne artikkel 20-prosedyren. Komiteen anbefalte også at markedsføringen og leveringen av Oxbryta (vokselotor) stoppes midlertidig i alle berørte EU-medlemsstater, og at alle partier som er tilgjengelige på EU-markedet opp til apotek- og sykehusnivået, tilbakekalles. Disse midlertidige tiltakene ble kommunisert gjennom et kjære helsepersonell-brev. EU-kommisjonen vedtok 4. oktober 2024 en beslutning om midlertidige tiltak.

Den 16. oktober 2024 underrettet innehaveren av markedsføringstillatelsen EMA om programmeringsfeil i RWE-studien GBT440-4R2 (også kjent som C5341019 eller PROSPECT-studien). Det ble deretter oppdaget at denne programmeringsfeilen påvirket de tidligere delte resultatene fra begge de registerbaserte studiene, dvs. studie GBT440-4R2 og den andre RWE-studien, GBT440-4R1 (også kjent som C5341018 eller RETRO-studien). Korrigerte resultater og relaterte analyser ble tilgjengelige i mars 2025.

Sammendrag av den vitenskapelige evalueringen

CHMP gjennomgikk kritisk alle tilgjengelige data om effekten og sikkerheten til Oxbryta for å avgjøre om det har innvirkning på forholdet mellom nytte og risiko til Oxbryta i den godkjente indikasjonen. Dette omfattet den sentrale studien GBT440-031, to studier etter godkjenning (GBT440-032 og GBT440-042), to forlengelsesstudier (GBT440-034 og GBT440-038) samt to registerbaserte studier

(PROSPECT og RETRO), i sammenheng med alle tilgjengelige data innsendt av innehaveren skriftlig og under en muntlig forklaring (OE). CHMP konsulterte også en adhoc-ekspertgruppe (AHEG) og komiteen for legemiddelovervåking (PRAC).

I den sentrale studien for den første markedsføringstillatelsen, dvs. studie GBT440-031, ble det ikke observert noen skadelige effekter på insidensen av dødsfall eller VOC-er/SCA med krise. Tvert imot ble det observert en svak positiv trend i VOC-nivåene etter langvarig behandling. Studiene GBT440-032 og GBT440-042 viste imidlertid en ubalanse i forekomsten av dødsfall (studie GBT440-032), et høyere antall dødsfall enn forventet (åpen, ukontrollert oppfølgingsperiode i studie GBT440-042) og en ubalanse i VOC-er (studie GBT440-032) og forekomsten av SCD-relatert SCA med krise (begge studiene).

I studien GBT440-032 var insidensen av SCA med krise 59,2 % i vokselotorgruppen mot 37,9 % i placebogrupperen. Selv om absolutt insidens av VOC-er forble lav, viste den årlige frekvensen av VOC-er en ubalanse med henholdsvis 1,098 og 0,580 hendelser/år i vokselotor- og placebogrupperne. Det ble rapportert åtte dødsfall i vokselotor-behandlingsgruppen, sammenlignet med to dødsfall i placebogrupperen.

I studien GBT440-042 var forekomsten av SCA med krise 44,4 % hos deltakerne som fikk vokselotor, mot 25,6 % i placebogrupperen i løpet av den 12 ukers randomiserte behandlingsperioden. Imidlertid ble det ikke evaluert noen insidens av VOC-er. Totalt ble det rapportert 11 dødsfall hos pasienter som ble behandlet med vokselotor, hvorav ett skjedde i den placebokontrollerte, blindede perioden, åtte skjedde i den åpne forlengelsesperioden, og to skjedde etter at studien ble satt på pause. Ingen dødsfall ble rapportert i placebogrupperen.

CHMP vurderte flere potensielle faktorer som kunne ha bidratt til økte frekvenser av dødsfall og VOC/SCA med krise observert i vokselotorgrupperne i studiene GBT440-032 og GBT440-042, men ikke observert i studie GBT440-031. Disse faktorene inkluderte samtidige infeksjoner, samtidig bruk av HU, etterlevelse av behandlingen, geografi, ung alder, hemoglobinrespons og virkningen av immunsuppresjon assosiert med SCD. Den mulige rollen hemmet frigivelse av oksygen i vev fra stabilisert HbS spiller ved mottakelighet for VOC, infeksjoner og generell immunitet, ble også vurdert. Det økte antallet dødsfall ved bruk av vokselotor sammenlignet med det som ble observert i studien GBT440-031, kan potensielt forklares med suboptimal pasientbehandling under akutte hendelser (f.eks. VOC, sepsis eller malaria). Likevel kunne ingen enkelt årsaksfaktor identifiseres som ansvarlig for de observerte forskjellene mellom vokselotorgruppen og placebogrupperen i de to studiene etter godkjenningsstudiene GBT440-032 og GBT440-042, eller mellom disse studiene og studie GBT440-031. I denne sammenheng må det bemerkes at disse to studiene etter godkjenning gjaldt randomiserte kontrollerte studier, som ville korrigere påvirkningen av eventuelle ytre faktorer (som suboptimal pasientbehandling), siden de ville gjelde tilsvarende for begge grupperne.

I tillegg ble det observert klare immunsuppressive effekter av vokselotor i studier av rotter og aper på tidspunktet for markedsføringstillatelsen. Samlet sett viser de kliniske dataene at vokselotor muligens kan øke følsomheten for (alvorlige) bivirkninger i visse pasientgrupper. Mulige mekanismer som gjør en delgruppe mer mottakelig for disse bivirkningene, er imidlertid ukjent. Det er derfor ikke mulig å identifisere en spesifikk pasientgruppe med økt risiko for å kunne utelukke slike pasienter fra behandling med vokselotor.

Samlet sett er de framlagte sikkerhetsdataene bekymringsfulle. I og med at årsakene til økningen i dødsfall og VOC-er/SCA med krise er ukjente og risikogrupperne ikke kan identifiseres, er det klart at risikofaktorer ikke kan reduseres. CHMP mener derfor at de identifiserte risikoene for dødsfall og VOC/SCA med krise er relevante for Oxibryta i den godkjente indikasjonen i EU.

Det er vurdert flere potensielle tiltak for å begrense risikoen for VOC og dødsfall hos pasienter med SCD. Disse inkluderte økt klinisk overvåking, begrensninger i indikasjonen, kommunikasjon om identifiserte risikoer og et program for kontrollert tilgang integrert med et register for å håndheve den begrensede bruken og muliggjøre innsamling av dokumentasjon for å karakterisere VOC og dødsfall i EU-befolkningen.

I henhold til anbefalingen fra AHEG foreslo MAH å øke hyppigheten av overvåking for forbedring av hemolytisk anemi (laboratorieresultater og klinisk status) til minst hver fjerde uke de første tre månedene etter behandlingsstart, etterfulgt av overvåking hver tredje måned (i henhold til hyppigheten av rutinemessig overvåking i studien GBT440-031 og den påfølgende åpne forlengelsesstudien). Slik også AHEG har understreket, er imidlertid tett rutinemessig klinisk overvåking allerede standard praksis for denne pasientgruppen. VOC er den vanligste og mest karakteristiske kliniske manifestasjonen av SCD, som overvåkes som en del av rutinemessig klinisk praksis, dvs. gjennomgang av VOC-historikk siden forrige besøk, vurdering av mønstre med økt alvorlighetsgrad eller hyppighet og evaluering av forekomsten av kroniske smerter kontra akutte VOC-er. CHMP mener derfor, i tråd med PRACs anbefaling, at hyppigere klinisk vurdering neppe vil være effektivt for å oppdage og forebygge infeksjoner eller VOC-er på forhånd.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslo også å begrense indikasjonen til mindre sårbare pasienter eller i fravær av alternative behandlingsalternativer (dvs. begrense bare til voksne som samtidig får hydroksykarbamid (HC), eller som monoterapi for dem HC er upassende for, eller som har høy risiko for blodoverføringskomplikasjoner, og anbefaler mot bruk hos pasienter med aktive sår på underekstremiteten). MAH foreslo videre å informere om de identifiserte risikoene ved å legge til advarsler og forsiktighetsregler i produktinformasjonen og innføre et pasientkort, som senere ble erstattet av et program for kontrollert tilgang med sikte på å støtte bruken i denne begrensede pasientgruppen. Dette programmet vil omfatte en veiledning for helsepersonell for å øke bevisstheten om risikoer, samtidig som det støtter terapeutiske beslutninger og rådgivning om risikoene, en sjekklister for helsepersonell for å dokumentere reseptens hensiktsmessighet, et skjema for dialog om risikobevissthet for å dokumentere samtaler mellom forskrivere og pasienter, sammen med anbefalte tiltak dersom det skulle oppstå, og en pasientdagbok for å registrere VOC-hendelser for drøftelse under helsebesøk. Det ble også foreslått å spre et kjære helsepersonell-brev for å sikre at helsepersonell var klar over de nye risikoene og tilhørende tiltak.

Siden de mekanismene som ligger til grunn for den økte risikoen for VOC-er/SCA med krise og dødsfall som ble observert i studiene GBT440-032 og GBT440-042, er ukjente, kunne det imidlertid ikke identifiseres noen særskilte risikofaktorer eller pasientundergrupper uten risiko. CHMP deler AHEGs syn på behovet for behandlingsalternativer for pasienter med SCD. Selv om SCD er anerkjent som en sykdom med stort udekket medisinsk behov, er det imidlertid viktig å merke seg at den godkjente indikasjonen for vokselotor spesifikt er rettet mot behandling av hemolytisk anemi som følge av SCD, snarere enn selve sykdommen.

PRAC anbefalte også at i fravær av en evidensbasert strategi for å redusere risikoen for VOC og dødsfall, og uten identifisering av de risikofaktorene som bidrar til disse uønskede utfallene, kan risikoen forbundet med vokselotor ikke reduseres tilstrekkelig. Det kunne derfor ikke identifiseres noen gruppe innenfor den godkjente indikasjonen for Oxbryta i EU uten risiko for VOC og dødsfall. Videre får disse pasientene allerede omfattende informasjon som en del av den løpende behandlingen, og de foreslåtte tilleggskommunikasjonsverktøyene forventes ikke å forbedre behandlingen eller på annen måte effektivt begrense risikoen. Når det gjelder det foreslåtte programmet for kontrollert tilgang for å støtte bruken av Oxbryta i en begrenset pasientgruppe, bør det likeledes bemerkes at det ikke har vært mulig å identifisere en gruppe der risikoen for VOC og dødsfall er fraværende. Den foreslåtte begrensede indikasjonen skiller derfor ikke eller innsnevrer gruppen etter risikofaktorer. I stedet fokuserer den på bruk av vokselotor som mono- eller kombinasjonsbehandling med HU, noe som ikke

anses å være basert på eksisterende robuste data, i og med at bruk av HU ikke viste noen konsekvent effekt på dødsfall og VOC-er/SCA med krisetilfeller. Hos pasienter med komplikasjoner fra blodoverføringer er Oxbryta verken en livreddende behandling, og det er heller ikke evaluert for sin innvirkning på livskvaliteten. Selv under en snevert definert indikasjon finnes det ingen tilgjengelige tiltak for å redusere risikoen forbundet med VOC-er eller SCA med kriser, herunder potensialet for dødelige utfall. I tillegg anses ikke rådgivningen som gis i forbindelse med programmet for kontrollert tilgang, å bidra vesentlig til håndteringen av disse risikoene, med tanke på den omfattende informasjonen som pasienter behandlet med Oxbryta allerede har mottatt. Et program for kontrollert tilgang kan derfor i framtiden gi ytterligere innsikt i forekomsten av disse hendelsene, men det vil ikke på gjennomføringstidspunktet beskytte pasienter som er eksponert for Oxbryta mot risikoen for VOC og dødsfall. CHMP konkluderer derfor, i tråd med PRAC, at de vurderte tiltakene ikke vil minimere risikoen på en tilstrekkelig måte i noen av undergruppene av den godkjente indikasjonen.

I og med alvorlighetsgraden av de identifiserte risikoene i sammenheng med nytten med Oxbryta mener CHMP altså at forholdet mellom nytte og risiko for Oxbryta ikke er gunstig i alle undergrupper av den godkjente indikasjonen.

Selv om det er forstått fra innehaveren av markedsføringstillatelsen at en dobbeltblindet randomisert kontrollert studie for ytterligere å karakterisere risikoen for VOC kan utføres i USA og Europa, er utfallet av en slik studie fortsatt helt hypotetisk, og dette forslaget har uansett foreløpig ingen betydning for konklusjonen basert på tilgjengelige data. Det samme gjelder for mulige alternative studieutførelser vurdert av innehaveren av markedsføringstillatelsen, nemlig et register som fanger opp alle vokselotoreksponerte pasienter innenfor et program for kontrollert tilgang, ved hjelp av en matchet kontrollutførelse, eller en pragmatisk randomisert kontrollert studie med en reell datakontrollgruppe.

CHMP har vurdert saken og anbefaler å tilbakekalle markedsføringstillatelsen for Oxbryta. CHMP mener at det er nødvendig med ytterligere solid dokumentasjon for å definere en klinisk relevant pasientgruppe der forholdet mellom nytte og risiko for vokselotor er gunstig, før tilbakekallingen kan oppheves.

Denne konklusjonen påvirker ikke det potensielle behovet for andre oppdateringer av vilkårene for markedsføringstillatelsen i lys av de nye dataene som er vurdert i denne prosedyren (f.eks. vedrørende observerte bivirkninger og strategi for gradvis dosereduksjon ved seponering av behandlingen, som omtalt i avsnitt 2.2.5) dersom tilbakekallingen av markedsføringstillatelsen skulle oppheves.

CHMPs uttalelse

Begrunnelse er følgende:

- Komiteen for legemidler til mennesker (CHMP) vurderte prosedyren i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Oxbryta (vokselotor).
- CHMP gjennomgikk dataene fra studiene GBT440-032 og GBT440-042, i sammenheng med alle tilgjengelige data framlagt av innehaveren av markedsføringstillatelsen skriftlig og under en muntlig forklaring samt synspunktene uttrykt av en gruppe uavhengige eksperter og pasientrepresentanter på et adhoc-møte (AHEG) og utfallet av en konsultasjon med komiteen for legemiddelovervåking (PRAC).
- CHMP merket seg den fastsatte effekten av vokselotor ved behandling av hemolytisk anemi.
- CHMP bemerket et økt antall vaso-okklusive kriser (VOC-er) / sigdcelleanemi (SCA) med kriser og dødsfall med vokselotor sammenlignet med placebo i de randomiserte kontrollerte studiene GBT440-032 og GBT440-042.

- CHMP bemerket at de underliggende mekanismene som kunne forklare det økte antallet VOC-er/SCA med krise og dødsfall etter behandling med vokselotor i studiene GBT440-032 og GBT440-042, ikke er fastslått. CHMP vurderte derfor disse viktige nye sikkerhetshensynene som relevante for den godkjente bruken av Oxbryta i EU.
- I fravær av spesifikke risikofaktorer kunne CHMP ikke identifisere noen tiltak som effektivt kunne begrense disse risikoene, og heller ikke noen undergruppe av pasienter innenfor den godkjente indikasjonen der nytten med Oxbryta ville veie tyngre enn den identifiserte risikoen.

Komiteen vurderer følgelig at forholdet mellom nytte og risiko for Oxbryta ikke er gunstig.

I henhold til artikkel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler komiteen derfor tilbakekalling av markedsføringstillatelsen for Oxbryta.

For at tilbakekallingen skal oppheves, skal innehaver av markedsføringstillatelsen framlegge robust dokumentasjon som definerer en klinisk relevant pasientgruppe der forholdet mellom nytte og risiko i behandlingen er gunstig.