

Anexo I
Conclusões científicas

Conclusões científicas

A doença falciforme (DF) é um conjunto de doenças hereditárias autossômicas recessivas causadas por mutações na hemoglobina B, que codifica a subunidade β da hemoglobina, que resultam na presença de uma forma mutada de hemoglobina, a hemoglobina S (HbS). O tipo mais frequente é conhecido como anemia falciforme (AF), que causa uma anomalia na hemoglobina transportadora de oxigênio que se encontra nos glóbulos vermelhos. Isto faz com que, em determinadas circunstâncias, os glóbulos vermelhos adotem uma forma anormal de foice, com a qual não se conseguem deformar ao passar pelos capilares sanguíneos, causando obstruções. A DF pode causar ataques de dor (AF com crises, crises vaso-oclusivas [CVO]) nas articulações, anemia, inchaço nas mãos e nos pés, infecções bacterianas, tonturas e acidente vascular cerebral (AVC). A vaso-oclusão provoca episódios dolorosos recorrentes e várias complicações graves nos sistemas de órgãos que podem causar incapacidades ao longo da vida e, inclusivamente, a morte. A anemia hemolítica e a vaso-oclusão, enquanto processos patológicos multifatoriais, resultam ambos do acontecimento molecular primário – a formação de polímeros de desoxi-hemoglobina S e a falciformização dos glóbulos vermelhos.

O voxelotor é um inibidor da polimerização da HbS que se liga à HbS com uma estequiometria 1:1 e que apresenta uma partição preferencial para os glóbulos vermelhos. Ao aumentar a afinidade da hemoglobina (Hb) para o oxigênio, o voxelotor demonstra uma inibição da polimerização da HbS, dependente da dose. O voxelotor inibe a falciformização dos glóbulos vermelhos e melhora a sua capacidade de deformação.

A 14 de fevereiro de 2022, foi concedida a Oxbryta uma autorização de introdução no mercado na União Europeia (UE), como medicamento órfão, para o tratamento da anemia hemolítica devida a DF em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, em monoterapia ou em associação com hidroxycarbamida (HC), também denominada hidroxiureia (HU). A dose recomendada era de 1500 mg, por via oral uma vez por dia. A eficácia foi demonstrada através da taxa de resposta da Hb (definida como um aumento da Hb > 1 g/dl (0,62 mmol/l) desde o início do estudo até à semana 24). A taxa de resposta para o voxelotor 1500 mg foi de 51,1 % (46/90), em comparação com 6,5 % (6/92) no grupo placebo, indicando uma diferença de 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). No momento da aprovação, não estavam disponíveis dados em doentes pediátricos com idade inferior a 12 anos e, por conseguinte, não foi possível estabelecer a segurança e a eficácia de Oxbryta nesta população de doentes. O voxelotor demonstrou diminuir a resposta imunitária humoral aos antigénios tanto em ratos como em macacos. Além disso, nos estudos clínicos, foi observada uma diminuição dos glóbulos brancos dentro do intervalo normal, dependente da exposição; contudo, não foi observado um aumento evidente das taxas de infeção durante o estudo principal no grupo tratado com 1500 mg. Os efeitos observados em animais foram refletidos em advertências e precauções na informação do medicamento, juntamente com uma menção de não podia ser excluída a relevância clínica desta observação em doentes já imunocomprometidos ou em doentes tratados com medicamentos imunossuppressores.

Em maio de 2024, o promotor decidiu interromper a administração do medicamento em dois estudos clínicos pós-autorização, então em curso, devido um potencial problema de segurança. A questão estava relacionada com um desequilíbrio entre o número de mortes observadas com o voxelotor e o placebo num dos estudos (GBT 440-032, também conhecido como C5341021 ou HOPE Kids 2) e com um número total de mortes superior ao previsto no outro (GBT440-042, também conhecido como C5341026 ou RESOLVE). A administração foi igualmente interrompida nos participantes desses dois estudos que se registaram na fase de extensão aberta (estudo GBT440-038, também conhecido como C5341023), tendo sido realizada uma avaliação para determinar o motivo das observações.

Estudo GBT440-032 destinado a avaliar o efeito do voxelotor nas medições de eco-doppler transcraniano (DTC) em crianças com idades entre os 2 e os 15 anos com DF e em risco de AVC. Neste estudo global, a maioria dos participantes haviam sido recrutados na África Subsaariana (ASS). Foram notificadas 8 mortes no grupo de tratamento, em comparação com 2 mortes no grupo placebo (todas na ASS). Na maioria dos casos mortais do grupo tratado com voxelotor estava descrita uma incidência de infeção, incluindo 5 doentes que desenvolveram (casos fatais de) malária ou sépsis.

O estudo GBT440-042 destinava-se a avaliar o efeito do voxelotor associado ao tratamento de referência, em comparação com placebo mais tratamento de referência, na cicatrização de úlceras nas pernas de participantes com DF com idade ≥ 12 anos. Foi realizado no Quênia, na Nigéria e no Brasil. Foi permitido o tratamento concomitante com hidroxíureia/hidroxycarbamida (HU/HC). O número de acontecimentos fatais notificados nos participantes do estudo que receberam voxelotor foi superior ao previsto. Na altura, ainda não tinha sido levantada a ocultação do estudo, mas a maioria destas mortes (8/9 casos fatais) ocorreu em doentes que entraram na fase de extensão aberta deste estudo. Em 4 casos, a malária foi identificada como a causa de morte ou um fator que terá contribuído para a morte.

No momento em que foi comunicada a interrupção dos estudos, as informações gerais eram limitadas e ainda não estavam disponíveis algumas narrativas de casos de ambos os estudos. No entanto, uma vez que no momento da autorização de introdução no mercado foram levantadas questões relacionadas com possíveis efeitos imunossupressores do voxelotor (por terem sido observados efeitos imunossupressores em estudos com animais e pela diminuição dos glóbulos brancos em estudos clínicos) e dado que a população desses estudos é parcialmente sobreponível à população-alvo definida na indicação aprovada, estes dados de segurança emergentes tiveram de ser novamente revistos, tendo em conta todos os dados disponíveis, a fim de avaliar qualquer impacto potencial na relação risco-benefício de Oxbryta na sua indicação aprovada.

Por conseguinte, em 26 de julho de 2024, a CE desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação risco-benefício de Oxbryta e emitisse um parecer sobre se a Autorização de Introdução no Mercado deveria ser mantida, alterada, suspensa ou revogada. Além disso, a CE solicitou à Agência/ao CHMP que emitisse o seu parecer, o mais rapidamente possível, quanto à necessidade de medidas temporárias para garantir a utilização segura e eficaz deste medicamento.

Em 23 de setembro de 2024, o titular da AIM informou a EMA da sua intenção de cessar a comercialização de Oxbryta e de iniciar a recolha de todos os lotes a nível mundial. O titular da AIM também informou a Agência de que estava a interromper todos os ensaios clínicos ativos em curso com o voxelotor e os programas de acesso alargado em todo o mundo. O titular da AIM indicou que a sua decisão se baseou numa revisão e análise dos dados atualmente disponíveis provenientes de ensaios clínicos em curso e de estudos de registos, em especial dados emergentes relativos a um sinal de segurança de CVO. Em 26 de setembro de 2024, tendo em conta os novos dados disponíveis, o CHMP recomendou a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para Oxbryta (voxelotor) como medida temporária até à adoção de uma decisão definitiva no contexto deste procedimento ao abrigo do artigo 20.º. O Comité recomendou igualmente a suspensão da comercialização e do fornecimento de Oxbryta (voxelotor) em todos os Estados-Membros da UE envolvidos, bem como a recolha de todos os lotes disponíveis no mercado da UE ao nível das farmácias e dos hospitais. Estas medidas temporárias foram comunicadas através de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS). A Comissão Europeia emitiu uma decisão sobre as medidas temporárias em 4 de outubro de 2024.

Em 16 de outubro de 2024, o titular da AIM notificou a EMA de erros de programação no estudo de vida real GBT440-4R2 (também conhecido como estudo C5341019 ou estudo PROSPECT). Verificou-se então que este erro de programação afetava os resultados anteriormente divulgados de ambos os estudos baseados em registos, ou seja, do estudo GBT440-4R2 e do outro estudo de vida real, GBT440-4R1 (também conhecido como estudo C5341018 ou estudo RETRO). Os resultados corrigidos e as análises relacionadas foram disponibilizados em março de 2025.

Resumo da avaliação científica

O CHMP procedeu a uma análise crítica de todos os dados disponíveis relativos à eficácia e segurança do Oxbryta para determinar se existia um impacto na relação risco-benefício de Oxbryta na sua indicação aprovada. Isto incluiu o estudo principal GBT440-031, dois estudos pós-autorização (GBT440-032 e GBT440-042), dois estudos de extensão (GBT440-034 e GBT440-038), bem como dois estudos baseados em registos (PROSPECT e RETRO), no contexto de todos os dados disponíveis apresentados pelo titular da AIM por escrito e durante uma explicação oral. O CHMP consultou igualmente um grupo de peritos ad hoc (AHEG) e o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC).

No estudo principal da autorização de introdução no mercado inicial, ou seja, o estudo GBT440-031, não foram observados efeitos prejudiciais na incidência de mortes ou CVO/AF com crises. Pelo contrário, observou-se uma ligeira tendência favorável nas taxas de CVO após tratamento prolongado. No entanto, os estudos GBT440-032 e GBT440-042 mostraram um desequilíbrio na incidência de mortes (estudo GBT440-032), um número de mortes superior ao esperado (período de seguimento não controlado em regime aberto do estudo GBT440-042) e um desequilíbrio nas CVO (estudo GBT440-032) e na taxa de AF com crises relacionada com a DF (ambos os estudos).

No estudo GBT440-032, a incidência de AF com crises foi de 59,2 % no grupo do voxelotor vs. 37,9 % no grupo placebo. Embora a incidência absoluta de CVO tenha permanecido baixa, a taxa anualizada de CVO revelou um desequilíbrio, tendo sido observados 1,098 e 0,580 acontecimentos/ano nos grupos do voxelotor e do placebo, respetivamente. Foram notificadas oito mortes no grupo tratado com voxelotor, em comparação com duas mortes no grupo placebo.

No estudo GBT440-042, a incidência de AF com crises foi de 44,4 % nos participantes que receberam voxelotor vs. 25,6 % no grupo placebo durante o período de tratamento aleatorizado de 12 semanas. No entanto, não foi avaliada a incidência de CVO. Foram notificadas, no total, 11 mortes em doentes tratados com voxelotor, tendo duas delas ocorrido durante o período de ocultação controlado por placebo, oito durante o período de extensão em regime aberto e duas após a interrupção do estudo. Não foram notificadas mortes no grupo placebo.

O CHMP considerou os múltiplos fatores potenciais que poderiam ter contribuído para o aumento das taxas de morte e de CVO/AF com crises observadas no grupo do voxelotor nos estudos GBT440-032 e GBT440-042, mas que não foram observadas no estudo GBT440-031. Estes fatores incluíram infeções concomitantes, utilização concomitante de HU, adesão ao tratamento, geografia, idade jovem, resposta da hemoglobina e impacto da imunossupressão associada à DF. Também foi tido em conta o possível papel da libertação dificultada de oxigénio nos tecidos pela HbS estabilizada na suscetibilidade às CVO, às infeções e na imunidade global. O aumento do número de mortes com o voxelotor em comparação com o que tinha sido observado no estudo GBT440-031 pode potencialmente ser explicado pelo facto de os doentes terem recebido tratamento insuficiente durante um ou mais acontecimentos agudos (p. ex., CVO, sépsis ou malária). No entanto, não foi possível identificar um único fator causal responsável pelas diferenças observadas entre o grupo do voxelotor e o grupo placebo nos dois estudos pós-autorização GBT440-032 e GBT440-042, ou entre estes estudos e o estudo GBT440-031. A este respeito, importa referir que estes dois estudos pós-autorização envolviam ensaios aleatorizados e controlados, nos quais a influência de quaisquer fatores externos (tais como o

tratamento insuficiente dos doentes) seria corrigida, uma vez que esses fatores se aplicariam igualmente a ambos os grupos do estudo.

Além disso, foram observados efeitos imunossupressores claros do voxelotor nos estudos em ratos e macacos, no momento da Autorização de Introdução no Mercado. Coletivamente, os dados clínicos mostram que o voxelotor poderá eventualmente aumentar a suscetibilidade a acontecimentos adversos (graves) em determinados grupos de doentes. No entanto, desconhecem-se os mecanismos possíveis que tornam uma subpopulação mais suscetível a estes acontecimentos adversos. Por conseguinte, não é possível identificar uma população específica de doentes com risco aumentado por forma a excluir esses doentes do tratamento com voxelotor.

Globalmente, os dados de segurança apresentados constituem motivo de preocupação. Dado que as causas do aumento das mortes e das CVO/AF com crises não são conhecidas e que não é possível identificar as populações em risco, torna-se evidente que os fatores de risco não podem ser mitigados. Por conseguinte, o CHMP considera que os riscos identificados de morte e de CVO/AF com crises são relevantes para Oxbryta na sua indicação aprovada na UE.

Foram consideradas várias medidas potenciais para minimizar os riscos de CVO e de morte em doentes com DF. Estas incluíram um aumento da monitorização clínica, restrições à indicação, comunicação sobre os riscos identificados e um programa de acesso controlado integrado com um registo para aplicar efetivamente as restrições de utilização e permitir a recolha de evidências para caracterizar as CVO e as mortes na população da UE.

Na sequência do parecer do AHEG, o titular da AIM propôs aumentar a frequência de monitorização da melhoria da anemia hemolítica (resultados laboratoriais e estado clínico) para, pelo menos, a cada 4 semanas durante os primeiros 3 meses após o início do tratamento, seguida de uma monitorização a cada 3 meses (seguindo a frequência da monitorização de rotina no estudo GBT440-031 e estudo de extensão aberto subsequente). No entanto, tal como também foi salientado pelo AHEG, a monitorização clínica de rotina já é prática corrente nesta população de doentes. A CVO é a manifestação clínica mais frequente e característica da DF, que é incluída na monitorização clínica de rotina, ou seja, revisão da história de CVO desde a última consulta, avaliação dos padrões de aumento da gravidade ou da frequência e avaliação da ocorrência de dor crónica vs. CVO aguda. Por conseguinte, na opinião do CHMP, e tal como recomendado pelo PRAC, considera-se improvável que uma avaliação clínica mais frequente seja eficaz para a deteção e prevenção mais precoce de infeções ou de CVO.

O titular da AIM também propôs restringir a indicação a doentes menos vulneráveis ou na ausência de opções de tratamento alternativas (ou seja, restringir a utilização do medicamento apenas a adultos que recebem hidroxycarbamida (HC) concomitante, ou em monoterapia em doentes para os quais a HC não é adequada, ou que têm um risco elevado de complicações relacionadas com transfusões de sangue, e recomendar a sua não utilização em doentes com úlceras ativas nas pernas). O titular da AIM propôs ainda informar sobre os riscos identificados através da adição de advertências e precauções na informação do medicamento e da introdução de um cartão do doente, posteriormente substituído pela introdução de um programa de acesso controlado destinado a apoiar a utilização nesta população restrita de doentes. Este programa incluiria um guia destinado aos profissionais de saúde para aumentar a sensibilização para os riscos, apoiando simultaneamente as decisões terapêuticas e o aconselhamento sobre os riscos; uma lista de verificação para os profissionais de saúde para documentar a adequação da prescrição; um formulário para documentar as conversas de sensibilização para os riscos entre prescritores e doentes, juntamente com as ações recomendadas, se aplicável; e um diário do doente para registar os episódios de CVO para discussão em consulta. Foi igualmente proposta a divulgação de uma CDPS, a fim de assegurar a sensibilização dos profissionais de saúde para os novos riscos e as medidas associadas.

Contudo, uma vez que os mecanismos subjacentes ao risco acrescido de CVO/AF com crises e morte observados nos estudos GBT440-032 e GBT440-042 não são conhecidos, não foi possível identificar fatores de risco específicos ou subgrupos de doentes sem risco. O CHMP concorda com a opinião do AHEG sobre a necessidade de opções terapêuticas para doentes com DF. No entanto, embora a DF seja reconhecida como sendo uma doença com uma grande necessidade médica não satisfeita, é importante referir que a indicação aprovada do voxelotor visa especificamente o tratamento da anemia hemolítica resultante da DF, e não a própria doença.

O PRAC também informou que, na ausência de uma estratégia baseada na evidência para mitigar os riscos de CVO e de morte, e sem que estejam identificados os fatores de risco que contribuem para estes resultados adversos, os riscos associados ao voxelotor não podem ser mitigados de forma adequada. Consequentemente, não foi possível identificar, dentro da indicação aprovada para Oxbryta na UE, nenhuma população sem risco de CVO e de morte. Além disso, já são fornecidas informações exaustivas a estes doentes como parte dos seus cuidados continuados e não é expectável que as ferramentas de comunicação adicionais propostas possam melhorar o controlo nem minimizar eficazmente os riscos. Da mesma forma, no que se refere ao programa de acesso controlado proposto para apoiar a utilização de Oxbryta numa população de doentes restrita, importa recordar que não foi possível identificar uma população em que não exista risco de CVO e de morte. Por conseguinte, a indicação restrita proposta não diferencia nem restringe a população de acordo com fatores de risco. Em vez disso, centra-se na utilização do voxelotor em monoterapia ou em associação com HU, o que não é considerado como sendo baseado em dados robustos existentes, uma vez que a utilização da HU não revelou um efeito consistente nas mortes e nos acontecimentos de CVO/AF com crises. Em doentes com complicações decorrentes de transfusões de sangue, Oxbryta não é uma terapêutica que possa salvar a vida nem foi avaliada quanto ao seu impacto na qualidade de vida. Mesmo sob uma indicação restrita, não existem medidas disponíveis para mitigar os riscos associados às CVO ou à AF com crises, incluindo a possibilidade de consequências fatais. Além disso, não se considera que o aconselhamento prestado no âmbito do programa de acesso controlado contribua de forma significativa para a gestão destes riscos, tendo em conta a informação exaustiva que os doentes tratados com Oxbryta já recebem. Consequentemente, embora um programa de acesso controlado possa, no futuro, proporcionar mais informações sobre a ocorrência destes acontecimentos, não protegeria os doentes expostos a Oxbryta contra o risco de CVO e de morte aquando da sua implementação. Por conseguinte, o CHMP, em concordância com o PRAC, conclui que as medidas consideradas não minimizariam adequadamente o risco em nenhum dos subgrupos da indicação aprovada.

Em conclusão, tendo em conta a gravidade dos riscos identificados no contexto dos benefícios de Oxbryta, o CHMP considera que a relação risco-benefício de Oxbryta não é favorável em todos os subgrupos da indicação aprovada.

Embora o titular da AIM tenha dado a entender que pode ser realizado um ensaio aleatorizado e controlado com dupla ocultação para caracterizar melhor o risco de CVO nos EUA e na Europa, o resultado desse ensaio continua a ser inteiramente hipotético e essa proposta não tem qualquer influência na conclusão baseada nos dados disponíveis atualmente. O mesmo se aplica a possíveis desenhos de estudo alternativos considerados pelo titular da AIM, nomeadamente um registo que permita capturar todos os doentes expostos a voxelotor no âmbito de um programa de acesso controlado, utilizando um desenho de estudo com controlos emparelhados, ou um ensaio aleatorizado e controlado pragmático com um grupo controlo com dados de vida real.

Tendo analisado a questão, o CHMP recomenda a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para Oxbryta. O CHMP considera que, para que a suspensão seja levantada, são necessárias evidências adicionais robustas para definir uma população de doentes clinicamente relevante para a qual a relação risco-benefício do voxelotor seja favorável.

Esta conclusão não exclui a potencial necessidade de outras atualizações dos termos da autorização de introdução no mercado, tendo em conta os novos dados avaliados neste procedimento (p. ex., no que diz respeito às RAM observadas e à estratégia gradual de redução da dose aquando da descontinuação do tratamento, tal como discutido na secção 2.2.5), na eventualidade de a suspensão da autorização de introdução no mercado ser levantada.

Parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativo a Oxbryta (voxelotor).
- O CHMP analisou os dados dos estudos GBT440-032 e GBT440-042, no contexto de todos os dados disponíveis apresentados pelo titular da AIM por escrito e durante uma explicação oral, bem como as opiniões expressas por um grupo de peritos independentes e representantes dos doentes numa reunião ad hoc (AHEG) e os resultados de uma consulta ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC).
- O CHMP referiu a eficácia estabelecida do voxelotor no tratamento da anemia hemolítica.
- O CHMP referiu um aumento do número de crises vaso-oclusivas (CVO)/anemia falciforme (AF) com crises e mortes com voxelotor, em comparação com o placebo, nos estudos controlados e aleatorizados GBT440-032 e GBT440-042.
- O CHMP referiu que não estão estabelecidos os mecanismos subjacentes que poderiam explicar o aumento do número de CVO/AF com crises e mortes após o tratamento com voxelotor nos estudos GBT440-032 e GBT440-042. Por conseguinte, o CHMP considerou estas novas e importantes preocupações de segurança relevantes para a utilização aprovada de Oxbryta na UE.
- Na ausência de fatores de risco específicos, o CHMP não conseguiu identificar medidas que pudessem minimizar eficazmente estes riscos, nem nenhum subgrupo de doentes, dentro da indicação aprovada, em que os benefícios de Oxbryta seriam superiores aos riscos identificados.

Consequentemente, o Comité considera que a relação risco-benefício de Oxbryta não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a suspensão da autorização de introdução no mercado para Oxbryta.

Para que a suspensão seja levantada, o titular da AIM deve apresentar evidências robustas que definam uma população de doentes clinicamente relevante para a qual a relação risco-benefício do tratamento seja favorável.