

Anexa I
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Siclemia (sickle cell disease – SCD) este un grup de tulburări ereditare autozomal recesive cauzate de mutații ale hemoglobinei B, care codifică subunitatea β din hemoglobină, ducând la prezența unei forme aberante de hemoglobină, hemoglobină S (HbS). Cel mai frecvent tip este numit anemie cu celule în seceră (sickle cell anaemia – SCA), care duce la o anomalie a proteinei din eritrocite (RBC), care transportă oxigenul. În consecință, eritrocitele adoptă o formă anormală de seceră în anumite circumstanțe; în această formă, ele nu se pot deforma pe măsură ce trec prin capilare, provocând blocaje. SCD poate duce la crize de durere [SCA cu evenimente de criză, crize vaso-occlusive (VOC)] la nivelul articulațiilor, anemie, umflarea mâinilor și picioarelor, infecții bacteriene, amețea și accident vascular cerebral. Vaso-ocluzia determină apariția unor episoade dureroase recurente și a unei game extinse de complicații severe la nivelul organelor, care pot conduce la dizabilitate permanentă și, în unele cazuri, la deces. Fiind procese fiziopatologice multifactoriale, anemia hemolitică și vaso-ocluzia sunt rezultatul evenimentului molecular principal – formarea polimerilor de deoxihemoglobină S, precum și al falciformării RBC.

Voxelotor este un inhibitor al polimerizării hemoglobinei S (HbS) care se leagă de HbS cu o stoechiometrie de 1:1 și prezintă o partiție preferențială în eritrocite (RBC). Prin creșterea afinității hemoglobinei (Hb) pentru oxigen, voxelotorul demonstrează o inhibare dependentă de doză a polimerizării HbS. Voxelotor inhibă fenomenul de falciformare al RBC și îmbunătățește deformabilitatea RBC.

La 14 februarie 2022, Oxbryta a primit autorizație de punere pe piață în Uniunea Europeană (UE) ca medicament orfan pentru tratamentul anemiei hemolitice cauzate de SCD la pacienții adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, în monoterapie sau în asociere cu hidroxycarbamidă [HC, numită și hidroxiuree (HU)]. Doza recomandată era de 1 500 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi. Eficacitatea a fost demonstrată pe baza ratei de răspuns Hb [definită ca o creștere a Hb de >1 g/dl ($0,62$ mmol/l) de la momentul inițial până la săptămâna 24]. Rata de răspuns la voxelotor 1 500 mg a fost de 51,1 % (46/90) comparativ cu 6,5 % (6/92) în grupul tratat cu placebo ($p < 0,001$), indicând o diferență de 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). La momentul aprobării, nu erau disponibile date la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani și, prin urmare, siguranța și eficacitatea Oxbryta la această populație de pacienți nu au putut fi stabilite. S-a demonstrat că voxelotorul scade răspunsul imun umoral la antigene la șobolan și maimuță. În plus, în studiile clinice s-a observat o scădere dependentă de expunere a numărului de leucocite (white blood cells – WBC) în intervalul normal, dar nu s-a observat o creștere evidentă a ratelor de infecție în timpul studiului pivot la grupul în care s-a administrat doza de 1 500 mg. Efectele observate la animale au fost reflectate în avertismente și precauții în informațiile referitoare la produs, împreună cu o declarație conform căreia relevanța clinică la pacienții deja imunocompromiși sau la pacienții tratați cu medicamente imunosupresive nu putea fi exclusă.

În mai 2024, sponsorul a decis să întrerupă administrarea dozei în două studii clinice în derulare după autorizare, din cauza unui potențial motiv de îngrijorare privind siguranța. Îngrijorarea a fost legată de un dezechilibru al deceselor observate între voxelotor și placebo într-unul dintre studii (GBT 440-032, numit și C5341021 sau HOPE Kids 2), în timp ce în celălalt studiu (GBT440-042, numit și C5341026 sau RESOLVE), numărul total de decese a fost mai mare decât cel anticipat. Administrarea dozelor a fost, de asemenea, întreruptă pentru participanții la cele două studii care s-au înscris în studiul de extensie deschis (GBT440-038, numit și C5341023), în timp ce s-a efectuat o evaluare pentru a stabili motivul observațiilor.

Studiul GBT440-032 a avut ca scop evaluarea efectului voxelotorului asupra măsurătorilor cu ecografie doppler transcraniană (transcranial doppler – TCD) la participanții cu SCD la copiii cu vârsta între 2 și sub 15 ani cu SCD și risc de accident vascular cerebral. În acest studiu global, majoritatea participanților la studiu au fost înscriși în Africa Subsahariană (SSA). Opt (8) decese au fost raportate în brațul de tratament, comparativ cu 2 în brațul în care s-a administrat placebo (toate în regiunea SSA). Majoritatea cazurilor letale din grupul în care s-a administrat voxelotor descriau incidența infecției, inclusiv 5 pacienți care au dezvoltat malarie (fatală) sau sepsis.

Studiul GBT440-042 a vizat evaluarea efectului voxelotorului și al tratamentului standard în comparație cu placebo și tratamentul standard asupra vindecării ulcerelor la nivelul picioarelor la participanții cu vârsta de 12 ani și peste cu SCD. Studiul s-a desfășurat în Kenya, Nigeria și Brazilia. A fost permis tratamentul concomitent cu hidroxiuree/hidroxycarbamidă (HU/HC). Numărul evenimentelor letale raportate la participanții la studiu care au primit voxelotor a fost mai mare decât se anticipase. La momentul respectiv, metodologia studiului nu fusese decodificată, dar majoritatea acestor decese (8 cazuri letale din 9) au survenit la pacienți care au fost înscriși în partea deschisă a acestui studiu. În 4 cazuri s-a identificat că malarie a fost cauza sau factorul care a contribuit la deces.

La momentul notificării perioadei de pauză a studiilor, informațiile generale erau limitate, iar unele relatări de caz din ambele studii nu erau încă disponibile. Cu toate acestea, întrucât îngrijorările cauzate de posibilele efecte imunosupresive ale voxelotorului au fost exprimate la momentul acordării autorizației de punere pe piață (cu efecte imunosupresive observate în studiile la animale și scăderea WBC în studiile clinice), iar populația studiată din studiile respective se suprapune parțial cu populația-țintă definită de indicația autorizată, era necesar ca aceste date emergente privind siguranța să fie revizuite în continuare, ținând seama de toate datele disponibile, pentru a evalua orice impact potențial asupra raportului beneficiu-risc al Oxbryta în indicația autorizată.

La 26 iulie 2024, CE a declanșat așadar o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Oxbryta și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată. În plus, CE a solicitat agenției/CHMP să emită un aviz, cât mai curând, cu privire la necesitatea unor măsuri temporare necesare pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a acestui medicament.

La 23 septembrie 2024, deținătorul autorizației de punere pe piață a informat EMA cu privire la intenția sa de a înceta comercializarea Oxbryta și de a iniția retragerea tuturor loturilor la nivel mondial. De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață a informat agenția că întrerupe toate studiile clinice active cu voxelotor aflate în derulare și că a extins programele de acces la nivel mondial. Deținătorul autorizației de punere pe piață a indicat că decizia sa s-a bazat pe o evaluare și o analiză a datelor disponibile în prezent din studiile clinice în curs și din studiile bazate pe registre de pacienți, în special a datelor emergente referitoare la un semnal de siguranță privind VOC. La 26 septembrie 2024, având în vedere noile date disponibile, CHMP a recomandat suspendarea autorizației de punere pe piață pentru Oxbryta (voxelotor) ca măsură temporară până la adoptarea unei decizii definitive în contextul acestei proceduri prevăzute la articolul 20. Comitetul a recomandat, de asemenea, suspendarea comercializării și furnizării Oxbryta (voxelotor) în toate statele membre în cauză, precum și retragerea tuturor loturilor disponibile pe piața UE, inclusiv în farmacii și spitale. Aceste măsuri temporare au fost comunicate printr-o comunicare directă adresată cadrelor medicale. Comisia Europeană a emis o decizie privind măsurile temporare la 4 octombrie 2024.

La 16 octombrie 2024, deținătorul autorizației de punere pe piață a notificat EMA cu privire la erorile de programare din studiul GBT440-4R2 care conține dovezi din lumea reală (Real World Evidence – RWE) (numit și C5341019 sau studiul PROSPECT). Ulterior, s-a constatat că această eroare de programare afectează rezultatele partajate anterior ale ambelor studii bazate pe registre, și anume

studiul GBT440-4R2 și celălalt studiu RWE, GBT440-4R1 (numit și C5341018 sau studiul RETRO). Rezultatele corectate și analizele aferente au devenit disponibile în martie 2025.

Rezumat general al evaluării științifice

CHMP a analizat în mod critic toate datele disponibile referitoare la eficacitatea și siguranța Oxbryta pentru a stabili dacă există un impact asupra raportului beneficiu-risc pentru Oxbryta în indicația autorizată. Printre acestea s-au numărat studiul pivot GBT440-031, două studii post-autorizare (GBT440-032 și GBT440-042), două studii de extensie (GBT440-034 și GBT440-038), precum și două studii bazate pe registre (PROSPECT și RETRO), în contextul tuturor datelor disponibile pe care deținătorul autorizației de punere pe piață le-a prezentat în scris și în cursul unei explicații verbale. CHMP a consultat, de asemenea, un grup ad-hoc de experți (AHEG) și Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC).

În studiul pivot care a stat la baza autorizației inițiale de punere pe piață, și anume studiul GBT440-031, nu s-au observat efecte negative asupra incidenței decesului sau asupra VOC/SCA cu evenimente de criză. Dimpotrivă, în urma unui tratament prelungit, s-a observat o ușoară tendință favorabilă a ratelor de VOC. Cu toate acestea, studiile GBT440-032 și GBT440-042 au arătat un dezechilibru în ceea ce privește incidența deceselor (studiul GBT440-032), un număr de decese mai mare decât se preconizase (perioada de urmărire necontrolată în regim deschis a studiului GBT440-042) și un dezechilibru în ceea ce privește VOC (studiul GBT440-032) și rata SCA legată de SCD cu evenimente de criză (ambele studii).

În studiul GBT440-032, incidența SCA cu evenimente de criză a fost de 59,2 % în grupul tratat cu voxelotor față de 37,9 % în grupul tratat cu placebo. Deși incidența absolută a VOC a rămas scăzută, rata anualizată de incidență a VOC a indicat un dezechilibru cu 1,098 și 0,580 evenimente/an în brațele de tratament cu voxelotor și, respectiv, cu placebo. În grupul de tratament cu voxelotor au fost raportate opt decese, față de două decese în grupul tratat cu placebo.

În studiul GBT440-042, incidența SCA cu evenimente de criză a fost de 44,4 % la participanții care au primit voxelotor, față de 25,6 % la grupul tratat cu placebo în perioada de tratament randomizat de 12 săptămâni. Cu toate acestea, nu a fost evaluată incidența VOC. S-au raportat în total 11 decese la pacienții tratați cu voxelotor, dintre care unul a avut loc în perioada oarbă, controlată cu placebo, opt au avut loc în perioada de extensie în regim deschis, iar două au avut loc după întreruperea studiului. Nu s-au raportat decese în grupul care a primit placebo.

CHMP a luat în considerare numeroșii factori potențiali care ar fi putut contribui la ratele crescute de deces și VOC/SCA cu evenimente de criză observate în brațele de tratament cu voxelotor ale studiilor GBT440-032 și GBT440-042, dar neobservate în studiul GBT440-031. Acești factori au inclus infecții concomitente, utilizarea concomitentă a HU, aderența la tratament, geografia, vârsta fragedă, răspunsul hemoglobinei și impactul imunosupresiei asociate cu SCD. De asemenea, a fost luat în considerare posibilul rol al eliberării dificile de oxigen în țesuturi din HbS stabilizată în ceea ce privește susceptibilitatea la VOC, infecțiile și imunitatea generală. Numărul crescut de decese asociate cu voxelotor comparativ cu observațiile din studiul GBT440-031 ar putea fi explicat prin îngrijirea pacienților sub nivelul optim în timpul unui eveniment (unor evenimente) acut(e) (de exemplu, VOC, septicemie sau malarie). Cu toate acestea, niciun factor cauzal unic nu a putut fi identificat ca fiind responsabil pentru diferențele observate între brațul tratat cu voxelotor și brațul tratat cu placebo în cele două studii post-autorizare GBT440-032 și GBT440-042 sau între aceste studii și studiul GBT440-031. În acest sens, trebuie remarcat faptul că aceste două studii post-autorizare au vizat studii randomizate controlate, care ar corecta influența oricăror factori externi (cum ar fi îngrijirea pacientului sub nivelul optim), deoarece s-ar aplica în mod egal în ambele brațe.

În plus, la momentul acordării autorizației de punere pe piață, au fost observate efecte imunosupresive clare ale voxelotorului în studiile efectuate la șobolani și maimuțe. Analiza tuturor datelor clinice arată că voxelotorul ar putea crește probabilitatea de evenimente adverse (severe) la un anumit grup de pacienți. Cu toate acestea, nu se cunosc posibilele mecanisme care cresc susceptibilitatea unei populații la aceste evenimente adverse. Prin urmare, nu se poate identifica a populație specifică de pacienți cu risc crescut pentru a-i exclude din tratamentul cu voxelotor.

În general, datele privind siguranța prezentate reprezintă un motiv de îngrijorare. Având în vedere că cauzele creșterii numărului de decese și de VOC/SCA cu evenimente de criză nu sunt cunoscute, iar populațiile cu risc nu pot fi identificate, este clar că factorii de risc nu pot fi atenuați. Prin urmare, CHMP consideră că riscurile de deces și de VOC/SCA cu evenimente de criză identificate sunt relevante pentru Oxbryta în indicația sa autorizată în UE.

Au fost luate în considerare mai multe măsuri potențiale de reducere la minimum a riscurilor de VOC și de deces la pacienții cu SCD. Printre acestea se numără intensificarea monitorizării clinice, restricții ale indicației, comunicarea cu privire la riscurile identificate și un program de acces controlat integrat cu un registru pentru a asigura utilizarea restricționată și pentru a permite colectarea de dovezi care să caracterizeze VOC și decesul în rândul populației UE.

În urma avizului AHEG, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus creșterea frecvenței monitorizării pentru ameliorarea anemiei hemolitice (rezultate de laborator și starea clinică) la cel puțin o dată la 4 săptămâni, în primele 3 luni de la inițierea tratamentului, urmată de o monitorizare la intervale de 3 luni (conform frecvenței monitorizării de rutină din studiul GBT440-031 și a studiului ulterior de extensie deschis). Cu toate acestea, după cum a subliniat și AHEG, monitorizarea clinică de rutină atentă este deja o practică standard pentru această populație de pacienți. VOC este cea mai frecventă și cea mai caracteristică manifestare clinică a riscului de SCD și este monitorizată ca parte a practicii clinice de rutină, și anume evaluarea istoricului de VOC de la ultima vizită, evaluarea tiparelor de severitate sau frecvență crescută și evaluarea apariției durerii cronice față de VOC acute. Prin urmare, în opinia CHMP și conform recomandării PRAC, este puțin probabil ca o evaluare clinică mai frecventă să fie eficace pentru depistarea și prevenirea infecțiilor sau a VOC.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus, de asemenea, restricționarea indicației la pacienții mai puțin vulnerabili sau în absența unor opțiuni alternative de tratament [și anume restricționarea doar la adulții cărora li se administrează concomitent hidroxycarbamidă (HC) sau în monoterapie la pacienții la care HC este inadecvată sau are un risc mare de complicații ale transfuziilor de sânge și recomandarea de a nu se utiliza la pacienții cu ulcere active la nivelul picioarelor]. Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus, de asemenea, comunicarea cu privire la riscurile identificate prin adăugarea de avertismente și precauții în informațiile referitoare la produs și prin introducerea unui card al pacientului, înlocuit ulterior cu introducerea unui program de acces controlat menit să sprijine utilizarea la această populație restricționată de pacienți. Acest program ar include un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății în vederea creșterii gradului de conștientizare a riscurilor, sprijinind în același timp deciziile terapeutice și consilierea cu privire la riscuri, o listă de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății pentru a documenta caracterul adecvat al prescripției, un formular pentru dialogul privind sensibilizarea cu privire la riscuri pentru a documenta discuțiile dintre medicii prescriptori și pacienți, precum și acțiunile recomandate în cazul în care apar și un jurnal al pacientului pentru a surprinde evenimentele de VOC care vor fi discutate în timpul vizitelor la medic. De asemenea, a fost propusă diseminarea unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății pentru a asigura sensibilizarea lor cu privire la noile riscuri și măsurile asociate.

Cu toate acestea, întrucât nu se cunosc mecanismele care stau la baza riscului crescut de VOC/SCA cu evenimente de criză și deces observat în studiile GBT440-032 și GBT440-042, nu au putut fi identificați factori de risc specifici sau subgrupuri de pacienți fără risc. CHMP împărtășește opinia AHEG cu privire

la necesitatea unor opțiuni terapeutice pentru pacienții cu SCD. Cu toate acestea, deși SCD este recunoscută ca boală cu o nevoie medicală majoră nesatisfăcută, este important de remarcat că indicația autorizată pentru voxelotor vizează în mod specific tratamentul anemiei hemolitice rezultate din SCD, și nu boala în sine.

PRAC a indicat, de asemenea, că, în absența unei strategii bazate pe dovezi pentru atenuarea riscurilor de VOC și de deces și în absența identificării factorilor de risc care contribuie la aceste efecte adverse, riscurile asociate voxelotorului nu pot fi atenuate în mod adecvat. În consecință, nu a putut fi identificată nicio populație din UE care să îndeplinească indicația autorizată pentru Oxbryta fără risc de VOC și deces. În plus, acestor pacienți li s-au furnizat deja informații detaliate ca parte a îngrijirii lor continue și nu se preconizează ca instrumentele de comunicare suplimentare propuse să îmbunătățească gestionarea sau să reducă efectiv riscurile în alt mod. De asemenea, în ceea ce privește programul propus de acces controlat pentru a sprijini utilizarea Oxbryta la o populație restricționată de pacienți, trebuie reamintit că nu a fost posibilă identificarea unei populații în care riscul de VOC și de deces sunt absente. Prin urmare, indicația restricționată propusă nu diferențiază și nu restrânge populația în funcție de factorii de risc. În schimb, se axează pe utilizarea voxelotorului ca monoterapie sau terapie în asociere cu HU, despre care nu se consideră că se bazează pe date solide existente, având în vedere că utilizarea HU nu a demonstrat un efect consecvent asupra deceselor și a VOC/SCA cu evenimente de criză. La pacienții cu complicații asociate transfuziilor de sânge, Oxbryta nu este nici tratament de salvare, nici nu a fost evaluat pentru impactul asupra calității vieții. Chiar și în condițiile unei indicații strict definite, nu există măsuri disponibile de reducere a riscurilor asociate cu VOC sau SCA cu evenimente de crize, inclusiv a potențialului de evoluție letală. În plus, se consideră că consilierea furnizată în contextul programului de acces controlat nu contribuie semnificativ la gestionarea acestor riscuri, având în vedere informațiile detaliate primite deja de pacienții tratați cu Oxbryta. În consecință, deși un program de acces controlat ar putea oferi pe viitor informații suplimentare cu privire la apariția acestor evenimente, la momentul punerii în aplicare nu ar proteja pacienții expuși la Oxbryta împotriva riscului de VOC și de deces. Prin urmare, CHMP, în concordanță cu PRAC, concluzionează că măsurile luate în considerare nu ar reduce la minimum în mod adecvat riscul la niciunul din subseturile indicației autorizate.

În concluzie, având în vedere gravitatea riscurilor identificate în contextul beneficiilor Oxbryta, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Oxbryta nu este favorabil în toate subseturile indicației autorizate.

Deși deținătorul autorizației de punere pe piață a înțeles că se poate efectua, în SUA și UE, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, pentru a caracteriza suplimentar riscul de VOC, rezultatul unui astfel de studiu rămâne complet ipotetic; în orice caz, această propunere nu are nicio influență asupra concluziei bazate pe datele disponibile în prezent. Același lucru este valabil și pentru posibilele proiecte alternative de studii avute în vedere de către deținătorul autorizației de punere pe piață, și anume un registru care să cuprindă toți pacienții expuși la voxelotor în cadrul unui program de acces controlat, utilizând un model de control corelat, sau un studiu controlat randomizat pragmatic cu un braț de control al datelor reale.

După examinarea chestiunii, CHMP recomandă suspendarea autorizației de punere pe piață pentru Oxbryta. CHMP consideră că, pentru ca suspendarea să fie ridicată, sunt necesare dovezi solide suplimentare care să definească o populație de pacienți relevantă din punct de vedere clinic în care raportul beneficiu-risc al voxelotorului este favorabil.

Această concluzie nu aduce atingere eventualei necesități de a efectua alte actualizări ale condițiilor autorizației de punere pe piață, având în vedere noile date evaluate în cadrul acestei proceduri (de exemplu, în ceea ce privește reacțiile adverse la medicament observate și strategia de reducere

treptată a dozei la întreruperea tratamentului, astfel cum s-a discutat la punctul 2.2.5), în cazul în care suspendarea autorizației de punere pe piață ar fi ridicată.

Avizul CHMP

Întrucât:

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Oxbryta (voxelotor).
- CHMP a evaluat datele din studiile GBT440-032 și GBT440-042, în contextul tuturor datelor disponibile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în scris și în cursul unei explicații verbale, precum și opiniile exprimate de un grup de experți independenți și de reprezentanți ai pacienților în cadrul unei reuniuni ad-hoc (AHEG) și rezultatul unei consultări cu Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC).
- CHMP a remarcat eficacitatea stabilită a voxelotorului în tratamentul anemiei hemolitice.
- În studiile controlate randomizate GBT440-032 și GBT440-042, CHMP a observat un număr crescut de crize vaso-ocluzive/anemie cu celule în seceră cu evenimente de criză și decese asociate cu voxelotor în comparație cu placebo.
- CHMP a remarcat că mecanismele subiacente care ar putea explica numărul crescut de VOC/SCA cu evenimente de criză și decese în urma tratamentului cu voxelotor în studiile GBT440-032 și GBT440-042 nu sunt stabilite. Prin urmare, CHMP a considerat că aceste noi motive de îngrijorare importante privind siguranța sunt relevante pentru utilizarea autorizată a Oxbryta în UE.
- În lipsa unor factori de risc specifici, CHMP nu a putut identifica nicio măsură care ar putea reduce aceste riscuri în mod eficace, și nici vreun subset de pacienți din indicația autorizată în care beneficiile Oxbryta ar fi mai mari decât riscurile identificate.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Oxbryta nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, comitetul a recomandat suspendarea autorizației de punere pe piață pentru Oxbryta.

Pentru ca suspendarea să fie ridicată, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi solide care să definească o populație de pacienți relevantă din punct de vedere clinic în care raportul beneficiu-risc al tratamentului este favorabil.