

Bilaga I
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Sicklecellsjukdom är en grupp autosomala recessiva ärftliga störningar som orsakas av mutationer i hemoglobin B, som kodar för hemoglobinet β -subenhet och ger upphov till en muterad form av hemoglobin, hemoglobin S (HbS). Den vanligaste typen kallas sicklecellanemi, som leder till en avvikelse hos det syrebärande proteinet hemoglobin inuti de röda blodkropparna. Under vissa förhållanden gör detta att de röda blodkropparna antar en onormal form (formen av en skära), som inte kan anpassas när de passerar genom kapillärer, vilket medför att dessa täpps till.

Sicklecellsjukdom kan leda till smärtanfall (sicklecellanemi med kris, vasookklusiva kriser) i leder, anemi, svullnad i händer och fötter, bakterieinfektioner, yrsel och stroke. Vasookklusion leder till återkommande smärtsamma episoder och en rad svåra komplikationer i organen som kan orsaka livslånga funktionsnedsättningar och till och med dödsfall. Hemolytisk anemi och vasookklusion, som är multifaktoriella patofysiologiska processer, är båda ett resultat av den primära molekylära händelsen – bildandet av polymerer av deoxyhemoglobin S och omvandlingen av röda blodkroppar till sickleceller.

Voxelotor är en HbS-polymeriseringshämmare som binder till HbS med ett stökiometriskt förhållande på 1:1 och en preferensfördelning till röda blodkroppar. Genom att öka hemoglobinet (Hb) affinitet för syre uppvisar voxelotor en dosberoende hämning av HbS-polymerisering. Voxelotor hämmar de röda blodkropparnas omvandling till sickleceller och förbättrar de röda blodkropparnas förmåga att anpassa sin form.

Den 14 februari 2022 beviljades Oxbryta ett godkännande för försäljning i Europeiska unionen (EU) som sällbakteriell medicin för behandling av hemolytisk anemi orsakad av sicklecellsjukdom hos vuxna och pediatrika patienter från 12 års ålder som monoterapi eller i kombination med hydroxikarbamid (HC, även kallat hydroxiurea (HU)). Den rekommenderade dosen var 1 500 mg genom munnen en gång om dagen. Effekten visades på Hb-responshastigheten (definierad som en Hb-ökning på > 1 g/dl ($0,62$ mmol/l) från baslinjen till vecka 24). Svarsfrekvensen för voxelotor 1 500 mg var 51,1 procent (46/90) jämfört med 6,5 procent (6/92) i placebogruppen, vilket ger en skillnad på 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). Vid tidpunkten för godkännandet fanns inga data tillgängliga för pediatrika patienter under 12 år. Säkerheten med och effekten av Oxbryta i denna patientpopulation kunde därför inte fastställas. Voxelotor visade sig minska det humoral immunsvaret på antigener hos både råttor och apor. Vidare observerades en exponeringsberoende minskning av antalet vita blodkroppar inom normalintervallet i kliniska studier, men ingen tydlig ökning av infektionsfrekvensen under den pivotala studien i 1 500 mg-gruppen. De effekter som observerats hos djur återgavs under varningar och försiktighet i produktinformationen, tillsammans med ett påstående om att den kliniska relevansen hos patienter med redan nedsatt immunförsvar eller hos patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel inte kan uteslutas.

I maj 2024 beslutade sponsorn att doseringen skulle pausas i två pågående kliniska studier efter godkännandet för försäljning på grund av ett potentiellt säkerhetsproblem. Problemet gällde en obalans i antalet observerade dödsfall mellan voxelotor och placebo i en av studierna (GBT 440-032, även kallad C5341021 eller HOPE Kids 2), medan det totala antalet dödsfall i den andra studien (GBT440-042, även kallad C5341026 eller RESOLVE) var högre än väntat. Doseringen pausades också för deltagare i de två studierna som rekryterades till den öppna förlängningsstudien (GBT440-038, även benämnd C5341023), medan en utvärdering utfördes för att fastställa orsaken till observationerna.

Studie GBT440-032 var avsedd att bedöma effekten av voxelotor på ultraljudsmätningarna med transkraniell doppler (TCD) hos deltagare med sicklecellsjukdom hos barn i åldern 2 till < 15 år med sicklecellsjukdom som löper risk för stroke. I denna globala studie rekryterades de flesta studiedeltagarna i Afrika söder om Sahara. Åtta (8) dödsfall rapporterades i behandlingsarmen, jämfört med två i placeboarmen (alla i Afrika söder om Sahara). I de flesta av fallen med dödlig utgång i

voxelotorgruppen beskrevs infektionsincidensen, däribland 5 patienter som utvecklade (dödlig) malaria eller sepsis.

Studie GBT440-042 var avsedd att bedöma effekten av voxelotor och vårdstandard (standard of care, SoC), jämfört med placebo och SoC på bensårsläkning hos deltagare ≥ 12 år med sicklecellsjukdom. Den genomfördes i Kenya, Nigeria och Brasilien. Samtidig behandling med hydroxiurea/hydroxikarbamid (HU/HC) var tillåten. Antalet dödsfall som rapporterades hos studiedeltagare som fick voxelotor var högre än förväntat. Studien hade ännu inte avblindats vid denna tidpunkt, men de flesta av dessa dödsfall (8/9 dödsfall) inträffade hos patienter som rekryterades till den öppna delen av studien. I fyra fall identifierades malaria antingen som orsak eller bidragande faktor till dödsfallet.

När pauserna i studierna anmäldes var den övergripande informationen begränsad och vissa fallbeskrivningar från de två studierna ännu inte tillgängliga. Men eftersom farhågor över eventuella immunsuppressiva effekter av voxelotor togs upp vid tidpunkten för godkännandet för försäljning (med immunsuppressiva effekter som observerats i djurstudier och minskning av antalet vita blodkroppar i kliniska studier), och studiepopulationen i dessa studier delvis överlappar den målpopulation som definieras i den godkända indikationen, behövde dessa nya säkerhetsdata ses över ytterligare med beaktande av alla tillgängliga data, för att bedöma en eventuell inverkan på nytta-riskförhållandet för Oxbryta vid dess godkända indikation.

Den 26 juli 2024 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och uppmanade CHMP att bedöma de ovanstående farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för Oxbryta och utfärda ett yttrande om huruvida dess godkännande för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Dessutom begärde Europeiska kommissionen att EMA/CHMP snarast möjligt avger sitt yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder skulle vara nödvändiga för att garantera en säker och effektiv användning av detta läkemedel.

Den 23 september 2024 informerade innehavaren av godkännande för försäljning EMA om sin avsikt att upphöra med saluföringen av Oxbryta och att inleda ett återkallande av samtliga partier över hela världen. Innehavaren av godkännande för försäljning informerade även EMA om att den avbröt alla pågående aktiva kliniska prövningar med voxelotor och EAP (Expanded Access Programmes) över hela världen. Innehavaren av godkännande för försäljning uppgav att deras beslut byggde på en granskning och analys av de data som för närvarande finns tillgängliga från pågående kliniska prövningar och från registerstudier, särskilt nya data om en säkerhetssignal för vasoocklusiva kriser. Mot bakgrund av de nyligen tillgängliga uppgifterna rekommenderade CHMP den 26 september 2024 ett tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning av Oxbryta (voxelotor) tills ett slutgiltigt beslut antas inom ramen för detta förfarande enligt artikel 20. Kommittén rekommenderade även ett tillfälligt upphävande av saluföringen och tillhandahållandet av Oxbryta (voxelotor) i alla berörda EU-medlemsstater liksom återkallande av alla tillgängliga partier på EU-marknaden upp till apoteks- och sjukhusnivå. Dessa tillfälliga åtgärder förmedlades via ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal (DHPC-brev). Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut om de tillfälliga åtgärderna den 4 oktober 2024.

Den 16 oktober 2024 underrättade innehavaren av godkännande för försäljning EMA om programmeringsfel i RWE-studien (Real World Evidence) GBT440-4R2 (även benämnd C5341019 eller PROSPECT-studien). Detta programmeringsfel befanns därefter påverka de tidigare delade resultaten av båda de registerbaserade studierna, dvs. studie GBT440-4R2 och den andra RWE-studien, GBT440-4R1 (även benämnd C5341018 eller RETRO-studien). Korrigerade resultat och tillhörande analyser blev tillgängliga i mars 2025.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

CHMP granskade kritiskt alla tillgängliga data om Oxbrytas effekt och säkerhet för att avgöra om det finns en inverkan på nytta-riskförhållandet för Oxbryta vid dess godkända indikation. I detta ingick den pivotala studien GBT440-031, två studier efter godkännandet för försäljning (GBT440-032 och GBT440-042), två förlängningsstudier (GBT440-034 och GBT440-038) samt två registerbaserade studier (PROSPECT och RETRO), mot bakgrund av alla tillgängliga data som lämnats in skriftligen av innehavaren av godkännande för försäljning och under en muntlig förklaring (OE). CHMP samrådde även med en ad hoc-expertgrupp (AHEG) och kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC).

I den centrala studien av det ursprungliga godkännandet för försäljning, dvs. studien GBT440-031, sågs inga skadliga effekter på incidensen av dödsfall eller vasooklusiva kriser/sicklecellanemi med kris. Tvärtom observerades en något gynnsam trend för andelen vasooklusiva kriser efter långvarig behandling. Studierna GBT440-032 och GBT440-042 visade dock på en obalans i dödsfallsincidensen (studie GBT440-032), ett högre antal dödsfall än förväntat (öppen okontrollerad uppföljningsperiod för studien GBT440-042) samt en obalans i vasooklusiva kriser (studie GBT440-032) och andelen sicklellsjuksdomsrelaterad sicklecellanemi med kris (båda studierna).

I studien GBT440-032 var incidensen av sicklecellanemi med kris 59,2 procent i voxelotorarmen, jämfört med 37,9 procent i placeboarmen. Även om den absoluta incidensen av vasooklusiva kriser förblev låg visade den årsberäknade andelen vasooklusiva kriser på en obalans med 1,098 och 0,580 händelser per år i voxelotor- respektive placeboarmarna. Åtta dödsfall rapporterades i behandlingsgruppen med voxelotor, jämfört med två dödsfall i placebogruppen.

I studien GBT440-042 var incidensen av sicklecellanemi med kris 44,4 procent hos deltagare som fick voxelotor jämfört med 25,6 procent i placeboarmen under den 12 veckor långa randomiserade behandlingsperioden. Ingen incidens av vasooklusiva kriser utvärderades emellertid. Totalt 11 dödsfall rapporterades hos patienter som behandlades med voxelotor, av vilka ett inträffade under den placebokontrollerade, blindade perioden, åtta under den öppna förlängningsperioden och två efter det att studien pausades. Inga dödsfall rapporterades i placebogruppen.

CHMP beaktade de många potentiella faktorer som kan ha bidragit till den ökade dödligheten och vasooklusiva kriser/sicklecellanemi med kris som observerats i voxelotorarmarna i studierna GBT440-032 och GBT440-042, men som inte observerats i studie GBT440-031. Dessa faktorer omfattade samtidiga infektioner, samtidig HU-användning, behandlingsföljsamhet, geografi, låg ålder, hemoglobinrespons och inverkan av immunsuppression i samband med sicklellsjuksdom. Den eventuella roll som förhindrad frisättning av syre i vävnader till följd av stabiliserat HbS spelar för känsligheten för vasooklusiva kriser, infektioner och total immunitet beaktades även. Det ökade antalet dödsfall med voxelotor jämfört med vad som sågs i studien GBT440-031 kan eventuellt förklaras med en suboptimal patientvård under en eller flera akuta händelser (t.ex. vasooklusiva kriser, sepsis eller malaria). Inget enskilt orsakssamband kunde dock identifieras som ansvarigt för de observerade skillnaderna mellan voxelotorarmen och placeboarmen i de två studierna efter godkännande för försäljning, GBT440-032 och GBT440-042, eller mellan dessa studier och studien GBT440-031. I detta avseende måste det noteras att dessa två studier efter godkännande för försäljning gällde randomiserade kontrollerade provningar, vilket skulle korrigera effekten av eventuella externa faktorer (såsom suboptimal patientvård), eftersom de skulle gälla likartat i båda armarna.

Dessutom observerades tydliga immunsuppressiva effekter av voxelotor i studier på råttor och apa vid tidpunkten för godkännandet för försäljning. Sammantaget visar de kliniska uppgifterna att voxelotor eventuellt kan öka mottagligheten för (allvarliga) biverkningar i vissa patientgrupper. Det är dock okänt vilka möjliga mekanismer som gör en delpopulation mer mottaglig för dessa biverkningar. Därför

är det inte möjligt att identifiera en specifik patientpopulation med ökad risk i syfte att utesluta sådana patienter från behandling med voxelotor.

På det hela taget ger de framlagda säkerhetsuppgifterna anledning till oro. Med tanke på att orsakerna till det ökade antalet dödsfall och vasoocklusiva kriser/sicklecellanemi med kris är okända och att riskpopulationerna inte kan identifieras, är det tydligt att riskfaktorerna inte kan minskas. CHMP anser därför att de identifierade riskerna för dödsfall och vasoocklusiva kriser/sicklecellanemi med kris är relevanta för Oxbryta vid dess godkända indikation i EU.

Flera potentiella åtgärder för att minimera riskerna för vasoocklusiva kriser och dödsfall hos patienter med sicklecellsjukdom har övervägts. I dessa ingick ökad klinisk övervakning, begränsningar av indikationen, kommunikation om identifierade risker och ett program för kontrollerad åtkomst integrerat med ett register för att verkställa den begränsade användningen och göra det möjligt att samla in belägg för att karakterisera vasoocklusiva kriser och dödsfall i befolkningen i EU.

I enlighet med ad hoc-expertgruppens råd föreslog innehavaren av godkännande för försäljning en oftare genomförd övervakning för att förbättra hemolytisk anemi (laboratorieresultat och klinisk status), till minst var fjärde vecka de första tre månaderna efter behandlingens inledning, följt av tre månaders övervakning (i likhet med frekvensen för rutinövervakning i studien GBT440-031 och dess efterföljande öppna förlängningsstudie). Som ad hoc-expertgruppen även framhöll är dock noggrann rutinemässig klinisk övervakning redan standardpraxis för denna patientpopulation. Vasoocklusiv kris är sicklecellsjukdomens vanligaste och mest karakteristiska kliniska manifestation, och övervakas som en del av klinisk rutinpraxis, dvs. genom granskning av vasoocklusiv krishistorik efter senaste besök, bedömning av mönster av ökad svårighetsgrad eller frekvens samt utvärdering av förekomst av kronisk smärta jämfört med akuta vasoocklusiva kriser. Enligt CHMP:s uppfattning, och i enlighet med råden från PRAC, anses det därför osannolikt att en mer frekvent klinisk bedömning är effektiv för tidigare upptäckt och förebyggande av infektioner eller vasoocklusiva kriser.

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog också att indikationen bör begränsas till mindre sårbara patienter eller när andra behandlingsalternativ saknas (dvs. begränsning till enbart vuxna som samtidigt tar hydroxikarbamid (HC), eller som monoterapi hos dem där HC är olämpligt eller som löper hög risk för blodtransfusionskomplikationer, och rekommenderade mot användning hos patienter med aktiva bensår). Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog vidare tillägg av varningar och försiktighetsåtgärder i produktinformationen och införande av ett patientkort för att informera om de identifierade riskerna, vilket senare ersätts av att ett program för kontrollerad åtkomst införs för att stödja användningen i denna begränsade patientpopulation. Detta program skulle innehålla en vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal för att öka medvetenheten om risker och samtidigt stödja terapeutiska beslut och rådgivning om riskerna, en checklista för hälso- och sjukvårdspersonal för att dokumentera förskrivningens lämplighet, ett dialogformulär om riskmedvetenhet för att dokumentera diskussioner mellan förskrivare och patienter, tillsammans med rekommenderade åtgärder om sådana skulle uppstå, och en patientdagbok över vasoocklusiva kriser för diskussion under sjukvårdsbesök. Ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) föreslogs också för att säkerställa hälso- och sjukvårdspersonalens medvetenhet om de nya riskerna och tillhörande åtgärder.

Eftersom det inte är känt vilka mekanismer som ligger till grund för den ökade risken för vasoocklusiva kriser/sicklecellanemi med kris och dödsfall som observerats i studierna GBT440-032 och GBT440-042, kunde inga specifika riskfaktorer eller undergrupper av patienter identifieras. CHMP delar ad hoc-expertgruppens uppfattning om behovet av behandlingsalternativ för patienter med sicklecellsjukdom. Även om sicklecellsjukdom erkänns som en sjukdom med ett stort ouppfyllt medicinskt behov är det dock viktigt att notera att den godkända indikationen för voxelotor är särskilt inriktad på behandlingen av hemolytisk anemi till följd av sicklecellsjukdom, snarare än på själva sjukdomen.

PRAC meddelade också att i avsaknad av en evidensbaserad strategi för att begränsa riskerna för vasoocklusiva kriser och dödsfall och utan att identifiera de bidragande riskfaktorerna till dessa negativa resultat, kan inte riskerna i samband med voxelotor tillräckligt begränsas. Som en följd av detta kunde ingen population identifieras inom den godkända indikationen för Oxbryta i EU som inte löper risk för vasoocklusiva kriser och dödsfall. Dessutom får dessa patienter redan omfattande information som en del av deras löpande vård, och de föreslagna ytterligare kommunikationsverktygen förväntas inte förbättra hanteringen eller på annat sätt effektivt minimera riskerna. När det gäller det föreslagna programmet för kontrollerad åtkomst för att stödja användningen av Oxbryta i en begränsad patientpopulation bör det erinras om att det inte varit möjligt att identifiera en population där det inte finns någon risk för vasoocklusiva kriser och dödsfall. Därför varken differentieras eller begränsas populationen efter riskfaktorer genom den begränsade indikation som föreslås. I stället är den inriktad på användningen av voxelotor som monoterapi eller kombinationsbehandling med hydroxiurea (HU), som inte anses bygga på befintliga tillförlitliga data med tanke på att användningen av HU inte har visat på någon enhetlig effekt på dödsfall och vasoocklusiva kriser/sicklecellanemi med krishändelser. Hos patienter med komplikationer av blodtransfusioner är Oxbryta varken en livräddande behandling eller har utvärderats avseende inverkan på livskvaliteten. Även vid en snävt definierad indikation finns det inga tillgängliga åtgärder för att begränsa riskerna i samband med vasoocklusiva kriser eller sicklecellanemi med kriser, inräknat risken för dödlig utgång. Dessutom anses inte den rådgivning som tillhandahålls inom ramen för programmet för kontrollerad åtkomst ge ett meningsfullt bidrag till hanteringen av dessa risker, med tanke på den omfattande information som patienter som behandlas med Oxbryta redan mottagit. Även om ett program för kontrollerad åtkomst kunde i framtiden ge ytterligare insikter om förekomsten av dessa händelser, skulle det inte under genomförandet skydda patienter som exponeras för Oxbryta mot risken för vasoocklusiva kriser och dödsfall. I linje med PRAC drar CHMP därför slutsatsen att de beaktade åtgärderna inte på ett adekvat sätt skulle minimera risken i någon av undergrupperna vid den godkända indikationen.

Med tanke på de identifierade riskernas allvar inom ramen för fördelarna med Oxbryta anser CHMP sammanfattningsvis att nytta-riskförhållandet för Oxbryta inte är gynnsamt i samtliga undergrupper vid den godkända indikationen.

Även om innehavaren av godkännande för försäljning förstår att en dubbelblind randomiserad kontrollerad prövning för att ytterligare karakterisera risken för vasoocklusiva kriser kan utföras i USA och Europa, är resultatet av en sådan prövning fortfarande helt hypotetiskt, och detta förslag har ändå ingen betydelse för den slutsats som dras av de för närvarande tillgängliga uppgifterna. Samma sak gäller för möjliga alternativa studieutformningar som övervägs av innehavaren av godkännande för försäljning, nämligen ett register över alla patienter som exponeras för voxelotor inom ett program för kontrollerad åtkomst, med hjälp av en matchad kontrollutformning eller en pragmatisk randomiserad kontrollerad prövning med en kontrollarm för real-world data (RWD).

Efter att ha övervägt ärendet rekommenderar CHMP att godkännandet för försäljning av Oxbryta ska upphävas tillfälligt. CHMP anser att det krävs ytterligare tillförlitliga belägg som fastställer en kliniskt relevant patientpopulation där nytta-riskförhållandet för voxelotor är gynnsamt för att det tillfälliga upphävandet ska upphöra.

Denna slutsats påverkar inte det potentiella behovet av andra uppdateringar av villkoren i godkännandet för försäljning med tanke på de nya data som bedömts i detta förfarande (t.ex. avseende observerade biverkningar och strategi för gradvis dosminskning vid utsättning av behandlingen, såsom diskuteras i avsnitt 2.2.5) ifall det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning skulle upphöra.

CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén för humanläkemedel (CHMP) beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Oxbryta (voxelotor).
- CHMP granskade uppgifterna från studierna GBT440-032 och GBT440-042 mot bakgrund av alla tillgängliga uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in skriftligen och under en muntlig förklaring, samt de synpunkter som framfördes av en grupp oberoende experter och patientföreträdare vid ett ad hoc-möte (AHEG) och resultatet av ett samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC).
- CHMP noterade den fastställda effekten av voxelotor vid behandling av hemolytisk anemi.
- CHMP noterade ett ökat antal vasookklusiva kriser/sicklecellanemier med kris och dödsfall med voxelotor jämfört med placebo i de randomiserade kontrollerade studierna GBT440-032 och GBT440-042.
- CHMP noterade att de underliggande mekanismer som kan förklara det ökade antalet vasookklusiva kriser/sicklecellanemier med kris och dödsfall efter behandling med voxelotor i studierna GBT440-032 och GBT440-042 inte har fastställts. Därför ansåg CHMP att dessa viktiga nya säkerhetsproblem var relevanta för den godkända användningen av Oxbryta i EU.
- I avsaknad av specifika riskfaktorer kunde CHMP varken identifiera några åtgärder som effektivt skulle kunna minimera dessa risker eller någon undergrupp av patienter inom den godkända indikationen där fördelarna med Oxbryta skulle uppväga de identifierade riskerna.

Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet för Oxbryta inte är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén att godkännandet för försäljning av Oxbryta ska upphävas tillfälligt.

För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna tillförlitliga belägg som definierar en kliniskt relevant patientpopulation där nytta-riskförhållandet för behandlingen är gynnsamt.