

SIF Pharma News

Oxbryta

EMA conferma la sospensione del medicinale per l'anemia falciforme

Autore: Consiglia Riccardi
Revisore: Gloria Ravegnini

Novembre 2025

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha raccomandato la conferma della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Oxbryta (voxelotor) indicato per l'anemia falciforme (*Sickle Cell Disease*, SCD).

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Oxbryta (voxelotor) è un inibitore della polimerizzazione dell'emoglobina S falciforme deossigenata (*Sickle hemoglobin*, HbS), a cui si lega con un rapporto stechiometrico di 1:1. Questo legame aumenta l'affinità per l'ossigeno sia dell'emoglobina normale (HbA) che della HbS, inibendone la polimerizzazione e riducendo la falcizzazione dei globuli rossi. Grazie a questi effetti, voxelotor contribuisce a migliorare la salute generale e la durata di vita dei globuli rossi, riducendone l'emolisi [1,2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'anemia falciforme (*sickle cell disease*, SCD) è caratterizzata dalla produzione di un'emoglobina patologica, detta appunto falciforme, in quanto conferisce agli eritrociti la propensione ad assumere una tipica forma a mezzaluna, come quella di una falce. Nelle forme più gravi, queste alterazioni eritrocitarie provocano una malattia sistematica cronica e debilitante caratterizzata da vaso-occlusione, danno multiorgano e morte prematura. L'anemia falciforme è causata da una mutazione sul gene che codifica per la catena beta dell'emoglobina (β -globina), da cui si genera la variante emoglobinica S che ha caratteristiche biochimiche e funzionali anomale rispetto all'HbA, in quanto è solubile solo quando ossigenata, mentre tende a polimerizzare in catene rigide quando deossigenata, precipitando in cristalli insolubili che sono responsabili della deformazione a falce dei globuli rossi. Durante il trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti, il processo di ossigenazione-deossigenazione si associa ad una ciclica polimerizzazione-depolimerizzazione dell'HbS, che induce danno ossidativo a carico della membrana eritrocitaria e attivazione dei sistemi di trasporto transmembrana, con passaggio di ioni e acqua verso l'esterno, per cui i globuli rossi diventano disidratati, densi e rigidi, innescando ulteriore accelerazione della polimerizzazione a carico dell'HbS. Questi eritrociti danneggiati e poco flessibili subiscono un più rapido *turnover*, presentano un'aumentata espressione di molecole di adesione e tendono più facilmente a rimanere intrappolati nei capillari e nei vasi di piccolo calibro, provocando rallentamento del flusso ematico fino a determinare fenomeni vaso-occlusivi acuti del microcircolo, che portano a danni da riperfusione ischemica soprattutto in organi bersaglio come polmoni, reni e cervello [3].

Dal punto di vista della gestione farmacologica, l'idrossiurea (o idrossicarbamide) rimane una terapia di prima linea consolidata, i cui benefici sono legati in gran parte all'aumentata sintesi di emoglobina fetale (HbF), che ne incrementa la quota intra-eritrocitaria e riduce la polimerizzazione dell'HbS, ma anche all'aumento della produzione di ossido nitrico (NO) e alla ridotta espressione dei recettori di adesione sulla parete endoteliale dei vasi del microcircolo, con conseguente riduzione del numero e della frequenza delle crisi vaso-occlusive e miglioramento degli effetti sulla morbilità e qualità di vita. Un'altra strategia terapeutica è rappresentata dalla terapia emotrasfusionale, che ha il duplice obiettivo di correggere l'anemia e di ridurre i livelli di HbS per prevenire le complicanze della SCD e il danno d'organo. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche da midollo o da cordone rappresenta un'importante opzione curativa della SCD. Tuttavia, si tratta di un'opzione terapeutica limitata alla disponibilità di un donatore HLA compatibile, il cui rapporto rischio-beneficio deve essere valutato attentamente, e riservata ai soggetti più giovani. Più di recente, era stato introdotto l'anticorpo monoclonale crizanlizumab, che inibisce l'interazione P-selectina-mediata tra cellule endoteliali e leucociti/eritrociti al fine di ridurre le crisi vaso-occlusive ricorrenti; tuttavia, il CHMP ne ha raccomandato la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nel 2023 per

mancata dimostrazione di un rapporto beneficio/rischio favorevole [4,5]. Infine, i recenti progressi nell'*editing* genomico hanno portato allo sviluppo di terapie avanzate come Casgevy, prima terapia genica basata sulla tecnica CRISPR/Cas9 autorizzata e già rimborsata in Italia [6].

Dati di sicurezza a supporto della decisione

Oxbryta era stato introdotto nel 2022 per il trattamento della SCD in pazienti di età pari a superiori a 12 anni.

Tuttavia, il 26 settembre 2024, il CHMP ne aveva raccomandato la sospensione dell'AIC a titolo precauzionale, poichè i dati di uno studio clinico di fase 3 avevano segnalato un numero maggiore di decessi con Oxbryta rispetto al placebo ed un numero totale di decessi superiore rispetto alle previsioni in un secondo *trial* di fase 3. Nel primo studio, GBT-440-032, che ha valutato l'effetto di Oxbryta in 236 bambini tra i 2 e i 15 anni con anemia falciforme a rischio elevato di ictus, otto bambini trattati con Oxbryta sono deceduti, mentre nel gruppo placebo il numero di decessi è stato di 2. Nel secondo studio, GBT-440-042, che ha esaminato l'effetto del medicinale sulle ulcere alle gambe (complicanza nota dell'anemia falciforme) in 88 pazienti, una persona è deceduta nel gruppo Oxbryta durante le prime 12 settimane di trattamento, mentre non si sono verificati decessi nel gruppo placebo. Nella fase successiva di 12 settimane dello studio sono stati segnalati otto ulteriori decessi. Inoltre, gli studi hanno anche mostrato un numero maggiore di episodi improvvisi di dolore intenso, comprese crisi vaso-occlusive nei pazienti trattati con Oxbryta rispetto a quelli che ricevevano placebo.

EMA aveva quindi fornito indicazioni agli operatori sanitari e ai pazienti, sottolineando di non prescrivere più il farmaco e che i pazienti in trattamento dovevano essere indirizzati verso terapie alternative [7]. Questi risultati erano in contrasto con quelli del precedente studio clinico che aveva supportato l'autorizzazione iniziale di Oxbryta.

Poichè i meccanismi alla base dell'aumento del numero di decessi e complicazioni emersi negli studi, rimangano poco chiari, non essendo possibile identificare misure di minimizzazione del rischio adeguate o sottogruppi di pazienti in cui il beneficio possa superare il rischio, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio-rischio di Oxbryta non è più favorevole e che la sospensione dell'AIC debba rimanere in vigore. Oxbryta non sarà, pertanto, più disponibile nell'Unione Europea, e rimangono confermate le raccomandazioni di interrompere le prescrizioni e utilizzare trattamenti alternativi [8].

Bibliografia

1. [Oxbryta – Riassunto delle caratteristiche del prodotto \(RCP\)](#)
2. [What is the mechanism of Voxelotor?](#)
3. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):311-323
4. [EMA. Adakveo Article-20 procedure - Annex - Scientific conclusions](#)
5. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. J Hematol Oncol. 2022;15(1):20.
6. [AIFA - Determina Pres. - 1249-2025 - Classificazione di specialità medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537](#)

7. [EMA - EMA starts review of sickle cell disease medicine Oxbryta](#)
8. [EMA - EMA confirms suspension of sickle cell disease medicine Oxbryta](#)