

Παράρτημα Ι
Επιστημονικά πορίσματα

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (SCD) είναι μια ομάδα αυτοσωματικών διαταραχών κληρονομικής αιτιολογίας που οφείλονται σε μεταλλάξεις της β-σφαιρίνης του αίματος (βήτα αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης), κωδικοποιώντας τη β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την παρουσία μιας μεταλλαγμένης μορφής αιμοσφαιρίνης, της αιμοσφαιρίνης S (HbS). Ο πιο συχνός τύπος είναι γνωστός ως δρεπανοκυτταρική αναιμία (SCA) που προκαλεί μια ανωμαλία στην αιμοσφαιρίνη (τύπος πρωτεΐνης) που μεταφέρει οξυγόνο και βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα RBC να αποκτούν, υπό ορισμένες συνθήκες, μη φυσιολογική μορφή δρεπανοειδούς σχήματος. Το δύσκαμπτο αυτό σχήμα τους δεν τους επιτρέπει να διέλθουν από τα τριχοειδή αγγεία, προκαλώντας απόφραξη. Η SCD μπορεί να οδηγήσει σε κρίσεις πόνου (δρεπανοκυτταρική κρίση, αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (VOC)) στις αρθρώσεις, αναιμία, οίδημα στα χέρια και τα πόδια, βακτηριακές λοιμώξεις, ζάλη και εγκεφαλικό επεισόδιο. Η αγγειοαπόφραξη προκαλεί επαναλαμβανόμενα επώδυνα επεισόδια και διάφορες σοβαρές επιπλοκές στο σύστημα οργάνων οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε διά βίου αναπηρίες, ακόμη και θάνατο. Η αιμολυτική αναιμία και η αγγειοαπόφραξη, δεδομένου ότι πρόκειται για πολυπαραγοντικές παθοφυσιολογικές διεργασίες, είναι αμφότερες αποτέλεσμα του πρωτοταγούς μοριακού συμβάματος - του σχηματισμού πολυμερών της δεοξυαιμοσφαιρίνης S και της δρεπάνωσης των RBC.

Η βοξελοτόρη είναι αναστολέας πολυμερισμού της HbS ο οποίος προσδένεται στην HbS με στοιχειομετρία 1:1 και επιδεικνύει επιλεκτικό καταμερισμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC). Αυξάνοντας τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης (Hb) με το οξυγόνο, η βοξελοτόρη επιδεικνύει δοσοεξαρτώμενη αναστολή του πολυμερισμού της HbS. Η βοξελοτόρη αναστέλλει τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και βελτιώνει την παραμορφωσιμότητά τους.

Στις 14 Φεβρουαρίου 2022, το Oxhryta έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) ως ορφανό φάρμακο για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας οφειλόμενης στη δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με υδροξυκαρβαμίδη [HC, γνωστή και ως υδροξουρία (HU)]. Η συνιστώμενη δόση ήταν 1 500 mg από στόματος χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε βάσει του ποσοστού απόκρισης της Hb (που ορίζεται ως αύξηση της Hb > 1 g/dL (0,62 mmol/L) από την έναρξη έως την εβδομάδα 24). Το ποσοστό απόκρισης με τη βοξελοτόρη 1500 mg ήταν 51,1% (46/90) έναντι 6,5% (6/92) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, υποδηλώνοντας διαφορά της τάξης του 45,0% (33,4, 56,7, $p < 0,001$). Κατά τον χρόνο της έγκρισης, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών και, ως εκ τούτου, δεν κατέστη δυνατό να διαπιστωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Oxhryta στον εν λόγω πληθυσμό ασθενών. Η βοξελοτόρη αποδείχθηκε ότι μειώνει την χυμική ανοσοαπόκριση στα αντιγόνα, τόσο στους αρουραίους όσο και στους πιθήκους. Επιπλέον, στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) εντός του φυσιολογικού εύρους ανάλογα με το επίπεδο έκθεσης, ενώ δεν παρατηρήθηκε προφανής αύξηση των ποσοτών λοίμωξης κατά τη διάρκεια της βασικής μελέτης στην ομάδα των 1500 mg. Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ζώα αποτυπώθηκαν στις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις των πληροφοριών του προϊόντος, μαζί με δήλωση ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί η κλινική συνάφεια σε ήδη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Τον Μάιο του 2024, ο υποστηρικτής αποφάσισε να διακόψει τη χορήγηση της δόσης σε δύο εν εξελίξει κλινικές μελέτες μετά την έγκριση λόγω πιθανής ανησυχίας σχετικά με την ασφάλεια. Η ανησυχία αφορούσε την ανισορροπία των θανάτων που παρατηρήθηκε μεταξύ της βοξελοτόρης και του εικονικού φαρμάκου σε μία από τις μελέτες (GBT 440-032, γνωστή και ως C5341021 ή HOPE Kids 2), ενώ στην άλλη (GBT440-042, γνωστή και ως C5341026 ή RESOLVE), ο συνολικός αριθμός των θανάτων ήταν υψηλότερος από τον αναμενόμενο. Διακόπηκε επίσης η δοσολογία στους συμμετέχοντες στις δύο αυτές

μελέτες οι οποίοι συμμετείχαν και στην ανοιχτή φάση επέκτασης της μελέτης (GBT440-038, γνωστή και ως C5341023), ενώ διενεργήθηκε αξιολόγηση για να προσδιοριστεί η αιτία των παρατηρήσεων.

Η μελέτη GBT440-032 αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της επίδρασης της βοξελοτόρης στις μετρήσεις διακρανιακού υπερηχογραφήματος τύπου doppler (TCD) σε παιδιά ηλικίας 2 έως <15 ετών με SCD και τα οποία διατρέχουν κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Στην εν λόγω παγκόσμια μελέτη, η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν από την Υποσαχάρια Αφρική (ΥΑ). Στο σκέλος θεραπείας αναφέρθηκαν οκτώ (8) θάνατοι, σε σύγκριση με 2 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (όλοι από την ΥΑ). Τα περισσότερα θανατηφόρα περιστατικά στην ομάδα της βοξελοτόρης περιέγραφαν εμφάνιση λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων 5 ασθενών που εμφάνισαν (θανατηφόρο) ελονοσία ή σήψη.

Η μελέτη GBT440-042 αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της επίδρασης της βοξελοτόρης και της καθιερωμένης φροντίδας (SoC) για την επούλωση του έλκους ποδιών σε συμμετέχοντες ηλικίας ≥ 12 ετών με SCD, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την αντίστοιχη SoC. Πραγματοποιήθηκε στην Κένυα, τη Νιγηρία και τη Βραζιλία. Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με υδροξυουρία/υδροξυκαρβαμίδη (HU/HC). Ο αριθμός των αναφερθέντων θανατηφόρων συμβάντων των συμμετεχόντων στη μελέτη που έλαβαν βοξελοτόρη ήταν υψηλότερος από τον αναμενόμενο. Η μελέτη δεν είχε ακόμη καταστεί μη τυφλή, αλλά οι περισσότεροι από αυτούς τους θανάτους (8/9 θανατηφόρα περιστατικά) σημειώθηκαν σε ασθενείς που συμμετείχαν στο σκέλος ανοιχτής επισήμανσης της εν λόγω μελέτης. Σε 4 περιπτώσεις, η ελονοσία προσδιορίστηκε είτε ως αιτία είτε ως παράγοντας που συνέβαλε στον θάνατο.

Κατά τον χρόνο κοινοποίησης της διακοπής των μελετών, οι συνολικές πληροφορίες ήταν περιορισμένες και ορισμένες περιγραφές περιστατικών από αμφοτέρες τις μελέτες εξακολουθούσαν να μην είναι διαθέσιμες. Ωστόσο, δεδομένου ότι κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εκφράστηκαν ανησυχίες λόγω πιθανών ανοσοκατασταλτικών επιδράσεων της βοξελοτόρης (ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα και μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) σε κλινικές μελέτες), και δεδομένου ότι ο υπό μελέτη πληθυσμός στις εν λόγω μελέτες αλληλεπικαλύπτεται εν μέρει με τον πληθυσμό-στόχο που ορίζεται στην εγκεκριμένη ένδειξη, τα νέα αυτά δεδομένα ασφάλειας έπρεπε να εξεταστούν περαιτέρω, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, προκειμένου να αξιολογηθεί ο ενδεχόμενος αντίκτυπος στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Oxbryta στην εγκεκριμένη ένδειξη.

Ως εκ τούτου, στις 26 Ιουλίου 2024, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Oxbryta και να εκδώσει γνώμη σχετικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας του θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τον Οργανισμό/την CHMP να γνωμοδοτήσει, το συντομότερο δυνατόν, σχετικά με το κατά πόσον θα ήταν αναγκαία η λήψη προσωρινών μέτρων για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος.

Στις 23 Σεπτεμβρίου 2024, ο ΚΑΚ ενημέρωσε τον EMA σχετικά με την πρόθεσή του να διακόψει την κυκλοφορία του Oxbryta στην αγορά και να ξεκινήσει την ανάκληση όλων των παρτίδων σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο ΚΑΚ ενημέρωσε επίσης τον Οργανισμό ότι διέκοψε όλες τις εν εξελίξει κλινικές δοκιμές της βοξελοτόρης και τα προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο ΚΑΚ ανέφερε ότι η απόφασή του βασίστηκε σε επανεξέταση και ανάλυση των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων από τις εν εξελίξει κλινικές δοκιμές και από μελέτες μητρώων, ιδίως των αναδυόμενων δεδομένων σχετικά με το σήμα ασφάλειας περί αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Στις 26 Σεπτεμβρίου 2024, λαμβάνοντας υπόψη τα πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του Oxbryta (βοξελοτόρη) ως προσωρινό μέτρο έως την έκδοση οριστικής απόφασης στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας του άρθρου 20. Η επιτροπή εισηγήθηκε επίσης την αναστολή της κυκλοφορίας και της

προμήθειας του Oxbrvta (βοξελοτόρη) σε όλα τα οικεία κράτη μέλη της ΕΕ, καθώς και την ανάκληση όλων των παρτίδων που διατίθενται στην αγορά της ΕΕ έως το επίπεδο των φαρμακείων και των νοσοκομείων. Τα εν λόγω προσωρινά μέτρα κοινοποιήθηκαν με άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε απόφαση σχετικά με τα προσωρινά μέτρα στις 4 Οκτωβρίου 2024.

Στις 16 Οκτωβρίου 2024, ο ΚΑΚ κοινοποίησε στον ΕΜΑ σφάλματα προγραμματισμού στη μελέτη «Real World Evidence (RWE) GBT440-4R2» (γνωστή και ως C5341019 ή μελέτη PROSPECT). Στη συνέχεια, διαπιστώθηκε ότι το εν λόγω σφάλμα προγραμματισμού επηρεάζει τα προγενέστερα κοινοποιηθέντα αποτελέσματα αμφοτέρων των μελετών βάσει μητρώου, δηλαδή της μελέτης GBT440-4R2 και της άλλης μελέτης RWE, GBT440-4R1 (γνωστής και ως μελέτης C5341018 ή RETRO). Τα διορθωμένα αποτελέσματα και οι σχετικές αναλύσεις κατέστησαν διαθέσιμα τον Μάρτιο του 2025.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η CHMP εξέτασε με κριτικό πνεύμα όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Oxbrvta προκειμένου να προσδιορίσει κατά πόσον υπάρχει αντίκτυπος στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Oxbrvta για την εγκεκριμένη ένδειξη. Για τον σκοπό αυτό εξετάστηκαν η βασική μελέτη GBT440-031, δύο μετεγκριτικές μελέτες (GBT440-032 και GBT440-042), δύο μελέτες επέκτασης (GBT440-034 και GBT440-038), καθώς και δύο μελέτες βάσει μητρώου (PROSPECT και RETRO), καλύπτοντας όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ γραπτώς και κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων. Η CHMP ζήτησε επίσης τη γνώμη ειδικής ομάδας εμπειρογγνωμόνων και της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης — Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Στη βασική μελέτη της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, δηλαδή στη μελέτη GBT440-031, δεν παρατηρήθηκαν επιβλαβείς επιπτώσεις στη συχνότητα θανάτου ή VOC/SCA με κρίση. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε ελαφρά ευνοϊκή τάση στα ποσοστά VOC μετά από παρατεταμένη θεραπεία. Ωστόσο, οι μελέτες GBT440-032 και GBT440-042 κατέδειξαν ανισορροπία στη συχνότητα εμφάνισης θανατηφόρων περιστατικών (μελέτη GBT440-032), υψηλότερο από τον αναμενόμενο αριθμό θανάτων (μη ελεγχόμενη ανοικτής φάσης περίοδος παρακολούθησης της μελέτης GBT440-042), καθώς και ανισορροπία στις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (μελέτη GBT440-032) και ποσοστό SCA με κρίση σχετιζόμενη με SCD (αμφότερες οι μελέτες).

Στη μελέτη GBT440-032, η συχνότητα εμφάνισης SCA με κρίση ήταν 59,2% στο σκέλος της βοξελοτόρης έναντι 37,9% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Παρόλο που η απόλυτη συχνότητα εμφάνισης VOC παρέμεινε χαμηλή, το ετήσιο ποσοστό των VOC παρουσίασε ανισορροπία, 1,098 και 0,580 συμβάντα/έτος στα σκέλη της βοξελοτόρης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στην ομάδα θεραπείας με βοξελοτόρη αναφέρθηκαν οκτώ θάνατοι, σε σύγκριση με δύο θανάτους στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη GBT440-042, η συχνότητα εμφάνισης SCA με κρίση ήταν 44,4% στους συμμετέχοντες που έλαβαν βοξελοτόρη, έναντι 25,6% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Ωστόσο, δεν αξιολογήθηκε η συχνότητα εμφάνισης VOC. Αναφέρθηκαν συνολικά 11 θάνατοι ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βοξελοτόρη, ένας εκ των οποίων σημειώθηκε κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, τυφλής περιόδου της μελέτης, οκτώ κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης ανοικτής φάσης και δύο μετά τη διακοπή της μελέτης. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν αναφέρθηκαν θάνατοι.

Η CHMP εξέτασε τους πολλαπλούς δυνητικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να έχουν συμβάλει στην αύξηση των ποσοστών θανάτου και VOC/SCA με κρίση που παρατηρήθηκαν στα σκέλη βοξελοτόρης των μελετών GBT440-032 και GBT440-042, αλλά δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη GBT440-031. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονταν οι ταυτόχρονες λοιμώξεις, η ταυτόχρονη χρήση ΗΥ, η τήρηση της θεραπείας, η γεωγραφία, το νεαρό της ηλικίας, η απόκριση στην αιμοσφαιρίνη και ο αντίκτυπος της

σχετιζόμενης με την SCD ανοσοκαταστολής. Εξετάστηκε επίσης ο πιθανός ρόλος της παρεμπόδισης της απελευθέρωσης οξυγόνου στους ιστούς από τη σταθεροποιημένη HbS όσον αφορά την ευαισθησία σε VOC, τις λοιμώξεις και τη συνολική ανοσία. Ο αυξημένος αριθμός θανάτων με τη βοξελοτόρη σε σύγκριση με αυτόν που παρατηρήθηκε στη μελέτη GBT440-031 θα μπορούσε δυνητικά να αποδοθεί στη μη βέλτιστη φροντίδα των ασθενών κατά τη διάρκεια (ενός) οξέος(-ων) συμβάντος(-ων) (π.χ. VOC, σήψη ή ελονοσία). Ωστόσο, δεν μπορούσε να προσδιοριστεί κανένας αιτιώδης παράγοντας που να ευθύνεται για τις παρατηρηθείσες διαφορές μεταξύ του σκέλους της βοξελοτόρης και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου στις δύο μετεγκριτικές μελέτες GBT440-032 και GBT440-042, ή μεταξύ των εν λόγω μελετών και της μελέτης GBT440-031. Στο πλαίσιο αυτό, πρέπει να επισημανθεί ότι οι δύο αυτές μετεγκριτικές μελέτες αφορούσαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οι οποίες θα διόρθωναν την επίδραση τυχόν εξωτερικών παραγόντων (όπως η μη βέλτιστη φροντίδα ασθενών), καθώς θα εφαρμόζονταν εξίσου και στα δύο σκέλη.

Επιπλέον, κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, σε μελέτες σε αρουραίους και πιθήκους είχαν παρατηρηθεί σαφείς ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις της βοξελοτόρης. Τα κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν συλλογικά ότι η βοξελοτόρη ενδέχεται να αυξήσει σε ορισμένες ομάδες ασθενών την ευαισθησία σε (σοβαρά) ανεπιθύμητα συμβάντα. Ωστόσο, οι πιθανοί μηχανισμοί που καθιστούν έναν υποπληθυσμό πιο ευάλωτο σε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι άγνωστοι. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί ένας συγκεκριμένος πληθυσμός ασθενών που διατρέχει αυξημένο κίνδυνο ώστε να αποκλειστούν οι εν λόγω ασθενείς από τη θεραπεία με βοξελοτόρη.

Συνολικά, τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν σχετικά με την ασφάλεια προκαλούν ανησυχία. Δεδομένου ότι τα αίτια της αύξησης των θανάτων και των VOC/SCA με κρίση είναι άγνωστα και οι πληθυσμοί που διατρέχουν κίνδυνο δεν μπορούν να προσδιοριστούν, καθίσταται σαφές ότι οι παράγοντες κινδύνου δεν μπορούν να μετριάσθουν. Ως εκ τούτου, η CHMP θεωρεί ότι οι προσδιορισθέντες κίνδυνοι θανάτου και VOC/SCA με κρίση είναι συναφείς με το Oxbryta στην εγκεκριμένη ένδειξη του στην ΕΕ.

Εξετάστηκαν διάφορα πιθανά μέτρα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων εμφάνισης VOC και θανάτου σε ασθενείς με SCD. Σε αυτά περιλαμβάνονταν αυξημένη κλινική παρακολούθηση, περιορισμοί της ένδειξης, ενημέρωση σχετικά με τους προσδιορισθέντες κινδύνους, καθώς και ένα πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης ενσωματωμένο σε μητρώο για την επιβολή της περιορισμένης χρήσης και τη δυνατότητα συλλογής στοιχείων με σκοπό τον χαρακτηρισμό των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC) και των θανάτων στον πληθυσμό της ΕΕ.

Σύμφωνα με τη συμβουλή της ειδικής ομάδας εμπειρογνομόνων (AHEG), ο KAK πρότεινε την αύξηση της συχνότητας παρακολούθησης για τη βελτίωση της αιμολυτικής αναιμίας (εργαστηριακά αποτελέσματα και κλινική κατάσταση), σε τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ακολουθούμενη από παρακολούθηση ανά 3 μήνες (σύμφωνα με τη συχνότητα της συνήθους παρακολούθησης στη μελέτη GBT440-031 και στην επακόλουθη φάση επέκτασης ανοικτής επισήμανσης της μελέτης). Ωστόσο, όπως επισήμανε και η AHEG, η τακτική κλινική παρακολούθηση αποτελεί ήδη συνήθη πρακτική για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Η VOC είναι η πιο συχνή και χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση SCD, η οποία παρακολουθείται στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής πρακτικής, δηλαδή κατά την εξέταση του ιστορικού VOC από την τελευταία επίσκεψη, την αξιολόγηση των μοτίβων αυξημένης σοβαρότητας ή συχνότητας και την αξιολόγηση της εμφάνισης χρόνιου πόνου έναντι οξέων VOC. Ως εκ τούτου, κατά την άποψη της CHMP και σύμφωνα με τις συμβουλές της PRAC, η συχνότερη κλινική αξιολόγηση δεν θεωρείται ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική για τον έγκαιρο εντοπισμό και την πρόληψη λοιμώξεων ή αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.

Ο ΚΑΚ πρότεινε επίσης τον περιορισμό της ένδειξης ώστε το φάρμακο να χορηγείται μόνο σε ασθενείς λιγότερο ευάλωτους, ή στην περίπτωση απουσίας εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών (δηλαδή τη χρήση μόνο σε ενήλικες που λαμβάνουν ταυτόχρονα υδροξυκαρβαμίδη (HC), ή ως μονοθεραπεία για τους οποίους η HC είναι ακατάλληλη ή ενέχει υψηλό κίνδυνο επιπλοκών από τη μετάγγιση αίματος, συνέστησε δε τη μη χρήση σε ασθενείς με ενεργά έλκη των κάτω άκρων). Ο ΚΑΚ πρότεινε επίσης την κοινοποίηση των πληροφοριών σχετικά με τους προσδιορισθέντες κινδύνους μέσω της προσθήκης προειδοποιήσεων και προφυλάξεων στις πληροφορίες του προϊόντος και της εισαγωγής κάρτας ασθενούς, η οποία στη συνέχεια αντικαταστάθηκε με την εισαγωγή ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης με στόχο την υποστήριξη της χρήσης σε αυτόν τον περιορισμένο πληθυσμό ασθενών. Το πρόγραμμα αυτό θα περιλαμβάνει έναν οδηγό για επαγγελματίες του τομέα της υγείας με στόχο την αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τους κινδύνους, ενώ παράλληλα θα υποστηρίζει τις θεραπευτικές αποφάσεις και την παροχή συμβουλών σχετικά με τους κινδύνους, έναν κατάλογο ελέγχων για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας για την τεκμηρίωση της καταλληλότητας της συνταγογράφησης, ένα έντυπο διαλόγου ευαισθητοποίησης σχετικά με τους κινδύνους για την τεκμηρίωση των συζητήσεων μεταξύ συνταγογράφων και ασθενών, σε συνδυασμό με τις συνιστώμενες ενέργειες σε περίπτωση που προκύψουν, καθώς και ένα ημερολόγιο ασθενούς για την καταγραφή των συμβάντων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων προς συζήτηση κατά τη διάρκεια επισκέψεων σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Προτάθηκε επίσης η διάδοση άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας προκειμένου να διασφαλιστεί η ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τους νέους κινδύνους και τα συναφή μέτρα.

Ωστόσο, δεδομένου ότι οι μηχανισμοί οι οποίοι υποστηρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο VOC/SCA με κρίση και θάνατο που παρατηρήθηκαν στις μελέτες GBT440-032 και GBT440-042 είναι άγνωστοι, δεν μπορούν να προσδιοριστούν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου ή υποομάδες ασθενών που δεν διατρέχουν κίνδυνο. Η CHMP συμμερίζεται την άποψη της AHEG σχετικά με την ανάγκη θεραπευτικών επιλογών για ασθενείς με SCD. Ωστόσο, ενώ η SCD αναγνωρίζεται ως νόσος με υψηλή μη ικανοποιούμενη ιατρική ανάγκη, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η εγκεκριμένη ένδειξη για τη βοξελοτόρη στοχεύει ειδικά στη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας που προκύπτει από την SCD και όχι στην ίδια τη νόσο.

Η PRAC διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι, ελλείψει τεκμηριωμένης στρατηγικής για τον μετριασμό των κινδύνων VOC και θανάτου, και χωρίς προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν σε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη βοξελοτόρη δεν μπορούν να μετριάσουν επαρκώς. Κατά συνέπεια, δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί κανένας πληθυσμός εντός της εγκεκριμένης ένδειξης για το Oxbrvta στην ΕΕ χωρίς κίνδυνο εμφάνισης VOC και θανάτου. Επιπλέον, στο πλαίσιο της τρέχουσας περίθαλψης παρέχονται ήδη εκτενείς πληροφορίες στους εν λόγω ασθενείς, τα δε προτεινόμενα πρόσθετα εργαλεία επικοινωνίας δεν αναμένεται να βελτιώσουν τη διαχείριση ή να ελαχιστοποιήσουν αποτελεσματικά με κάποιον άλλον τρόπο τους κινδύνους. Ομοίως, όσον αφορά το προτεινόμενο πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης για την υποστήριξη της χρήσης του Oxbrvta σε περιορισμένο πληθυσμό ασθενών, υπενθυμίζεται ότι δεν ήταν εφικτό να προσδιοριστεί ένας πληθυσμός στον οποίο δεν υπάρχει κίνδυνος αγγειοαποφρακτικών κρίσεων και θανάτου. Ως εκ τούτου, ο προτεινόμενος περιορισμός της ένδειξης δεν διαφοροποιεί ούτε μειώνει το εύρος του πληθυσμού ασθενών με βάση τους παράγοντες κινδύνου. Αντ' αυτού, επικεντρώνεται στη χρήση της βοξελοτόρης ως μονοθεραπείας ή ως συνδυαστικής θεραπείας με την HU, η οποία δεν θεωρείται ότι βασίζεται σε υφιστάμενα αξιόπιστα δεδομένα, αφού η χρήση της HU δεν κατέδειξε σταθερή επίδραση στους θανάτους και στα συμβάντα VOC/SCA με κρίση. Σε ασθενείς με επιπλοκές μετά από μεταγγίσεις αίματος, το Oxbrvta δεν αποτελεί θεραπεία διάσωσης ούτε έχει αξιολογηθεί ως προς τον αντίκτυπό του στην ποιότητα ζωής. Ακόμη και βάσει μιας αυστηρά καθορισμένης ένδειξης, δεν υπάρχουν διαθέσιμα μέτρα για τον μετριασμό των κινδύνων που σχετίζονται με VOCs ή SCA με κρίση, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικής θανατηφόρου έκβασης. Επιπλέον, έχοντας υπόψη τις εκτεταμένες πληροφορίες που έχουν ήδη ληφθεί από ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Oxbrvta, η προτεινόμενη συμβουλευτική στο

πλαίσιο του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης δεν θεωρείται ότι συμβάλλει ουσιαστικά στη διαχείριση αυτών των κινδύνων. Κατά συνέπεια, ενώ ένα πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης ενδέχεται να αποφέρει στο μέλλον περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την εμφάνιση αυτών των συμβάντων, κατά την τρέχουσα εφαρμογή τους δεν θα προστάτευε τους ασθενείς που εκτίθενται στο Oxbryta από τον κίνδυνο αγγειοαποφρακτικών κρίσεων και θανάτου. Ως εκ τούτου, η CHMP, σύμφωνα με την PRAC, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα προτεινόμενα μέτρα δεν ελαχιστοποιούν επαρκώς τον κίνδυνο σε κανένα από τα υποσύνολα ασθενών της εγκεκριμένης ένδειξης.

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα των προσδιορισθέντων κινδύνων στο πλαίσιο της εξέτασης του οφέλους του Oxbryta, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Oxbryta δεν είναι θετική σε όλα τα υποσύνολα ασθενών της εγκεκριμένης ένδειξης.

Παρότι γίνεται αντιληπτό από τον ΚΑΚ ότι στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη μπορεί να πραγματοποιηθεί μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό του κινδύνου VOC, το αποτέλεσμα της εν λόγω δοκιμής παραμένει εντελώς υποθετικό και η συγκεκριμένη πρόταση σε κάθε περίπτωση δεν επηρεάζει το συμπέρασμα που βασίζεται στα επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία. Το ίδιο ισχύει για τη διενέργεια μελετών με διάφορους εναλλακτικούς σχεδιασμούς που προτείνονται από τον ΚΑΚ, δηλαδή ένα μητρώο στο οποίο θα καταγράφονται όλοι οι ασθενείς που εκτίθενται στη βοξελοτόρη στο πλαίσιο προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης, η χρήση σχεδιασμού με αντιστοίχιση ασθενών και μαρτύρων, ή η διενέργεια μιας υπό πραγματικές συνθήκες τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης δοκιμής με πραγματικό σκέλος ελέγχου δεδομένων.

Η CHMP, αφού εξέτασε το ζήτημα, εισηγείται την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του Oxbryta. Η CHMP θεωρεί ότι, για την άρση της αναστολής, απαιτούνται πρόσθετα αξιόπιστα στοιχεία για τον καθορισμό ενός κλινικά συναφούς πληθυσμού ασθενών στον οποίο η σχέση οφέλους-κινδύνου της βοξελοτόρης είναι θετική.

Το ως άνω συμπέρασμα ισχύει με την επιφύλαξη της πιθανής ανάγκης για άλλες επικαιροποιήσεις των όρων της άδειας κυκλοφορίας ενόψει των νέων δεδομένων που αξιολογούνται στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας (π.χ. όσον αφορά τις παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και τη στρατηγική σταδιακής μείωσης της δοσολογίας κατά τη διακοπή της θεραπείας, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 2.2.5) σε περίπτωση άρσης της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Oxbryta (βοξελοτόρη).
- Η CHMP εξέτασε τα δεδομένα των μελετών GBT440-032 και GBT440-042, στο πλαίσιο όλων των διαθέσιμων δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ εγγράφως και κατά τη διάρκεια προφορικής επεξήγησης, καθώς και τις απόψεις που εκφράστηκαν από ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων και εκπροσώπων ασθενών σε ad hoc συνεδρίαση (AHEG), όπως επίσης και τα πορίσματα της διαβούλευσης με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).
- Η CHMP επισήμανε την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα της βοξελοτόρης στη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας.
- Η CHMP, στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες GBT440-032 και GBT440-042, επισήμανε αυξημένο αριθμό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC)/δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (SCA) με κρίση και θανάτους με τη βοξελοτόρη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

- Η CHMP επισήμανε ότι δεν έχουν καθοριστεί οι υποκείμενοι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τον αυξημένο αριθμό VOC/SCA με κρίση και θανάτους μετά τη θεραπεία με βοξελοτόρη στις μελέτες GBT440-032 και GBT440-042. Ως εκ τούτου, η CHMP έλαβε υπόψη αυτές τις σημαντικές νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια που συνδέονται με την εγκεκριμένη χρήση του Oxbrvta στην ΕΕ.
- Ελλείπει συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου, η CHMP δεν μπόρεσε να προσδιορίσει μέτρα που θα μπορούσαν να ελαχιστοποιήσουν αποτελεσματικά τους εν λόγω κινδύνους, ούτε τυχόν υποσύνολο ασθενών εντός της εγκεκριμένης ένδειξης για την οποία τα οφέλη του Oxbrvta θα υπερτερούν των διαπιστωθέντων κινδύνων που συνδέονται με αυτό.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της Oxbrvta δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η επιτροπή εισηγείται την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του Oxbrvta.

Για την άρση της αναστολής, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλει αξιόπιστα στοιχεία που να ορίζουν έναν κλινικά συναφή πληθυσμό ασθενών στον οποίο η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας είναι θετική.