

Liite I
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Sirppisolutauti (SCD) on ryhmä autosomaalisia resessiivisiä perinnöllisiä sairauksia, jotka johtuvat mutaatioista hemoglobiini B:ssä, joka koodaa hemoglobiinin β -alaysikköä, mikä johtaa mutatoituneeseen hemoglobiinimuotoon hemoglobiini S (HbS). Yleisin tautityyppi on sirppisoluanemia (SCA), joka aiheuttaa poikkeavuuden veren punasoluissa olevassa happea kuljettavassa hemoglobiiniksi kutsutussa proteiinissa. Tämä johtaa siihen, että punasoluissa esiintyy tietyissä olosuhteissa epänormaalia sirppimäistä muotoa. Tällöin ne eivät pysty muuttamaan muotoaan kulkiessaan kapillaarien läpi, mikä aiheuttaa tukoksia. Sirppisolutauti voi aiheuttaa kipukohtauksia (sirppisoluanemiakriisi, vaso-okklusiivinen kriisi (VOC)) nivelissä, anemiasa, käsien ja jalkojen turvotusta, bakteeri-infektioita, huimausta ja aivohalvauksen. Vaso-okklusio aiheuttaa toistuvia kivuliaita kohtauksia ja useita vakavia elinjärjestelmän komplikaatioita, jotka voivat johtaa elinikäisiin toimintarajoitteisiin ja jopa kuolemaan. Hemolyytinen anemia ja vaso-okklusio ovat monitekijäisiä patofysiologisia prosesseja ja johtuvat primaarisesta molekyylitapahtumasta eli deoksihemoglobiini S:n polymeerien muodostumisesta ja punasolujen sirppiytymisestä.

Vokselotori on HbS:n polymerisaation estäjä, joka sitoutuu HbS:ään stoikiometrisessä suhteessa 1:1 ja joka jakautuu preferentialisesti punasoluihin. Vokselotori estää HbS:n polymerisaatiota annosriippuvaisesti lisäämällä hemoglobiinin happiaffiniteettia. Vokselotori estää punasolujen sirppiytymistä ja parantaa niiden deformabiliteettia.

Oxbrytalle myönnettiin Euroopan unionissa (EU) 14. helmikuuta 2022 myyntilupa harvinaislääkkeeksi sirppisolutaudista johtuvan hemolyyttisen anemian hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla monoterapiana tai yhdessä hydroksikarbamidin (HC, tunnetaan myös nimellä hydroksiurea (HU)) kanssa. Suositeltu annos oli 1 500 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Teho osoitettiin hemoglobiinivasteiden osuuden perusteella (määriteltiin Hb-arvon suurenemisena > 1 g/dl (0,62 mmol/l) lähtötilanteesta viikolle 24). Vasteen saaneiden osuus vokselotori 1 500 mg -ryhmässä oli 51,1 prosenttia (46/90) vs. 6,5 prosenttia (6/92) lumelääkeryhmässä. Näiden ero oli 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). Hyväksynnän ajankohtana saatavilla ei ollut tietoja alle 12-vuotiaista pediatrisista potilaista, joten Oxbrytan turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei voitu vahvistaa. Vokselotorin osoitettiin vähentävän vasta-ainevälitteistä immunitettia antigeeneille sekä rotilla että apinoilla. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa havaittiin altistuksesta riippuvaista valkosolujen määrän vähenemistä normaalilla tasolla, kun taas pivotaalitutkimuksessa 1 500 mg:n ryhmässä ei havaittu selvää infektioiden määrän lisääntymistä. Valmistetietojen varoituksissa ja varotoimissa mainittiin eläimillä havaitut vaikutukset sekä todettiin, että kliinistä merkityksellisyyttä ennestään immuunipuutteisille potilaille tai potilaille, jotka saavat hoitoa immunosuppressiivisilla lääkkeillä, ei voitu poissulkea.

Toukokuussa 2024 toimeksiantaja päätti keskeyttää annostuksen kahdessa meneillään olevassa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä kliinisessä tutkimuksessa mahdollisen turvallisuuteen liittyvän huolenaiheen vuoksi. Huolenaihe liittyi yhdessä tutkimuksessa (GBT 440-032, tunnetaan myös nimellä C5341021 tai HOPE Kids 2) vokselotorin ja lumelääkkeen välillä havaittuun kuolemantapausten epätasapainoon. Toisessa tutkimuksessa (GBT440-042, tunnetaan myös nimellä C5341026 tai RESOLVE) kuolemantapausten kokonaismäärä oli ennakoitua suurempi. Annostus keskeytettiin myös niiden kahden tutkimuksen osallistujien osalta, jotka osallistuivat avoimeen jatkotutkimukseen (GBT440-038, joka tunnetaan myös nimellä C5341023), kun havaintojen syyn määrittämiseksi tehtiin arviointi.

GBT440-032-tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vokselotorin vaikutusta transkraniaalisen dopplertutkimuksen tuloksiin sirppisolutautia sairastavilla 2–<15-vuotiailla lapsilla, joilla on sirppisolutauti ja aivohalvauksen riski. Tässä globaalissa tutkimuksessa suurin osa tutkimukseen osallistuneista oli Saharan eteläpuolisessa Afrikassa (SSA). Hoitoryhmässä ilmoitettiin kahdeksan (8) kuolemantapausta, kun taas lumelääkeryhmässä niitä oli kaksi (2) (kaikki SAA:ssa).

Vokselotoriryhmän useimmissa kuolemaan johtaneissa tapauksissa kuvattiin infektion ilmaantuminen, mukaan lukien viisi (5) potilasta, joille kehittyi (kuolemaan johtava) malaria tai sepsis.

GBT440-042-tutkimuksessa arvioitiin vokselotorin ja vakiohoidon vaikutusta lumelääkkeeseen ja vakiohoitoon verrattuna jalkojen haavaumien paranemisessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on sirppisolutauti. Tutkimus tehtiin Keniassa, Nigeriassa ja Brasiliassa. Samanaikainen hydroksiurea-/hydroksikarbamidihoido (HU/HC) sallittiin. Vokselotoria saaneista tutkimusosallistujista ilmoitettujen kuolemaan johtaneiden tapahtumien määrä oli odotettua suurempi. Tutkimuksen sokkoutusta ei ollut tuolloin vielä purettu, mutta suurin osa näistä kuolemantapauksista (8/9 kuolemaan johtanutta tapausta) ilmeni potilailla, jotka osallistuivat tämän tutkimuksen avoimeen osaan. Neljässä (4) tapauksessa malaria todettiin joko kuoleman syyksi tai siihen vaikuttavaksi tekijäksi.

Kun tutkimusten keskeytyksistä ilmoitettiin, yleiset tiedot olivat rajalliset, eikä kummastakaan tutkimuksesta ollut vielä saatavilla kaikkia tapauskertomuksia. Koska vokselotorin mahdollisista immunosuppressiivisista vaikutuksista johtuvia huolenaiheita kuitenkin tuotiin esiin myyntiluvan myöntämisen yhteydessä (eläintutkimuksissa havaittiin immunosuppressiivisia vaikutuksia ja valkosolujen määrä väheni kliinisissä tutkimuksissa) ja koska näiden tutkimusten tutkimuspopulaatio on osittain päällekkäinen hyväksytyn käyttöaiheen määrittelemän kohdepopulaation kanssa, näitä uusia turvallisuustietoja oli arvioitava tarkemmin ottaen huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot, jotta voitiin arvioida mahdolliset vaikutukset Oxbrytan hyöty-riskisuhteeseen sen sallitussa käyttöaiheessa.

Tämän vuoksi Euroopan komissio käynnisti 26. heinäkuuta 2024 asetuksen (EY)

N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Oxbrytan hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan lausunnon siitä, olisiko myyntilupa pidettävä voimassa, muutettava tai peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan. Lisäksi Euroopan komissio pyysi virastoa/lääkevalmistekomiteaa antamaan mahdollisimman pian lausunnon siitä, edellyttävätkö kyseisen lääkevalmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön varmistaminen väliaikaisia toimenpiteitä.

Myyntiluvan haltija ilmoitti EMAlle 23. syyskuuta 2024 aikomuksestaan lopettaa Oxbrytan markkinointi ja aloittaa kaikkien erien vetäminen pois markkinoilta maailmanlaajuisesti. Myyntiluvan haltija ilmoitti virastolle myös lopettavansa kaikki meneillään olevat aktiiviset vokselotorin kliiniset tutkimukset ja erityiskäyttöohjelmat maailmanlaajuisesti. Myyntiluvan haltija ilmoitti, että päätös perustui käynnissä olevista kliinisistä tutkimuksista ja rekisteritutkimuksista tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen arviointiin ja analysointiin, erityisesti vazo-okklusiivisten kriisien turvallisuussignaalia koskevien tietojen osalta. Uusien saatavilla olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea suositteli 26. syyskuuta 2024 Oxbrytan (vokselotori) myyntiluvan väliaikaista peruuttamista väliaikaisena toimenpiteenä, kunnes tämän 20 artiklan mukaisen menettelyn yhteydessä annetaan lopullinen päätös. Komitea suositteli myös Oxbrytan (vokselotori) markkinoinnin ja toimituksen keskeyttämistä kaikissa asianomaisissa EU:n jäsenvaltioissa sekä kaikkien EU:n markkinoilla saatavilla olevien erien takaisinvelto apteekkien ja sairaaloiden tasolle asti. Näistä väliaikaisista toimista tiedotettiin terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävällä tiedotteella (DHPC). Euroopan komissio teki päätöksen väliaikaisista toimenpiteistä 4. lokakuuta 2024.

Myyntiluvan haltija ilmoitti EMAlle 16. lokakuuta 2024 ohjelmointivirheistä tosielämän tutkimustiedon (RWE) tutkimuksessa GBT440-4R2 (tunnetaan myös nimellä C5341019 tai PROSPECT-tutkimus). Tämän ohjelmointivirheen havaittiin vaikuttavan molempien rekisteripohjaisten tutkimusten aiemmin jaettuihin tuloksiin eli tutkimukseen GBT440-4R2 ja toiseen RWE-tutkimukseen, GBT440-4R1 (tunnetaan myös nimellä C5341018 tai RETRO-tutkimus). Korjatut tulokset ja niihin liittyvät analyysit tulivat saataville maaliskuussa 2025.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Lääkevalmistekomitea tarkasteli kriittisesti kaikkia saatavilla olevia tietoja Oxbrytan tehosta ja turvallisuudesta määrittääkseen, vaikuttaako se Oxbrytan hyöty-riskisuhteeseen sen hyväksytyssä käyttöaiheessa. Tähän sisältyivät pivotaalitutkimus GBT440-031, kaksi myyntiluvan myöntämisen jälkeistä tutkimusta (GBT440-032 ja GBT440-042), kaksi jatkotutkimusta (GBT440-034 ja GBT440-038) sekä kaksi rekisteripohjaista tutkimusta (PROSPECT ja RETRO) myyntiluvan haltijan kirjallisesti toimittamien kaikkien saatavilla olevien tietojen ja suullisen selvityksen (OE) yhteydessä. Lääkevalmistekomitea kuuli myös ad hoc -asiantuntijaryhmää ja lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC).

Alkuperäisen myyntiluvan pivotaalitutkimuksessa (tutkimus GBT440-031) ei havaittu haitallisia vaikutuksia kuolemantapausten esiintyvyyteen eikä vaso-okklusiivisiin kriiseihin / sirppisoluanemiaan, johon liittyy kriisi. Sitä vastoin pitkäkestoisen hoidon jälkeen vaso-okklusiivisten kriisien yleisyydessä havaittiin hienoinen myönteinen suuntaus. Tutkimuksissa GBT440-032 ja GBT440-042 havaittiin kuitenkin epätasapaino kuolemantapausten esiintyvyydessä (tutkimus GBT440-032), odotettua enemmän kuolemia (tutkimuksen GBT440-042 avoin kontrolloimaton seurantajakso) ja epätasapaino vaso-okklusiivisissa kriiseissä (tutkimus GBT440-032) ja sirppisolutautiin liittyvien sirppisoluanemiakriisien määrässä (molemmat tutkimukset).

GBT440-032-tutkimuksessa sirppisoluanemiakriisin esiintyvyys oli 59,2 prosenttia vokselotoriryhmässä ja 37,9 prosenttia lumelääkeryhmässä. Vaikka vaso-okklusiivisten kriisien absoluuttinen esiintyvyys pysyi matalana, vaso-okklusiivisten kriisien vuotuinen määrä osoitti epätasapainoa, kun tapahtumia oli vokselotoriryhmässä 1,098 ja lumelääkettä saaneilla 0,580 vuodessa. Vokselotori-hoitoryhmässä ilmoitettiin kahdeksan kuolemantapausta, kun taas lumelääkeryhmässä niitä oli kaksi.

GBT440-042-tutkimuksessa sirppisoluanemiakriisin esiintyvyys oli 44,4 prosenttia vokselotoria saaneilla osallistujilla ja 25,6 prosenttia lumelääkeryhmässä satunnaistetun 12 viikon hoitajakson aikana. Vaso-okklusiivisen kriisin esiintyvyyttä ei kuitenkaan arvioitu. Vokselotorilla hoidetuilla potilailla ilmoitettiin yhteensä 11 kuolemantapausta, joista yksi tapahtui lumelääkekontrolloidun sokkoutetun jakson aikana, kahdeksan avoimen jatkojakson aikana ja kaksi tutkimuksen keskeyttämisen jälkeen. Lumelääkeryhmässä ei ilmoitettu kuolemantapauksista.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli useita mahdollisia tekijöitä, jotka olisivat voineet vaikuttaa kuolemantapausten ja vaso-okklusiivisten kriisien / sirppisoluanemiakriisien lisääntyneisiin määriin tutkimuksen GBT440-032 ja GBT440-042 vokselotoriryhmissä, mutta joita ei havaittu tutkimuksessa GBT440-031. Näitä tekijöitä olivat muun muassa samanaikaiset infektiot, samanaikainen hydroksiurean käyttö, hoitoon sitoutuminen, maantiede, nuori ikä, hemoglobiinivaste ja sirppisolutautiin liittyvän immunosuppression vaikutus. Lisäksi tarkasteltiin, mikä merkitys stabiloidusta HbS:stä peräisin olevalla hapen vapautumisella kudoksiin on alttiudelle vaso-okklusiiviseen kriisiin, sekä infektioiden ja yleisen immunitetin merkitystä. Vokselotoriin liittyvien kuolemantapausten määrän kasvu verrattuna tutkimuksessa GBT440-031 havaittuun määrään saattaa selittyä sillä, että akuutin tapahtuman (esimerkiksi vaso-okklusiivinen kriisi, sepsis tai malaria) aikana potilaan saama hoito ei ole optimaalista. Minkään yksittäisen syy-yhteystekijän ei kuitenkaan voitu katsoa olevan vastuussa kahdessa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä tutkimuksessa GBT440-032 ja GBT440-042 havaituista eroista vokselotoriryhmän ja lumelääkeryhmän välillä tai näiden tutkimusten ja tutkimuksen GBT440-031 välillä. Tältä osin on huomattava, että nämä kaksi myyntiluvan myöntämisen jälkeistä tutkimusta koskivat satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, joilla korjattaisiin mahdollisten ulkoisten tekijöiden (kuten potilaiden saaman epäoptimaalisen hoidon) vaikutusta, koska ne koskisivat molempia ryhmiä yhtäläisesti.

Lisäksi vokselotorin selviä immunosuppressiivisia vaikutuksia havaittiin rotta- ja apinatutkimuksissa myyntiluvan myöntämisen aikaan. Kaiken kaikkiaan kliiniset tiedot osoittavat, että vokselotori saattaa lisätä alttiutta (vaikeille) haattatapahtumille tietyissä potilasryhmissä. Ei kuitenkaan tunneta mahdollisia mekanismeja, jotka tekevät jostakin alaryhmästä herkemmän näille haattatapahtumille. Siksi ei ole mahdollista määrittää tiettyä potilasryhmää, jolla riski olisi suurentunut, jotta tällaiset potilaat voitaisiin sulkea vokselotorihoidon ulkopuolelle.

Kaiken kaikkiaan esitetyt turvallisuustiedot ovat huolestuttavia. Kun otetaan huomioon, että kuolemantapausten ja vaso-okklusiivisten kriisien / sirppisoluanemiakriisien määrän syitä ei tunneta eikä riskipopulaatioita voida tunnistaa, on selvää, että riskitekijöitä ei voida lieventää. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että tunnistetut kuoleman ja vaso-okklusiivisten kriisien / sirppisoluanemiakriisien riskit ovat merkityksellisiä Oxbrytan hyväksytyn käyttöaiheen kannalta EU:ssa.

Useita mahdollisia toimenpiteitä harkittiin vaso-okklusiivisten kriisien ja kuoleman riskin minimoimiseksi sirppisolautautia sairastavilla potilailla. Näitä olivat muun muassa kliinisen seurannan lisääminen, käyttöaiheen rajoittaminen, tiedottaminen tunnistetuista riskeistä ja valvotun saatavuuden ohjelma yhdistettynä rekisteriin, jonka avulla valvotaan rajoitettua käyttöä ja voidaan kerätä näyttöä vaso-okklusiivisten kriisien ja kuolemantapausten luonnehtimiseksi EU:n väestössä.

Ad hoc -asiantuntijaryhmän neuvojen perusteella myyntiluvan haltija ehdotti, että hemolyyttisen anemian paranemista (laboratoriotulokset ja kliininen tila) seurataan useammin kuin neljän viikon välein ensimmäisten kolmen kuukauden ajan hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein (tutkimuksen GBT440-031 ja sitä seuraavan avoimen jatkotutkimuksen rutiiniseurannan tiheyden mukaisesti). Kuten asiantuntijaryhmä kuitenkin korosti, tiivis rutiininomainen kliininen seuranta on jo vakiokäytäntö tämän potilasryhmän osalta. Vaso-okklusiivinen kriisi on sirppisolautaudin yleisin ja tyypillisin kliininen ilmenemismuoto, jota seurataan osana rutiininomaista kliinistä käytäntöä eli tarkastelemalla vaso-okklusiivisen kriisin historiaa edellisen käynnin jälkeen, arvioimalla oireiden vaikeuden tai esiintymistiheyden lisääntymistä sekä arvioimalla kroonisen kivun esiintymistä akuutteihin vaso-okklusiivisiin kriiseihin verrattuna. Lääkevalmistekomitean näkemyksen ja PRAC:n suosituksen mukaan tiheämpi kliininen arviointi ei todennäköisesti ole tehokas infektioiden tai vaso-okklusiivisten kriisien ennakoivassa havaitsemisessa ja ehkäisemisessä.

Myyntiluvan haltija ehdotti myös käyttöaiheen rajoittamista vähemmän haavoittuvaisiin potilaisiin tai vaihtoehtoisten hoitovaihtoehtojen puuttuessa (eli rajoittamista vain aikuisille, jotka saavat samanaikaisesti hydroksikarbamidia, tai monoterapiana niille, joille hydroksikarbamidi ei sovi tai joilla on suuri verensiirtokomplikaatioiden riski, ja käytön rajoittamista potilailla, joilla on aktiivinen säärihaava). Lisäksi myyntiluvan haltija ehdotti tiedottamista havaituista riskeistä lisäämällä varoituksia ja varotoimia valmistetietoihin ja että käyttöön otettaisiin potilaskortti, joka korvattaisiin myöhemmin valvotun saatavuuden ohjelmalla, jonka tarkoituksena on tukea käyttöä tässä rajoitetussa potilasryhmässä. Ohjelmaan sisältyisi terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas, jolla lisätään tietoisuutta riskeistä ja tuetaan myös hoitopäätöksiä ja neuvontaa riskeistä; terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tarkistuslista, jolla dokumentoidaan lääkemääräyksen asianmukaisuus; riskitietoutta koskeva vuoropuhelulomake, jolla dokumentoidaan lääkkeen määrääjien ja potilaiden väliset keskustelut sekä suositellut toimet, jos niitä ilmenee; ja potilaspäiväkirja, johon kirjataan vaso-okklusiiviset kriisitapahtumat keskusteltavaksi hoitokäyntien aikana. Lisäksi ehdotettiin terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tiedotteen levittämistä, jotta voitaisiin varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset tietävät uusista riskeistä ja niihin liittyvistä toimista.

Koska tutkimuksissa GBT440-032 ja GBT440-042 havaitun vaso-okklusiivisten kriisien / sirppisolukriisien ja kuolemantapausten lisääntyneen riskin taustalla olevia mekanismeja ei kuitenkaan tunneta, erityisiä riskitekijöitä tai riskittömiä potilasalaryhmiä ei voitu tunnistaa. Lääkevalmistekomitea on samaa mieltä ad hoc -asiantuntijaryhmän kanssa hoitovaihtoehtojen tarpeesta sirppisolutautia sairastaville potilaille. Vaikka sirppisolutauti tunnustetaan sairaudeksi, jonka täyttämätön lääketieteellinen tarve on suuri, on tärkeää huomata, että vokselotorin hyväksytty käyttöaihe kohdistuu nimenomaan sirppisolutaudista johtuvan hemolyyttisen anemian hoitoon eikä itse tautiin.

PRAC totesi myös, että koska ei ole näyttöön perustuvaa strategiaa vaso-okklusiivisen kriisin ja kuoleman riskien lieventämiseksi ja koska näihin haittavaikutuksiin vaikuttavia riskitekijöitä ei ole tunnistettu, vokselotoriin liittyviä riskejä ei voida lieventää riittävästi. Näin ollen ei voitu määrittää Oxbrytan EU:ssa sallittuun käyttöaiheeseen kuuluvaa potilasryhmää, jolla ei olisi vaso-okklusiivisen kriisin ja kuoleman riskiä. Lisäksi näille potilaille tarjotaan jo kattavaa tietoa osana heidän jatkuvaa hoitoaan, eikä ehdotettujen lisäviestintävälineiden odoteta parantavan riskien hallintaa tai muutoin minimoivan riskejä tehokkaasti. Ehdotetun valvotun saatavuuden ohjelman, jolla tuetaan Oxbrytan käyttöä rajatussa potilaspopulaatiossa, osalta on myös muistettava, että ei ole ollut mahdollista määrittää potilasryhmää, jossa vaso-okklusiivisen kriisin ja kuoleman riskiä ei ole. Sen vuoksi ehdotetussa rajoitetussa käyttöaiheessa potilasryhmää ei eroteta tai supisteta riskitekijöiden perusteella. Siinä keskitytään vokselotorin käyttöön monoterapiana tai yhdistelmähoitona hydroksiurean kanssa, minkä ei katsota perustuvan olemassa oleviin luotettaviin tietoihin, koska hydroksiurean käytöllä ei osoitettu olevan johdonmukaista vaikutusta kuolemantapauksiin eikä vaso-okklusiivisten kriisien / sirppisolu-anemian kriisitapahtumien yhteydessä. Verensiirroista johtuvista komplikaatioista kärsivillä potilailla Oxbryta ei ole hengen pelastava hoito, eikä sen vaikutusta elämänlaatuun ole arvioitu. Vaikka käyttöaihe olisi suppeasti määritelty, käytettävissä ei ole toimenpiteitä, joilla vähennettäisiin vaso-okklusiivisiin tai sirppisolu-anemian kriiseihin liittyviä riskejä, mukaan lukien kuolemaan johtavien seurausten mahdollisuus. Lisäksi valvotun saatavuuden ohjelman yhteydessä annetun neuvonnan ei katsota edistävän tarkoituksenmukaisesti näiden riskien hallintaa, kun otetaan huomioon Oxbrytalla hoidettujen potilaiden jo saamat laajat tiedot. Vaikka valvotun saatavuuden ohjelmasta saatettaisiin tulevaisuudessa saada lisää tietoa näiden tapahtumien ilmenemisestä, se ei kuitenkaan suojelisi täytäntöönpanohetkellä Oxbrytalle altistuneita potilaita vaso-okklusiivisten kriisien ja kuoleman riskiltä. Näin ollen lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo PRAC:n tavoin, että harkitut toimenpiteet eivät minimoisi riskiä riittävästi missään hyväksytyn käyttöaiheen alaryhmässä.

Kun otetaan huomioon tunnistettujen riskien vakavuus Oxbrytan hyötyjen yhteydessä, lääkevalmistekomitea katsoo, että Oxbrytan hyöty-riskisuhde ei ole suotuista missään hyväksytyn käyttöaiheen alaryhmissä.

Myyntiluvan haltija antaa ymmärtää, että Yhdysvalloissa ja Euroopassa voitaisiin tehdä kaksoissokkoutettu, satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jossa luonnehditaan tarkemmin vaso-okklusiivisten kriisien riskiä, tällaisen tutkimuksen tulos on täysin hypoteettinen, eikä tällä ehdotuksella ole vaikutusta tällä hetkellä saatavilla oleviin tietoihin perustuvaan päätelmään. Sama koskee myyntiluvan haltijan harkitseamia mahdollisia vaihtoehtoisia tutkimusasetelmia. Niitä ovat rekisteri, joka sisältää kaikki vokselotorille altistuneet potilaat valvotun saatavuuden ohjelmassa, yhteensopiva kontrollisuunnitelma tai pragmaattinen satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jossa on mukana tosielämän tietojen kontrolliryhmä.

Harkittuaan asiaa lääkevalmistekomitea suosittelee Oxbrytan myyntiluvan peruuttamista väliaikaisesti. Lääkevalmistekomitea katsoo, että väliaikaisen peruuttamisen kumoaminen edellyttää vankkaa lisänäyttöä, jotta voidaan määrittää kliinisesti merkittävä potilasryhmä, jossa vokselotorin hyöty-riskisuhde on suotuista.

Tämä päätelmä ei vaikuta mahdolliseen tarpeeseen tehdä muita päivityksiä myyntiluvan ehtoihin tässä menettelyssä arvioitujen uusien tietojen perusteella (esim. havaittujen haittavaikutusten ja annostuksen asteittaista vähentämistä koskevan strategian osalta hoidon lopettamisen yhteydessä, kuten kohdassa 2.2.5 on esitetty), jos myyntiluvan väliaikainen peruuttaminen kumottaisiin.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea (CHMP) aloitti Oxbrytaa (vokselotori) koskevan menettelyn asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea arvioi tutkimuksista GBT440-032 ja GBT440-042 saatuja tietoja kaikkien myyntiluvan haltijan kirjallisesti ja suullisen selvityksen aikana toimittamien tietojen sekä riippumattomien asiantuntijoiden ja potilaiden edustajien ryhmän ad hoc -kokouksessa esittämien näkemysten ja lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) kuulemisen tulosten perusteella.
- Lääkevalmistekomitea pani merkille vokselotorin todetun tehon hemolyyttisen anemian hoidossa.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa GBT440-032 ja GBT440-042 esiintyi enemmän vaso-okklusiivisia kriisejä (VOC) / sirppisolanemiakriisejä sekä kuolemantapauksia vokselotoriryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimusten GBT440-032 ja GBT440-042 osalta ei ole voitu määrittää taustalla olevia mekanismeja, jotka voisivat selittää vokselotorihoidosta johtuneiden vaso-okklusiivisten kriisien / sirppisolanemiakriisien ja kuolemantapausten määrän kasvun. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että nämä merkittävät uudet turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet ovat merkityksellisiä Oxbrytan sallitun käyttöaiheen kannalta EU:ssa.
- Koska erityisiä riskitekijöitä ei ollut, lääkevalmistekomitea ei voinut määrittää toimenpiteitä, joilla näitä riskejä voitaisiin minimoida tehokkaasti, eikä myöskään sellaista potilaiden alaryhmää hyväksytyssä käyttöaiheessa, jossa Oxbrytan hyödyt olisivat suuremmat kuin havaitut riskit.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Oxbryta-valmisteen hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Siksi komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että Oxbrytan myyntilupa peruutetaan väliaikaisesti.

Jotta väliaikainen peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijan on toimitettava vankkaa näyttöä, jossa määritellään kliinisesti merkittävä potilasryhmä, jossa hoidon hyöty-riskisuhde on suotuisa.