

I. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A sarlósejtes betegség (sickle cell disease, SCD) a hemoglobin β alegységét kódoló hemoglobin B gén mutációi által okozott, autoszomális recesszív örökletes rendellenességek egy csoportja, amely a hemoglobin mutálódott formájának, a hemoglobin S-nek (HbS) a jelenlétét eredményezi. A leggyakoribb típus a sarlósejtes vérszegénység (sickle cell anaemia, SCA), amely a vörösvértestekben található, oxigént szállító fehérje, a hemoglobin rendellenességét okozza. Emiatt a vörösvértestek bizonyos körülmények között kóros, sarlószerű alakúvá válnak; ilyen alakkal a hajszálereken való áthaladáskor nem tudnak deformálódni, ami elzáródást okoz. Az SCD az ízületekben fájdalmas rohamokhoz (SCA krízis, vazookkluzív krízisek [vaso-occlusive crises, VOC-k]), vérszegénységhez, a kéz- és a lábfej feldagadásához, bakteriális fertőzésekhez, szédüléshez és szélütéshez (stroke) vezethet. Az erek elzáródása visszatérő, fájdalmas epizódokat és különféle szervrendszereket érintő, súlyos szövődeményeket eredményez, amelyek élethosszig tartó képességszökkenéshez és akár halálhoz is vezethetnek. Mivel több tényezőről alapuló kórélettani folyamatokról van szó, a hemolitikus anémiát és az erek elzáródását is a primer molekuláris esemény, azaz a deoxihemoglobin S polimerjeinek képződése és a vörösvértestek sarlósdása eredményezi.

A voxelotor egy HbS polimerizáció inhibitor, amely 1:1 sztöchiometriával kötődik a HbS-hez, és a vörösvértestek iránt preferenciális megoszlást mutat. A hemoglobin (Hb) oxigénhez való affinitásának növelésével a voxelotor a HbS polimerizáció dóziszfüggő gátlását demonstrálja. A voxelotor gátolja a vörösvértestek sarlósdását, és javítja a vörösvértestek deformálhatóságát.

2022. február 14-én az Oxbryta az Európai Unióban (EU) ritka betegség gyógyszerként forgalombahozatali engedélyt kapott az SCD miatt kialakuló hemolitikus anémia kezelésére felnőtt betegeknek, illetve 12 éves és annál idősebb gyermekeknek és serdülőknél monoterápiában vagy hidroxikarbammiddal (HC, más néven hidroxürea [HU]) kombinációban. Az ajánlott adag 1500 mg volt, szájon át, naponta egyszer alkalmazva. A hatásosságot a Hb válaszarány alapján igazolták (amelynek definíciója a Hb >1 g/dl [0,62 mmol/l] emelkedése volt a kiindulási értékről a 24. hétre). Az 1500 mg voxelotor esetében a válaszarány 51,1% (46/90) volt, szemben a placebo-csoport 6,5%-ával (6/92), ami 45,0-es különbséget jelent (33,4, 56,7, $p < 0,001$). Az engedélyezés időpontjában nem álltak rendelkezésre adatok a 12 évesnél fiatalabb gyermekekről, ezért az Oxbryta biztonságosságát és hatásosságát ebben a betegpopulációban nem lehetett megállapítani. A voxelotor csökkentette az antigénekre adott humorális immunválaszt patkányokban és majmokban egyaránt. Ezenkívül a klinikai vizsgálatokban a fehérvérsejtek számának a normál tartományon belüli, expozíciófüggő csökkenését figyelték meg, míg a pivotális vizsgálat során az 1500 mg-mal kezelt csoportban nem észlelték a fertőzések arányának egyértelmű növekedését. Az állatoknál megfigyelt hatások szerepeltek a kísérőiratok figyelmeztetéseiben és óvintézkedéseiben, azzal a kitételrel, hogy a már immunhiányos vagy immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt betegeknek a klinikai relevancia nem zárható ki.

2024 májusában a megbízó úgy döntött, hogy egy potenciális biztonságossági aggály miatt két engedélyezés utáni, folyamatban lévő klinikai vizsgálatban szünetelteti az alkalmazást. Az aggály arra vonatkozott, hogy az egyik vizsgálatban (GBT 440-032, más néven C5341021 vagy HOPE Kids 2) nem állt összhangban a halálesetek száma a voxelotor és a placebo között, míg a másikban (GBT440-042, más néven C5341026 vagy RESOLVE) a vártnál magasabb volt a halálesetek összesített száma. Az alkalmazást az említett két vizsgálatnak a nyílt kiterjesztésbe (GBT440-038, más néven C5341023) bevont résztvevőinél is szüneteltették, amíg a megfigyelések okának meghatározása céljából értékelést végeztek.

A GBT440-032 vizsgálat célja a voxelotor transzkraniális doppler (TCD) ultrahangos mérésekre gyakorolt hatásának értékelése volt az SCD-ben szenvedő résztvevőknél, 2 és <15 év közötti, SCD-ben szenvedő és stroke kockázatának kitett gyermekek körében. Ebben a globális vizsgálatban a vizsgálat résztvevőinek többségét Szubszaharai Afrikában (SSA) vonták be. A kezelt karban nyolc (8) halálesetről számoltak be, míg a placebo karban 2-ről (mind SSA-ban). A voxelotor csoportban a halálos kimenetelű esetek többségénél fertőzés előfordulását írták le, beleértve 5 olyan beteget, akiknél (halálos kimenetelű) malária vagy szepszis alakult ki.

A GBT440-042 vizsgálat célja a voxelotor és a standard ellátás lábszárfekélyek gyógyulására gyakorolt hatásának értékelése volt placebóval és standard ellátással összehasonlítva, 12. életévüket betöltött, SCD-ben szenvedő résztvevőknél. A vizsgálatot Kenyában, Nigériában és Brazíliában végezték. A hidroxüreával/hidroxikarbamiddal (HU/HC) végzett egyidejű kezelés megengedett volt. A vizsgálat voxelotorral kezelt résztvevőnél jelentett, halálos kimenetelű események száma a vártnál magasabb volt. A vizsgálatban ekkor még nem végezték el a kódeltörést, de e halálesetek többsége (8/9 halálos kimenetelű eset) olyan betegeknél következett be, akik beléptek a vizsgálat nyílt részébe. A maláriát 4 esetben vagy a halál okaként, vagy ahhoz hozzájáruló tényezőként azonosították.

A vizsgálatok szüneteltetéséről szóló értesítés idején az információk összessége korlátozott volt, és a két vizsgálatból még nem állt rendelkezésre néhány esetleírás. Mivel azonban a forgalombahozatali engedély kiadásakor aggályok merültek fel a voxelotor lehetséges immunszuppresszív hatásai miatt (az állatkísérletekben megfigyelt immunszuppresszív hatások, valamint a klinikai vizsgálatokban a fehérvérsejtszám csökkenése kapcsán), és az említett vizsgálatok vizsgálati populációja részben átfed az engedélyezett javallatban meghatározott célpopulációval, ezeknek az új keletű biztonságossági adatoknak a további felülvizsgálatára volt szükség, hogy az összes rendelkezésre álló adatot figyelembe véve értékeljék, befolyásolhatja-e ez bármilyen módon az Oxbryta előny-kockázat profilját az engedélyezett javallatában.

Az Európai Bizottság ezért 2024. július 26-án a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást indított, és felkérte a CHMP-t, hogy értékelje a fenti aggályoknak az Oxbryta előny-kockázat profiljára gyakorolt hatását, és adjon ki véleményt arról, hogy az Oxbryta forgalombahozatali engedélyét fenn kell-e tartani, módosítani kell-e, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni. Ezen túlmenően az Európai Bizottság felkérte az Ügynökséget/CHMP-t, hogy a lehető leghamarabb adjon véleményt arról, hogy szükség lenne-e ideiglenes intézkedésekre e gyógyszer biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosításához.

2024. szeptember 23-án a forgalombahozatali engedély jogosultja tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget arról a szándékáról, hogy leállítja az Oxbryta forgalomba hozatalát, és világszerte elindítja az összes gyártási tétel visszahívását. A forgalombahozatali engedély jogosultja arról is tájékoztatta az Ügynökséget, hogy a világon mindenhol leállítja a voxelotor összes folyamatban lévő, aktív klinikai vizsgálatát és kiterjesztett hozzáférési programját. A forgalombahozatali engedély jogosultja jelezte, hogy döntése a folyamatban lévő klinikai vizsgálatokból és a regisztervizsgálatokból jelenleg rendelkezésre álló adatok, különösen a VOC biztonságossági jelzésével kapcsolatos, új keletű adatok áttekintésén és elemzésén alapult. 2024. szeptember 26-án, figyelembe véve az újonnan rendelkezésre álló adatokat, a CHMP ideiglenes intézkedésként az Oxbryta (voxelotor) forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését javasolta a 20. cikk szerinti eljárással kapcsolatos, végleges határozat elfogadásáig. A bizottság azt is javasolta, hogy az összes érintett uniós tagállamban függesszék fel az Oxbryta (voxelotor) forgalomba hozatalát és ellátását, valamint az uniós piacon elérhető összes gyártási tételt hívják vissza a gyógyszertárak és kórházak szintjéig. Ezeket az átmeneti intézkedéseket egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató levelek (direct healthcare professional communication, DHPC) formájában közzétették. Az Európai Bizottság 2024. október 4-én tett közzé határozatot az ideiglenes intézkedésekről.

2024. október 16-án a forgalombahozatali engedély jogosultja a valós körülmények között szerzett adatokkal (Real World Evidence, RWE) foglalkozó GBT440-4R2 vizsgálatának(más néven C5341019 vagy PROSPECT vizsgálat) programozási hibáiról értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget. Az említett programozási hibáról ezután megállapították, hogy befolyásolja mindkét, regiszteralapú vizsgálat, azaz a GBT440-4R2 vizsgálat és a másik RWE vizsgálat, a GBT440-4R1 (más néven C5341018 vagy RETRO vizsgálat) korábban közölt eredményeit. A korrigált eredmények és a kapcsolódó elemzések 2025 márciusában váltak elérhetővé.

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A CHMP elvégezte az Oxbryta hatásosságáról és biztonságosságáról rendelkezésre álló összes adat kritikus felülvizsgálatát, hogy megállapítsa, éri-e bármilyen hatás az Oxbryta előny-kockázat profilját az engedélyezett javallatban. Ez kiterjedt a GBT440-031 pivotális vizsgálatra, két engedélyezés utáni vizsgálatra (GBT440-032 és GBT440-042), két kiterjesztett vizsgálatra (GBT440-034 és GBT440-038), valamint két regiszteralapú vizsgálatra (PROSPECT és RETRO), a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázat során benyújtott összes rendelkezésre álló adat figyelembevételével. A CHMP egy *ad hoc* szakértői csoporttal (*ad hoc expert group*, AHEG) és a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottsággal (PRAC) is egyeztetett.

Az eredeti forgalombahozatali engedély pivotális vizsgálatában, azaz a GBT440-031 vizsgálatban nem figyeltek meg káros hatásokat a halálozás vagy a VOC-k/SCA krízis incidenciájára. Épp ellenkezőleg, a hosszan tartó kezelés után a VOC-k arányában enyhe kedvező tendencia volt megfigyelhető. A GBT440-032 és a GBT440-042 vizsgálatokban azonban nem volt kiegyensúlyozott a halálesetek incidenciája (GBT440-032 vizsgálat), a vártnál magasabb volt a halálesetek száma (a GBT440-042 vizsgálat nyílt, nem kontrollált utánkötő időszak), és nem állt összhangban a VOC-k előfordulása (GBT440-032 vizsgálat), sem az SCD-vel összefüggő SCA krízis aránya (mindkét vizsgálat).

A GBT440-032 vizsgálatban az SCA krízis incidenciája a voxelotor karban 59,2%, míg a placebo karban 37,9% volt. Bár a VOC abszolút incidenciája alacsony maradt, a VOC egy évre vetített aránya nem volt kiegyensúlyozott: a voxelotor karban 1,098, a placebo karban pedig 0,580 esemény/év volt. A voxelotor kezelési csoportban nyolc, a placebo csoportban pedig két halálesetet jelentettek.

A GBT440-042 vizsgálatban az SCA krízis incidenciája a 12 hetes randomizált kezelési időszakban 44,4% volt a voxelotorral kezelt résztvevőknél, szemben a placebo karban mért 25,6%-kal. A VOC incidenciáját azonban nem értékelték. Összesen 11 halálesetről számoltak be a voxelotorral kezelt betegeknél, amelyek közül egy a placebokontrollos vakosított időszakban, nyolc a nyílt kiterjesztett időszakban, kettő pedig a vizsgálat szüneteltetése után következett be. A placebo csoportban nem jelentettek halálesetet.

A CHMP figyelembe vette a különféle, lehetséges tényezőket, amelyek hozzájárulhattak a halálesetek és a VOC/SCA krízis magasabb arányához, amelyet a voxelotor karokban a GBT440-032 és a GBT440-042 vizsgálatban megfigyeltek, de a GBT440-031 vizsgálatban nem. E tényezők közé tartoztak az egyidejű fertőzések, a HU egyidejű alkalmazása, a terápiás fegyelem, a földrajzi terület, a fiatal életkor, a hemoglobin válasz, valamint az SCD-hez társuló immunszuppresszió hatása. Azt is mérlegelték, hogy a szövetekben a stabilizált HbS-ből az oxigén csökkent felszabadulása szerepet játszhat a VOC-ra és a fertőzésekre való fogékonyságban és összességében az immunitásban. A GBT440-031 vizsgálatban észlelthez képest a voxelotor alkalmazásakor bekövetkezett halálesetek megnövekedett száma akár magyarázható lehetne a szuboptimális betegellátással az akut esemény(ek) (pl. VOC, szepszis vagy malária) során. Mindazonáltal nem lehetett egyetlen okozati tényezőt azonosítani, amely a két engedélyezés utáni, azaz a GBT440-032 és a GBT440-042 vizsgálatban a voxelotor kar és a placebo kar között, vagy az említett vizsgálatok és a GBT440-031 vizsgálat között megfigyelt különbségekért felelős. E tekintetben meg kell jegyezni, hogy ez a két engedélyezés utáni vizsgálat randomizált kontrollált vizsgálatokra vonatkozott, ami korrigálná az

esetleges külső tényezők (például szuboptimális betegellátás) hatását, mivel ezek mindkét kart egyformán érintetnék.

Ezenkívül a forgalomba hozatal engedélyezésekor a patkányokon és majmokon végzett vizsgálatok során a voxelotor egyértelmű immunszuppresszív hatásait figyelték meg. A klinikai adatok összessége azt mutatja, hogy a voxelotor esetleg növelheti a (súlyos) nemkívánatos eseményekre való fogékonyságot a betegek bizonyos csoportjaiban. Nem ismertek azonban azok a lehetséges mechanizmusok, amelyek adott részpopulációt fogékonyabbá tesznek ezekre a nemkívánatos eseményekre. Ezért nem lehetséges fokozott kockázatnak kitett, konkrét betegpopulációt azonosítani ahhoz, hogy az ilyen betegeket kizárják a voxelotorral végzett kezelésből.

A bemutatott biztonságossági adatok összességében aggodalomra adnak okot. Mivel nem ismert, mi okozza a halálesetek és VOC-k/SCA krízisek számának a növekedését, és a kockázatnak kitett populációk nem azonosíthatók, egyértelmű, hogy a kockázati tényezők nem csökkenthetők. A CHMP ezért úgy véli, hogy a halál és a VOC/SCA krízis azonosított kockázatai az Oxbryta-ra nézve relevánsak az EU-ban engedélyezett javallatában.

Számos lehetséges intézkedést mérlegeltek az SCD-ben szenvedő betegeknél a VOC és az elhalálozás kockázatának minimalizálása érdekében. Ezek közé tartozott a fokozott klinikai monitorozás, a javallat korlátozásai, az azonosított kockázatokról szóló kommunikáció, valamint egy regiszterrel összekapcsolt, ellenőrzött hozzáférési program a korlátozott felhasználás érvényesítése céljából, valamint azért, hogy lehetővé váljon az adatgyűjtés a VOC és az elhalálozás jellemzéséhez az uniós lakosság körében.

Az AHEG tanácsát követően a forgalombahozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy a hemolitikus anémia javulásával kapcsolatos monitorozás (laboreredmények és klinikai állapot) gyakoriságát növeljék a kezelés megkezdését követő első 3 hónapban legalább 4 hetenkéntre, amely után 3 havonta végzett monitorozás következik (a GBT440–031 vizsgálatban és az azt követő nyílt kiterjesztett vizsgálatban alkalmazott rutin monitorozás gyakoriságát követve). Ugyanakkor, amint azt az AHEG is kiemelte, a gondos, rutinjellegű klinikai monitorozás eleve standard gyakorlat ennél a betegpopulációnál. A VOC az SCD leggyakoribb és legjellegzetesebb klinikai manifesztációja, amelyet a rutin klinikai gyakorlat részeként monitoroznak, azaz áttekintik a VOC alakulását a legutóbbi vizit óta, megvizsgálják a növekvő súlyosság vagy gyakoriság jeleit, és értékelik a krónikus fájdalom, illetve az akut VOC-k előfordulását. Ennek megfelelően a CHMP véleménye szerint és a PRAC tanácsával összhangban nem valószínű, hogy a gyakoribb klinikai értékelés eredményes lesz a fertőzések vagy VOC-k előzetes észlelésében és megelőzésében.

A forgalombahozatali engedély jogosultja javasolta továbbá a javallat korlátozását kevésbé veszélyeztetett betegekre, illetve olyan helyzetekre, amikor nincs más kezelési lehetőség (azaz korlátozzák kizárólag olyan felnőttekre, akik egyidejűleg hidroxikarbamidot (HC) kapnak, vagy monoterápiában adva olyan betegek számára, akiknél a HC nem megfelelő, vagy magas a transzfúziós szövődmények kockázata, valamint javasolják az alkalmazás mellőzését aktív lábszárfekélyes betegeknél). A forgalombahozatali engedély jogosultja ezenkívül tájékoztatást javasolt az azonosított kockázatokról a kísérőiratokba illesztett figyelmeztetésekkel és óvintézkedésekkel, valamint egy betegkártya bevezetésével, amelyet később egy ellenőrzött hozzáférési program bevezetésével helyettesítettek, amelynek célja az alkalmazás támogatása ebben a korlátozott betegpopulációban. Ennek a programnak része lenne egy egészségügyi szakembereknek szóló útmutató, amely felhívja a figyelmet a kockázatokra, ugyanakkor segíti a terápiás döntéseket és a kockázatokkal kapcsolatos tanácsadást; egy egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista, amely dokumentálja a felírás megfelelőségét; egy űrlap a kockázatok tudatosítását szolgáló beszélgetésekhez, amely dokumentálja a felíró orvosok és a betegek közötti megbeszéléseket, valamint az esetleg felmerülő, javasolt intézkedéseket; valamint egy betegnaplót a VOC-események dokumentálásához, hogy ezeket az

egészségügyi vizitek során megbeszéljék. Egy DHPC terjesztését is javasolták annak biztosításához, hogy az egészségügyi szakemberek tisztában legyenek az új kockázatokkal és a kapcsolódó intézkedésekkel.

Mivel azonban nem ismerjük, hogy milyen mechanizmusok állnak a VOC-k/SCA krízis és a halálesetek GBT440–032 és GBT440–042 vizsgálatokban észlelt, megnövekedett kockázatának hátterében, sem konkrét kockázati tényezőket, sem a betegek kockázat nélküli alcsoportjait nem lehetett azonosítani. A CHMP osztja az AHEG véleményét, miszerint az SCD-ben szenvedő betegek számára terápiás lehetőségekre van szükség. Bár elismert tény, hogy az SCD esetében jelentős a kielégítetlen gyógyászati szükséglet, fontos megjegyezni, hogy a voxelotor engedélyezett javallata kifejezetten az SCD okozta hemolitikus anémiának és nem magának a betegségnek a kezelését célozza.

A PRAC azt is kifejezte, hogy a VOC és a halál kockázatának csökkentésére irányuló, tényeken alapuló stratégia hiányában, valamint az ilyen nemkívánatos kimenetekhez hozzájáruló kockázati tényezők azonosítása nélkül a voxelotorhoz kapcsolódó kockázatok nem csökkenthetők megfelelően. Következésképpen az EU-ban az Oxbryta engedélyezett javallatán belül nem lehetett olyan populációt azonosítani, amelyben nem áll fenn a VOC és a halál kockázata. Ezenfelül a folyamatban lévő ellátásuk részeként ezek a betegek eleve alapos tájékoztatást kapnak, és nem várható, hogy a javasolt további kommunikációs eszközök javítsák a gondozásukat, vagy más módon eredményesen csökkentik a kockázatokat. Ami az Oxbryta korlátozott betegpopulációban való alkalmazását támogatni hivatott, javasolt ellenőrzött hozzáférési programot illeti, hasonlóképpen fel kell hívni ismét a figyelmet, hogy nem lehetett olyan populációt azonosítani, amelyben nem áll fenn a VOC és a halál kockázata. Ezért a javasolt korlátozott javallat nem tesz különbséget, illetve nem szűkíti le a populációt kockázati tényezők alapján. Ehelyett a voxelotor monoterápiaként vagy HU-val kombinált kezelésként történő alkalmazására összpontosít, ami nem tekinthető meglevő, megbízható adatokon alapulónak, mivel nem igazolták a HU alkalmazásának következetes hatását a halálesetekre és a VOC-kkel/SCA krízissel járó eseményekre. A vértranszfúziók szövődményei által érintett betegeknél az Oxbryta nem életmentő kezelés, és az életminőségre gyakorolt hatását sem értékelték. Még egy szűken meghatározott javallat esetében sem állnak rendelkezésre intézkedések a VOC-kkel vagy SCA krízisekkel járó kockázatok csökkentésére, a halálos kimenetek lehetőségét is beleértve. Emellett az ellenőrzött hozzáférési program keretében nyújtott tanácsadás nem tekinthető úgy, hogy érdemben hozzájárul e kockázatok kezeléséhez, hiszen az Oxbryta-val kezelt betegek eleve alapos tájékoztatást kapnak. Ennek következtében, bár egy ellenőrzött hozzáférési program a jövőben jobb képet adhat az ilyen események előfordulásáról, a megvalósításának ideje alatt nem védené meg az Oxbryta-val kezelt betegeket a VOC és a halál kockázatától. Ezért a CHMP a PRAC véleményével összhangban arra a következtetésre jutott, hogy a figyelembe vett intézkedések az engedélyezett javallat egyik alcsoportjában sem csökkentenék megfelelően a kockázatot.

Következésképpen az Oxbryta előnyeinek figyelembevételével mérlegelve az azonosított kockázatok súlyosságát, a CHMP úgy véli, hogy az Oxbryta előny-kockázat profilja az engedélyezett javallat összes alcsoportjában kedvezőtlen.

Bár a forgalombahozatali engedély jogosultjától olyan értelmű tájékoztatás érkezett, hogy esetleg kettős vagy randomizált, kontrollált vizsgálatot végez az USA-ban és Európában a VOC kockázatának további leírása céljából, egy ilyen vizsgálat kimenetele egyelőre kizárólag feltételezéseken alapul, és ez a javaslat semmi esetre sincs hatással a jelenleg rendelkezésre álló adatokon alapuló következtetésre. Ugyanez vonatkozik a forgalombahozatali engedély jogosultja által mérlegelt, lehetséges alternatív vizsgálati elrendezésekre, azaz egy olyan regiszterre, amely a voxelotorral kezelt összes beteg adatait rögzíti egy ellenőrzött hozzáférési program keretében, illesztett kontrollós elrendezés alkalmazásával, illetve a valós gyakorlatnak megfelelő, randomizált, kontrollált vizsgálatra, amely egy valós körülmények között szerzett adatokon alapuló kontrollt alkalmaz.

A kérdés vizsgálatát követően a CHMP az Oxbryta-ra vonatkozó forgalombahozatali engedély felfüggesztését javasolja. A CHMP úgy véli, hogy a felfüggesztés megszüntetéséhez további, megbízható bizonyítékokra van szükség, hogy meghatározzanak egy klinikailag releváns betegpopulációt, amelyben kedvező a voxelotor előny-kockázat profilja.

Ez a következtetés nem érinti azt, hogy a forgalombahozatali engedélyben foglalt feltételek további naprakésszé tételére lehet szükség, tekintettel az ezen eljárás során értékelt, új adatokra (pl. a megfigyelt gyógyszer mellékhatásokra és a kezelés leállításakor alkalmazott, fokozatos dóziscsökkentő stratégiára vonatkozóan, a 2.2.5. szakaszban tárgyaltak szerint), amennyiben a forgalombahozatali engedély felfüggesztését megszüntetnék.

A CHMP véleménye

Mivel:

- Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) az Oxbryta (voxelotor) tekintetében megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást.
- A CHMP áttekintette a GBT440-032 és a GBT440-042 vizsgálatból származó adatokat a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázat során benyújtott, valamennyi rendelkezésre álló adat összefüggésében, valamint egy független szakértőkből és betegképviselőkből álló csoport által egy *ad hoc* ülésen előadott nézeteket, továbbá a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottsággal (PRAC) folytatott konzultáció eredményét.
- A CHMP megállapította a voxelotor bizonyított hatásosságát a hemolitikus anémia kezelésében.
- A CHMP megállapította, hogy a GBT440-032 és a GBT440-042 randomizált, kontrollált vizsgálatokban a voxelotor alkalmazásakor a placebohoz viszonyítva magasabb volt a vazookkluzív krízisek (VOC-k)/sarlósejtes vérszegénység (SCA) krízisek és a halálesetek száma.
- A CHMP megjegyezte, hogy nem állapították meg a háttérben álló mechanizmusokat, amelyek magyarázhatnák a voxelotorral végzett kezelés utáni VOC-k/SCA krízisek és halálesetek magasabb számát a GBT440-032 és a GBT440-042 vizsgálatban. Ezért a CHMP úgy ítélte meg, hogy ezek a fontos új biztonságossági aggályok relevánsak az Oxbryta EU-ban engedélyezett alkalmazása szempontjából.
- Specifikus kockázati tényezők hiányában a CHMP nem tudott olyan intézkedéseket azonosítani, amelyek eredményesen minimalizálhatnák ezeket a kockázatokat, és az engedélyezett javallaton belül nem tudta azonosítani a betegek egyetlen olyan alcsoportját sem, amelyben az Oxbryta előnyei meghaladnák az azonosított kockázatokat.

Ennek következtében a bizottság úgy ítéli meg, hogy az Oxbryta előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a bizottság az Oxbryta forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését javasolja.

A felfüggesztés megszüntetése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának megalapozott bizonyítékot kell benyújtania, amely meghatározza azt a klinikailag releváns betegpopulációt, amelyben a kezelés előny-kockázat profilja kedvező.