

I priedas
Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

Pjautuvo pavidalo ląstelių sutrikimai (PPLS) – tai sutrikimai, kuriuos lemia autosominis recesyvinis paveldėjimas; juos sukelia beta globino geno, koduojančio hemoglobino subvienetą β , mutacijos, dėl kurių susidaro mutavusios formos hemoglobinas S (HbS). Dažniausiai pasitaikantis PPLS yra vadinamoji pjautuvo pavidalo ląstelių anemija (PPLA, angl. *sickle cell anemia*, SCA), kuri sukelia raudonosiose kraujo ląstelėse (RKL) esančio, deguonį pernešančio baltymo hemoglobino patologiją. Dėl to tam tikromis aplinkybėmis RKL įgauna į pjautuvą (pusmėnulį) panašų pavidalą; dėl tokio pavidalo judėdamos kapiliarais šios ląstelės negali deformuotis, todėl kapiliarai užsikemša. PPLS gali sukelti sąnarių skausmo priepuolius (PPLA su krize, vazookliuzines krizes (VOK), anemiją, plaštakų ir pėdų patinimą, bakterines infekcijas, galvos svaigimą ir insultą. Vazookliuzija sukelia pasikartojančius skausmingus epizodus ir įvairias rimtas organų sistemų komplikacijas, kurios gali lemti visą gyvenimą trunkančią negalią ir net mirtį. Ir hemolizinę anemiją, ir vazookliuziją, kurios yra nuo daugelio veiksnių priklausomi patofiziologiniai procesai, lemia pirminis molekulinis reiškinys – deoksihemoglobino S polimerų ir RKL pjautuvo pavidalo susidarymas.

Vokselotoras yra HbS polimerizacijos inhibitorius, kuris jungiasi prie HbS stochiometriniai santykiu 1:1 ir kuriam būdingas preferencinis pasiskirstymas į RKL vidų. Padidindamas hemoglobino (Hb) jungumą su deguonimi, vokselotoras nuo dozės priklausomu stiprumu slopina HbS polimerizaciją. Vokselotoras slopina RKL pjautuvo pavidalo susidarymą ir pagerina RKL gebėjimą deformuotis.

2022 m. vasario 14 d. Oxbryta buvo įregistruotas Europos Sąjungoje (ES) kaip retasis vaistinis preparatas, skirtas gydyti suaugusiuosius ir vaikus nuo 12 metų, sergančius PPLS sukelta hemolizine anemija, taikant monoterapiją arba kartu skiriant hidroksikarbamidą (HK, dar vadinama hidroksišlapalu (HŠ)). Rekomenduojama dozė buvo 1 500 mg, kurią reikėjo vartoti per burną kartą per parą. Vaisto veiksmingumas buvo įrodytas remiantis Hb atsako rodikliu (per laikotarpį nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės Hb koncentracija padidėjo > 1 g/dl (0,62 mmol/l)). Atsakas į gydymą vartojant 1 500 mg vokselotoro dozę nustatytas 51,1 proc. (46 iš 90) pacientų, o vartojant placebą – 6,5 proc. (6 iš 92) pacientų, t. y. skirtumas siekė 45 proc. (33,4, 56,7; $p < 0,001$). Tuo metu, kai vaistas buvo įregistruotas, nebuvo duomenų apie jo saugumą ir veiksmingumą gydant jaunesnius nei 12 metų vaikus, todėl nebuvo galima įrodyti Oxbryta saugumo ir veiksmingumo šioje pacientų populiacijoje. Nustatyta, kad vokselotoras sumažina humoralinį imuninį atsaką į antigenus tiek žiurkių, tiek beždžionių modeliuose. Be to, atliekant klinikinius tyrimus, nustatytas nuo ekspozicijos priklausomas baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas normos ribose, o atliekant pagrindinį tyrimą nenustatyta akivaizdaus infekcijos atvejų skaičiaus padidėjimo 1 500 mg grupėje. Informacija apie tokį tyrimų su gyvūnais metu nustatytą poveikį buvo įtraukta į preparato informacinių dokumentų įspėjimų ir atsargumo priemonių skyrius, kuriuose taip pat buvo pateikta informacija apie tai, kad negalima atmesti kliniškai reikšmingo poveikio jau imunodeficitą turintiems arba imunosupresantais gydomiems pacientams galimybės.

2024 m. gegužės mėn. rėmėjas dėl galimo susirūpinimą dėl saugumo keliančio klausimo nusprendė sustabdyti vaisto vartojimą atliekant du šiuo metu dar neužbaigtus poregistracinius klinikinius tyrimus. Susirūpinimą sukėlė tai, kad atliekant vieną iš tyrimų (GBT 440-032, dar vadinamą C5341021 arba tyrimu „HOPE Kids 2“) nustatytas didelis mirties atvejų skaičiaus skirtumas dar vokselotoro ir placebo grupių, o atliekant kitą tyrimą (GBT440-042, dar vadinamą C5341026 arba tyrimu RESOLVE) bendras mirties atvejų skaičius buvo didesnis, nei tikėtasi. Taip pat buvo laikinai sustabdytas vaisto skyrimas tiems šių dviejų tyrimų dalyviams, kurie buvo įtraukti atviro modelio tyrimo tęsinį (GBT440-038, dar vadinamą C5341023), ir buvo atliktas vertinimas, siekiant nustatyti tokių rezultatų priežastį.

Tyrimu GBT440-032 buvo siekiama įvertinti vokselotoro poveikį tyrime dalyvaujančių PPLS sergančių vaikų nuo 2 iki 15 metų, kuriems nustatytas PPLS ir kyla insulto rizika, ultragarsinių matavimų transkranijiniu dopleriu rezultatams. Atliekant šį bendrą tyrimą, dauguma tyrimo dalyvių buvo įtraukti į

tyrimą Užsachario Afrikoje. Tiriomojo vaisto atšakoje buvo nustatyti aštuoni (8) mirties atvejai, o placebo atšakoje – du (visi – Užsachario Afrikoje). Dauguma vokselotoro grupėje nustatytų mirties atvejų buvo susiję su infekcijomis, įskaitant 5 pacientus, kuriems išsivystė (mirtimi pasibaigusi) maliarija arba sepsis.

Tyrimu GBT440–042 siekta įvertinti vokselotoro ir standartinių gydymo priemonių (SGP) poveikį, juos lyginant su placebo ir SGP deriniu, gydant kojų opas PPLS sergantiems ≥ 12 metų amžiaus dalyviams. Šis tyrimas buvo atliekamas Kenijoje, Nigerijoje ir Brazilijoje. Buvo leidžiama tuo pat metu taikyti gydymą hidroksišlapalu (hidroksikarbamidu). Vokselotoru gydytų tyrimo dalyvių grupėje nustatytas mirtinų reiškinių atvejų skaičius buvo didesnis nei tikėtasi. Tuo metu tyrimo duomenys dar nebuvo išskoduoti, bet dauguma (8 iš 9) šių mirties atvejų buvo pacientai, kurie buvo įtraukti į šio tyrimo atviro modelio dalį. Keturiomis (4) atvejais maliarija buvo nustatyta kaip mirties priežastis arba kaip vienas iš mirtį paskatinusių veiksnių.

Tuo metu, kai buvo pranešta apie laikiną tyrimų sustabdymą, buvo pateikta nedaug bendros informacijos ir nebuvo gauta ataskaitų apie kai kuriuos atvejus iš abiejų tyrimų. Vis dėlto, kadangi suteikiant registracijos pažymėjimą buvo išreikštas susirūpinimas dėl galimo imunosupresinio vokselotoro poveikio (imunosupresinis poveikis nustatytas atliekant tyrimus su gyvūnais, o atliekant klinikinius tyrimus nustatytas baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas) ir tų tyrimų populiacija iš dalies sutampa su tiksline populiacija, apibrėžta pagal įregistruotą indikaciją, šiuos naujus saugumo duomenis reikėjo išsamiau peržiūrėti atsižvelgiant į visus turimus duomenis, kad būtų galima įvertinti bet kokią galimą poveikį pagal įregistruotą indikaciją vartojamo Oxbryta naudos ir rizikos santykiui.

Todėl 2024 m. liepos 26 d. Europos Komisija (EK) pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį Oxbryta naudos ir rizikos santykiui bei pateikti nuomonę, ar nereikėtų panaikinti šio vaisto registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygų, ar reikėtų palikti jį galioti. Be to, EK paprašė Europos vaistų agentūros (EMA, toliau – Agentūra) / CHMP kuo skubiau pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų imtis laikinųjų priemonių, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šio vaistinio preparato vartojimą.

2024 m. rugsėjo 23 d. registruotojas informavo EMA apie savo ketinimą nutraukti prekybą Oxbryta ir inicijuoti visų serijų atšaukimą iš rinkos visame pasaulyje. Registruotojas taip pat pranešė Agentūrai apie tai, kad nutraukia visus šiuo metu dar neužbaigtus aktyvius vokselotoro klinikinius tyrimus ir išplėstinės prieigos programas visame pasaulyje. Registruotojas nurodė, kad jo sprendimas buvo pagrįstas šiuo metu turimų dar neužbaigtų klinikinių tyrimų ir registrų duomenų tyrimų duomenų, visų pirma naujų duomenų, susijusių su pavojaus saugumui dėl VOK signalu, peržiūros ir analizės rezultatais. 2024 m. rugsėjo 26 d. CHMP, atsižvelgdamas į gautus naujus duomenis, rekomendavo laikinai sustabdyti Oxbryta (vokselotoro) registracijos pažymėjimo galiojimą, kol bus priimtas galutinis sprendimas pagal šią 20 straipsnio procedūrą. Komitetas taip pat rekomendavo sustabdyti prekybą Oxbryta (vokselotoru) ir jo tiekimą visose susijusiose ES valstybėse narėse, taip pat atšaukti visas ES rinkoje esančias serijas, be kita ko, esančias vaistinėse ir ligoninėse. Apie šias laikinas priemones pranešta tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) forma. 2024 m. spalio 4 d. Europos Komisija paskelbė sprendimą dėl laikinųjų priemonių.

2024 m. spalio 16 d. registruotojas pranešė EMA apie programavimo klaidas, susijusias su tikrųjų įrodymų tyrimu GBT440–4R2 (dar vadinamu C5341019 arba tyrimu PROSPECT). Tuomet nustatyta, kad minėta programavimo klaida turėjo įtakos anksčiau pasidalytiems abiejų registro duomenimis pagrįstų tyrimų, t. y. tyrimo GBT440–4R2 ir kito tikrųjų duomenų tyrimo GBT440–4R1 (dar vadinamo C5341018 arba tyrimu RETRO), rezultatams. Pataisyti rezultatai ir susijusios analizės gauti 2025 m. kovo mėn.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

CHMP kritiškai peržiūrėjo visus turimus duomenis, susijusius su Oxbryta veiksmingumu ir saugumu, siekdamas nustatyti, ar esama poveikio pagal įregistruotą indikaciją vartojamo Oxbryta naudos ir rizikos santykiui. Be kita ko, buvo peržiūrėtas pagrindinis tyrimas GBT440-031, du poregistraciniai tyrimai (GBT440-032 ir GBT440-042), du tyrimo tęsiniai (GBT440-034 ir GBT440-038) ir du registru duomenimis pagrįsti tyrimai (PROSPECT ir RETRO), atsižvelgiant į visus turimus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė raštu ir žodinio paaiškinimo metu. CHMP taip pat pasikonsultavo su *ad hoc* ekspertų grupe (AHEG) ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetu (PRAC).

Atliekant pagrindinį pirminės registracijos tikslais atliktą tyrimą, t. y. tyrimą GBT440-031, neigiamo poveikio mirties ar VOK / PPLA su krize atvejų skaičiui nenustatyta. Priešingai, po ilgalaikio gydymo nustatyta nežymiai teigiama VOK rodiklių tendencija. Vis dėlto atliekant tyrimus GBT440-032 ir GBT440-042 nustatytas didelis mirties atvejų skaičiaus skirtumas (tyrimas GBT440-032), didesnis nei tikėtasi mirties atvejų skaičius (atviras nekontroliuojamas tyrimo GBT440-042 tolesnio stebėjimo laikotarpis) ir didelis VOK atvejų skaičiaus (tyrimas GBT440-032) bei su PPLS susijusios PPLA su krize rodiklių (abu tyrimai) skirtumas.

Atliekant tyrimą GBT440-032, vokselotoro atšakoje PPLA nustatyta 59,2 proc., o placebo atšakoje – 37,9 proc. pacientų. Nors absoliutus VOK atvejų skaičius išliko nedidelis, analizuotas VOK atvejų rodiklis vokselotoro ir placebo atšakose labai skyrėsi ir siekė atitinkamai 1,098 ir 0,580 atvejo per metus. Vokselotoro grupėje nustatyti aštuoni mirties atvejai, o placebo grupėje – du mirties atvejai.

Atliekant tyrimą GBT440-042, 12 savaičių trukmės atsitiktinių imčių modelio gydymo laikotarpiu PPLA su krize nustatyta 44,4 proc. vokselotorą vartojusių tyrimo dalyvių ir 25,6 proc. placebo vartojusių pacientų. Tačiau VOK atvejų skaičius nebuvo vertinamas. Vokselotoru gydytų pacientų grupėje iš viso nustatyta 11 mirties atvejų: vienas iš jų nustatytas placebo kontroliuojamo, koduoto tyrimo laikotarpiu, aštuoni – atviro modelio tyrimo tęsinio laikotarpiu, o du – po to, kai tyrimas buvo laikinai sustabdytas. Placebo grupėje mirties atvejų nenustatyta.

CHMP apsvarstė įvairius galimus veiksnius, kurie galėjo turėti įtakos didesniai mirties ir VOK / PPLA su krize atvejų skaičiui, kuris buvo nustatytas vokselotoro atšakose tyrimų GBT440-032 ir GBT440-042 metu, bet nebuvo nustatytas atliekant tyrimą GBT440-031. Prie tokių veiksmų priskirtos gretutinės infekcijos, tuo pat metu vartotas hidroksišlapalas, gydymo nurodymų laikymasis, geografiniai ypatumai, jaunas amžius, hemoglobino atsakas ir su PPLS siejamos imunosupresijos poveikis. Taip pat buvo atsižvelgta į galimą sutrikdyto deguonies išsiskyrimo audiniuose iš stabilizuoto HbS įtaką imlumui VOK, infekcijoms ir bendram imunitetui. Lyginant su tyrimu GBT440-031 nustatytą didesnę mirties vartojant vokselotorą atvejų skaičių galima būtų galima paaiškinti neoptimalia pacientų priežiūra išsivysčius ūminiam (-iams) reiškiniui (-iams) (pvz., VOK, sepsiui ar maliarijai). Vis dėlto, išanalizavus du poregistracinius tyrimus GBT440-032 ir GBT440-042 ar palyginus šiuos du tyrimus ir tyrimą GBT440-031, nepavyko nustatyti vieno veiksnio, kuris galėjo lemti nustatytus skirtumus tarp vokselotoro ir placebo atšakų. Šiuo atžvilgiu būtina atkreipti dėmesį į tai, kad šie du poregistraciniai tyrimai buvo susiję su kontroliuojamais atsitiktinių imčių tyrimais, todėl bet kokių išorinių veiksnių (pvz., neoptimalios pacientų priežiūros) įtaka turėjo būti neutralizuota, nes jie būtų turėję vienodą įtaką abiem atšakoms.

Be to, registracijos procedūros metu, analizuojant žiurkių ir beždžionių tyrimus, buvo pastebėtas aiškus vokselotoro imunosupresinis poveikis. Apskritai, iš klinikinių tyrimų duomenų matyti, kad vokselotoras gali padidinti tam tikrų pacientų grupių imlumą (sunkiems) nepageidaujamiems reiškiniais. Tačiau nežinoma, kokie galimi mechanizmai lemia tam tikrų populiacijos pogrupių imlumą šiems nepageidaujamiems reiškiniais. Todėl neįmanoma nustatyti konkrečios pacientų populiacijos, kuriai kyla didesnė rizika, kad šiems pacientams nebūtų taikomas gydymas vokselotoru.

Apskritai, pateikti saugumo duomenys kelia susirūpinimą. Atsižvelgiant į tai, kad didesnę mirties ir VOK / PPLA su krize atvejų skaičių lėmusios priežastys nežinomos ir nėra galimybės nustatyti pacientų populiacijų, kurioms kyla rizika, akivaizdu, kad rizikos veiksnių neįmanoma sumažinti. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad nustatyta mirties ir VOK / PPLA su krize rizika yra svarbi vertinant pagal ES patvirtintą indikaciją vartojamą Oxbryta.

Buvo apsvarstytos kelios galimos priemonės, kuriomis būtų galima sumažinti PPLS turintiems pacientams kylančią VOK ir mirties riziką. Prie tokių priemonių buvo priskirta intensyvesnė klinikinė stebėseną, indikacijos apribojimai, informavimas apie nustatytą riziką ir kontroliuojamą prieigos programą, integruotą į registrą, kad būtų užtikrinamas apribotas šio vaisto vartojimas ir būtų galima rinkti įrodymus, kuriais remiantis būtų galima įvertinti VOK ir mirties atvejų ypatumus ES populiacijoje.

Atsižvelgdamas į AHEG rekomendacijas, registruotojas pasiūlė padidinti patikrinimų dėl hemolizinės anemijos būklės (laboratorinių tyrimų rezultatų ir klinikinės būklės) gerėjimo dažnumą iki ne mažiau kaip vieno karto per 4 savaites pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, o vėliau – iki ne mažiau kaip vieno karto per 3 mėnesius (atsižvelgiant į įprastinės stebėsenos tikslais atliekamų patikrinimų dažnumą atliekant tyrimą GBT440-031 ir paskesnę atviro modelio tyrimo tęsinį). Tačiau, kaip pabrėžė ir AHEG, atidi įprastinė klinikinė stebėseną jau yra standartinė šios pacientų populiacijos priežiūros praktika. VOK yra dažniausias ir būdingiausias klinikinis PPLS požymis, dėl kurios vykdoma pacientų stebėseną įprastinėje klinikinėje praktikoje, t. y. peržiūrima VOK istorija nuo paskutinio vizito, įvertinami padidėjusio sunkumo arba dažnumo ypatumai ir vertinamas lėtinio skausmo ir ūminės VOK pasireiškimas. Todėl, CHMP nuomone ir remiantis PRAC rekomendacijomis, dažnesnis klinikinis vertinimas nebus veiksmingas siekiant iš anksto nustatyti infekcijas ar VOK ir užkirsti joms kelią.

Registruotojas taip pat pasiūlė apriboti indikaciją, į ją įtraukiant ne tokius pažeidžiamus pacientus, arba šį vaistą skirti tik tais atvejais, kai nėra kitų gydymo galimybių (t. y. kad vaistas būtų skiriamas tik suaugusiems, kurie tuo pat metu vartoja hidroksikarbamidą (HK), arba taikyti šio vaisto monoterapiją, kai HK netinka, arba vaistą skirti suaugusiems, kuriems kyla didelė kraujo perpylimo komplikacijų rizika, rekomenduojant jo neskirti pacientams, turintiems aktyvių kojų opų).

Registruotojas taip pat pasiūlė informuoti apie nustatytą riziką, preparato informacinius dokumentus papildant atitinkamais įspėjimais ir atsargumo priemonėmis ir parengiant paciento kortelę, kuri vėliau būtų pakeista kontroliuojamosios prieigos programa, kuria būtų siekiama teikti paramą, susijusią su šio vaisto vartojimu šioje apribotoje pacientų populiacijoje. Į šią programą būtų įtrauktas sveikatos priežiūros specialistams skirtas vadovas, kuriuo būtų siekiama padidinti informuotumą apie atitinkamą riziką, taip pat padėti priimti sprendimus dėl gydymo ir teikti konsultacijas dėl šios rizikos; sveikatos priežiūros specialistams skirtas kontrolinis sąrašas, kuris padėtų įsitikinti, kad receptas išrašomas tinkamai; informavimo apie riziką pokalbio forma, kurioje būtų dokumentuojama informacija apie vaistus išrašančio gydytojo ir paciento pokalbį ir pateikiamos rekomendacijos dėl veiksmų, kurių reikėtų imtis esant poreikiui; ir paciento dienoraštis, kuriame būtų registruojami su VOK susiję reiškiniai, kad juos būtų galima aptarti lankantis pas sveikatos priežiūros specialistus. Taip pat pasiūlyta išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, siekiant užtikrinti, kad jie būtų informuoti apie nustatytą naują riziką ir susijusias priemones.

Vis dėlto, kadangi nežinoma, kokie mechanizmai lemia atliekant tyrimus GBT440-032 ir GBT440-042 nustatytą didesnę VOK / PPLA su krize ir mirties riziką, nepavyko nustatyti jokių konkrečių rizikos veiksnių ir pacientų pogrupių, kuriems tokia rizika nekiltų. CHMP pritaria AHEG nuomonei, kad PPLS turintiems pacientams reikia atitinkamų vaistų pasirinkimo galimybių. Tačiau, nors PPLS yra pripažįstami kaip liga, kuria sergančių pacientų populiacijoje esama didelio nepatenkinto medicininio poreikio, svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad patvirtinta vokselotro indikacija yra skirta būtent PPLS sukeliama hemolizinei anemijai, o ne patiems PPLS, gydyti.

PRAC taip pat pareiškė, kad, nesant įrodymais pagrįstos VOK ir mirties rizikos mažinimo strategijos ir nenustačius rizikos veiksnių, lemiančių tokį nepageidaujamą poveikį, su vokselotoru susijusios rizikos neįmanoma pakankamai sumažinti. Todėl nepavyko nustatyti nė vienos pagal įregistruotą Oxbrytą indikaciją ES gydytinai pacientų populiacijos, kurioje nekiltų VOK ar mirties rizika. Be to, šiems pacientams jau teikiama išsami informacija apie atitinkamą riziką taikant priežiūrą pagal šiuo metu nustatytą tvarką, todėl manoma, kad siūlomos papildomos komunikacijos priemonės nepagerins rizikos valdymo ir nepadės veiksmingai sumažinti šios rizikos. Kalbant apie siūlomą kontroliuojamos prieigos programą, kuria siekiama teikti paramą, susijusią su Oxbryta vartojimu apribotoje pacientų populiacijoje, reikėtų nepamiršti, kad nepavyko nustatyti pacientų populiacijos, kurioje nekiltų VOK ir mirties rizika. Todėl siūloma apribota indikacija pacientų populiacija nediferencijuojama ir nesusiaurinama pagal rizikos veiksnius. Vietoj to, ja sutelkiamas dėmesys į vokselotoro vartojimą taikant monoterapiją arba šį vaistą skiriant kartu su HK, o tai nėra pagrįsta patikimais duomenimis, turint omenyje, kad vartojant HK nenustatyta nuoseklaus poveikio mirties ir VOK / PPLA su krize atvejams. Pacientams, kuriems kyla kraujo perpylimo komplikacijų rizika, Oxbryta nėra gyvybę gelbstinti gydymo priemonė; šio vaisto poveikis jų gyvenimui taip pat nebuvo įvertintas. Skiriant šį vaistą net pagal siaurai apibrėžtą indikaciją, nėra priemonių, kuriomis būtų galima sumažinti su rizika, siejamą su VOK / PPLA su krize, įskaitant galimos mirties riziką. Be to, manoma, kad konsultacijos, teikiamos vykdant kontroliuojamos prieigos programą, nepadėtų reikšmingai sumažinti šios rizikos, atsižvelgiant į tai, kad Oxbryta gydomi pacientai jau dabar gauna išsamią informaciją apie atitinkamą riziką. Dėl šios priežasties, nors vykdant kontroliuojamos prieigos programą ateityje būtų galima surinkti daugiau informacijos apie šių reiškinų atvejus, jos įgyvendinimo metu Oxbryta vartojantys pacientai nebūtų apsaugoti nuo VOK / mirties rizikos. Todėl CHMP, remdamasis PRAC, daro išvadą, kad apsvarstytų priemonių nepakaktų rizikai sumažinti nė viename įregistruotą indikaciją atitinkančiame pacientų populiacijos pogrupyje.

Taigi, atsižvelgdamas į nustatytos rizikos rimtumą, vertinant Oxbrytą teikiama naudą, CHMP laikosi nuomonės, kad Oxbryta naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas nė viename registruotą indikaciją atitinkančio populiacijos pogrupyje.

Nors registruotojas leido suprasti, kad JAV ir Europoje būtų galima atlikti abipusiai koduotą atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą, kuriuo būtų galima išsamiau ištirti VOK riziką, tokio tyrimo rezultatai yra visiškai hipotetiniai, ir bet kokių atvejų šis pasiūlymas neturi įtakos šiuo metu turimais duomenimis pagrįstai išvadai. Tą patį galima pasakyti apie registruotojo svarstytus galimus alternatyvius tyrimo modelius, t. y. registrą, kuriame būtų kaupiami duomenys apie visus pacientų, kurie vartojo vokselotorą pagal kontroliuojamos prieigos programą, taikant atitinkamos kontrolės modelį, arba pragmatiškai randomizuotą kontroliuojamą tyrimą su tikrųjų duomenų kontroline atšaka.

Išnagrinėjęs šį klausimą, CHMP rekomenduoja sustabdyti Oxbrytą registracijos pažymėjimo galiojimą. CHMP laikosi nuomonės, jog tam, kad sustabdytą registracijos pažymėjimą būtų galima atnaujinti, turi būti pateikta papildomų patikimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima apibrėžti kliniškai reikšmingą pacientų populiaciją, kurioje vokselotoro naudos ir rizikos santykis yra palankus.

Ši išvada neturės poveikio galimam poreikiui atnaujinti kitas registracijos pažymėjimo sąlygas, atsižvelgiant į šios procedūros metu įvertintus naujus duomenis (pvz., susijusius su nustatytomis nepageidaujamomis reakcijomis ir laipsniško dozės mažinimo strategija nutraukiant gydymą, kaip aptarta 2.2.5 skyriuje), jeigu sustabdytas registracijos pažymėjimo galiojimas būtų atnaujintas.

CHMP nuomonė

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Oxbryta (vokselotoro);
- CHMP peržiūrėjo tyrimų GBT440-032 ir GBT440-042 duomenis, atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė raštu ir žodinio paaiškinimo metu, taip pat į nepriklausomų ekspertų grupės ir pacientų atstovų nuomones, išreikštas *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje (AHEG), bei konsultacijų su Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetu (PRAC) rezultatus;
- CHMP atsižvelgė į vokselotoro veiksmingumą gydant hemolizinę anemiją patvirtinančius duomenis;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad atliekant atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus GBT440-032 ir GBT440-042, vokselotorą vartojusių pacientų grupėse nustatyta daugiau vazookliuzinių krizių (VOK) / pjautuvo pavidalo ląstelių anemijos (PPLA) su krize ir mirties atvejų, palyginti su grupėmis, kuriose pacientai vartojo placebo;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad pagrindiniai mechanizmai, kuriais būtų galima paaiškinti didesnį VOK/PPLA atvejų skaičių po gydymo vokselotoru atliekant tyrimus GBT440-032 ir GBT440-042 nenustatyti. Todėl CHMP nusprendė, kad šie svarbūs nauji susirūpinimą keliantys saugumo klausimai turi įtakos Oxbryta vartojimui pagal ES įregistruotą indikaciją;
- nesant konkrečių rizikos veiksnių, CHMP nepavyko nustatyti nei priemonių, kuriomis būtų galima veiksmingai sumažinti šią riziką, nei įregistruotą indikaciją atitinkančio pacientų populiacijos pogrupio, kuriame Oxbryta nauda būtų didesnė už nustatytą riziką;

dėl šios priežasties komitetas laikosi nuomonės, jog Oxbryta naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas rekomenduoja sustabdyti Oxbryta registracijos pažymėjimo galiojimą.

Kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas privalo pateikti patikimus įrodymus, kuriais remiantis būtų galima apibrėžti kliniškai reikšmingą pacientų populiaciją, kurioje šio vaisto naudos ir rizikos santykis yra palankus.