

Anness I
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Il-marda taċ-ċelloli sickle (SCD, Sickle cell disease) hija grupp ta' disturbi awtosomali reċessivi li jintirtu kkawżati minn mutazzjonijiet fl-emoglobina B, li jikkodifikaw is-subunità β tal-emoglobina, u dan jirriżulta fil-preżenza ta' forma mutata ta' emoglobina, emoglobina S (HbS). L-aktar tip komuni huwa magħruf bħala anemija taċ-ċelloli sickle (SCA, sickle cell anaemia) li tirriżulta f'anormalità fil-proteina emoglobina li ġġorr l-ossigenu li tinsab fiċ-ċelloli ħomor tad-dem (RBCs, red blood cells). Dan iwassal biex l-RBCs jadottaw forma anormali simili għal mingel taht ċerti ċirkostanzi; b'din il-forma, ma jkunux jistgħu jiddeformaw waqt li jkunu għaddejjin minn kapillari, u b'hekk jikkawżaw imblokk. SCD tista' twassal għal attakki ta' wġiġh (SCA bi kriżi, kriżijiet vażo-okklużivi (VOCs)) fil-ġogi, anemija, nefha fl-idejn u fis-saqajn, infezzjonijiet batteriċi, sturdament u puplesija. Il-vażo-okklużjoni tirriżulta f'episodji rikorrenti ta' wġiġh u f'varjetà ta' kumplikazzjonijiet serji fis-sistema tal-organi li jistgħu jwasslu għal diżabilitajiet tul il-ħajja u saħansitra f'mewt. L-anemija emolitika u l-vażo-okklużjoni, peress li huma proċessi patofizjoloġiċi multifattorjali, it-tnejn huma riżultat tal-avveniment molekulari primarju - il-formazzjoni ta' polimeri tad-deossi-emoglobina S u l-iffurmar ta' forom ta' mingel tal-RBC.

Voxelotor huwa inibitur tal-polimerizzazzjoni tal-HbS li jeħel mal-HbS bi stoikiometrija ta' 1:1 u juri partizzjoni preferenzjali għal RBCs. Billi jżid l-affinità tal-emoglobina (Hb) għall-ossigenu, voxelotor juri inibizzjoni dipendenti fuq id-doża tal-polimerizzazzjoni tal-HbS. Voxelotor jinibixxi l-RBCs milli jiffurmu forom ta' mingel u jtejjeb id-deformabbiltà tal-RBCs.

Fl-14 ta' Frar 2022, Oxbryta ngħata awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fl-Unjoni Ewropea (UE) bħala prodott mediċinali orfni, għat-trattament ta' anemija emolitika minħabba SCD fl-adulti u fil-pazjenti pedjatriċi ta' 12-il sena u aktar bħala monoterapija jew flimkien ma' hydroxycarbamide (HC, imsejha wkoll hydroxyurea (HU)). Id-dożaġġ rakkomandat kien ta' 1,500 mg li jittieħdu mill-ħalq darba kuljum. L-effikaċja ntweriet fuq ir-rata ta' rispons tal-Hb (definita bħala żieda tal-Hb ta' > 1 g/dL (0.62 mmol/L) mil-linja bażi sal-Ġimgħa 24). Ir-rata ta' rispons għal voxelotor 1,500 mg kienet ta' 51.1 % (46/90) meta mqabbla ma' 6.5 % (6/92) fil-grupp tal-plaċebo li tindika differenza ta' 45.0 (33.4, 56.7; $p < 0.001$). Fiż-żmien tal-approvazzjoni, ma kien hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti pedjatriċi taht l-età ta' 12-il sena u għalhekk is-sigurtà u l-effikaċja ta' Oxbryta f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma setgħux jiġu stabbiliti. Voxelotor intwera li jnaqqas ir-rispons immunitarju umorali għall-antigeni kemm fil-firien kif ukoll fix-xadini. Barra minn hekk, fi studji kliniċi, ġie osservat tnaqqis dipendenti fuq l-esponiment fiċ-ċelloli bojod tad-dem (WBC, white blood cells) fil-medda normali, filwaqt li ma ġiet osservata l-ebda żieda evidenti fir-rati ta' infezzjoni matul l-istudju pivotali fil-grupp ta' 1,500 mg. L-effetti osservati fl-annimali kienu riflessi taht twissijiet u prekawzzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott, flimkien ma' dikjarazzjoni li r-rilevanza klinika f'pazjenti diġà immunokompromessi jew f'pazjenti ttrattati b'mediċini immunosoppressivi ma setgħetx tiġi eskluża.

F'Mejju 2024, l-isponsor iddeċieda li jinterrompi d-dożaġġ f'żewġ studji kliniċi li kienu għaddejjin wara l-awtorizzazzjoni minħabba tħassib potenzjali dwar is-sigurtà. It-tħassib kien relatat ma' żbilanċ fl-imwiet osservat bejn voxelotor u plaċebo f'wieħed mill-istudji (GBT 440-032, magħruf ukoll bħala C5341021 jew HOPE Kids 2), filwaqt li fl-ieħor (GBT440-042, magħruf ukoll bħala C5341026 jew RESOLVE), l-għadd totali ta' mwiet kien akbar milli antiċipat. Id-dożaġġ twaqqaf temporanjament ukoll għall-partiċipanti ta' daww iż-żewġ studji li rreġistraw fl-estensjoni open label (GBT440-038, magħrufa wkoll bħala C5341023), filwaqt li twettqet evalwazzjoni sabiex tiġi ddeterminata r-raġuni għall-osservazzjonijiet.

L-istudju GBT440-032 kellu l-għan li jivvaluta l-effett ta' voxelotor fuq il-kejl b'ultrasound doppler transkranjali (TCD, transcranial doppler) fil-partiċipanti b'SCD fi tfal ta' bejn sentejn u <15-il sena b'SCD u f'riskju ta' puplesija. F'dan l-istudju globali, il-maġġoranza tal-partiċipanti tal-istudju ġew irreġistrati fl-Afrika sub-Saħarjana (SSA, sub-Saharan Africa). Ġew irrapportati tmien (8) imwiet fil-

fergħa ta' trattament, meta mqabbla ma' 2 fil-fergħa tal-placebo (kollha fl-SAA). Hawn mill-każijiet fatali fil-grupp ta' voxelotor kienu qed jiddeskrivu l-inċidenza ta' infezzjoni, inkluż 5 pazjenti li żviluppaw malarja jew sepsi (fatali).

L-istudju GBT440-042 kellu l-ħsieb li jivvaluta l-effett ta' voxelotor u l-istandard ta' kura (SoC), meta mqabbel ma' placebo u SoC fuq il-fejtan ta' ulċeri tar-riglejn fil-partecipanti b'età ta' ≥ 12 -il sena b'SCD. Dan twettaq fil-Kenja, fin-Niġerja, u fil-Brażil. Kien permess trattament konkomitanti b'hydroxyurea/hydroxycarbamide (HU/HC). In-numru ta' avvenimenti fatali rrapportati fil-partecipanti tal-istudju li ngħataw voxelotor kien akbar minn dak antiċipat. L-istudju kien għadu ma ġiex mgħammad f'dak iż-żmien, iżda l-biċċa l-kbira ta' dawn l-imwiet (8/9 każijiet fatali) seħħew f'pazjenti li daħlu fil-prova miftuħa ta' dan l-istudju. F'4 każijiet, il-malarja ġiet identifikata jew bħala l-kawża, jew bħala l-fattur kontributur għall-mewta.

Fiz-żmien meta ġew innotifikati l-pawzi tal-istudji, l-informazzjoni ġenerali kienet limitata u xi narrattivi ta' każijiet miż-żewġ studji kienu għadhom mhux disponibbli. Madankollu, peress li tqajjem tħassib minħabba effetti immunosoppressivi possibbli ta' voxelotor fiz-żmien tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (b'effetti immunosoppressivi osservati fi studji dwar l-annimali, u tnaqqis fil-WBC fi studji kliniċi), u l-popolazzjoni tal-istudju f'dawk l-istudji kienet parzjalment sovrapposta fuq il-popolazzjoni fil-mira definita mill-indikazzjoni awtorizzata, din id-data emergenti dwar is-sigurtà kellha tiġi rieżaminata ulterjorment, filwaqt li titqies id-data kollha disponibbli, sabiex jiġi vvalutat kwalunkwe impatt potenzjali fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Oxbryta fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu.

Għalhekk, fis-26 ta' Lulju 2024, il-KE tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u talbet lis-CHMP jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Oxbryta u joħroġ opinjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tiegħu għandhiex tinżamm, tiġi varjata, sospiża jew revokata. Barra minn hekk, il-KE talbet lill-Aġenzija/lis-CHMP biex jagħtu l-opinjoni tagħhom, malajr kemm jista' jkun, dwar jekk humiex se jkunu meħtieġa miżuri temporanji biex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv ta' dan il-prodott mediċinali.

Fit-23 ta' Settembru 2024, il-MAH informa lill-EMA bl-intenzjoni tiegħu li jwaqqaf it-tqegħid fis-suq ta' Oxbryta, u li jibda sejha lura tal-lottijiet kollha madwar id-dinja. Il-MAH informa wkoll lill-Aġenzija li huwa kien qed iwaqqaf il-provi kliniċi kollha attivi ta' voxelotor u l-programmi ta' aċċess estiżi fid-dinja kollha. Il-MAH indika li d-deċiżjoni tiegħu kienet ibbażata fuq rieżami u fuq analiżi tad-data attwalment disponibbli minn provi kliniċi li għadhom għaddejjin u minn studji tar-registri, b'mod partikolari data emergenti rigward sinjal ta' sigurtà ta' VOC. Fis-26 ta' Settembru 2024, meta titqies id-data disponibbli għida, is-CHMP irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Oxbryta (voxelotor) bħala miżura temporanja sal-adozzjoni ta' deċiżjoni definittiva fil-kuntest ta' din il-proċedura tal-Artikolu 20. Il-Kumitat irrakkomanda wkoll li t-tqegħid fis-suq u l-provvista ta' Oxbryta (voxelotor) jiġu sospiżi fl-Istati Membri tal-UE kkonċernati kollha, kif ukoll li ssir sejha lura tal-lottijiet kollha disponibbli fis-suq tal-UE sal-livell ta' spiżeriji u sptarijiet. Dawn il-miżuri temporanji ġew ikkomunikati b'komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC, direct healthcare professional communication). Il-Kummissjoni Ewropea ħarġet Deċiżjoni dwar il-miżuri temporanji fl-4 ta' Ottubru 2024.

Fis-16 ta' Ottubru 2024, il-MAH innotifika lill-EMA bi żbalji fil-programmazzjoni fl-istudju tal-Evidenza tad-Dinja Reali (RWE, Real World Evidence) GBT440-4R2 (magħruf ukoll bħala C5341019 jew l-istudju PROSPECT). Imbagħad, dan l-iżball fil-programmazzjoni instab li jaffettwa r-riżultati kondiviżi precedentement taż-żewġ studji bbażati fuq ir-registru, jiġifieri, l-istudju GBT440-4R2 u l-istudju l-iehor tal-RWE, GBT440-4R1 (magħruf ukoll bħala C5341018 jew l-istudju RETRO). Ir-riżultati kkoreġuti u l-analiżijiet relatati saru disponibbli f'Marzu 2025.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Is-CHMP irrieżamina b'mod kritiku d-*data* kollha disponibbli fir-rigward tal-effikaċja u s-sigurtà ta' Oxbryta biex jiddetermina jekk hemmx impatt fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Oxbryta fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu. Dan inkluda l-istudju pivotali GBT440-031, żewġ studji ta' wara l-awtorizzazzjoni (GBT440-032 u GBT440-042), żewġ studji ta' estensjoni (GBT440-034 u GBT440-038), kif ukoll żewġ studji bbażati fuq ir-reġistru (PROSPECT u RETRO), fil-kuntest tad-*data* kollha disponibbli sottomessa mill-MAH bil-miktub u matul spjegazzjoni orali (OE, oral explanation). Is-CHMP ikkonsulta wkoll ma' grupp ta' esperti ad-hoc (AHEG, ad-hoc expert group) u mal-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Fl-istudju pivotali tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqeghid fis-suq, jiġifieri, l-istudju GBT440-031, ma ġie osservat l-ebda effett detrimentali fuq l-inċidenza ta' mewt jew VOCs/SCA bi kriżi. Għall-kuntrarju, ġiet osservata xejra kemxejn favorevoli fir-rati ta' VOC wara trattament fit-tul. Madankollu, l-istudji GBT440-032 u GBT440-042 urew bilanċ fl-inċidenza tal-mewt (studju GBT440-032), numru oġġla milli mistenni ta' mwiet (perjodu ta' segwitu mhux ikkontrollat bi prova miftuħa ta' studju GBT440-042), u bilanċ f'VOCs (studju GBT440-032) u rata ta' SCA relatata ma' SCD bi kriżi (iż-żewġ studji).

Fl-istudju GBT440-032, l-inċidenza ta' SCA bi kriżi kienet ta' 59.2 % fil-fergħa ta' voxelotor vs 37.9 % fil-fergħa tal-placebo. Għalkemm l-inċidenza assoluta ta' VOCs baqgħet baxxa, ir-rata annwalizzata ta' VOCs uriet bilanċ b'1.098 u b'0.580 avveniment/sena fil-fergħat ta' voxelotor u placebo, rispettivament. Ġew irrapportati tmint imwiet fil-grupp ta' trattament b'voxelotor, meta mqabbla ma' żewġ imwiet fil-grupp tal-placebo.

Fl-istudju GBT440-042, l-inċidenza ta' SCA bi kriżi kienet ta' 44.4 % fil-partecipanti li ngħataw voxelotor vs 25.6 % fil-fergħa tal-placebo matul il-perjodu ta' trattament aleatorju ta' 12-il ġimgħa. Madankollu, ma ġiet evalwata l-ebda inċidenza ta' VOC. Ġie rrapportat total ta' 11-il mewta f'pazjenti ttrattati b'voxelotor, li minnhom waħda seħħet matul il-perjodu mghammad, ikkontrollat bi placebo, tmienja seħħew matul il-perjodu ta' estensjoni bi prova miftuħa, u tnejn seħħew wara li l-istudju twaqqaf temporanjament. Ma ġiet irrapportata l-ebda mewta fil-grupp tal-placebo.

Is-CHMP ikkunsidra l-fatturi potenzjali multipli li setgħu kkontribwew għar-rati miżjuda ta' mewt u VOC/SCA bi kriżi osservata fil-fergħat ta' voxelotor tal-istudji GBT440-032 u GBT440-042, iżda mhux osservati fl-istudju GBT440-031. Dawn il-fatturi inkludew infezzjonijiet konkomitanti, l-użu konkomitanti tal-HU, l-aderenza għat-trattament, il-ġeografija, l-età żgħira, ir-rispons għall-emoglobina, u l-impatt tal-immunosuppressjoni assoċjata ma' SCD. Ġie kkunsidrat ukoll ir-rwol possibbli ta' rilaxx imfixkel tal-ossiġenu fit-tessuti minn HbS stabbilizzati fuq suxxettibbiltà għal VOC, infezzjonijiet u immunità ġenerali. Iż-żieda fl-għadd ta' mwiet fuq voxelotor meta mqabbla ma' dak li deher fl-istudju GBT440-031 tista' potenzjalment tiġi spjegata minn kura tal-pazjent subottimali riċevuta matul avveniment(i) akut(i) (eż. VOC, sepsi, jew malarja). Madankollu, l-ebda fattur kawżali uniku ma seta' jiġi identifikat bħala responsabbli għad-differenzi osservati bejn il-fergħa ta' voxelotor u l-fergħa tal-placebo fiż-żewġ studji ta' wara l-awtorizzazzjoni GBT440-032 u GBT440-042, jew bejn dawn l-istudji u l-istudju GBT440-031. F'dan ir-rigward, għandu jiġi nnutat li dawn iż-żewġ studji ta' wara l-awtorizzazzjoni kienu jikkonċernaw provi kkontrollati aleatorji, li jikkoreġu l-influenza ta' kwalunkwe fattur estern (bħall-kura subottimali tal-pazjent) peress li japplikaw b'mod ugwali għaż-żewġ fergħat.

Barra minn hekk, ġew osservati effetti immunosoppressivi ċari ta' voxelotor fi studji dwar il-firien u x-xadini, fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Kollettivament, id-*data* klinika turi li voxelotor jista' possibbilment iżid is-suxxettibbiltà għal avvenimenti avversi (severi) f'ċertu grupp ta' pazjenti. Madankollu, mekkaniżmi possibbli li jagħmlu subpopolazzjoni aktar suxxettibbli għal dawn l-avvenimenti avversi mhumx magħrufa. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tiġi identifikata popolazzjoni speċifika ta' pazjenti f'riskju akbar sabiex dawn il-pazjenti jiġu esklużi mit-trattament b'voxelotor.

B'mod ġenerali, id-*data* dwar is-sigurtà pprezentata hija ta' thassib. Minhabba li l-kawzi taż-żieda fl-imwiet u VOCs/SCA bi kriżi mhumex magħrufa u l-popolazzjonijiet f'riskju ma jistgħux jiġu identifikati, huwa ċar li l-fatturi ta' riskju ma jistgħux jiġu mitigati. Għalhekk, is-CHMP iqis li r-riskji identifikati ta' mewt u VOC/SCA bi kriżi huma ta' rilevanza għal Oxbryta fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu fl-UE.

Ġew ikkunsidrati diversi miżuri potenzjali biex jitnaqqsu r-riskji ta' VOC u mewt f'pazjenti b'SCD. Dawn inkludew żieda fil-monitoraġġ kliniku, restrizzjonijiet għall-indikazzjoni, komunikazzjoni dwar ir-riskji identifikati u programm ta' aċċess ikkontrollat integrat ma' reġistru għall-infurzar tal-użu ristrett u li jippermetti l-ġbir ta' evidenza biex jiġu kkaratterizzati VOC u l-mewt fil-popolazzjoni tal-UE.

Wara l-parir tal-AHEG, il-MAH ippropona li tiżdied il-frekwenza ta' monitoraġġ għal titjib fl-anemija emolitika (riżultati tal-laboratorju u status kliniku) għal, tal-inqas kull 4 ġimgħat għall-ewwel 3 xhur wara l-bidu tat-trattament, segwit minn monitoraġġ kull 3 xhur (wara l-frekwenza ta' monitoraġġ ta' rutina fl-istudju GBT440-031 u l-istudju ta' estensjoni bi prova miftuħa sussegwenti tiegħu).

Madankollu, kif enfasizzat ukoll mill-AHEG, il-monitoraġġ kliniku ta' rutina mill-qrib diġà huwa prattika standard għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti. VOC hija l-manifestazzjoni klinika l-aktar komuni u karatteristika ta' SCD, li hija mmonitorjata bħala parti mill-prattika klinika ta' rutina, jiġifieri r-rieżami tal-istorja ta' VOC mill-aħħar żjara, il-valutazzjoni ta' mudelli ta' severità jew frekwenza miżjuda u l-evalwazzjoni tal-okkorrenza ta' uġiġh kroniku meta mqabbel ma' VOCs akuti. Għalhekk, fil-fehma tas-CHMP, u kif rakkomandat mill-PRAC, valutazzjoni klinika aktar frekwenti hija kkunsidrata bħala improbabbli li tkun effettiva għal detezzjoni u prevenzjoni preċedenti ta' infezzjonijiet jew VOCs.

Il-MAH ippropona wkoll ir-restrizzjoni tal-indikazzjoni għal pazjenti inqas vulnerabbli jew fin-nuqqas ta' għażliet ta' trattament alternattivi (jiġifieri r-restrizzjoni biss għal adulti li jirċievu idrossikarbamid (HC) konkomitanti, jew bħala monoterapija li għaliha l-HC ma tkunx xierqa jew b'riskju kbir ta' kumplikazzjonijiet fit-trasfużjoni tad-demem, u b'rakkomandazzjoni kontra l-użu f'pazjenti b'ulċeri attivi fir-riglejn). Il-MAH ippropona wkoll li jikkomunika dwar ir-riskji identifikati permezz taż-żieda ta' twissijiet u prekawzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott u l-introduzzjoni ta' kard tal-pazjent, li aktar tard ġiet sostitwita bl-introduzzjoni ta' programm ta' aċċess ikkontrollat immirat biex jappoġġa l-użu f'din il-popolazzjoni ristretta tal-pazjenti. Dan il-programm ikun jinkludi gwida Professionali tal-Kura tas-Saħħa (HCP) biex tiżdied is-sensibilizzazzjoni dwar ir-riskji, filwaqt li jiġu appoġġati wkoll deċiżjonijiet terapewtiċi u konsulenza dwar ir-riskji; lista ta' kontroll tal-HCP biex tiġi ddokumentata l-adekwatezza tal-preskrizzjoni; formola ta' djalogu dwar is-sensibilizzazzjoni dwar ir-riskju biex jiġu ddokumentati diskussjonijiet bejn il-preskriventi u l-pazjenti, flimkien ma' azzjonijiet rakkomandati jekk dawn issejtnu; u djarju tal-pazjenti biex jinqabdu avvenimenti ta' VOC għal diskussjoni matul iż-żjarat tal-kura tas-saħħa. It-tixrid ta' DHPC ġie propost ukoll sabiex jiġi żgurat l-għarfien tal-HCP rigward ir-riskji l-ġodda u l-miżuri assoċjati.

Madankollu, peress li l-mekkaniżmi sottostanti għar-riskju miżjud ta' VOCs/SCA bi kriżi u mewt osservati fl-istudji GBT440-032 u GBT440-042 mhumex magħrufa, ma seta' jiġi identifikat l-ebda fattur ta' riskju speċifiku jew l-ebda sottogrupp ta' pazjenti li kien mingħajr riskju. Is-CHMP jikkondividi l-fehma tal-AHEG dwar il-ħtieġa għal għażliet terapewtiċi għal pazjenti b'SCD. Madankollu, filwaqt li SCD hija rikonoxxuta bħala marda bi ħtieġa medika għolja mhux issodisfata, huwa importanti li jiġi nnotat li l-indikazzjoni awtorizzata għal voxelotor timmira speċifikament it-trattament ta' anemija emolitika li tirriżulta minn SCD, aktar milli l-marda nnifisha.

Il-PRAC ta parir ukoll li, fin-nuqqas ta' strateġija bbażata fuq l-evidenza biex jittaffew ir-riskji ta' VOC u tal-mewt, u mingħajr identifikazzjoni tal-fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu għal dawn l-eżiti avversi, ir-riskji assoċjati ma' voxelotor ma jistgħux jiġu mitigati b'mod adegwat. B'konsegwenza ta' dan, ma setgħet tiġi identifikata l-ebda popolazzjoni fl-indikazzjoni awtorizzata għal Oxbryta fl-UE mingħajr riskju ta' VOC u mewt. Barra minn hekk, diġà ġiet ipprovduta informazzjoni estensiva lil dawn il-pazjenti bħala parti mill-kura kontinwa tagħhom, u l-ghodod ta' komunikazzjoni addizzjonali proposti

mhumieq mistennija li jtejbu l-ġestjoni jew inkella li jimminimizzaw ir-riskji b'mod effettiv. Bl-istess mod, fir-rigward tal-programm ta' aċċess ikkontrollat propost biex jappoġġa l-użu ta' Oxbryta f'popolazzjoni ta' pazjenti ristretta, għandu jiġi mfakkar li ma kienx possibbli li tiġi identifikata popolazzjoni li fiha, ir-riskju ta' VOC u mewt huwa assenti. Għalhekk, l-indikazzjoni ristretta proposta ma tagħmilx distinzjoni jew ma tnaqqasx il-popolazzjoni skont il-fatturi ta' riskju. Minflok, dan jiffoka fuq l-użu ta' voxelotor bħala terapija mono jew kombinata mal-HU, li mhuwiex ikkunsidrat bħala bbażat fuq *data* robusta eżistenti minhabba li l-użu tal-HU ma weriex effett konsistenti fuq l-imwiet u VOCs/SCA b'avvenimenti ta' kriżi. F'pazjenti b'komplikazzjonijiet minn trasfużjonijiet tad-demm, Oxbryta la huwa terapija li ssalva l-ħajja u lanqas ma ġie evalwat għall-impatt tiegħu fuq il-kwalità tal-ħajja. Anki taħt indikazzjoni definita b'mod strett, ma hemm l-ebda miżura disponibbli biex jiġu mmitigati r-riskji assoċjati ma' VOCs jew ma' SCA bi kriżijiet, inkluż il-potenzjal għal eżiti fatali. Barra minn hekk, il-konsulenza pprovduta fil-kuntest tal-programm ta' aċċess ikkontrollat ma titqiesx li tikkontribwixxi b'mod sinifikanti għall-ġestjoni ta' dawn ir-riskji, fid-dawl tal-informazzjoni estensiva diġà riċevuta mill-pazjenti ttrattati b'Oxbryta. B'konsegwenza ta' dan, filwaqt li programm ta' aċċess ikkontrollat jista' fil-futur jagħti aktar għarfien dwar l-okkorrenza ta' dawn l'avvenimenti, fiż-żmien tal-implimentazzjoni ma jipproteġix lill-pazjenti esposti għal Oxbryta kontra r-riskju ta' VOC u l-mewt. Għalhekk, is-CHMP, f'konformità mal-PRAC, jikkonkludi li l-miżuri kkunsidrati ma jimminimizzawx b'mod adegwat ir-riskju, fi kwalunkwe wieħed mis-subsettijiet tal-indikazzjoni awtorizzata.

Bħala konklużjoni, meta wieħed iqis is-serjetà tar-riskji identifikati fil-kuntest tal-benefiċċji ta' Oxbryta, is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Oxbryta mhuwiex favorevoli fis-subsettijiet kollha tal-indikazzjoni awtorizzata.

Filwaqt li huwa mifhum mill-MAH li tista' ssir prova kkontrollata aleatorja double-blinded fl-Istati Uniti u fl-Ewropa biex ir-riskju ta' VOC jiġi kkaratterizzat ulterjorment, ir-riżultat ta' tali prova jibqa' kompletament ipotetiku; u din il-proposta fi kwalunkwe każ ma għandha l-ebda effett fuq il-konklużjoni bbażata fuq id-*data* disponibbli bħalissa. L-istess japplika għal disinni ta' studju alternattivi possibbli kkunsidrati mill-MAH, jiġifieri reġistru li jkopri l-pazjenti kollha esposti għal voxelotor fi ħdan programm ta' aċċess ikkontrollat, bl-użu ta' disinn ta' kontroll imqabbel, jew prova pragmatika kkontrollata aleatorja b'fergħa ta' kontroll tad-*data* tad-dinja reali.

Wara li kkunsidra l-kwistjoni, is-CHMP jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Oxbryta. Is-CHMP iqis li, biex is-sospensjoni titneħħa, hija meħtieġa evidenza robusta addizzjonali sabiex tiġi definita popolazzjoni ta' pazjenti klinikament rilevanti li fiha l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' voxelotor huwa favorevoli.

Din il-konklużjoni hija mingħajr preġudizzju għall-ħtieġa potenzjali għal aġġornamenti oħra għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fid-dawl tad-*data* l-ġdida vvalutata f'din il-proċedura (eż. fir-rigward tal-ADRs osservati u l-istrateġija għat-tnaqqis gradwali tad-dożaġġ meta jitwaqqaf it-trattament, kif diskuss fit-taqsim 2.2.5) jekk is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq titneħħa.

Opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Oxbryta (voxelotor).

- Is-CHMP irrieżamina d-*data* mill-istudji GBT440-032 u GBT440-042, fil-kuntest tad-*data* kollha disponibbli ppreżentata mill-MAH bil-miktub u matul spjegazzjoni orali, kif ukoll il-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti indipendenti u rappreżentanti tal-pazjenti f'laqgħa ad hoc (AHEG) u l-eżitu ta' konsultazzjoni mal-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC).
- Is-CHMP innota l-effikaċja stabbilita ta' voxelotor għat-trattament ta' anemija emolitika.
- Is-CHMP innota għadd akbar ta' kriżijiet vażo-okklużivi (VOCs)/anemija taċ-ċelloli sickle (SCA) bi kriżi u mwiet b'voxelotor meta mqabbel ma' placebo fl-istudji kkontrollati aleatorji GBT440-032 u GBT440-042.
- Is-CHMP innota li l-mekkaniżmi sottostanti li jistgħu jispjegaw iż-żieda fl-għadd ta' VOCs/SCA bi kriżi u mwiet wara trattament b'voxelotor fl-istudji GBT440-032 u GBT440-042 mhumieq stabbiliti. Għalhekk, is-CHMP ikkunsidra dan it-tħassib għid importanti dwar is-sigurtà rilevanti għall-użu awtorizzat ta' Oxbryta fl-UE.
- Fin-nuqqas ta' fatturi ta' riskju speċifiċi, is-CHMP ma seta' jidentifika l-ebda miżura li tista' effettivament timminimizza dawn ir-riskji, u lanqas xi subsett ta' pazjenti fl-indikazzjoni awtorizzata li fiha l-benefiċċji ta' Oxbryta jkunu akbar mir-riskji identifikati.

B'hekk, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Oxbryta mhuwiew favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Oxbryta.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni, il-MAH għandu jippreżenta evidenza robusta li tiddefinixxi popolazzjoni ta' pazjenti klinikament rilevanti, li fiha, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament huwa favorevoli.