

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aneks I
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Anemia sierpowata (SCD) to grupa dziedziczonych autosomalnie recesywnie zaburzeń spowodowanych mutacjami w hemoglobinie B w zakresie kodowania podjednostki β hemoglobiny, co skutkuje wystąpieniem zmutowanej postaci hemoglobiny — hemoglobiny S (HbS). Najczęściej występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (SCA), która powoduje nieprawidłowości w białku będącym nośnikiem tlenu — hemoglobinie — występującym w krwinkach czerwonych. Prowadzi to do tego, że w pewnych okolicznościach krwinki czerwone przyjmują nieprawidłowy, sierpowaty kształt; w tym kształcie nie są one w stanie odkształcać się podczas przechodzenia przez naczynia włosowate i powodują zatory. SCD może prowadzić do napadów bólu (SCA z przełomem, przełomami naczyniowo-okluzyjnymi (VOC)) w stawach, niedokrwistości, obrzęku dłoni i stóp, zakażeń bakteryjnych, zawrotów głowy i udaru. Okluzja naczyń powoduje nawracające bolesne epizody i różne poważne powikłania narządowe, które mogą prowadzić do długotrwałej niepełnosprawności, a nawet do zgonu. Zarówno niedokrwistość hemolityczna, jak i okluzja naczyń, będące wieloczynnikowymi procesami patofizjologicznymi, są wynikiem pierwotnego zdarzenia molekularnego — powstawania polimerów deoksyhemoglobiny S i sierpowatości krwinek czerwonych.

Wokselotor jest inhibitorem polimeryzacji HbS, który wiąże się z HbS w stosunku stechiometrycznym 1:1 i wykazuje preferencyjny podział w stosunku do krwinek czerwonych. Przez zwiększanie powinowactwa hemoglobiny (Hb) do tlenu wokselotor wykazuje zależne od dawki hamowanie polimeryzacji HbS. Wokselotor hamuje powstawanie sierpowatych krwinek czerwonych i poprawia ich odkształcalność.

W dniu 14 lutego 2022 r. lek Oxbryta otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej (UE) jako sierocy produkt leczniczy do stosowania w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej SCD u dorosłych i pacjentów pediatrycznych od 12. roku życia w monoterapii albo w skojarzeniu z hydroksykarbamidem (HC, nazywanym również hydroksymocznikiem (HU)). Zalecana dawka wynosiła 1500 mg doustnie raz na dobę. Skuteczność wykazano w odniesieniu do odsetka odpowiedzi dotyczących Hb (zdefiniowanego jako wzrost stężenia Hb o >1 g/dl (0,62 mmol/l) od punktu wyjściowego do tygodnia 24). Odsetek odpowiedzi dla wokselotoru w dawce 1500 mg wynosił 51,1% (46/90) w porównaniu z 6,5% (6/92) w grupie placebo, co daje różnicę wynoszącą 45,0 (33,4; 56,7; $p < 0,001$). W momencie dopuszczenia do obrotu dane na temat produktu Oxbryta w populacji pacjentów pediatrycznych poniżej 12. roku życia były niedostępne, więc nie można było określić bezpieczeństwa jego stosowania ani skuteczności w tej populacji pacjentów. Wykazano, że wokselotor zmniejsza humoralną odpowiedź immunologiczną na antygeny zarówno u szczurów, jak i u małp. Ponadto w badaniach klinicznych zaobserwowano zależny od ekspozycji spadek — jednak w granicach normy — liczby krwinek białych, podczas gdy w kluczowym badaniu w grupie otrzymującej dawkę 1500 mg nie zaobserwowano wyraźnego wzrostu odsetka zakażeń. Efekty obserwowane u zwierząt zostały opisane w ostrzeżeniach i środkach ostrożności zamieszczonych w drukach informacyjnych, wraz z zapisem, że nie można wykluczyć ich znaczenia klinicznego u pacjentów z upośledzoną odpornością ani u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi.

W maju 2024 r. sponsor zdecydował o wstrzymaniu dawkowania w dwóch trwających rejestracyjnych badaniach klinicznych ze względu na potencjalne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Obawy związane były z nie zrównoważoną liczbą zgonów obserwowaną między grupami wokselotoru a placebo w jednym z badań (GBT 440-032, inne nazwy badania: C5341021 lub HOPE Kids 2), podczas gdy w drugim badaniu (GBT440-042, inne nazwy badania: C5341026 lub RESOLVE) całkowita liczba zgonów była wyższa niż przewidywano. Dawkowanie wstrzymano również u uczestników tych dwóch badań, którzy zostali włączeni do przedłużenia badania prowadzonego

metodą otwartej próby (GBT440-038, inna nazwa badania: C5341023); przeprowadzono ocenę mającą na celu określenie przyczyny takich obserwacji.

Badanie GBT440-032 miało na celu ocenę wpływu wokselotoru na wyniki dopplerowskiego USG przezczaszkowego (TCD) u dzieci z SCD w wieku od 2 do <15 lat i z ryzykiem udaru. Większość uczestników tego globalnego badania została włączona z Afryki Subsaharyjskiej (SSA). W grupie leczenia zgłoszono osiem (8) przypadków zgonu, a w grupie placebo — dwa (2) przypadki (wszystkie dotyczyły uczestników z SSA). W większości przypadków zakończonych zgonem w grupie wokselotoru opisywano występowanie zakażenia, w tym rozwiniecie się (zakończonych zgonem) malarii lub posocznicy u 5 pacjentów.

Badanie GBT440-042 miało na celu ocenę wpływu wokselotoru i standardowego leczenia (SoC) w porównaniu z placebo i SoC na gojenie się owrzodzeń nogi u uczestników w wieku ≥ 12 lat z SCD. Badanie prowadzono w Kenii, Nigerii i Brazylii. Dopuszczono jednoczesne leczenie hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC). Wśród uczestników otrzymujących wokselotor liczba zgłoszonych przypadków zgonu była wyższa niż przewidywano. Wówczas badanie nie było jeszcze odślepione, ale większość przypadków zgonu (8/9) wystąpiła u pacjentów, którzy przeszli do części badania prowadzonej metodą otwartej próby. W 4 przypadkach jako przyczynę zgonu lub czynnik przyczyniający się do zgonu zidentyfikowano malarię.

W momencie powiadomienia o wstrzymaniu badań ogólne informacje były ograniczone, a niektóre opisy przypadków z obu badań nadal nie były dostępne. Ponieważ jednak obawy związane z możliwym działaniem immunosupresyjnym wokselotoru pojawiły się już w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (działanie immunosupresyjne obserwowano w badaniach na zwierzętach, a spadek liczby krwinek białych — w badaniach klinicznych), a populacja w tych badaniach częściowo pokrywa się z populacją docelową zdefiniowaną w zatwierdzonym wskazaniu, konieczna była dalsza weryfikacja nowo otrzymywanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, z uwzględnieniem ogółu dostępnych danych, aby móc ocenić wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku zatwierdzonego wskazania do stosowania produktu Oxbryta.

W dniu 26 lipca 2024 r. KE wszczęła zatem procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do CHMP z wnioskiem o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Oxbryta oraz o wydanie opinii, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego produktu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszone bądź wycofane. Ponadto KE zwróciła się do Agencji/CHMP o jak najszybsze wydanie opinii na temat tego, czy konieczne byłoby wdrożenie tymczasowych środków w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania rzeczonego produktu leczniczego.

W dniu 23 września 2024 r. podmiot odpowiedzialny poinformował EMA o zamiarze zaprzestania wprowadzania do obrotu produktu Oxbryta i rozpoczęcia globalnej procedury wycofania wszystkich serii znajdujących się w obrocie. Podmiot odpowiedzialny poinformował również Agencję, że zaprzestaje wszystkich trwających badań klinicznych z grupami otrzymującymi aktywne leczenie wokselotorem oraz programów rozszerzonego dostępu na całym świecie. Podmiot odpowiedzialny wskazał, że taka decyzja została podjęta na podstawie przeglądu i analizy obecnie dostępnych danych z trwających badań klinicznych i z badań rejestrowych, w szczególności pojawiających się danych dotyczących problemów z bezpieczeństwem stosowania w kontekście występowania VOC. W dniu 26 września 2024 r., biorąc pod uwagę nowo dostępne dane, CHMP zalecił — jako tymczasowy środek do czasu przyjęcia ostatecznej decyzji w kontekście niniejszej procedury na podstawie art. 20 — zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Oxbryta (wokselotor). Komitet zalecił również zawieszenie obrotu produktem Oxbryta (wokselotor) i jego dostaw we wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich UE, a także wycofanie, do poziomu aptek i szpitali łącznie, wszystkich serii dostępnych na rynku UE. O tych tymczasowych środkach poinformowano za

pomocą bezpośredniego komunikatu skierowanego do pracowników medycznych (DHPC). W dniu 4 października 2024 r. Komisja Europejska wydała decyzję w sprawie tymczasowych środków.

W dniu 16 października 2024 r. podmiot odpowiedzialny powiadomił EMA o błędach w programowaniu w badaniu GBT440-4R2 (inne nazwy badania: C5341019 albo PROSPECT) mającym na celu gromadzenie danych rzeczywistych (RWE). Stwierdzono następnie, że ten błąd programowania miał wpływ na wcześniej udostępnione wyniki obu badań rejestrowych, tj. badania GBT440-4R2 i drugiego badania RWE — GBT440-4R1 (inne nazwy badania: C5341018 albo RETRO). Skorygowane wyniki i powiązane analizy udostępniono w marcu 2025 r.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

CHMP dokonał krytycznego przeglądu wszystkich dostępnych danych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Oxbryta w celu ustalenia, czy istnieje wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania produktu Oxbryta w zatwierdzonym wskazaniu. Obejmowało to kluczowe badanie GBT440-031, dwa badania porejestracyjne (GBT440-032 i GBT440-042), dwa badania przedłużające (GBT440-034 i GBT440-038), a także dwa badania oparte na rejestrze (PROSPECT i RETRO) w kontekście wszystkich dostępnych danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie i podczas ustnych wyjaśnień (OE). CHMP skonsultował się również ad hoc z grupą ekspertów (AHEG) i Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

W kluczowym badaniu w związku z pierwotnym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, tj. badaniu GBT440-031, nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na częstość występowania zgonów lub VOC / SCA z przełomem. Wręcz przeciwnie, w kontekście częstości występowania VOC po długotrwałym leczeniu zaobserwowano nieznacznie korzystną tendencję. W badaniach GBT440-032 i GBT440-042 wykazano jednak brak równowagi w częstości występowania zgonów (badanie GBT440-032), wyższą niż oczekiwano liczbę zgonów (okres obserwacji w badaniu GBT440-042 prowadzony metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej) oraz brak zrównoważenia w kontekście VOC (badanie GBT440-032) i częstości występowania SCA z przełomem związanej z SCD (oba badania).

W badaniu GBT440-032 częstość występowania SCA z przełomem wynosiła 59,2% w grupie wokselotoru w porównaniu z 37,9% w grupie placebo. Chociaż bezwzględna częstość występowania VOC pozostawała niska, roczna częstość występowania VOC wykazywała brak zrównoważenia przy odpowiednio 1,098 i 0,580 zdarzenia na rok w grupie wokselotoru i placebo. W grupie leczonej wokselotorem odnotowano osiem zgonów w porównaniu z dwoma zgonami w grupie placebo.

W badaniu GBT440-042 w 12-tygodniowym okresie leczenia z randomizacją częstość występowania SCA z przełomem wynosiła 44,4% u uczestników otrzymujących wokselotor w porównaniu z 25,6% w grupie placebo. Nie oceniano jednak częstości występowania VOC. Wśród pacjentów leczonych wokselotorem zgłoszono łącznie 11 zgonów, z których jeden wystąpił w okresie prowadzonym metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, osiem — w okresie przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby, a dwa — po wstrzymaniu badania. W grupie placebo nie odnotowano zgonów.

CHMP rozważył wiele potencjalnych czynników, które mogły przyczynić się do zwiększonej częstości zgonów i VOC / SCA z przełomem obserwowanych w grupach wokselotoru w badaniach GBT440-032 i GBT440-042, ale niezaobserwowanych w badaniu GBT440-031. Czynniki te obejmowały zakażenia współistniejące, jednoczesne stosowanie HU, stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, obszar geograficzny, młody wiek, odpowiedź w zakresie hemoglobiny i wpływ immunosupresji związanej z SCD. W kontekście podatności na VOC rozważono również możliwą rolę utrudnionego uwalniania tlenu w tkankach z ustabilizowanej HbS, a także zakażenia i ogólny poziom odporności. Zwiększoną liczbę zgonów w trakcie leczenia wokselotorem w porównaniu z obserwacjami z badania GBT440-031

można potencjalnie wyjaśnić niedostatecznie optymalną opieką nad pacjentem otrzymaną podczas ostrego zdarzenia (np. VOC, posocznicy lub malarii). Niemniej jednak w dwóch badaniach porejestracyjnych GBT440-032 i GBT440-042 ani w porównaniu między tymi badaniami a badaniem GBT440-031 nie można było zidentyfikować żadnego pojedynczego czynnika przyczynowego odpowiedzialnego za zaobserwowane różnice między grupą otrzymującą wokselotor a grupą otrzymującą placebo. W tym względzie należy zauważyć, że te dwa badania porejestracyjne były badaniami randomizowanymi i z grupą kontrolną, co skorygowałoby wpływ jakichkolwiek czynników zewnętrznych (np. nieoptymalnej opieki nad pacjentem), ponieważ występowałyby one w równym stopniu w obu grupach.

Ponadto w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w badaniach na szczurach i małpach zaobserwowano wyraźne działanie immunosupresyjne wokselotoru. Łączne dane kliniczne pokazują, że wokselotor może zwiększać podatność na (ciężkie) zdarzenia niepożądane w pewnych grupach pacjentów. Nieznane są jednak możliwe mechanizmy, które sprawiają, że podpopulacja jest bardziej podatna na takie zdarzenia niepożądane. W związku z tym nie jest możliwe — w celu wyłączenia takich pacjentów z leczenia wokselotorem — zidentyfikowanie konkretnej populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem.

Ogólnie rzecz biorąc, przedstawione dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są niepokojące. Biorąc pod uwagę, że przyczyny wzrostu liczby zgonów i VOC / SCA z przełomem są nieznane, a populacji narażonych na ryzyko nie można zidentyfikować, jasne jest, że czynników ryzyka nie można złagodzić. W związku z tym CHMP uważa, że zidentyfikowane ryzyko zgonu i VOC / SCA z przełomem ma znaczenie w przypadku produktu Oxbryta w zatwierdzonym w UE wskazaniu.

Rozważono kilka potencjalnych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka VOC i zgonu u pacjentów z SCD. Obejmowały one nasilone monitorowanie kliniczne, ograniczenia wskazania do stosowania, komunikowanie informacji o zidentyfikowanym ryzyku i program kontrolowanego dostępu połączony z rejestrem w celu egzekwowania ograniczeń wskazania do stosowania i umożliwienia gromadzenia dowodów w celu scharakteryzowania VOC i zgonów w populacji UE.

Zgodnie z zaleceniami AHEG podmiot odpowiedzialny zaproponował zwiększenie częstotliwości monitorowania poprawy niedokrwistości hemolitycznej (wyniki badań laboratoryjnych i stan kliniczny) — co najmniej co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące (zgodnie z częstotliwością rutynowego monitorowania w badaniu GBT440-031 i jego późniejszym przedłużeniu prowadzonym metodą otwartej próby). AHEG podkreślił jednak również, że ściśle rutynowe monitorowanie kliniczne jest już standardową praktyką w tej populacji pacjentów. VOC jest najpowszechniejszym i najbardziej charakterystycznym przejawem klinicznym SCD, monitorowanym w ramach rutynowej praktyki klinicznej, tj. weryfikacji wystąpień VOC od ostatniej wizyty, oceny występowania powiązań w nasileniu stopnia ciężkości lub częstości oraz oceny występowania przewlekłego bólu w porównaniu z ostrą postacią VOC. Dlatego też, zdaniem CHMP i zgodnie z zaleceniami PRAC, częstsza ocena kliniczna prawdopodobnie nie będzie skuteczna we wcześniejszym wykrywaniu zakażeń lub VOC i zapobieganiu im.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował również ograniczenie wskazań do stosowania do pacjentów z grup niższego ryzyka bądź braku alternatywnych opcji leczenia (tj. ograniczenie stosowania tylko do pacjentów dorosłych otrzymujących jednocześnie hydroksykarbamid (HC) lub stosowanie produktu w monoterapii w przypadku pacjentów, u których HC jest nieodpowiedni lub obciążony wysokim ryzykiem powikłań związanych z przetoczeniem krwi, oraz zalecenie niestosowania produktu u pacjentów z aktywnymi owrzodzeniami nogi). Podmiot odpowiedzialny zaproponował ponadto poinformowanie o zidentyfikowanym ryzyku przez dodanie ostrzeżeń i środków ostrożności w drukach informacyjnych oraz wydanie karty pacjenta, zastąpionej następnie wprowadzeniem programu kontrolowanego dostępu mającego na celu wsparcie stosowania produktu wyłącznie w omawianej

ograniczonej populacji pacjentów. Program ten obejmowałby przewodnik dla pracowników medycznych (HCP) w celu zwiększenia świadomości ryzyka, a także wspieranie decyzji terapeutycznych i doradztwo w zakresie ryzyka; listę kontrolną dla HCP w celu dokumentowania stosowności przepisania produktu; formularz rozmowy na temat poznania ryzyka w celu udokumentowania dyskusji między lekarzami przepisującymi leki a pacjentami, w tym o zaleceniach w przypadku wystąpienia zagrożeń; oraz dzienniczek pacjenta w celu rejestrowania zdarzeń VOC do omówienia ich podczas wizyt w placówkach opieki zdrowotnej. Zaproponowano również przekazanie DHPC w celu upewnienia się, że pracownicy medyczni znają nowo zdefiniowane ryzyko i związane z nim środki.

Ponieważ jednak mechanizmy leżące u podstaw zwiększonego ryzyka VOC / SCA z przełomem i zgonu obserwowanych w badaniach GBT440-032 i GBT440-042 nie są znane, nie można zidentyfikować specyficznych czynników ryzyka ani podgrup pacjentów nienarażonych na ryzyko. CHMP podziela pogląd AHEG dotyczący potrzeby zapewnienia opcji leczenia pacjentów z SCD. Chociaż SCD uznaje się za chorobę, w przypadku której potrzeba medyczna jest wysoce niezaspokojona, należy zauważyć, że zatwierdzone wskazanie do stosowania wokselotoru dotyczy w szczególności leczenia niedokrwistości hemolitycznej wynikającej z SCD, a nie samej SCD.

PRAC wskazał również, że ze względu na brak opartej na dowodach strategii ograniczania ryzyka VOC i zgonu oraz ze względu na niezidentyfikowane czynniki ryzyka przyczyniające się do tych niepożądanych skutków ryzyko związane ze stosowaniem wokselotoru nie może być odpowiednio ograniczone. W związku z tym w obrębie zatwierdzonego wskazania do stosowania produktu Oxbryta w UE nie można zidentyfikować populacji, w której nie występuje ryzyko VOC i zgonu. Co więcej, pacjenci otrzymują już w ramach bieżącej opieki obszernie informacje i nie oczekuje się, by proponowane dodatkowe narzędzia komunikacyjne miały poprawić prowadzenie pacjentów lub w inny sposób skutecznie ograniczyć ryzyko. Podobnie w odniesieniu do proponowanego programu kontrolowanego dostępu w celu wsparcia stosowania produktu Oxbryta w ograniczonej populacji pacjentów należy przypomnieć, że nie było możliwe zidentyfikowanie populacji, w której nie występuje ryzyko VOC i zgonu. W związku z tym proponowane ograniczenie wskazania nie różnicuje ani nie zawęża populacji na podstawie czynników ryzyka. Zamiast tego koncentruje się na stosowaniu wokselotoru w monoterapii lub terapii skojarzonej z HU, co nie jest uważane za oparte na istniejących wiarygodnych danych, biorąc pod uwagę, że stosowanie HU nie wykazało spójnego wpływu na zgony i zdarzenia VOC / SCA z przełomem. U pacjentów z powikłaniami po przetoczeniu krwi produkt Oxbryta ani nie jest terapią ratującą życie, ani nie został oceniony pod kątem wpływu jego stosowania na jakość życia. Nawet w przypadku wąsko zdefiniowanego wskazania do stosowania nie ma dostępnych środków łagodzących ryzyko związane z VOC lub SCA z przełomami, w tym ewentualność wystąpienia skutków śmiertelnych. Ponadto w kontekście obszernych informacji otrzymanych już przez pacjentów leczonych produktem Oxbryta nie uważa się, aby porady udzielane w ramach programu kontrolowanego dostępu w znaczący sposób przyczyniały się do opanowania takiego ryzyka. W związku z tym, chociaż program kontrolowanego dostępu może w przyszłości przynieść dalsze informacje dotyczące występowania tych zdarzeń, w momencie jego wdrożenia nie chroniłby pacjentów po ekspozycji na produkt Oxbryta przed ryzykiem VOC i zgonu. Dlatego też CHMP, zgodnie ze stanowiskiem PRAC, stwierdza, że rozważane środki nie zminimalizują odpowiednio ryzyka w żadnej z podgrup zatwierdzonego wskazania do stosowania.

Podsumowując i mając na względzie istotę zidentyfikowanego ryzyka w kontekście korzyści ze stosowania produktu Oxbryta, CHMP jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem produktu Oxbryta nie jest pozytywny w żadnej podgrupie zatwierdzonego wskazania do stosowania.

Chociaż z informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny wynika, że w USA i Europie można przeprowadzić prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, randomizowane badanie z grupą kontrolną w celu dalszego scharakteryzowania ryzyka VOC, wynik takiego badania pozostaje całkowicie

hipotetyczny, a taka propozycja nie ma wpływu na wniosek bazujący na zgromadzonych dotychczas danych. To samo dotyczy możliwych alternatywnych projektów badań rozważanych przez podmiot odpowiedzialny, a mianowicie rejestru obejmującego wszystkich pacjentów po ekspozycji na wokselotor w ramach programu kontrolowanego dostępu, przy zastosowaniu metody dopasowanej grupy kontrolnej, lub pragmatycznego, randomizowanego badania z grupą kontrolną, w którym w takiej grupie kontrolnej gromadzone byłyby dane rzeczywiste.

Po rozważeniu tej kwestii CHMP zaleca zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Oxbryta. CHMP uważa, że w celu zniesienia zawieszenia potrzebne są dodatkowe wiarygodne dowody pozwalające określić istotną z klinicznego punktu widzenia populację pacjentów, w której stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wokselotoru jest pozytywny.

Wniosek ten pozostaje bez uszczerbku dla ewentualnej potrzeby innych zmian warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w świetle nowych danych ocenionych w ramach tej procedury (np. dotyczących zaobserwowanych działań niepożądanych i strategii stopniowego zmniejszania dawki w przypadku przerwania leczenia, jak omówiono w punkcie 2.2.5), gdyby zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostało zniesione.

Opinia CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozważył wszczęcie wobec produktu leczniczego Oxbryta (wokselotor) procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- CHMP dokonał przeglądu danych z badań GBT440-032 i GBT440-042 w kontekście wszystkich dostępnych danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie i podczas ustnych wyjaśnień, a także poglądów wyrażonych przez grupę niezależnych ekspertów i przedstawicieli pacjentów na spotkaniu ad hoc (AHEG) oraz wyniku konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).
- CHMP zwrócił uwagę na ustaloną skuteczność wokselotoru w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej.
- CHMP zauważył zwiększoną liczbę przełomów naczyniowo-okluzyjnych (VOC) / niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCA) z przełomem i zgonów podczas przyjmowania wokselotoru w porównaniu z placebo w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną GBT440-032 i GBT440-042.
- CHMP wskazał, że nie ustalono podstawowych mechanizmów mogących wyjaśniać zwiększoną liczbę VOC / SCA z przełomem i zgonów po leczeniu wokselotorem w badaniach GBT440-032 i GBT440-042. W związku z tym CHMP uznał, że te ważne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania mają znaczenie w świetle zarejestrowanego wskazania do stosowania produktu Oxbryta w UE.
- Ze względu na brak specyficznych czynników ryzyka CHMP nie mógł zidentyfikować żadnych środków, które mogłyby skutecznie zminimalizować to ryzyko, ani żadnej podgrupy pacjentów w ramach zatwierdzonego wskazania, w której korzyści ze stosowania produktu Oxbryta przewyższałyby rozpoznane ryzyko.

Komitet uznaje zatem, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Oxbryta jest niekorzystny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zaleca zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Oxbryta.

W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wiarygodne dowody określające istotną z klinicznego punktu widzenia populację pacjentów, w której stosunek korzyści do ryzyka w przypadku leczenia jest pozytywny.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu