

Příloha I
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Srpkovitá nemoc je skupina onemocnění s autosomálně recesivní dědičností způsobených mutacemi v hemoglobinu B kódujícími podjednotku hemoglobinu β , důsledkem čehož je přítomnost zmutované formy hemoglobinu – hemoglobinu S (HbS). Nejčastějším typem onemocnění je srpkovitá anémie, která tvoří abnormální hemoglobin, což je bílkovina obsažená v červených krvinkách, která po těle roznáší kyslík. Červené krvinky mají za určitých okolností abnormální srpkovitý tvar, kvůli němuž se při průchodu kapilárami nemohou deformovat a kapiláry se tak ucpávají. Srpkovitá nemoc může vést k záchvatům bolesti (srpkovitá anémie s krizí, vazookluzivními krizemi) v kloubech, anémií, otokům rukou a nohou, bakteriálním infekcím, závratím a cévním mozkovým příhodám. Vazookluze vede k opakujícím se bolestivým epizodám a různým závažným komplikacím orgánových systémů, které mohou způsobit celoživotní zdravotní postižení a dokonce i úmrtí. Hemolytická anémie a vazookluze jsou multifaktoriálními patofyziologickými procesy a výsledkem primární molekulární události, a sice tvorby polymerů deoxyhemoglobinu S a změny tvaru červenýchrvinek na srpkovitý tvar.

Voxelotor je inhibitor polymerizace hemoglobinu S (HbS), který se na HbS váže při stechiometrii 1:1 a u červenýchrvinek vykazuje preferenční lokalizaci. Zvýšením afinity hemoglobinu (Hb) ke kyslíku prokazuje voxelotor inhibici polymerizace HbS v závislosti na dávce. Voxelotor inhibuje tvarové změny tvaru červenýchrvinek na srpkovitý tvar a zmírňuje jejich deformovatelnost.

Dne 14. února 2022 bylo přípravku Oxbryta uděleno rozhodnutí o registraci v Evropské unii (EU) jako léčivému přípravku pro vzácná onemocnění určenému k léčbě hemolytické anémie způsobené srpkovitou anémií u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 12 let v monoterapii nebo v kombinaci s hydroxykarbamidem (označovaným rovněž hydroxyurea). Doporučená dávka činila 1 500 mg užívaných perorálně jednou denně. Účinnost byla prokázána u míry odpovědi hemoglobinu (definované jako zvýšení hladiny hemoglobinu o > 1 g/dl (0,62 mmol/l) od výchozí hodnoty do 24. týdne). Míra odpovědi voxelotoru v dávce 1 500 mg byla 51,1 % (46/90) ve srovnání s 6,5 % (6/92) ve skupině, které bylo podáváno placebo, což naznačuje rozdíl 45,0 (33,4; 56,7; $p < 0,001$). V době schvalování nebyly k dispozici žádné údaje u pediatrických pacientů mladších 12 let, a proto nebylo možné stanovit bezpečnost a účinnost přípravku Oxbryta u této populace pacientů. Bylo prokázáno, že voxelotor snižuje humorální imunitní odpověď na antigeny u potkanů i opic. Dále byl v klinických studiích v závislosti na expozici konstatován pokles počtu bílýchrvinek v normálním rozmezí, zatímco v hlavní studii nebyl ve skupině, již byla podávána dávka 1 500 mg, pozorován žádný zjevný nárůst míry infekcí. Účinky pozorované u zvířat byly zohledněny v upozorněních a opatřeních pro použití v informacích o přípravku spolu s tvrzením, že nelze vyloučit klinický význam u již imunokompromitovaných pacientů nebo u pacientů léčených imunosupresivy.

V květnu 2024 se zadavatel vzhledem k potenciálním obavám týkajícím se bezpečnosti rozhodl pozastavit podávání dávek ve dvou probíhajících poregistračních klinických studiích. Obavy se týkaly nerovnováhy úmrtí pozorovaných mezi skupinou léčenou voxelotorem a skupinou, které bylo podáváno placebo, v jedné ze studií (GBT 440-032, rovněž označované jako C5341021 nebo HOPE Kids 2), zatímco ve druhé studii (GBT440-042, rovněž označované jako C5341026 nebo RESOLUTION) byl celkový počet úmrtí vyšší, než se očekávalo. Podávání dávek bylo rovněž pozastaveno u účastníků těchto dvou studií, kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené fáze (GBT440-038, rovněž označované jako C5341023), přičemž bylo provedeno hodnocení s cílem určit důvod zaznamenaných pozorování.

Cílem studie GBT440-032 bylo posoudit účinek voxelotoru na ultrazvuková měření transkraniálního doppleru u účastníků se srpkovitou nemocí ve věku od 2 do 15 let s rizikem cévní mozkové příhody. V této globální studii byla většina účastníků studie ze subsaharské Afriky. V léčeném rameni bylo hlášeno 8 úmrtí oproti 2 úmrtím v rameni, kterému bylo podáváno placebo (všem v SAA). Většina fatálních případů ve skupině léčené voxelotorem zahrnovala výskyt infekce, včetně pěti pacientů, u nichž došlo k (fatální) malárii nebo sepsi.

Studie GBT440-042 měla posoudit účinek voxelotoru a standardní léčby ve srovnání s placebem a standardní léčbou na hojení bércových vředů u účastníků ve věku od 12 let se srpkovitou anémií. Studie byla provedena v Keni, Nigérii a Brazílii. Byla povolena souběžná léčba hydroxyureou/hydroxykarbamidem. Počet fatálních případů zaznamenaných u účastníků studie, kteří užívali voxelotor, byl vyšší, než se předpokládalo. Studie nebyla v té době nezaslepena, ale většina těchto úmrtí (8/9 fatálních případů) se vyskytla u pacientů, kteří se účastnili otevřené části studie. Ve čtyřech případech byla buď jako příčina, nebo jako faktor přispívající k úmrtí identifikována malárie.

V době oznámení rozhodnutí o pozastavení studií byly celkové informace omezené a některé kazuistiky z obou studií stále nebyly k dispozici. Jelikož však byly v době udělování rozhodnutí o registraci vyjádřeny obavy kvůli možným imunosupresivním účinkům voxelotoru (s imunosupresivními účinky pozorovanými ve studiích na zvířatech a snížením počtu bílých krvinek v klinických studiích) a populace studie zařazená do těchto studií se částečně překrývá s cílovou populací definovanou ve schválené indikaci, bylo nutné tyto nové údaje o bezpečnosti s přihlédnutím ke všem dostupným údajům dále přezkoumat a posoudit případný dopad na poměr přínosů a rizik přípravku Oxbryta v jeho schválené indikaci.

Dne 26. července 2024 proto Evropská komise zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor CHMP o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku Oxbryta a o vydání stanoviska, zda by příslušné rozhodnutí o registraci mělo být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno. Evropská komise dále požádala agenturu / výbor CHMP o co nejrychlejší předložení stanoviska, zda je nutné přijmout dočasné opatření, aby bylo zajištěno bezpečné a účinné používání tohoto léčivého přípravku.

Dne 23. září 2024 držitel rozhodnutí o registraci informoval agenturu EMA o svém záměru ukončit uvádění přípravku Oxbryta na trh a zahájit stažení všech šarží po celém světě z trhu. Držitel rozhodnutí o registraci agenturu rovněž informoval, že ukončuje všechny probíhající klinické studie s aktivní léčbou voxelotorem a rozšířené přístupové programy na celém světě. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že jeho rozhodnutí je založeno na přezkumu a analýze údajů, které jsou v současné době k dispozici z probíhajících klinických studií a ze studií založených na registru, zejména nových údajů týkajících se bezpečnostního signálu vazookluzivních krizí. Dne 26. září 2024 výbor CHMP s ohledem na nově dostupné údaje doporučil dočasně pozastavit rozhodnutí o registraci přípravku Oxbryta (voxelotor)í, dokud nebude přijato konečné rozhodnutí v rámci postupu podle článku 20. Výbor rovněž doporučil, aby ve všech dotčených členských státech EU bylo pozastaveno uvádění přípravku Oxbryta (voxelotor) na trh a jeho dodávky a rovněž aby byly staženy všechny šarže dostupné na trhu EU až po úroveň lékáren a nemocnic. Tato dočasná opatření byla sdělena v informačním dopise pro zdravotnické pracovníky. Evropská komise vydala rozhodnutí o dočasných opatřeních dne 4. října 2024.

Dne 16. října 2024 oznámil držitel rozhodnutí o registraci agentura EMA chyby v programování ve studii důkazů z reálného světa GBT440-4R2 (rovněž označované jako C5341019 nebo studie PROSPECT). Dále bylo zjištěno, že tato chyba v programování má vliv na dříve sdílené výsledky obou studií založených na registru, tj. studie GBT440-4R2 a další studie důkazů z reálného světa, GBT440-4R1 (rovněž označované jako C5341018 nebo studie RETRO). Opravené výsledky a související analýzy byly k dispozici v březnu 2025.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Výbor CHMP kriticky přezkoumal všechny dostupné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti přípravku Oxbryta s cílem určit, zda mají vliv na poměr přínosů a rizik přípravku Oxbryta v jeho schválené indikaci. Dostupné údaje, které držitel rozhodnutí o registraci předložil písemně a během ústního vysvětlení, pocházely z pivotní studie GBT440-031, dvou poregistračních studií (GBT440-032 a GBT440-042), dvou prodloužených studií (GBT440-034 a GBT440-038) a dvou studií založených na registru (PROSPECT a RETRO). Výbor CHMP rovněž konzultoval skupinu odborníků *ad hoc* a Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

V pivotní studii v rámci původního rozhodnutí o registraci, tj. ve studii GBT440-031, nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na incidenci úmrtí nebo vazookluzivních krizí / srpkovité anémie s krizí. Oproti tomu při dlouhodobé léčbě byl pozorován mírně příznivý trend míry výskytu vazookluzivních krizí. Studie GBT440-032 a GBT440-042 však prokázaly nerovnováhu v incidenci úmrtí (studie GBT440-032), vyšší než očekávaný počet úmrtí (otevřené nekontrolované období sledování ve studii GBT440-042) a nerovnováhu ve vazookluzivních krizích (studie GBT440-032) a míru výskytu srpkovité anémie s krizí související se srpkovitou nemocí (obě studie).

Ve studii GBT440-032 byla incidence srpkovité anémie s krizí 59,2 % v rameni léčeném voxelotorem v porovnání s 37,9 % v rameni, kterému bylo podáváno placebo. Ačkoli absolutní incidence vazookluzivních krizí zůstala nízká, roční míra vazookluzivních krizí vykazovala nerovnováhu, přičemž v rameni léčeném voxelotorem se jednalo o 1,098 případů/rok a v rameni, kterému bylo podáváno placebo, o 0,580 případů/rok. Ve skupině léčené voxelotorem bylo hlášeno 8 úmrtí, zatímco ve skupině, které bylo podáváno placebo, 2 úmrtí.

Ve studii GBT440-042 byla během 12týdenního randomizovaného léčebného období incidence srpkovité anémie s krizí 44,4 % u účastníků léčených voxelotorem v porovnání s 25,6 % v rameni, kterému bylo podáváno placebo. Incidence vazookluzivních krizí však nebyla hodnocena. U pacientů léčených voxelotorem bylo hlášeno celkem 11 úmrtí, z nichž jedno se vyskytlo během placebem kontrolovaného zaslepeného období, 8 během otevřeného prodlouženého období a 2 po přerušení studie. Ve skupině, které bylo podáváno placebo, nebyla hlášena žádná úmrtí.

Výbor CHMP zvážil řadu možných faktorů, které mohly přispět k vyšší míře úmrtí a incidenci vazookluzivních krizí / srpkovité anémie s krizí, jež byly pozorovány v ramenech léčených voxelotorem ve studiích GBT440-032 a GBT440-042. Ve studii GBT440-031 nebyly nicméně zaznamenány. Tyto faktory zahrnovaly souběžné infekce, souběžné užívání hydroxyurey, dodržování léčby, lokalitu, mladý věk, odpověď hemoglobinu a dopad imunosuprese v souvislosti se srpkovitou nemocí. Rovněž byla zohledněna možná úloha omezeného uvolňování kyslíku v tkáních ze stabilizovaných hladin hemoglobinu, pokud jde o sklon k vazookluzivním krizím, infekcím a celkové imunitě. Vyšší počet úmrtí při léčbě voxelotorem v porovnání s počtem úmrtí zaznamenaným ve studii GBT440-031 lze teoreticky vysvětlit nedostatečnou péčí o pacienty a během akutních příhod (např. vazookluzivní krize, sepe nebo malárie). Nebylo však možné určit žádný konkrétní příčinný faktor, jemuž by bylo možno přičíst pozorované rozdíly mezi ramenem léčeným voxelotorem a ramenem, kterému bylo podáváno placebo, v obou poregistračních studiích GBT440-032 a GBT440-042 nebo mezi těmito studiemi a studií GBT440-031. V tomto ohledu je třeba poznamenat, že obě poregistrační studie se týkaly randomizovaných kontrolovaných studií, což by korigovalo vliv jakýchkoli externích faktorů (např. nedostatečné péče o pacienty), neboť se vztahovaly stejným způsobem na obě ramena.

Ve studiích na potkanech a opicích byly navíc v době udělení rozhodnutí o registraci pozorovány jasné imunosupresivní účinky voxelotoru. Z klinických údajů celkově vyplývá, že voxelotor by mohl u určité skupiny pacientů případně zvýšit náchylnost k (závažným) nežádoucím příhodám. Možné mechanismy, které zvyšují náchylnost subpopulace k těmto nežádoucím účinkům, však nejsou známy. Nelze tudíž identifikovat konkrétní populaci pacientů se zvýšeným rizikem a tyto pacienty z léčby voxelotorem vyloučit.

Celkově lze říci, že předložené údaje o bezpečnosti vzbuzují obavy. Vzhledem k tomu, že příčiny nárůstu počtu úmrtí a vazookluzivních krizí / srpkovité anémie s krizí nejsou známy a rizikové populace nelze identifikovat, je zřejmé, že rizikové faktory nelze zmírnit. Výbor CHMP se proto domnívá, že zjištěná rizika úmrtí a výskytu vazookluzivních krizí / srpkovité anémie s krizí jsou u přípravku Oxbryta v jeho schválené indikaci v EU relevantní.

Bylo zváženo několik možných opatření k minimalizaci rizik vazookluzivních krizí a úmrtí u pacientů se srpkovitou nemocí. Jednalo se o častější klinické monitorování, omezení indikace, informování o zjištěných rizicích a program kontrolovaného přístupu propojený s registrem s cílem prosazovat omezené používání a umožnit shromažďování důkazů k charakterizaci vazookluzivních krizí a úmrtí v populaci EU.

Na základě doporučení skupiny odborníků *ad hoc* navrhl držitel rozhodnutí o registraci zvýšit četnost monitorování z hlediska zlepšení hemolytické anémie (laboratorní výsledky a klinický stav) na nejméně jednou za čtyři týdny po dobu prvních tří měsíců po zahájení léčby a následně na jednou za tři měsíce (v návaznosti na četnost rutinního monitorování ve studii GBT440-031 a následnou otevřenou prodlouženou studii). Jak však také zdůraznila skupina odborníků *ad hoc*, pečlivé rutinní klinické monitorování je u této populace pacientů již standardní praxí. Vazookluzivní krize jsou nejčastějšími a nejcharakterističtějšími klinickými projevy srpkovité nemoci, které jsou monitorovány v rámci rutinní klinické praxe, tj. jsou přezkoumány vazookluzivní krize od poslední návštěvy, posouzeny vzorce zvýšené závažnosti nebo četnosti a vyhodnocen výskyt chronické bolesti oproti akutním vazookluzivním krizím. Podle názoru výboru CHMP a podle doporučení výboru PRAC je proto nepravděpodobné, že by častější klinická hodnocení byla v zájmu dřívějšího zjištění a prevence infekcí nebo vazookluzivních krizí účinná.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž navrhl omezit indikaci na méně zranitelné pacienty nebo na použití přípravu při neexistenci alternativních možností léčby (tj. omezit indikaci pouze na dospělé osoby, kterým je současně podáván hydroxykarbamid, nebo na monoterapii u osob, u nichž je hydroxykarbamid nevhodný nebo je spojen s vysokým rizikem komplikací krevní transfúze, a doporučit, aby se přípravek nepoužíval u pacientů s aktivními bércovými vředy). Držitel rozhodnutí o registraci dále navrhl informovat formou upozornění a opatření o zjištěných rizicích použití doplněných do informací o přípravku a zavedením karty pacienta, která bude později nahrazena programem kontrolovaného přístupu, jenž bude mít za cíl podpořit používání přípravku u této omezené populace pacientů. Součástí tohoto programu by byla příručka pro zdravotnické pracovníky, která by měla za cíl zvyšovat povědomí o rizicích a zároveň napomáhat při přijímání rozhodnutí o léčbě a poradenství v souvislosti s riziky; kontrolní seznam pro zdravotnické pracovníky, který by sloužil jako dokument, o němž by se opíralo stanovení vhodnosti předepsání přípravku; formulář pro rozhovor o povědomí o rizicích, který by doložil rozhovor mezi předepisujícími lékaři a pacienty, spolu s doporučenými opatřeními, pokud by rizika nastala; a deník pro pacienty, v němž by si zaznamenávali vazookluzivní krize, aby je mohli projednat během návštěv lékaře. Rovněž bylo navrženo rozeslat informační dopis pro zdravotnické pracovníky s cílem zajistit informovanost zdravotnických pracovníků o nových rizicích a souvisejících opatřeních.

Avšak vzhledem k tomu, že mechanismy, které jsou příčinou zvýšeného rizika vazookluzivních krizí / srpkovité anémie s krizí a úmrtí pozorované ve studiích GBT440-032 a GBT440-042, nejsou známy, nebylo možné identifikovat žádné specifické rizikové faktory ani podskupiny pacientů, u nichž neexistuje žádné riziko. Výbor CHMP sdílí názor skupiny odborníků *ad hoc*, pokud jde o potřebu možností léčby pacientů se srpkovitou nemocí. I když je srpkovitá nemoc uznávána jako onemocnění s vysokou nenaplněnou léčebnou potřebou, je důležité poznamenat, že schválená indikace pro voxelotor je zaměřena konkrétně na léčbu hemolytické anémie způsobené srpkovitou nemocí, a nikoli na léčbu samotného onemocnění.

Podle výboru PRAC nelze vzhledem k neexistenci fakticky podložené strategie ke zmírnění rizik vazookluzivních krizí a úmrtí a bez identifikace rizikových faktorů přispívajících k těmto nepříznivým výsledkům rizika spojená s voxelotorem odpovídajícím způsobem zmírnit. Nebylo tudíž možné v rámci schválené indikace přípravku Oxbryta v EU identifikovat žádnou populaci, která by nebyla vystavena riziku vazookluzivních krizí a úmrtí. Navíc jsou těmto pacientům již poskytovány rozsáhlé informace v rámci jejich průběžné péče a neočekává se, že by další navrhované informační nástroje zlepšily léčbu nebo jinak účinně minimalizovaly rizika. Stejně tak je třeba v souvislosti s navrhovaným programem kontrolovaného přístupu na podporu používání přípravku Oxbryta u omezené populace pacientů připomenout, že nebylo možné identifikovat populaci, u níž neexistuje riziko vazookluzivních krizí a úmrtí. Navrhovaná omezená indikace proto nerozlišuje ani neomezuje populaci podle rizikových faktorů. Místo toho se zaměřuje na používání voxelotoru jako monoterapie nebo kombinované léčby s hydroxyureou, což se nepovažuje za založené na stávajících spolehlivých údajích, neboť používání hydroxyurey neprokázalo konzistentní vliv na incidenci úmrtí a vazookluzivních krizí / srpkovité anémie s krizí. U pacientů s komplikacemi z důvodu krevních transfúzí není přípravek Oxbryta ani léčbou zachraňující život, ani nebyl hodnocen z hlediska dopadu na kvalitu života. I v rámci úzce vymezené indikace nejsou k dispozici žádná opatření ke zmírnění rizik spojených s vazookluzivními krizemi / srpkovitou anémií s krizí, včetně potenciálu fatálních následků. Vzhledem k rozsáhlým informacím, které pacienti léčení přípravkem Oxbryta již dostávají, se navíc má za to, že poradenství poskytované v rámci programu kontrolovaného přístupu by k řízení těchto rizik smysluplně nepřispívalo. Přestože by program kontrolovaného přístupu mohl v budoucnu přinést další poznatky týkající se výskytu těchto případů, v době realizace by nechránil pacienty léčené přípravkem Oxbryta před rizikem výskytu vazookluzivních krizí a úmrtí. Výbor CHMP proto v souladu s výborem PRAC dospěl k závěru, že zvažovaná opatření by u žádné z podskupin schválené indikace riziko odpovídajícím způsobem neminimalizovala.

Závěrem lze říci, že vzhledem k závažnosti zjištěných rizik v souvislosti s přínosy přípravku Oxbryta je výbor CHMP toho názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Oxbryta není příznivý ve všech podskupinách schválené indikace.

Přestože z vyjádření držitele rozhodnutí o registraci vyplývá, že v USA a v Evropě lze provést dvojité zaslepenou randomizovanou kontrolovanou studii, která by dále charakterizovala rizika vazookluzivních krizí, výsledek této studie zůstává zcela hypotetický a tento návrh nemá v žádném případě žádný vliv na závěr založený na údajích, které jsou v současné době k dispozici. Totéž platí pro případné alternativní návrhy studií posuzované držitelem rozhodnutí o registraci, konkrétně pro registr všech pacientů léčených voxelotorem v rámci programu kontrolovaného přístupu za použití odpovídajícího kontrolního plánu nebo pragmatické randomizované kontrolované studie s kontrolním ramenem poskytujícím údaje z reálného světa.

Výbor CHMP zvážil uvedené skutečnosti a doporučuje rozhodnutí o registraci přípravku Oxbryta pozastavit. Výbor CHMP se domnívá, že aby bylo možné pozastavení registrace zrušit, je zapotřebí dalších spolehlivých důkazů k vymezení klinicky relevantní populace pacientů, u níž je poměr přínosů a rizik voxelotoru příznivý.

Tímto závěrem není dotčena případná potřeba další aktualizace podmínek udělení rozhodnutí o registraci s ohledem na nové údaje posuzované v rámci tohoto postupu (např. pokud jde o pozorované nežádoucí účinky a strategii postupného snižování dávek při ukončování léčby, jak je uvedeno v bodě 2.2.5), pokud by bylo pozastavení rozhodnutí o registraci zrušeno.

Stanovisko výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Oxbryta (voxelotor),
- výbor CHMP přezkoumal údaje ze studií GBT440-032 a GBT440-042 (všechny dostupné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci písemně a během ústního vysvětlení), jakož i názory vyjádřené skupinou nezávislých odborníků a zástupců pacientů na zasedání skupiny odborníků *ad hoc* a závěr konzultace s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC),
- výbor CHMP vzal na vědomí prokázanou účinnost voxelotoru při léčbě hemolytické anémie,
- výbor CHMP zaznamenal zvýšený počet vazookluzivních krizí / srpkovité anémie s krizí a úmrtí při léčbě voxelotorem v porovnání s placebem v randomizovaných kontrolovaných studiích GBT440-032 a GBT440-042,
- výbor CHMP konstatoval, že základní mechanismy, které by mohly vysvětlit zvýšený počet vazookluzivních krizí / srpkovité anémie s krizí a úmrtí po léčbě voxelotorem ve studiích GBT440-032 a GBT440-042, nebyly zjištěny, a konstatoval tedy, že tyto nové významné obavy týkající se bezpečnosti jsou pro schválené použití přípravku Oxbryta v EU relevantní,
- vzhledem k neexistenci specifických rizikových faktorů nemohl výbor CHMP určit žádná opatření, která by mohla tato rizika účinně minimalizovat, ani žádnou podskupinu pacientů u schválené indikace, u níž by přínosy přípravku Oxbryta převažovaly nad zjištěnými riziky,

výbor usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Oxbryta není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje rozhodnutí o registraci přípravku Oxbryta pozastavit.

Aby bylo možné pozastavení rozhodnutí o registraci zrušit, musí držitel rozhodnutí o registraci předložit spolehlivé důkazy, které vymezí klinicky relevantní populaci pacientů, u níž je poměr přínosů a rizik léčby příznivý.