

I lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Sirprakkaigus on autosoom-retsessiivsete pärilike häirete rühm, mida tekitavad hemoglobiin B mutatsioonid, mis kodeerivad hemoglobiini β -alaühikut ning mille tulemuseks on hemoglobiini muteerunud vorm hemoglobiin S (HbS). Kõige levinum vorm on sirprakuline aneemia, mis mõjutab hapnikku kandevalku hemoglobiini, mida leidub erütrotsüütides. Selle tulemusena omandavad erütrotsüüdid teatud tingimustel ebanormaalse sirbikuju; sellise kujuga erütrotsüüdid ei deformeeru kapillaarides, mis tekitab ummistusi. Sirprakkaigus võib põhjustada valuhooge (kriisiga sirprakaneemia, vasooklusiivsed kriisid) liigestes, aneemiat, käte ja jalgade turset, bakterinfektsioone, peapööritust ja insulti. Vasooklusioon põhjustab korduvaid valulikke episoodide ja elundsüsteemide raskeid tüsistusi, mis võivad põhjustada eluaegset puuet ja isegi surma. Hemolüütiline aneemia ja vasooklusioon on mitme teguriga patofüsioloogilised protsessid. Mõlemat tekitab primaarne molekulaarsündmus – deoksühemoglobiin S teke ja erütrotsüütide muutumine sirpjaks.

Vokselotoor on HbS-i polümerisatsiooni inhibiitor, mis seondub HbS-iga stöhhiomeetriaga 1:1 ja jaotub eelistatult erütrotsüütidele. Hemoglobiini hapnikuafiinsust suurendades näitab vokselotoor annusest sõltuvat HbS-polümerisatsiooni inhibeerimist. Vokselotoor inhibeerib erütrotsüütide muutumist sirpjaks ja suurendab nende deformeeruvust.

14. veebruaril 2022 sai Oxbryta Euroopa Liidus (EL) müügiloo harvkravimina sirprakkaigusesst tingitud hemolüütilise aneemia raviks täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel monoterapiana või kombinatsioonis hüdroksükarbamiidiga (teise nimetusega hüdroksüurea). Soovitatav annus oli 1500 mg suu kaudu üks kord ööpäevas. Efektiivsus tõendati hemoglobiini ravivastuse määra alusel (määratletuna kui hemoglobiini sisalduse suurenemine > 1 g/dl (0,62 mmol/l) lähteväärtuselt kuni 24. nädalani). Uuringus oli ravivastus 1500 mg vokselotoorirühmas 51,1% (46/90) ja platseeborühmas 6,5% (6/92), st vahe oli 45,0 (33,4; 56,7; $p < 0,001$). Müügiloo andmise ajal puudusid andmed alla 12-aastaste laste kohta ning seetõttu ei olnud võimalik kindlaks teha Oxbryta ohutust ja efektiivsust selles patsiendirühmas. Vokselotoor vähendas nii rottidel kui ka ahvidel humoraalset immuunvastust antigeenidele. Lisaks täheldati kliinilistes uuringutes kokkupuutest sõltuvat leukotsüütide vähenemist normivahemikus, samas kui keskses uuringus ei täheldatud 1500 mg rühmas infektsioonide esinemissageduse ilmselt suurenemist. Loomkatsetes täheldatud toimed kajastuvad ravimiteabes hoiatuste ja ettevaatusabinõude all koos väitega, et ei saa välistada kliinilist olulisust immuunkomprimeeritud või immunosupressiivsete ravimitega ravitud patsientidel.

Mais 2024 otsustas sponsor peatada annustamise kahes praegu toimivas müügiloojärgses kliinilises uuringus võimaliku ohutuseprobleemi tõttu. Probleemiks oli surmajuhtumite tasakaalustamatus vokselotoori ja platseebo vahel ühes uuringus (GBT 440-032, tuntud ka kui C5341021 või HOPE Kids 2), samas kui teises uuringus (GBT440-042, tuntud ka kui C5341026 või RESOLVE) oli surmajuhtumite koguarv oodatust suurem. Annustamine katkestati ka neis kahes uuringus osalejatel, kes olid registreerunud avatud jätku-uuringusse (GBT440-038, tuntud ka kui C5341023), ning alustati hindamist, et teha kindlaks tähelepanekute põhjus.

Uuringu GBT440-032 eesmärk oli hinnata vokselotoori toimet transkraniaalse doppleruuringu (TCD) tulemustele sirprakkaigusega 2...< 15-aastastel lastel, kellel on insuldirisk. Selles ülemaailmses uuringus oli enamik uuringus osalejatest Sahara-tagusest Aafrikast (SSA). Ravirühmas teatati kaheksast surmajuhtumist ja platseeborühmas kahest surmajuhtumist (kõik SSA-rühmas). Enamiku vokselotoorirühma surmajuhtumite kirjeldus hõlmas infektsiooni, sealhulgas viis patsienti, kellel tekkis (surmav) malaaria või sepsis.

Uuringu GBT440-042 eesmärk oli võrrelda vokselotoori ja ravistandardi toimet platseebo ja ravistandardi toimega jalahaavandite paranemisele ≥ 12 -aastastel sirprakkaigusega patsientidel.

Uuring toimus Keenias, Nigeerias ja Brasiilias. Samaaegne ravi hüdroksüureaga/hüdroksükarbamiidiga oli lubatud. Surmlõppega juhtumite arv vokselotoori saanud osalejatel oli oodatust suurem. Uuring oli sel ajal veel pime, kuid enamik neist surmajuhtumitest (8 9st surmlõppega juhtumist) esines avatud uuringuosas. Neljal juhul tuvastati malaaria kas surma põhjusena või surma soodustava tegurina.

Uuringute katkestamisest teatamise ajal oli üldteave piiratud ja mõned juhtumikirjeldused mõlemast uuringust ei olnud veel kättesaadavad. Kuna müügiloo andmise ajal tõstatati küsimusi seoses vokselotoori võimaliku immunosupressiivse toimega (immunosupressiivsed toimed loomkatsetes ja leukotsüütide arvu vähenemine kliinilistes uuringutes) ja nende uuringute uuringupopulatsioon kattus osaliselt heakskiidetud näidustuses määratletud sihtpopulatsiooniga, tuli need uued ohutusandmed kõiki kättesaadavaid andmeid arvesse võttes täiendavalt läbi vaadata, et hinnata võimalikku mõju Oxbryta kasulikkuse ja riski suhtele heakskiidetud näidustusel.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 26. juulil 2024 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju Oxbryta kasulikkuse ja riski suhtele ning esitada arvamus, kas ravimi müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada. Lisaks palus Euroopa Komisjon EMA-I / inimravimite komiteel esitada võimalikult kiiresti arvamus, kas on vaja võtta ajutisi meetmeid, et tagada selle ravimi ohutu ja efektiivne kasutamine.

23. septembril 2024 teatas müügiloo hoidja EMA-le oma kavatsusest lõpetada Oxbryta turustamine ja algatada kõigi partiide tagasikutsumine kogu maailmas. Müügiloo hoidja teatas ühtlasi ametile, et katkestab kõik toimuvad aktiivsed vokselotoori kliinilised uuringud ja laiendatud juurdepääsu programmid kogu maailmas. Müügiloo hoidja märkis, et tema otsus põhines praegu toimuvatest kliinilistest uuringutest ja registriuuringutest kättesaadavate andmete, eelkõige vasooklusiivsete kriiside ohusignaaliga seotud andmete läbivaatamisel ja analüüsil. Uusi kättesaadavaid andmeid arvesse võttes soovitas inimravimite komitee 26. septembril 2024 peatada Oxbryta (vokselotoor) müügiloo ajutise meetmena kuni lõpliku otsuse vastuvõtmiseni käesoleva artikli 20 kohase menetluse raames. Samuti soovitas komitee peatada Oxbryta (vokselotoor) turustamise ja tarnimise kõigis asjaomastes ELi liikmesriikides ning võtta tagasi kõik ELi turul olevad partiid kuni apteekide ja haiglate tasandini. Nendest ajutistest meetmetest teatati tervishoiutöötajate teatistes. Euroopa Komisjon võttis 4. oktoobril 2024 vastu otsuse ajutiste meetmete kohta.

16. oktoobril 2024 teavitas müügiloo hoidja raviametit programmivigadest Real World Evidence (RWE) uuringus GBT440-4R2 (tuntud ka kui C5341019 või PROSPECT). Seejärel selgus, et see programmiviga mõjutab mõlema registripõhise uuringu, st uuringu GBT440-4R2 ja teise RWE uuringu GBT440-4R1 (tuntud ka kui C5341018 või RETRO) varem avaldatud tulemusi. Parandatud tulemused ja seonduvad analüüsid tehti kättesaadavaks märtsis 2025.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Inimravimite komitee vaatas kriitiliselt läbi kõik kättesaadavad andmed Oxbryta efektiivsuse ja ohutuse kohta, et teha kindlaks, kas see mõjutab Oxbryta kasulikkuse ja riski suhet heakskiidetud näidustusel. Nende hulka kuulusid keskne uuring GBT440-031, kaks müügilooajärgset uuringut (GBT440-032 ja GBT440-042), kaks jätku-uuringut (GBT440-034 ja GBT440-038) ning kaks registripõhist uuringut (PROSPECT ja RETRO), samuti kõik müügiloo hoidja poolt kirjalikult ja suuliselt esitatud kättesaadavad andmed. Inimravimite komitee konsulteeris ka ajutise eksperdirühma ja ravimiohutuse riskihindamise komiteega.

Esialgse müügiloo andmise keskses uuringus, st uuringus GBT440-031, ei täheldatud kahjulikku mõju seoses surmajuhtumite või vasooklusiivsete kriiside / kriisiga sirprakkaneeemia esinemissagedusega. Vastupidi, pärast pikaajalist ravi täheldati teatud positiivset suundumust vasooklusiivsete kriiside

sageduses. Uuringud GBT440-032 ja GBT440-042 näitasid siiski surmajuhtumite esinemissageduse tasakaalutust (uuring GBT440-032), eeldatust suuremat surmajuhtumite arvu (uuringu GBT440-042 avatud kontrollrühmata jälgimisperiood) ja tasakaalutust vasooklusiivsete kriiside (uuring GBT440-032) ning sirprakkaigusega seotud kriisiga sirprakkaneemia esinemissageduses (mõlemad uuringud).

Uuringus GBT440-032 oli kriisiga sirprakkaneemia esinemissagedus vokselotoorirühmas 59,2% ja platseeborühmas 37,9%. Kuigi vasooklusiivsete kriiside absoluutne esinemissagedus jäi väikseks, oli vasooklusiivsete kriiside aastapõhine esinemissagedus vokselotoori- ja platseeborühmas vastavalt 1,098 ja 0,580 sündmust aastas. Vokselotoori ravirühmas teatati kaheksast surmajuhtumist ja platseeborühmas kahest surmajuhtumist.

Uuringus GBT440-042 oli 12-nädalase randomiseeritud raviperioodi jooksul kriisiga sirprakkaneemia esinemissagedus 44,4% vokselotoorirühma patsientidel ja 25,6% platseeborühma patsientidel. Samas ei hinnatud vasooklusiivsete kriiside esinemissagedust. Vokselotooriga ravitud patsientidel teatati kokku 11 surmajuhtumist, millest üks esines platseebokontrolliga pimemenetluse perioodil, kaheksa avatud jätku-uuringu ajal ja kaks pärast uuringu katkestamist. Platseeborühmas ei teatatud surmajuhtumitest.

Inimravimite komitee arutas mitut võimalikku tegurit, mis võisid põhjustada uuringute GBT440-032 ja GBT440-042 vokselotoorirühmades täheldatud surmajuhtumite ning vasooklusiivsete kriiside / kriisiga sirprakkaneemia esinemissageduse suurenemist (mida ei täheldatud uuringus GBT440-031). Need tegurid hõlmasid samaaegseid infektsioone, samaaegset hüdroksüürea kasutamist, ravi järgimist, geograafiat, noorust, hemoglobiinivastust ja sirprakkaigusega seostatava immunosupressiooni toimet. Samuti kaaluti stabiliseerunud HbS-ist tingitud hapniku kudedes pärsitud vabanemise võimalikku mõju vastuvõtlikkusele vasooklusiivsetele kriisidele, infektsioonidele ja üldisele immuunsusele.

Surmajuhtumite arvu suurenemist vokselotoori kasutamisel võrreldes uuringus GBT440-031 täheldatuga võib potentsiaalselt seletada mitteoptimaalse patsiendiraviga ägeda(te) sündmus(t)e ajal (nt vasooklusiivsed kriisid, sepsis või malaaria). Samas ei tuvastatud ühtegi põhjuslikku tegurit, mis oleks selgitanud kahes müügiloajärgses uuringus GBT440-032 ja GBT440-042 täheldatud erinevusi vokselotoori- ja platseeborühma vahel või erinevusi nende uuringute ja uuringu GBT440-031 vahel. Sellega seoses tuleb märkida, et need kaks müügiloajärgset uuringut käsitlesid randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mis korrigeeriks mis tahes välistegurite mõju (nt mitteoptimaalne patsiendiravi), sest need kehtivad võrdselt mõlema rühma kohta.

Lisaks täheldati müügiloa andmise ajal rottidel ja ahvidel tehtud uuringutes vokselotoori selget immunosupressiivset toimet. Kokkuvõttes näitavad kliinilised andmed, et vokselotoor võib teatud patsiendirühmas suurendada vastuvõtlikkust (rasketele) kõrvaltoimetele. Samas ei ole teada võimalikud mehhanismid, mis muudavad mõne alamrühma nendele kõrvaltoimetele vastuvõtlikumaks. Seetõttu ei ole võimalik kindlaks teha konkreetset suurema riskiga patsiendirühma, et välistada selliste patsientide ravi vokselotooriga.

Üldiselt on esitatud ohutusandmed murettekitavad. Kuivõrd surmajuhtumite ja vasooklusiivsete kriiside / kriisiga sirprakkaneemia sagenemise põhjused ei ole teada ja riskirühmi ei ole võimalik tuvastada, on selge, et riskitegureid ei saa leevendada. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et tuvastatud surmariskid ning vasooklusiivsete kriiside / kriisiga sirprakkaneemia riskid on Oxbryta kasutamisel ELis heakskiidetud näidustusel olulised.

Vasooklusiivsete kriiside ja surma riski minimeerimiseks sirprakkaigusega patsientidel kaaluti mitut võimalikku meetet. Need hõlmasid paremat kliinilist jälgimist, näidustuse piiranguid, tuvastatud riskidest teavitamist ning kontrollitud juurdepääsu programmi, mis on ühendatud registriga, et tagada piiratud kasutamine ja koguda ELi populatsioonis tõendeid vasooklusiivsete kriiside ja surmajuhtumite iseloomustamiseks.

Ajutise eksperdirühma nõuannete alusel tegi müügiloa hoidja ettepaneku suurendada hemolüütilise aneemia (laboritulemuste ja kliinilise seisundi) paranemise jälgimissagedust järgmisel viisil: vähemalt iga 4 nädala järel esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist, seejärel iga 3 kuu järel (vastavalt rutiinse jälgimise sagedusele uuringus GBT440-031 ja selle hilisemas avatud jätku-uuringus). Kuid nagu rõhutas ka ajutine eksperdirühm, on hoolikas rutiinne kliiniline jälgimine selles patsiendirühmas juba tavaks. Vasooklusiivne kriis on sirprakkaiguse kõige sagedam ja iseloomulik kliiniline näht, mida jälgitakse tavapärase kliinilise tava raames, st vaadates läbi vasooklusiivsete kriiside anamneesi alates viimasest visiidist, hinnates suurenenud raskusastme või sageduse mustreid ning kroonilise valu ja ägedate vasooklusiivsete kriiside esinemist. Seetõttu on inimravimite komitee arvamuse ja ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus kohaselt ebatõenäoline, et sagedasem kliiniline hindamine osutuks infektsioonide või vasooklusiivsete kriiside varajasel avastamisel ja ennetamisel tõhusaks.

Müügiloa hoidja tegi ka ettepaneku piirata näidustust vähem haavatavate patsientidega või alternatiivsete ravivõimaluste puudumisega (st ainult täiskasvanud, kes saavad samaaegselt hüdroksükarbamiidi, või monoteraapiana neil, kellele hüdroksükarbamiid ei sobi või kellel on suur vereülekandetusistuste risk, ning soovitus mitte kasutada aktiivsete jalahaavanditega patsientidel). Müügiloa hoidja tegi ka ettepaneku teatada tuvastatud riskidest, lisades ravimiteabesse hoiatused ja ettevaatusabinõud ning luues patsiendikaardi, mis hiljem asendati kontrollitud juurdepääsu programmiga, mille eesmärk on toetada kasutamist selles piiratud patsiendirühmas. See programm sisaldaks tervishoiutöötaja juhendit, et suurendada teadlikkust riskidest, toetades samal ajal raviotsuseid ja riskinõustamist; tervishoiutöötajate kontrollnimekirja retsepti asjakohasuse dokumenteerimiseks; riskiteadlikkuse dialoogi vormi, et dokumenteerida retsepti väljakirjutajate ja patsientide vahelisi arutelusid, ning soovituslikke meetmeid, kui need peaksid tekkima, ning patsiendipäevikut vasooklusiivsete kriiside arutamiseks arstikülastuste ajal. Samuti tehti ettepanek levitada tervishoiutöötajate teatist, et tagada tervishoiutöötajate teadlikkus uutest riskidest ja nendega seotud meetmetest.

Et uuringutes GBT440-032 ja GBT440-042 täheldatud vasooklusiivsete kriiside / kriisiga sirprakaneemia ja surmajuhtumite suurenenud riski mehhanismid ei ole teada, ei olnud võimalik tuvastada konkreetseid riskitegureid ega riskita patsiendialarühmi. Inimravimite komitee jagab ajutise eksperdirühma seisukohta sirprakkaigusega patsientide ravivõimaluste vajaduse kohta. Ehkki sirprakkaigus on tunnistatud suure täitmata ravivajadusega haiguseks, on oluline märkida, et vokselotoori heakskiidetud näidustus on konkreetselt seotud sirprakkaigusest tuleneva hemolüütilise aneemia ravi, mitte haiguse endaga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et vokselotoori riske ei ole võimalik piisavalt maandada, kui puudub tõenduspõhine strateegia vasooklusiivsete kriiside ja surmajuhtumite riskide maandamiseks ning ei ole kindlaks tehtud neid kõrvaltoimeid põhjustavad riskitegurid. Seetõttu ei olnud Oxbryta heakskiidetud näidustusel ELis võimalik tuvastada populatsiooni, kus ei esineks vasooklusiivsete kriiside ega surmajuhtumite riski. Lisaks on neile patsientidele toimuva ravi raames juba esitatud mitmekülgset teavet ning kavandatud täiendavad teavitustahendid ei paranda eeldatavasti riskide ohjamist ega vähenda neid muul viisil tõhusalt. Samuti tuleks seoses kavandatud kontrollitud juurdepääsu programmiga, mille eesmärk on toetada Oxbryta kasutamist piiratud patsiendirühmas, meenutada, et ei ole võimalik tuvastada populatsiooni, kus puuduks vasooklusiivsete kriiside ja surmajuhtumite risk. Seetõttu ei erista ega piira kavandatud piiratud näidustus populatsiooni riskitegurite alusel. Selle asemel keskendub ravim vokselotoori kasutamisele monoteraapiana või hüdroksüüureaga kombineeritud ravina, mida ei peeta olemasolevate usaldusväärsete andmete alusel põhjendatuks, sest hüdroksüüurea kasutamine ei ole järjepidevalt mõjutanud surmajuhtumite ja vasooklusiivsete kriiside / kriisiga sirprakaneemia esinemissagedust. Vereülekannetest tingitud tüsistustega patsientidel ei ole Oxbryta elupäästvä ravi ning selle mõju elukvaliteedile ei ole hinnatud.

Isegi kitsalt määratletud näidustusel puuduvad kättesaadavad meetmed, et leevendada riske, mis on seotud vasooklusiivsete kriiside või kriisiga sirprakaneemiaga, sealhulgas surmlõppega tagajärgede võimalust. Lisaks leitakse, et kontrollitud juurdepääsu programmi raames pakutav nõustamine ei aita neid riske oluliselt ohjata, võttes arvesse mitmekülgset teavet, mille Oxbrytaga ravitud patsiendid on juba saanud. Seega, kuigi kontrollitud juurdepääsu programm võib tulevikus anda lisateavet nimetatud sündmuste esinemise kohta, ei kaitseks see programmi rakendamise ajal Oxbrytat kasutavaid patsiente vasooklusiivsete kriiside ega surma riski eest. Seetõttu järeltab inimravimite komitee kooskõlas ravimiohutuse riskihindamise komiteega, et kavandatavad meetmed ei minimeeri üheski heakskiidetud näidustuse alarühmas riski piisavalt.

Kokkuvõttes on inimravimite komitee Oxbryta kasulikkuse kontekstis tuvastatud riskide raskusastet arvestades arvamusel, et Oxbryta kasulikkuse ja riski suhe ei ole heakskiidetud näidustuse üheski alarühmas soodne.

Kuigi müügiloo hoidja on teatanud, et USAs ja Euroopas võidakse korraldada topeltpime randomiseeritud kontrollitud uuring vasooklusiivsete kriiside riski täiendavaks iseloomustamiseks, jääb sellise uuringu tulemus täiesti hüpoteetiliseks ning see ettepanek ei mõjuta järeltulemust, mis põhineb praegu kättesaadavatel andmetel. Sama kehtib müügiloo hoidja väljapakutud võimalike alternatiivsete uuringumudelite, nimelt registri kohta, mis hõlmaks kõiki vokselotooriga kokkupuutuvaid patsiente kontrollitud juurdepääsu programmi raames, kasutades sobitatud kontrollikava või pragmaatilist randomiseeritud uuringut reaalandmeid pakuva kontrollrühmaga.

Pärast küsimuste arutamist soovib inimravimite komitee peatada Oxbryta müügiloo. Inimravimite komitee on seisukohal, et peatamise tühistamiseks on vaja täiendavaid usaldusväärseid tõendeid, et määrata kindlaks kliiniliselt asjakohane patsiendirühm, milles vokselotoori kasulikkuse ja riski suhe oleks soodne.

See järeltulemus ei piira võimalikku vajadust teha müügiloo tingimustes muid ajakohastusi, arvestades menetluses hinnatud uusi andmeid (nt täheldatud kõrvaltoimete ja järkjärgulise annuse vähendamise strateegia kohta ravi katkestamisel, nagu on kirjeldatud lõigus 2.2.5), kui müügiloo peatamine tühistatakse.

Inimravimite komitee arvamus

Arvestades järgmist:

- Inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Oxbryta (vokselotoor) kohta.
- Inimravimite komitee vaatas läbi uuringute GBT440-032 ja GBT440-042 andmed, arvestades kõiki müügiloo hoidja poolt kirjalikult ja suuliselt esitatud kättesaadavaid andmeid, samuti erakorraliselt kohtumisel sõltumatute ekspertide rühma ja patsientide esindajate esitatud seisukohti ning ravimiohutuse riskihindamise komiteega peetud konsultatsiooni tulemusi.
- Inimravimite komitee märkis, et vokselotoori efektiivsus hemolüütilise aneemia ravis on tõendatud.
- Inimravimite komitee täheldas randomiseeritud kontrollitud uuringutes GBT440-032 ja GBT440-042 vasooklusiivsete kriiside / kriisiga sirprakaneemia ning surmajuhtumite arvu sagenemist vokselotooriga võrreldes platseeboga.

- Inimravimite komitee märkis, et puuduvad mehhanismid, mis selgitaksid uuringutes GBT440-032 ja GBT440-042 täheldatud vasooklusiivsete kriiside / kriisiga sirprakkaneemia ja surmajuhtumite arvu suurenemist pärast ravi vokselotooriga. Seetõttu pidas inimravimite komitee neid olulisi uusi ohutusprobleeme seoses Oxbryta heakskiidetud kasutamisega ELis asjakohaseks.
- Konkreetsete riskitegurite puudumisel ei suutnud inimravimite komitee tuvastada meetmeid, mis võimaldaksid neid riske tõhusalt minimeerida, ega heakskiidetud näidustuse alla kuuluvaid patsientide alamrühmi, milles Oxbryta kasulikkus ületaks tuvastatud riskid.

Sellest tulenevalt järeltas inimravimite komitee, et Oxbryta kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovib komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt Oxbryta müügiloo peatada.

Peatamise tühistamiseks peab müügiloo hoidja esitama usaldusväärsed tõendid, mis määratlevad kliiniliselt asjakohase patsiendirühma, milles ravi kasulikkuse ja riski suhe on soodne.