

Prilog I.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Bolest srpastih stanica skupina je autosomno-recesivnih nasljednih poremećaja uzrokovanih mutacijama u hemoglobinu B koji kodira hemoglobinsku podjedinicu β , a posljedica je prisutnost mutiranog oblika hemoglobina, hemoglobina S (HbS). Najčešći tip poznat je kao anemija srpastih stanica koja rezultira abnormalnošću u proteinu hemoglobina koji prenosi kisik, a nalazi se u crvenim krvnim stanicama. Posljedica je da crvene krvne stanice u određenim okolnostima poprimaju abnormalan oblik poput srpa, a u tom se obliku ne mogu prilagođavati kad prolaze kroz kapilare, što uzrokuje začepjenja. Bolest srpastih stanica može dovesti do napadaja bola (anemija srpastih stanica s krizom, vazookluzivne krize (VOK)) u zglobovima, anemije, oticanja šaka i stopala, bakterijskih infekcija, omaglice i moždanog udara. Vazookluzija rezultira ponavljanim bolnim epizodama i raznim ozbiljnim komplikacijama organskih sustava koje mogu dovesti do doživotne onesposobljenosti, pa čak i smrti. I hemolitička anemija i vazookluzija, kao multifaktorski patofiziološki procesi, rezultat su primarnog molekularnog događaja – nastanka polimera deoksihemoglobina S i srpastih stanica.

Vokselotor je inhibitor polimerizacije hemoglobina S (HbS) koji se veže na HbS u stehiometrijskom omjeru 1:1 i preferencijalno se raspodjeljuje u eritrocite. Povećanjem afiniteta hemoglobina (Hb) za kisik, vokselotor inhibira polimerizaciju hemoglobina S ovisno o dozi. Vokselotor inhibira promjenu eritrocita u srpasti oblik i poboljšava njihovu fleksibilnost.

Dana 14. veljače 2022. lijek Oxbryta dobio je odobrenje za stavljanje u promet u Europskoj uniji (EU) kao lijek za rijetke bolesti za liječenje hemolitičke anemije zbog bolesti srpastih stanica u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 godina i starijih, kao monoterapija ili u kombinaciji s hidroksikarbamidom (koji se naziva i hidroksiureja). Preporučena doza iznosila je 1500 mg i uzimala se peroralno jednom dnevno. Djelotvornost je dokazana na temelju stope odgovora za Hb (definirana kao porast razine Hb > 1 g/dl (0,62 mmol/l) od početne vrijednosti do 24. tjedna). Stopa odgovora za vokselotor u dozi od 1500 mg iznosila je 51,1 % (46/90) u usporedbi sa 6,5 % (6/92) u skupini koja je primala placebo, što upućuje na razliku od 45,0 (33,4; 56,7; $p < 0,001$). U vrijeme odobrenja nisu bili dostupni podatci o pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 12 godina te stoga nije bilo moguće utvrditi sigurnost i djelotvornost lijeka Oxbryta u toj populaciji bolesnika. Pokazalo se da vokselotor smanjuje humoralni imunski odgovor na antigene i u štakora i u majmuna. Nadalje, u kliničkim je ispitivanjima opaženo smanjenje broja bijelih krvnih stanica unutar normalnog raspona, ovisno o izloženosti, dok u glavnom ispitivanju u skupini koja je primala dozu od 1500 mg nije opaženo vidljivo povećanje stopa infekcije. Učinci opaženi kod životinja navedeni su u informacijama o lijeku pod upozorenjima i mjerama opreza, zajedno s izjavom da se klinička relevantnost u već imunokompromitiranih bolesnika ili u bolesnika liječenih imunosupresivnim lijekovima ne može isključiti.

U svibnju 2024. naručitelj ispitivanja odlučio je nakon stavljanja lijeka u promet privremeno obustaviti doziranje zbog mogućeg sigurnosnog pitanja u dvama kliničkim ispitivanjima koja još traju. To se odnosilo na neravnotežu u broju smrtnih slučajeva između vokselatora i placeba zabilježenih u jednom od ispitivanja (GBT 440-032, poznatom i kao C5341021 ili HOPE Kids 2), dok je u drugom ispitivanju (GBT440-042, poznatom i kao C5341026 ili RESOLVE) ukupni broj smrtnih slučajeva bio veći od očekivanog. Dok se provodila procjena kako bi se utvrdio razlog, doziranje je privremeno obustavljeno i u sudionika tih dvaju ispitivanja koji su se uključili u otvoreni produžetak ispitivanja (GBT440-038, poznatog i kao C5341023).

U ispitivanju GBT440-032 namjeravalo se procijeniti učinak vokselatora na ultrazvučna mjerenja transkranijalnog doplera (TCD) u djece s bolešću srpastih stanica u dobi od 2 do < 15 godina izložene riziku od moždanog udara. U tom globalnom ispitivanju većina sudionika uključenih u ispitivanje bila je iz supsaharske Afrike. U liječenoj skupini zabilježeno je 8 smrtnih slučajeva, u usporedbi s 2 slučaja u skupini koja je primala placebo (svi iz supsaharske Afrike). U skupini koja je primala vokselotor, u

većini slučajeva sa smrtnim ishodom opisana je incidencija infekcije, uključujući 5 bolesnika koji su razvili (smrtonosnu) malariju ili sepsu.

Ispitivanje GBT440-042 bilo je namijenjeno procjeni učinka vokselatora i standardne skrbi (SoC) u usporedbi s placebom i standardnom skrbi na zacjeljivanje ulkusa nogu u sudionika s bolešću srpastih stanica u dobi ≥ 12 godina. Ispitivanje je provedeno je u Keniji, Nigeriji i Brazilu. Bilo je dopušteno istodobno liječenje hidroksiurejom/hidroksikarbamidom. Broj smrtnih slučajeva zabilježen u sudionika koji su primali vokselotor bio je veći od očekivanog. Ispitivanje tada još nije bilo ne-zaslijepljeno, ali većina tih smrtnih slučajeva (8/9) zabilježena je u bolesnika koji su ušli u otvoreni dio tog ispitivanja. U 4 slučaja malarija je identificirana kao uzrok ili kao čimbenik koji je pridonio smrtnom ishodu.

U vrijeme obavijesti o privremenoj obustavi ispitivanja, ukupne informacije bile su ograničene, a neki opisi slučajeva iz oba ispitivanja još nisu bili dostupni. Međutim, kako su razlozi za zabrinutost zbog mogućih imunosupresivnih učinaka vokselatora utvrđeni u trenutku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (s imunosupresivnim učincima opaženima u ispitivanjima na životinjama i smanjenjem broja bijelih krvnih stanica u kliničkim ispitivanjima), a ispitivana populacija u tim ispitivanjima djelomično se preklapa s ciljnom populacijom definiranom odobrenom indikacijom, te nove sigurnosne podatke trebalo je dodatno pregledati, uzimajući u obzir sve dostupne podatke, kako bi se procijenio mogući utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka Oxbryta u odobrenoj indikaciji.

Stoga je 26. srpnja 2024. Europska komisija pokrenula postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je od CHMP-a zatražila procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijeka Oxbryta i izdavanje mišljenja o tome treba li njegovo odobrenje za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati. Osim toga, Europska je komisija zatražila da Agencija/CHMP što prije iznese svoje mišljenje o tome jesu li potrebne privremene mjere kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena ovoga lijeka.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavijestio je EMA-u 23. rujna 2024. o svojoj namjeri da lijek Oxbryta prestane stavlјati u promet i pokrene opoziv svih serija lijeka diljem svijeta. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavijestio je Agenciju i to da prekida sva aktivna klinička ispitivanja vokselatora koja su u tijeku i proširene programe pristupa diljem svijeta. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet naveo je da se njegova odluka temelji na pregledu i analizi trenutačno dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja koja su u tijeku i iz ispitivanja za izradu registra bolesnika, a posebno novih podataka o sigurnosnom signalu VOK-a. Uzimajući u obzir nove dostupne podatke, CHMP je 26. rujna 2024. preporučio obustavu odobrenja za stavljanje u promet lijeka Oxbryta (vokselotor) kao privremenu mjeru do donošenja konačne odluke u kontekstu ovoga postupka iz članka 20. Odbor je također preporučio obustavu stavljanja na tržište i opskrbe lijekom Oxbryta (vokselotor) u svim državama članicama EU-a na koje se to odnosi, kao i opoziv svih serija dostupnih na tržištu EU-a do razine ljekarni i bolnica. Te privremene mjere priopćene su u obliku pisma zdravstvenim radnicima (engl. *direct healthcare professional communication*, DHPC). Europska komisija donijela je odluku o privremenim mjerama 4. listopada 2024.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavijestio je 16. listopada 2024. EMA-u o programskim pogreškama u ispitivanju s dokazima iz stvarne kliničke prakse (engl. *Real World Evidence*, RWE) GBT440-4R2 (poznatom i kao C5341019 ili ispitivanje PROSPECT). Zatim je ustanovljeno da ta programska pogreška utječe na prije podijeljene rezultate obaju ispitivanja na temelju registra, tj. ispitivanja GBT440-4R2 i drugog ispitivanja s dokazima iz stvarne kliničke prakse (RWE), GBT440-4R1 (poznatog i kao C5341018 ili ispitivanje RETRO). Ispravljani rezultati i povezane analize postali su dostupni u ožujku 2025.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

CHMP je kritički pregledao sve dostupne podatke koji se odnose na djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Oxbryta, kako bi utvrdio postoji li utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka Oxbryta u odobrenoj indikaciji. To je uključivalo glavno ispitivanje GBT440-031, dva ispitivanja provedena nakon dobivanja odobrenja (GBT440-032 i GBT440-042), dva produžetka ispitivanja (GBT440-034 i GBT440-038), kao i dva ispitivanja na temelju registra (PROSPECT i RETRO) u kontekstu svih dostupnih podataka koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio u pisanom obliku i iznio tijekom usmenog obrazloženja. CHMP se također savjetovao s *ad hoc* stručnom skupinom (AHEG) i Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC).

U glavnom ispitivanju u sklopu prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, tj. ispitivanju GBT440-031, nisu zabilježeni štetni učinci koji bi utjecali na incidenciju smrti ili VOK-a/anemije srpastih stanica s krizom. Naprotiv, nakon produljenog liječenja opažen je blagi povoljan trend u stopama VOK-a. Međutim, ispitivanja GBT440-032 i GBT440-042 pokazala su neravnotežu u incidenciji smrtnih slučajeva (ispitivanje GBT440-032), broj smrtnih slučajeva veći od očekivanog (razdoblje otvorenog nekontroliranog praćenja u ispitivanju GBT440-042) i neravnotežu u broju VOK-ova (ispitivanje GBT440-032) te stopi anemije srpastih stanica s krizom povezane s bolešću srpastih stanica (oba ispitivanja).

U ispitivanju GBT440-032 incidencija anemije srpastih stanica s krizom bila je 59,2 % u skupini liječenoj vokselotorom u odnosu na 37,9 % u skupini koja je primala placebo. Iako je apsolutna incidencija VOK-a ostala niska, godišnja stopa pokazala je neravnotežu s 1,098 i 0,580 događaja godišnje u skupini koja je primala vokselotor odnosno placebo. U skupini liječenoj vokselotorom zabilježeno je osam smrtnih slučajeva, u usporedbi s dva smrtna slučaja u skupini koja je primala placebo.

U ispitivanju GBT440-042, tijekom razdoblja 12-tjednog randomiziranog liječenja, učestalost anemije srpastih stanica s krizom iznosila je 44,4 % u ispitanika liječenih vokselotorom u odnosu na 25,6 % u skupini koja je primala placebo. Međutim, incidencija VOK-a nije procijenjena. Prijavljeno je ukupno 11 smrtnih slučajeva u bolesnika liječenih vokselotorom, od kojih se jedan odnosio na placebo kontrolirano zaslijepljeno razdoblje, osam na razdoblje otvorenog produžetka ispitivanja, a dva su se dogodila nakon što je ispitivanje privremeno obustavljeno. U skupini koja je primala placebo nije bilo smrtnih slučajeva.

CHMP je razmotrio više potencijalnih čimbenika koji su mogli pridonijeti povećanim stopama smrtnosti i VOK-a/anemije srpastih stanica s krizom opaženima u skupini liječenoj vokselotorom u ispitivanjima GBT440-032 i GBT440-042, ali ne i u ispitivanju GBT440-031. Ti čimbenici uključuju istodobne infekcije, istodobnu primjenu hidroksiureje, pridržavanje liječenja, geografske podatke, mlađu dob, odgovor hemoglobina i utjecaj imunosupresije povezane s bolešću srpastih stanica. Razmotren je i mogući utjecaj otežanog otpuštanja kisika u tkiva iz stabiliziranog hemoglobina S na podložnost VOK-u, infekcijama i na ukupni imunitet. Povećani broj smrtnih slučajeva povezanih s vokselotorom u usporedbi s onim zabilježenim u ispitivanju GBT440-031 mogao bi se potencijalno objasniti neoptimalnom skrbi za bolesnike tijekom jednog ili više akutnih događaja (npr. VOK, sepsa ili malarija). Međutim, u dvama ispitivanjima provedenima nakon stavljanja lijeka u promet, GBT440-032 i GBT440-042, nije se mogao utvrditi nijedan uzročno-posljedični čimbenik koji bi bio odgovoran za razlike između skupine liječene vokselotorom i one koja je primala placebo ili između tih ispitivanja i ispitivanja GBT440-031. U tom pogledu treba napomenuti da su se ta dva ispitivanja provedena nakon stavljanja lijeka u promet odnosila na randomizirana kontrolirana ispitivanja, što bi trebalo ispraviti utjecaj svih vanjskih čimbenika (kao što je neoptimalna skrb za bolesnike) jer su oni jednaki za obje skupine.

Nadalje, u vrijeme izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet opaženi su jasni imunosupresivni učinci vokselatora u ispitivanjima provedenima na štakorima i majmunima. Klinički podatci zajedno pokazuju da bi vokselator možda mogao povećati podložnost (teškim) štetnim događajima u određenim skupinama bolesnika. Međutim, nisu poznati mehanizmi koji bi mogli učiniti neku subpopulaciju podložnijom tim štetnim događajima. Stoga nije moguće utvrditi određenu populaciju bolesnika s povećanim rizikom, kako bi se takve bolesnike isključilo iz liječenja vokselatorom.

Sveukupno gledano, izneseni sigurnosni podatci zabrinjavaju. S obzirom na to da su uzroci povećanja broja smrtnih slučajeva i VOK-a/anemije srpastih stanica s krizom nepoznati i da se populacije pod rizikom ne mogu utvrditi, jasno je da se čimbenici rizika ne mogu smanjiti. Stoga CHMP smatra da su utvrđeni rizici od smrti i VOK-a/anemije srpastih stanica s krizom relevantni za lijek Oxbrta u njegovoj odobroj indikaciji u EU-u.

Razmotreno je nekoliko mogućih mjera za smanjenje rizika od VOK-a i smrtnog ishoda u bolesnika s bolešću srpastih stanica. One uključuju povećano kliničko praćenje, ograničenja indikacije, komunikaciju o identificiranim rizicima i program kontroliranog pristupa integriran u registar kako bi se provodila ograničena primjena i omogućilo prikupljanje dokaza za karakterizaciju VOK-a i smrtnih ishoda u populaciji EU-a.

Na temelju savjeta skupine AHEG nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je da se u svrhu poboljšanja stanja hemolitičke anemije (laboratorijski rezultati i kliničko stanje) poveća učestalost praćenja na barem svaka 4 tjedna prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, nakon čega slijedi tromjesečno praćenje (prema učestalosti rutinskog praćenja u ispitivanju GBT440-031 i naknadnom otvorenom produžetku ispitivanja). Međutim, kako je istaknula i skupina AHEG, pomno rutinsko kliničko praćenje već je standardna praksa za tu populaciju bolesnika. VOK je najčešća i karakteristična klinička manifestacija bolesti srpastih stanica koja se prati u okviru rutinske kliničke prakse, tj. pregledavanjem povijesti VOK-a od zadnjeg dolaska, procjenom obrazaca povećanja težine ili učestalosti i procjenom pojave kronične boli u odnosu na akutni VOK. Stoga se, prema mišljenju CHMP-a i u skladu s preporukom PRAC-a, smatra da češće kliničke procjene vjerojatno neće biti učinkovite za rano otkrivanje i prevenciju infekcija ili VOK-a.

Nositelj odobrenja predložio je i to da se indikacija ograniči na manje ranjive bolesnike ili za koje nema drugih mogućnosti liječenja (tj. ograničenje samo na odrasle osobe koje istodobno primaju hidroksikarbamid ili kao monoterapija za one kojima je hidroksikarbamid neodgovarajući ili kod kojih postoji visok rizik od komplikacija zbog transfuzije krvi, a preporučio je da se ne primjenjuje u bolesnika s aktivnim ulkusima nogu). Nositelj odobrenja predložio je nadalje da se o identificiranim rizicima priopći dodavanjem upozorenja i mjera opreza u informacije o lijeku i uvođenjem kartice za bolesnike, što je kasnije zamijenjeno uvođenjem programa kontroliranog pristupa kako bi se podržala primjena u toj ograničenoj populaciji bolesnika. Taj će program uključivati vodič za zdravstvene radnike u svrhu podizanja svijesti o rizicima, a istodobno podupirati terapijske odluke i savjetovanja o rizicima, kontrolni popis za zdravstvene radnike za dokumentiranje prikladnosti propisivanja, obrazac za dijalog o poznavanju rizika za dokumentiranje dijaloga između propisivača i bolesnika, zajedno s preporučenim mjerama ako se odrede, te dnevnik bolesnika za bilježenje događaja povezanih s VOK-ovima o kojima treba razgovarati tijekom posjeta liječniku. Predloženo je i slanje pisama zdravstvenim radnicima (DHPC) kako bi se osiguralo da su upoznati s novim rizicima i povezanim mjerama.

Međutim, budući da mehanizmi na kojima se temelji povećani rizik od VOK-a/anemije srpastih stanica s krizom i smrtnog ishoda zabilježeni u ispitivanjima GBT440-032 i GBT440-042 nisu poznati, ne mogu se utvrditi specifični čimbenici rizika ili podskupine bolesnika bez rizika. CHMP dijeli mišljenje skupine AHEG u vezi s potrebom za terapijskim mogućnostima u bolesnika s bolešću srpastih stanica. Međutim, iako je bolest srpastih stanica prepoznata kao bolest s visokom nezadovoljenom medicinskom

potrebom, važno je napomenuti da je odobrena indikacija za vokselotor posebno usmjerena na liječenje hemolitičke anemije koja je posljedica bolesti srpastih stanica, a ne na samu bolest.

PRAC je također izjavio da se u nedostatku strategije za smanjenje rizika od VOK-a i smrtnih ishoda izrađene na temelju dokaza i bez identificiranih čimbenika rizika koji pridonose tim štetnim ishodima, rizike povezane s vokselotorom ne može odgovarajuće smanjiti. Posljedično tome, u okviru odobrene indikacije za lijek Oxbryta u EU-u nije bilo moguće odrediti populaciju za koju ne postoji rizik od VOK-a i smrtnog ishoda. Nadalje, tim su bolesnicima već pružene opsežne informacije u okviru njihove kontinuirane skrbi, a ne očekuje se da će predloženi dodatni alati priopćavanja poboljšati liječenje ili na drugi način učinkovito minimizirati rizike. Slično, kad je riječ o predloženom programu kontroliranog pristupa kojim bi se poduprla primjena lijeka Oxbryta u ograničenoj populaciji bolesnika, treba podsjetiti da nije bilo moguće utvrditi populaciju u kojoj rizik od VOK-a i smrti ne postoji. Stoga u predloženoj ograničenoj indikaciji nema razlika unutar populacije niti se ona sužava na temelju čimbenika rizika. Umjesto toga, usmjerena je na primjenu vokselatora kao monoterapije ili kombinirane terapije s hidroksiurejom, za koju se ne smatra da se temelji na postojećim pouzdanim podacima jer primjena hidroksiureje nije pokazala dosljedan učinak na smrtnu ishodu i događaje VOK-a /anemije srpastih stanica s krizom. U bolesnika s komplikacijama uzrokovanim transfuzijom krvi lijek Oxbryta nije terapija koja spašava život niti je ocijenjen njegov utjecaj na kvalitetu života. Čak i prema usko definiranoj indikaciji, nisu dostupne mjere za smanjenje rizika povezanih s VOK-om ili anemijom srpastih stanica s krizom, uključujući potencijal za smrtnu ishodu. Osim toga, smatra se da savjetovanje koje se provodi u kontekstu programa kontroliranog pristupa ne pridonosi značajno upravljanju tim rizicima, s obzirom na opsežne informacije koje su bolesnici liječeni lijekom Oxbryta već primili. Slijedom toga, iako bi program kontroliranog pristupa u budućnosti mogao pružiti dodatne uvide u pojavu tih događaja, u trenutku provedbe ne bi zaštitio bolesnike izložene lijeku Oxbryta od rizika od VOK-a i smrtnog ishoda. Stoga CHMP, u skladu s PRAC-om, zaključuje da se razmatranim mjerama rizik ne bi na odgovarajući način sveo na najmanju moguću mjeru ni u jednoj podskupini odobrene indikacije.

Zaključno, uzimajući u obzir ozbiljnost utvrđenih rizika u kontekstu koristi lijeka Oxbryta, CHMP smatra da omjer koristi i rizika lijeka Oxbryta nije povoljan u svim podskupinama odobrene indikacije.

Iako je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet zaključio da se u SAD-u i Europi može provesti dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano ispitivanje kako bi se dodatno okarakterizirao rizik od VOK-a, rezultat takvog ispitivanja potpuno je hipotetski, a ovaj prijedlog ni na koji način ne utječe na zaključak koji se temelji na trenutačno dostupnim podacima. Isto vrijedi i za moguće druge ustroje ispitivanja koje je razmotrio nositelj odobrenja, odnosno registar koji obuhvaća sve bolesnike izložene vokselotoru u okviru programa kontroliranog pristupa, primjenom ispitivanja podudarnog kontrolnog ustroja ili pragmatičnog randomiziranog kontroliranog ispitivanja s kontrolnom skupinom na temelju podataka iz kliničke prakse.

Nakon što je razmotrio to pitanje, CHMP preporučuje obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek Oxbryta. Da bi se ukinula obustava, CHMP smatra da su potrebni dodatni pouzdani dokazi kako bi se definirala klinički relevantna populacija bolesnika u kojoj je omjer koristi i rizika vokselatora povoljan.

Tim se zaključkom ne dovodi u pitanje moguća potreba za drugim ažuriranjima uvjeta davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet s obzirom na nove podatke procijenjene u ovom postupku (npr. u pogledu opaženih nuspojava lijeka i strategije za postupno smanjenje doziranja pri prekidu liječenja, kako je objašnjeno u dijelu 2.2.5.) ako bi se ukinula obustava odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) razmotrilo je za lijek Oxbryta (vokselotor) postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 .
- CHMP je preispitao podatke iz ispitivanja GBT440-032 i GBT440-042 u kontekstu svih dostupnih podataka koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio u pisanom obliku i iznio tijekom usmenog obrazloženja, kao i stajališta skupine neovisnih stručnjaka i predstavnika bolesnika na *ad hoc* sastanku (AHEG) te ishod savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC).
- CHMP je potvrdio utvrđenu djelotvornost vokselatora za liječenje hemolitičke anemije.
- CHMP je potvrdio povećani broj vazookluzivnih kriza/anemije srpastih stanica s krizom i smrtnim slučajevima pri primjeni vokselatora u usporedbi s placebom u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima GBT440-032 i GBT440-042.
- CHMP je potvrdio da nisu utvrđeni temeljni mehanizmi koji bi mogli objasniti povećani broj vazookluzivnih kriza/anemije srpastih stanica s krizom i smrtnim slučajevima pri primjeni vokselatora nakon liječenja vokselotorom u ispitivanjima GBT440-032 i GBT440-042. Stoga CHMP smatra da su ti važni novi razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti relevantni za odobrenu primjenu lijeka Oxbryta u EU-u.
- U nedostatku specifičnih čimbenika rizika, CHMP nije mogao utvrditi nikakve mjere koje bi mogle učinkovito smanjiti te rizike, kao ni bilo koju podskupinu bolesnika unutar odobrene indikacije u kojoj bi koristi lijeka Oxbryta nadmašile utvrđene rizike.

Slijedom toga, Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijeka Oxbryta nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje obustavu odobrenja za stavljanje u promet lijeka Oxbryta.

Kako bi se obustava odobrenja ukinula, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti pouzdane dokaze kojima se definira klinički relevantna populacija bolesnika u kojoj je omjer koristi i rizika liječenja povoljan.