

**Viðauki I**  
**Vísindalegar niðurstöður**

## Vísindalegar niðurstöður

Sigðkornasjúkdómur (SCD) er hópur erfðasjúkdóma af völdum stökkbreytinga í blóðrauða B, sem kóðar blóðrauða undireiningu  $\beta$ , sem leiðir til stökkbreytts form blóðrauða, blóðrauða S (HbS). Algengasta tegundin er þekkt sem sigðkornablóðleysi (SCA) sem veldur frávikum í blóðrauða, prótín sem flytur súrefni, sem finnst í rauðum blóðkornum. Þetta verður til þess að rauðu blóðkornin taka á sig óeðlilega sigðkornalögun við ákveðnar aðstæður. Með þá lögun geta þau ekki afmyndast þegar þau fara í gegnum háræðar og valda stíflum. SCD getur valdið verkjaköstum (SCA með kreppu, æðastíflukreppu (VOC)) í liðum, blóðleysi, þrota í höndum og fótum, bakteríusýkingum, sundli og heilablóðfalli. Æðastífla veldur endurteknum sársaukafullum köstum og ýmsum alvarlegum fylgikvillum í líffærum sem geta leitt til ævilangrar örorku og jafnvel dauða. Blóðlýsublóðleysi og æðastífla, sem eru margþætt meinalífeðlisfræðileg ferli, eru bæði afleiðingar frumkominnar sameindamyndunar — myndunar fjölliða deoxýhemóglóbíns S og sigðarmyndunar rauðra blóðkorna.

Voxelotor er hemill á fjölliðun HbS sem binst við HbS með 1:1 hlutfallaefnafræði (stoichiometry) og sýnir forgangsdeiliskiptingu með tilliti til rauðra blóðkorna. Með því að auka sækni blóðrauða (Hb) í súrefni, sýnir voxelotor skammtaháða hömlun á HbS fjölliðun. Voxelotor hamlar sigðarmyndun rauðra blóðkorna og dregur úr afmyndun þeirra.

Hinn 14. febrúar 2022 var Oxbryta veitt markaðsleyfi í Evrópusambandinu (ESB) sem lyf til meðferðar á sjaldgæfum sjúkdómum, til meðferðar við blóðlýsublóðleysi af völdum SCD hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með hýdroxýkarbamíði (HC, einnig nefnt hýdroxýúrea (HU)). Ráðlagður skammtur var 1.500 mg til inntöku einu sinni á dag. Sýnt var fram á verkun með svörunartíðni Hb (skilgreint sem Hb aukning um  $> 1$  g/dl (0,62 mmól/l) frá upphafsgildi til viku 24). Svörunartíðni fyrir 1.500 mg af voxelotor var 51,1 % (46/90) samanborið við 6,5 % (6/92) í lyfleysuhópnum sem gaf til kynna mismun upp á 45,0 (33,4; 56,7;  $p < 0,001$ ). Þegar samþykki var veitt voru engar upplýsingar tiltækar um börn yngri en 12 ára og því var ekki hægt að sýna fram á öryggi og verkun Oxbryta hjá þessum sjúklingahópi. Sýnt var fram á að voxelotor minnkaði frumubundið ónæmissvar við mótefnavökum, bæði hjá bæði rottum og öpum. Enn fremur kom fram útsetningarháð fækkun hvítra blóðkorna innan eðlilegra marka í klínískum rannsóknum, en engin augljós aukning á tíðni sýkinga kom fram í lykilorannsókninni hjá 1.500 mg hópnum. Áhrif sem komu fram hjá dýrum voru tilgreind í varnaðarorðum og varúðarráðstöfunum í lyfjaupplýsingunum, ásamt yfirlýsingu um að ekki væri hægt að útiloka klínískt mikilvægi hjá sjúklingum sem þegar eru með skerta ónæmissvörun eða hjá sjúklingum sem eru á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum.

Í maí 2024 ákvað bakhjarlinn að gera hlé á skömmtnun í tveimur klínískum rannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis vegna hugsanlegs öryggisvanda. Áhyggjuefni sem tengdust ójafnvægi á dauðsföllum sem komu fram milli voxelotors og lyfleysu í einni rannsóknanna (GBT 440-032, einnig þekkt sem C5341021 eða HOPE Kids 2), á meðan að í hinni (GBT440-042, einnig þekkt sem C5341026 eða RESOLVE), var heildarfjöldi dauðsfalla meiri en búist var við. Einnig var gert hlé á skömmtnun hjá þátttakendum í þessum tveimur rannsóknum sem tóku þátt í opnu framhaldsrannsókninni (GBT440-038, einnig þekkt sem C5341023) á meðan mat fór fram til að ákvarða ástæðuna fyrir niðurstöðunum.

Rannsókn GBT440-032 var ætlað að meta áhrif voxelotors á doppler-rannsókn í gegnum höfuðkúpu (transcranial doppler, TCD) hjá þátttakendum með SCD meðal barna á aldrinum 2 til  $< 15$  ára með SCD og í hættu á heilablóðfalli. Í þessari alþjóðlegu rannsókn voru flestir þátttakendur í Afríku sunnan Sahara (SSA). Greint var frá átta (8) dauðsföllum í meðferðarminum, samanborið við 2 í lyfleysuarminum (öll í SSA). Flest banvænu tilvikanna í voxelotor-hópnum tilgreindu tíðni sýkinga, þ.m.t. 5 sjúklingar sem fengu (banvæna) malaríu eða blóðeitrun.

Rannsókn GBT440-042 var ætlað að meta áhrif voxelotors og hefðbundinnar umönnunar (SoC) samanborið við lyfleysu og SoC á sáragræðslu á fótleggjum hjá þátttakendum  $\geq 12$  ára aldri með SCD.

Rannsóknin fór fram í Kenía, Nígeríu og Brasilíu. Samhliða meðferð með hýdroxýúreu/hýdroxýkarbamíði (HU/HC) var heimil. Fjöldi dauðsfalla sem tilkynnt var um hjá þátttakendum í rannsókninni sem fengu voxelotor var meiri en búist var við. Rannsóknin hafði ekki enn verið afblinduð á þeim tíma, en flest þessara dauðsfalla (8/9 banvænum tilvikum) komu fram hjá sjúklingum sem tóku þátt í opna hluta þessarar rannsóknar. Í 4 tilvikum var malaría auðkennd sem ýmist orsök eða áhrifavaldur í dauðsfallinu.

Á þeim tíma sem hlé á rannsóknunum var tilkynnt voru heildarupplýsingar takmarkaðar og sumar frásagnir úr báðum rannsóknunum enn ekki tiltækar. Hins vegar, þar sem áhyggjur vöknudú tengslum við hugsanlega ónæmisbælandi áhrif voxelotors á þeim tíma sem markaðsleyfið var veitt (ónæmisbælandi áhrif komu fram í dýrarannsóknunum og fækkun hvítra blóðkorna í klínískum rannsóknunum) og rannsóknarþýðið í þessum rannsóknunum skarast að hluta við markþýðið sem skilgreint var fyrir viðurkennda ábendingu, þurfti að endurskoða þessi nýtilkomnu öryggisgögn frekar með tilliti til allra fyrirliggjandi gagna, til að meta öll hugsanleg áhrif á sambandið milli ávinnings og áhættu af Oxbryta við samþykktari ábendingu.

Þann 26. Júlí 2024 hóf EB málsmeðferð samkvæmt 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 og bað mannalyfjanefnd (CHMP) um að meta áhrif ofangreindra áhyggjuefna á ávinnings-áhættuhlutfall Oxbryta og gefa út tilmæli um hvort markaðsleyfi skuli gilda áfram, því breytt, frestað eða afturkallað. Auk þess fór Evrópubandalagið þess á leit við Lyfjastofnun Evrópu/CHMP að hún legði fram álit sitt, eins fljótt og auðið væri, um hvort þörf væri á tímabundnum ráðstöfunum til að tryggja örugga og árangursríka notkun þessa lyfs.

Þann 23. september 2024 upplýsti markaðsleyfishafi Lyfjastofnun Evrópu um þá fyrirætlan sína að hætta markaðssetningu Oxbryta og hefja innköllun á öllum framleiðslulotum um allan heim. Markaðsleyfishafinn upplýsti einnig Lyfjastofnun Evrópu um að bundinn yrði endir á allar virkar klínískar rannsóknir á voxelotor og víðtækar aðgangssáætlanir um allan heim. Markaðsleyfishafi gaf til kynna að ákvörðunin væri byggð á endurskoðun og greiningu á fyrirliggjandi gögnum úr yfirstandandi klínískum rannsóknunum og úr skráningarrannsóknunum, einkum nýjum upplýsingum um áhættu í tengslum við VOC. Þann 26. september 2024, með hliðsjón af nýjum gögnum, mælti CHMP með tímabundinni niðurfellingu markaðsleyfisins fyrir Oxbryta (voxelotor) þar til endanleg ákvörðun hefur verið tekin í tengslum við þessa málsmeðferð samkvæmt 20. gr. Nefndin mælti einnig með því að markaðssetning og framboð Oxbryta (voxelotor) yrði stöðvað tímabundið í öllum viðkomandi aðildarríkjum ESB, sem og að allar framleiðslulotur sem tiltækar væru á markaði í ESB yrðu innkallaðar, í apótekum og sjúkrahúsum. Þessar tímabundnu ráðstafanir voru tilkynntar með bréfi til heilbrigðisstarfsmanna (DHPC). Framkvæmdastjórn Evrópusambandsins gaf út ákvörðun um tímabundnar ráðstafanir þann 04. október 2024.

Þann 16. október 2024 tilkynnti markaðsleyfishafi Lyfjastofnun Evrópu um forritunarvillur í raungagnarannsókninni GBT440-4R2 (einnig þekkt sem C5341019 eða PROSPECT-rannsóknin). Þessi forritunarvilla reyndist hafa haft áhrif á áður birtar niðurstöður rannsókna beggja sem byggja á skrá, þ.e. rannsókn GBT440-4R2 og raungagnarannsókn GBT440-4R1 (einnig þekkt sem C5341018 eða RETRO-rannsóknin). Leiðréttar niðurstöður og tengdar greiningar voru tiltækar í mars 2025.

### **Almenn samantekt á vísindalegu mati**

CHMP yfirfór á gagnrýninn hátt öll fyrirliggjandi gögn í tengslum við verkun og öryggi Oxbryta til að ákvarða hvort þau hefðu áhrif á sambandið milli ávinnings og áhættu af notkun Oxbryta samkvæmt viðurkenndri ábendingu. Þar á meðal voru lykilrannsóknin GBT440-031, tvær rannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis (GBT440-032 og GBT440-042), tvær framhaldsrannsóknir (GBT440-034 og GBT440-038), sem og tvær rannsóknir byggðar á skrá (PROSPECT og RETRO), í tengslum við öll fyrirliggjandi gögn sem markaðsleyfishafi lagði fram skriflega og munnlega. CHMP hafði einnig samráð við sérstakan sérfræðingahóp (AHEG) og nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC).

Í lykilrannsókninni á upphaflega markaðsleyfinu, þ.e. rannsókn GBT440-031, komu ekki fram nein skaðleg áhrif á dánartíðni eða VOC/SCA með kreppu. Þvert á móti kom fram lítilsháttar hagstæð tilhneiging á tíðni VOC eftir langvarandi meðferð. Hins vegar sýndu rannsóknir GBT440-032 og GBT440-042 ójafnvægi í tíðni dauðsfalla (rannsókn GBT440-032), hærri fjöldi dauðsfalla en búist var við (opið tímabil eftirfylgni án samanburðar í rannsókn GBT440-042), ójafnvægi í VOC (rannsókn GBT440-032) og tíðni SCD tengdu SCA-kreppu (í báðum rannsóknunum).

Í rannsókn GBT440-032 var tíðni SCA með kreppu 59,2 % hjá hópnum sem fékk voxelotor samanborið við 37,9 % í lyfleysuhópnum. Þrátt fyrir að heildartíðni VOC hafi haldist lág, sýndi tíðni VOC á ársgrundvelli ójafnvægi með 1,098 tilvik/ár hjá hópnum sem fékk voxelotor og 0,580 tilvik á ári í hópnum sem fékk lyfleysu. Tilkynnt var um átta dauðsföll í hópnum sem fékk voxelotor samanborið við tvö dauðsföll í lyfleysuhópnum.

Í rannsókn GBT440-042 var tíðni SCA með kreppu 44,4 % hjá þátttakendum sem fengu voxelotor samanborið við 25,6 % í lyfleysuhópnum á 12 vikna slembiröðuðu meðferðartímabili. Hins vegar var ekki lagt mat á tíðni VOC. Alls var greint frá 11 dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með voxelotor, þar af átta eitt sér stað á blindaða tímabilinu með samanburði við lyfleysu, átta komu fram á opna framhaldstímabilinu og tvö áttu sér stað eftir að gert var hlé á rannsókninni. Ekki var greint frá dauðsföllum í lyfleysuhópnum.

CHMP íhugaði mismunandi þætti sem gætu hafa stuðlað að aukinni dánartíðni og VOC/SCA með kreppu sem komu fram í voxelotor arminum í GBT440-032 og GBT440-042, en greindust ekki í rannsókn GBT440-031. Þessir þættir voru m.a. samhliða sýkingar, samhliða notkun HU, meðferðarhaldni, landfræðileg staðsetning, ungur aldur, blóðrauðasvörun og áhrif ónæmisbælingar í tengslum við SCD. Einnig var tekið tillit til hugsanlegs hlutverks skertrar losunar súrefnis í vefjum úr stöðugu HbS á næmi fyrir VOC, sýkingum og heildarónæmi. Aukinn fjöldi dauðsfalla af völdum voxelotors samanborið við það sem sást í rannsókn GBT440-031 gæti hugsanlega verið skýrður með ófullnægjandi meðferð sjúklinga sem veitt var í bráðatilvikum (t.d. VOC, sýklasótt eða malaría). Engu að síður var ekki hægt að greina neinn stakan orsakabátt sem veldur muninum á hópnum sem fékk voxelotor og lyfleysuhópnum í rannsóknunum tveimur eftir veitingu markaðsleyfis, GBT440-032 og GBT440-042, eða á milli þessara rannsókna og GBT440-031 rannsóknarinnar. Hvað þetta varðar skal hafa í huga að þessar tvær rannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis áttu við slembiraðaðar samanburðarrannsóknir sem myndu leiðrétta áhrif utanaðkomandi þátta (s.s. ófullnægjandi umönnun sjúklinga) þar sem þær myndu gilda jafnt um báða hópana.

Enn fremur sáust skýr ónæmisbælandi áhrif voxelotors í rannsóknum á rottum og öpum þegar markaðsleyfið var veitt. Saman sýna klínískar upplýsingar að voxelotor geti hugsanlega aukið næmi fyrir (alvarlegum) aukaverkunum hjá ákveðnum hópi sjúklinga. Hins vegar er hugsanlegur verkunarháttur sem gerir undirhóp næmari fyrir þessum aukaverkunum ekki þekktur. Því er ekki hægt að auðkenna tiltekinn sjúklingahóp í aukinni áhættu til að útiloka slíka sjúklinga frá meðferð með voxelotor.

Á heildina lítið eru fyrirliggjandi upplýsingar um öryggi áhyggjuefni. Þar sem orsakir aukningar á dauðsföllum og VOC/SCA með kreppu eru óþekktar og ekki er hægt að greina áhættuhópa er ljóst að ekki er hægt að draga úr áhættuþáttum. CHMP telur því að greind áhætta á dauðsföllum og VOC/SCA með kreppu sé marktæk hvað varðar heimilaða ábendingu Oxbryta í EB.

Ýmsar mögulegar ráðstafanir til að lágmarka hættu á VOC og dauða hjá sjúklingum með SCD hafa verið íhugaðar. Þar á meðal aukið klínískt eftirlit, takmarkanir á ábendingu, upplýsingar um greinda áhættu og áætlun um stýrðan aðgang samþætt við skrá til að framfylgja takmarkaðri notkun og gera söfnun sönnunargagna mögulega til að lýsa einkennum VOC og dauða hjá íbúum EB.

Samkvæmt ráðleggingum sérstaka sérfræðingahópsins lagði markaðsleyfishafi til að auka tíðni eftirlits með framförum blóðlýsublóðleysi (niðurstöður rannsóknarstofu og klínískt ástand) í a.m.k. eitt skipti á 4 vikna fresti fyrstu 3 mánuðina eftir upphaf meðferðar og svo á þriggja mánaða fresti (í samræmi við tíðni reglulegs eftirlits í GBT440-031 rannsókninni og opnu framhaldsrannsókninni). Hins vegar, eins og sérstaki sérfræðingahópurinn benti einnig á, er nákvæmt, reglubundið klínískt eftirlit nú þegar hluti af stöðluðu verklagi fyrir þennan sjúklingahóp. VOC eru algengasta og mest einkennandi klíníska einkenni SCD, sem fylgst er með sem hluta af venjubundnu klínísku verklagi, þ.e. að skoðun sögu um VOC frá síðustu heimsókn, meta mynstur aukins alvarleika eða tíðni og meta tíðni langvinnra verkja samanborið við bráða VOC. Að mati CHMP og samkvæmt ráðleggingum PRAC er talið ólíklegt að tíðara klínískt mat skili árangri til að greina og koma í veg fyrir sýkingar eða VOC.

Markaðsleyfishafi lagði einnig til að takmarka ábendinguna við sjúklinga í minni áhættu eða þar sem aðrir meðferðarmöguleikar eru ekki fyrir hendi (þ.e. að takmarka eingöngu við fullorðna sem fá samhliða hýdroxýkarbamíð (HC) eða sem einlyfjameðferð þar sem HC hentar ekki eða þar sem mikil hætta á fylgikvillum við blóðgjöf er fyrir hendi og mæla gegn notkun hjá sjúklingum með fótasár). Markaðsleyfishafi lagði enn fremur til að miðla upplýsingum um áhættu sem auðkennd er með því að bæta við varnaðarorðum og varúðarráðstöfunum í upplýsingum um lyfið og með því að taka upp sjúklingakort sem síðan var skipt út í staðinn fyrir stýrða aðgangsaætlun sem miðar að því að styðja við notkun hjá þessum sjúklingahópi. Áætlunin myndi fela í sér handbók fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að auka vitund um áhættu, jafnframt því að styðja við meðferðarákvarðanir og ráðgjöf um áhættu; gátlista fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að skrá hvort lyfseðillinn sé viðeigandi; samskiptaeyðublað tengt áhættu til að skrá skoðanaskipti milli lækna og sjúklinga, ásamt ráðlögðum aðgerðum ef áhætta kemur fram; og dagbók sjúklings til að skrá atvik tengd VOC svo slíkt geti verið rætt í heimsóknum til heilbrigðisstarfsmanns. Einnig var stungið upp á dreifingu bréfs til heilbrigðisstarfsfólks (DHPC) til að tryggja að heilbrigðisstarfsfólk sé meðvitað um nýjar áhættur og tilheyrandi ráðstafanir.

Hins vegar þar sem verkunarhátturinn sem liggur til grundvallar aukinni hættu á VOC/SCA með kreppu og dauðsföllum sem fram kom í GBT440-032 og GBT440-042 rannsóknunum er óþekktur, var ekki hægt að greina neina sértæka áhættuþætti eða undirhópa sjúklinga sem ekki eru í áhættuhópi. CHMP er sammála álitum sérstaks sérfræðingahóps varðandi þörfina á meðferðarúrræðum fyrir sjúklinga með SCD. Þó að SCD sé viðurkennt sem sjúkdómur með mikla óuppfyllda læknisfræðilega þörf er þó mikilvægt að hafa í huga að samþykkt ábending fyrir voxelotor beinist sérstaklega að meðferð blóðlýsublóðleysis sem stafar af SCD frekar en að sjúkdómnum sjálfum.

PRAC benti einnig á að þar sem ekki sé fyrir hendi gagnreynd áætlun til að draga úr áhættu af völdum VOC og dauða og án þess að áhættuþættir sem stuðla að þessum skaðlegu niðurstöðum séu greindir, sé ekki hægt að draga nægilega úr áhættunni sem tengist voxelotor. Þar af leiðandi var ekki hægt að greina neitt þýði innan samþykkrar ábendingar um notkun Oxibryta í EB sem ekki er í hættu á VOC og dauða. Enn fremur eru víðtækar upplýsingar þegar veittar þessum sjúklingum sem hluti af áframhaldandi umönnun þeirra og ekki er búist við að fyrirhuguð viðbótarsamskiptatæki bæti stjórnunina eða lágmarki á annan hátt áhættuna á skilvirkan hátt. Á sama hátt, að því er varðar fyrirhugaða áætlun um aðgang til að styðja notkun Oxibryta hjá takmörkuðum sjúklingahópi skal þess minnst að ekki hefur verið unnt að bera kennsl á þýði þar sem hætta á VOC og dauða er ekki fyrir hendi. Því greinir tillögð takmörkuð ábending ekki eða þrengir þýði eftir áhættuþáttum. Þess í stað er áherslan lögð á notkun voxelotor sem einlyfjameðferð eða samsett meðferð með HU, sem er ekki talið byggja á fyrirbyggjandi traustum gögnum í ljósi þess að notkun HU sýndi ekki samkvæm áhrif á dauðsföll og VOC/SCA með kreppu. Hjá sjúklingum með fylgikvilla blóðgjafa er Oxibryta hvorki lífsgæðandi meðferð né hefur það verið metið út frá áhrifum þess á lífsgæði. Jafnvel við þröngt skilgreinda ábendingu eru engar tiltækar ráðstafanir til að draga úr áhættu sem tengist VOC eða SCA með kreppu, þ.m.t. áhættu á dauðsfalli. Auk þess er ráðgjöfin, sem veitt er í tengslum við stýrðu aðgangsaætlunina, ekki talin hafa marktæk áhrif á stjórnun þessarar áhættu, í ljósi þeirra víðtæku

upplýsinga sem sjúklingar sem fá meðferð með Oxbryta hafa þegar fengið. Þar af leiðandi, þó að stýrð aðgangsaætlun gæti í framtíðinni gefið frekari innsýn í þessi tilvik, myndi hún ekki vernda sjúklinga sem voru útsettir fyrir Oxbryta gegn hættu á VOC og dauða. Því ályktar CHMP, í samræmi við PRAC, að þær ráðstafanir sem íhugaðar eru myndu ekki draga nægilega úr áhættunni í neinum af undirhópum heimilaðra ábendinga.

Að lokum í ljósi alvarleika greindrar áhættu í tengslum við ávinning af Oxbryta telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af Oxbryta sé ekki hagstætt hjá öllum undirhópum samþykktra ábendinga.

Þó að markaðsleyfishafi hafi gefið í skyn að tvíblind slembiröðuð samanburðarrannsókn til að lýsa enn frekar hættunni á VOC gæti átt sér stað í Bandaríkjunum og Evrópu, eru niðurstöður úr slíkri rannsókn algjörar tilgátur; og þessi tillaga hefur ekki í neinum tilvikum nokkur áhrif á niðurstöður byggðar á þeim gögnum sem til eru í dag. Það sama á við um mögulegar ólíkar rannsóknaraðferðir sem markaðsleyfishafinn hefur íhugað, nánar tiltekið skrá yfir alla sjúklinga útsetta fyrir voxelotor í stýrðri aðgangsaætlun, með samsvarandi samanburðarhönnun eða hagnýtri slembiröðuðri samanburðarrannsókn með raunverulegum gagnasamanburðararmi.

Eftir nánari íhugun mælir CHMP með tímabundinni niðurfellingu markaðsleyfisins fyrir Oxbryta. CHMP telur að svo hægt sé að aflétta frestuninni sé þörf á frekari traustum sönnunargögnum til að skilgreina klínískt marktækan sjúklingahóp þar sem jafnvægið milli ávinnings og áhættu af voxelotor er hagstætt.

Þessi niðurstaða hefur ekki áhrif á hugsanlega þörf á öðrum uppfærslum á skilmálum markaðsleyfisins með tilliti til nýrra gagna sem metin eru í þessari málsmeðferð (t.d. varðandi aukaverkanir sem komu fram og áætlun um að minnka skammta smám saman þegar meðferð er hætt, eins og fjallað er um í lið 2.2.5) ef tímabundinni niðurfellingu markaðsleyfisins væri aflétt.

### **Álit mannalyfjanefndar (CHMP)**

Þar sem,

- mannalyfjanefnd (CHMP) tók til athugunar málsmeðferðina skv. 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 fyrir Oxbryta (voxelotor).
- CHMP fór yfir gögn úr GBT440-032 og GBT440-042 rannsóknunum með tilliti til allra fyrirbyggjandi gagna sem markaðsleyfishafi lagði fram skriflega og munnlega, auk skoðana sem hópur óháðra sérfræðinga og fulltrúa sjúklinga lét í ljós á sérstökum fundi (AHEG) og niðurstöðum samráðs við nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC).
- CHMP benti á staðfesta verkun voxelotors til meðferðar við blóðlýsublóðleysi.
- CHMP greindi frá auknum fjölda æðastíflukreppu (vaso-occlusive crises, VOC)/sigðkornablóðleysis (SCA) með kreppu og dauðsföllum með voxelotor samanborið við lyfleysu í slembiröðuðu samanburðarrannsóknunum GBT440-032 og GBT440-042.
- CHMP benti á að undirliggjandi verkunarhættir sem gætu útskýrt aukinn fjölda VOC/SCA með kreppu og dauðsfalla eftir meðferð með voxelotor í rannsóknum GBT440-032 og GBT440-042 séu ekki þekktir. CHMP taldi því þessa mikilvægu nýju öryggisvanda varða leyfilega notkun Oxbryta í ESB.
- Þar sem sérstakir áhættuþættir voru ekki fyrir hendi gat CHMP hvorki greint neinar ráðstafanir sem gætu á áhrifaríkan hátt lágmarkað þessa áhættu né auðkennt neinn undirhóp sjúklinga innan samþykktra ábendinga þar sem ávinningur af Oxbryta myndi vega þyngra en greind áhætta.

Þar af leiðandi telur sérfræðinganeftindin að jafnvægi áhættu og ávinnings Oxbryta sé ekki hagstætt.

Því mælir sérfræðinganefndin með frestun markaðsleyfis Oxbryta samkvæmt 116. grein tilskipunar 2001/83/EB.

Til þess að aflétta frestuninni skal markaðsleyfishafi leggja fram traustar sannanir sem skilgreina klínískt marktækan sjúklingahóp þar sem jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af meðferðinni er hagstætt.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi