

I pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Sirpjveida šūnu slimība (SŠS) ir autosomāli recesīvu iedzimtu traucējumu grupa, ko izraisa hemoglobīna β apakšvienību kodējošā hemoglobīna B mutācijas, kā rezultātā rodas mutēta hemoglobīna forma — hemoglobīns S (HbS). Visbiežāk sastopamais veids ir sirpjveida šūnu anēmija (SŠA), kas izraisa eritrocītos esošā skābekli transportējošā proteīna hemoglobīna patoloģiju. Tas noved pie tā, ka eritrocīti noteiktos apstākļos pieņem patoloģisku sirpjveida formu; ar šo formu tie nespēj deformēties, pārvietojoties pa kapilāriem, kā rezultātā veidojas nosprostojumi. SŠS var izraisīt sāpju lēkmes (SŠA ar krīzi, vazookluzīvas krīzes (VOK)) locītavās, anēmiju, plaukstu un pēdu pietūkumu, bakteriālas infekcijas, reiboni un insultu. Asinsvadu oklūzija izraisa atkārtotas sāpīgas epizodes un dažādas nopietnas orgānu sistēmu komplikācijas, kas var izraisīt invaliditāti visa mūža garumā un pat nāvi. Hemolītiskā anēmija un asinsvadu oklūzija, kas ir daudzfaktoru patofizioloģiski procesi, ir primārā molekulārā notikuma — deoksihemoglobīna S polimēru un eritrocītu sirpjveida formas veidošanās, rezultāts.

Vokselotors ir HbS polimerizācijas inhibitors, kas ar 1:1 stehiometriju saistās ar HbS un kam piemīt preferenciāla saistīšanās pie eritrocītiem. Palielinot hemoglobīna (Hb) afinitāti pret skābekli, vokselotors nodrošina no devas atkarīgu HbS polimerizācijas inhibīciju. Vokselotors inhibē eritrocītu sirpjveida formas veidošanos un uzlabo eritrocītu deformējamību.

2022. gada 14. februārī *Oxbryta* Eiropas Savienībā (ES) tika piešķirta reģistrācijas apliecība kā zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai SŠS izraisītas hemolītiskās anēmijas ārstēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 12 gadu vecuma monoterapijā vai kombinācijā ar hidroksikarbamīdu (HK, ko dēvē arī par hidroksiurīnvielu (HU)). Ieteicamā deva bija 1500 mg iekšķīgi vienreiz dienā. Efektivitāte tika pierādīta attiecībā uz Hb atbildes reakcijas rādītāju (definēts kā Hb līmeņa pieaugums par > 1 g/dl (0,62 mmol/l) no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai). Atbildes reakcijas rādītājs vokselotora 1500 mg devai bija 51,1 % (46/90) salīdzinājumā ar 6,5 % (6/92) placebo grupā, kas norāda uz starpību 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). Apstiprināšanas laikā nebija pieejami dati par pediatriem pacientiem līdz 12 gadu vecumam un tāpēc nebija iespējams noteikt *Oxbryta* drošumu un iedarbīgumu šajā pacientu populācijā. Tika pierādīts, ka vokselotors samazina humorālo imūnreakciju pret antigēniem gan žurkām, gan pērtiķiem. Turklāt klīniskajos pētījumos tika novērota no iedarbības atkarīga leikocītu skaita samazināšanās normālā diapazonā, savukārt galvenā pētījuma laikā 1500 mg grupā netika novērots acīmredzams infekcijas rādītāju pieaugums. Novērotā ietekme uz dzīvniekiem tika atspoguļota zāļu informācijā brīdinājumos un piesardzības pasākumos kopā ar paziņojumu, ka nevar izslēgt klīnisko nozīmi pacientiem, kuriem jau ir imūndeficīts, vai pacientiem, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresīvām zālēm.

2024. gada maijā sponsors nolēma pārtraukt zāļu lietošanu divos notiekošos pēcreģistrācijas klīniskajos pētījumos iespējama drošuma apdraudējuma dēļ. Bažas bija saistītas ar nāves gadījumu nelīdzsvarotību, kas novērota starp vokselotoru un placebo vienā no pētījumiem (GBT 440-032, pazīstams arī kā C5341021 vai HOPE Kids 2), savukārt otrā pētījumā (GBT440-042, pazīstams arī kā C5341026 jeb RESOLVE) kopējais nāves gadījumu skaits bija lielāks, nekā gaidīts. Zāļu lietošana tika pārtraukta arī tiem abu pētījumu dalībniekiem, kuri piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā (GBT440-038, ko dēvē arī par C5341023), taču tika veikts novērtējums, lai noteiktu novērojumu iemeslu.

Pētījums GBT440-032 bija paredzēts, lai novērtētu vokselotora iedarbību uz transkraniāliem doplerogrāfiskiem (TKD) ultraskaņas mērījumiem dalībniekiem ar SŠS – bērniem vecumā no 2 līdz < 15 gadiem ar SŠS un insulta risku. Šajā globālajā pētījumā lielākā daļa pētījuma dalībnieku pētījumā tika iekļauti Subsahāras Āfrikā (SSĀ). Ārstēšanas grupā tika ziņots par astoņiem (8) nāves gadījumiem salīdzinājumā ar diviem nāves gadījumiem placebo grupā (visi SĀĀ). Lielākā daļa letālo gadījumu vokselotora grupā bija saistīti ar infekciju, tai skaitā 5 pacientiem, kuriem attīstījās (letāla) malārija vai sepe.

Pētījuma GBT440-042 mērķis bija novērtēt vokselotora un standarta terapijas (ST) ietekmi uz kāju čūlu dziļšanu ≥ 12 gadus veciem dalībniekiem ar SSS salīdzinājumā ar placebo un ST. Tas tika veikts Kenijā, Nigērijā un Brazīlijā. Bija atļauta vienlaicīga ārstēšana ar hidroksiurīnvielu/hidroksikarbamīdu (HU/HK). Letālo gadījumu skaits, par kuriem ziņots pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma vokselotoru, bija lielāks, nekā gaidīts. Pētījums tajā laikā vēl bija maskēts, bet lielākā daļa šo nāves gadījumu (8/9 letāli gadījumi) bija pacientiem, kuri iesaistījās šā pētījuma atklātajā daļā. Četros gadījumos malārija tika identificēta vai nu kā nāves cēlonis, vai kā veicinošs faktors.

Laikā, kad tika paziņots par pētījumu apturēšanu, kopējā informācija bija ierobežota un daži gadījumu apraksti no abiem pētījumiem joprojām nebija pieejami. Tomēr, tā kā reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā tika paustas bažas par vokselotora iespējamo imūnsupresīvo ietekmi (novērota imūnsupresīva ietekme pētījumos ar dzīvniekiem un leukocītu skaita samazināšanās klīniskajos pētījumos) un pētījumu populācija šajos pētījumos daļēji pārklājas ar mērķa populāciju, ko definē reģistrētā indikācija, šie jaunie drošuma dati bija papildus jāizvērtē, ņemot vērā visus pieejamos datus, lai novērtētu jebkādu iespējamo ietekmi uz *Oxbryta* ieguvumu un riska attiecību šo zāļu reģistrētās indikācijas gadījumā.

Tāpēc 2024. gada 26. jūlijā EK uzsāka procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un lūdza CHMP novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz *Oxbryta* ieguvumu un riska attiecību un sniegt atzinumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecība būtu jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc. Turklāt EK lūdza aģentūru/CHMP pēc iespējas ātrāk sniegt atzinumu par to, vai būtu nepieciešami pagaidu pasākumi, lai nodrošinātu drošu un efektīvu šo zāļu lietošanu.

2024. gada 23. septembrī reģistrācijas apliecības īpašnieks informēja EMA par savu nodomu pārtraukt *Oxbryta* tirdzniecību un sākt visu sēriju atsaukšanu visā pasaulē. Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī informēja aģentūru, ka tas pārtrauc visus notiekošos aktīvos vokselotora klīniskos pētījumus un paplašina pieejamības programmas visā pasaulē. Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka tā lēmuma pamatā ir to datu pārskatīšana un analīze, kas pašlaik ir pieejami no notiekošajiem klīniskajiem pētījumiem un reģistrācijas pētījumiem, jo īpaši jaunie dati par VOK saistībā ar drošuma apdraudējuma signālu. Ņemot vērā jaunus pieejamos datus, CHMP 2024. gada 26. septembrī kā pagaidu pasākumu līdz galīgā lēmuma pieņemšanai saistībā ar šo 20. panta procedūru ieteica apturēt *Oxbryta* (vokselotora) reģistrācijas apliecības darbību. Komiteja arī ieteica apturēt *Oxbryta* (vokselotora) tirdzniecību un piegādi visās iesaistītajās ES dalībvalstīs, kā arī atsaukt visas ES tirgū pieejamās sērijas līdz aptieku un slimnīcu līmenim. Par šiem pagaidu pasākumiem tika paziņots ar vēstuli veselības aprūpes speciālistiem. Eiropas Komisija 2024. gada 4. oktobrī pieņēma lēmumu par pagaidu pasākumiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks 2024. gada 16. oktobrī paziņoja EMA par programmēšanas kļūdām pētījumā GBT440-4R2 (pazīstams arī kā C5341019 jeb pētījums PROSPECT), kas bija paredzēts pierādījumu iegūšanai reālos lietošanas apstākļos. Pēc tam tika konstatēts, ka šī programmēšanas kļūda ietekmē abu reģistru pētījumu, t. i., pētījuma GBT440-4R2 un cita reālos lietošanas apstākļos veikta pētījuma GBT440-4R1 (pazīstams arī kā C5341018 jeb pētījums RETRO), iepriekš kopīgotos rezultātus. Koriģētie rezultāti un saistītās analīzes kļuva pieejamas 2025. gada martā.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

CHMP kritiski pārskatīja visus pieejamos datus par *Oxbryta* efektivitāti un drošumu, lai noteiktu, vai ir konstatējama ietekme uz *Oxbryta* ieguvumu un riska attiecību tā reģistrētās indikācijas gadījumā. Tas ietvēra galveno pētījumu GBT440-031, divus pēcreģistrācijas pētījumus (GBT440-032 un GBT440-042), divus pētījumu pagarinājumus (GBT440-034 un GBT440-038), kā arī divus uz reģistru balstītus pētījumus (PROSPECT un RETRO) saistībā ar visiem pieejamajiem datiem, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza rakstveidā un mutiskā skaidrojuma laikā. CHMP apspriedās arī ar *ad hoc* ekspertu

grupu (AHEG) un Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC*).

Sākotnējās reģistrācijas galvenajā pētījumā, t. i., pētījumā GBT440-031, netika novērota nelabvēlīga ietekme uz nāves gadījumu vai VOK/SŠA ar krīzi sastopamību. Gluži pretēji, pēc ilgstošas ārstēšanas tika novērota neliela pozitīva VOK rādītāju tendence. Tomēr pētījumos GBT440-032 un GBT440-042 tika konstatēta nelīdzsvarotība attiecībā uz nāves gadījumu sastopamību (pētījums GBT440-032), lielāks, nekā gaidīts, nāves gadījumu skaits (atklāts, nekontrolēts pētījuma GBT440-042 novērošanas periods) un nelīdzsvarotība attiecībā uz VOK gadījumiem (pētījums GBT440-032) un ar SŠS saistītas SŠA ar krīzi rādītāju (abi pētījumi).

Pētījumā GBT440-032 SŠA ar krīzi sastopamība bija 59,2 % vokselotora grupā un 37,9 % placebo grupā. Lai gan absolūtā VOK sastopamība joprojām bija zema, VOC gada rādītājs liecināja par nelīdzsvarotību ar 1,098 un 0,580 notikumiem/gadā attiecīgi vokselotora un placebo grupās. Vokselotora terapijas grupā tika ziņots par astoņiem nāves gadījumiem, salīdzinot ar diviem nāves gadījumiem placebo grupā.

Pētījumā GBT440-042 SŠA ar krīzi sastopamība 12 nedēļu randomizētā terapijas periodā bija 44,4 % dalībniekiem, kuri saņēma vokselotoru, salīdzinājumā ar 25,6 % placebo grupā. Tomēr VOK sastopamība netika novērtēta. Ar vokselotoru ārstētiem pacientiem kopumā tika ziņots par 11 nāves gadījumiem, no kuriem viens notika placebo kontrolētā, maskētā perioda laikā, astoņi gadījumi notika atklātā pagarinājuma periodā, bet divi gadījumi – pēc pētījuma pārtraukšanas. Placebo grupā netika ziņots par nāves gadījumiem.

CHMP ņēma vērā vairākus iespējamus faktorus, kas būtu varējuši veicināt nāves un VOK/SŠA ar krīzi rādītāja palielināšanos, kas novērota pētījumos GBT440-032 un GBT440-042 vokselotora grupās, bet netika novērota pētījumā GBT440-031. Šie faktori ietvēra vienlaicīgas infekcijas, vienlaicīgu HU lietošanu, terapijas norādījumu ievērošanu, ģeogrāfiju, mazāku vecumu, hemoglobīna atbildes reakciju un ar SŠS saistītas imūnsupresijas ietekmi. Tika ņemta vērā arī iespējamās kavētās skābekļa izdalīšanās audos no stabilizētā HbS nozīme attiecībā uz VOK iespējamību, infekcijām un vispārējo imunitāti. Lielāku nāves gadījumu skaitu vokselotora lietotājiem salīdzinājumā ar pētījumā GBT440-031 novēroto, iespējams, varētu izskaidrot ar suboptimālu pacientu aprūpi akūta(-u) notikuma(-u) (piemēram, VOK, sepses vai malārijas) laikā. Tomēr nevarēja identificēt nevienu cēlonisku faktoru, ar ko varētu izskaidrot atšķirības, kas novērotas starp vokselotora grupu un placebo grupu divos pēcreģistrācijas pētījumos GBT440-032 un GBT440-042 vai starp šiem pētījumiem un pētījumu GBT440-031. Šajā sakarā jāatzīmē, ka šie divi pēcreģistrācijas pētījumi bija randomizēti, kontrolēti pētījumi, kas koriģētu jebkādu ārējo faktoru (piemēram, suboptimālas pacientu aprūpes) ietekmi, jo tie vienādi attiektos uz abām grupām.

Turklāt reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā pētījumos ar žurkām un pērtiķiem tika novērota skaidra vokselotora imūnsupresīvā iedarbība. Kopumā klīniskie dati liecina, ka noteiktās pacientu grupās vokselotors, iespējams, var palielināt (smagu) nevēlamo notikumu iespējamību. Tomēr nav zināmi iespējamie mehānismi, kas padara apakšpopulāciju uzņēmīgāku pret šiem nevēlamajiem notikumiem. Tāpēc nav iespējams identificēt konkrētu pacientu populāciju ar paaugstinātu risku, lai izslēgtu šādus pacientus no ārstēšanas ar vokselotoru.

Kopumā iesniegtie drošuma dati rada bažas. Ņemot vērā to, ka nāves gadījumu un VOK/SŠA ar krīzi gadījumu skaita palielināšanās cēloņi nav zināmi un riskam pakļautās populācijas nav identificējas, ir skaidrs, ka riska faktorus nav iespējams mazināt. Tāpēc CHMP uzskata, ka identificētais nāves un VOK/SŠA ar krīzi risks attiecas uz *Oxbraya* ES reģistrētajām indikācijām.

Tika apsvērti vairāki iespējamie pasākumi VOK un nāves riska mazināšanai pacientiem ar SŠS. To vidū bija pastiprināta klīniskā uzraudzība, indikācijas ierobežojumi, informēšana par konstatētajiem riskiem

un kontrolētas pieejamības programma, kas integrēta reģistrā, lai panāktu ierobežotas lietošanas izpildi un nodrošinātu pierādījumu vākšanu, lai raksturotu VOK un nāves sastopamību ES populācijā.

Pēc *AHEG* ieteikuma reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja palielināt hemolītiskās anēmijas mazināšanās (laboratorisko rezultātu un klīniskā stāvokļa) uzraudzības biežumu līdz vismaz vienai reizei ik pēc 4 nedēļām pirmos trīs mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas, kam seko uzraudzība ik pēc 3 mēnešiem (pēc regulārās uzraudzības biežuma pētījumā GBT440-031 un tā atklātajā pētījuma pagarinājumā). Tomēr, kā uzsvērusi arī *AHEG*, stingra rutīnveida klīniskā uzraudzība jau ir standarta prakse šai pacientu populācijai. VOK ir visizplatītākā un raksturīgākā SŠS klīniskā izpausme, ko uzrauga standarta klīniskajā praksē, t. i., pārskatot VOK vēsturi kopš pēdējā apmeklējuma, novērtējot paaugstinātas smaguma pakāpes vai biežuma modeļus un novērtējot hronisku sāpju rašanos salīdzinājumā ar akūtas VOK gadījumā. Tāpēc saskaņā ar *PRAC* ieteikumu *CHMP* uzskata, ka biežāka klīniskā novērtēšana, visticamāk, nebūs efektīva infekciju vai VOK iepriekšējai atklāšanai un profilaksei.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī ierosināja ierobežot indikāciju, attiecinot to tikai uz mazāk neaizsargātiem pacientiem vai gadījumiem, kad nav alternatīvu ārstēšanas iespēju (t. i., atļaujot lietošanu tikai pieaugušajiem, kuri vienlaikus saņem hidroksikarbamīdu (HK), vai monoterapijā pacientiem, kuriem HK nav piemērots vai ir augsts asins pārliešanas komplikāciju risks, un iesakot izvairīties no lietošanas pacientiem ar aktīvām kāju čūlām). Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja informēt par identificētajiem riskiem, pievienojot zāļu informācijā brīdinājumus un piesardzības pasākumus un ieviešot pacienta kartīti, ko vēlāk aizstāja ar kontrolētas pieejamības programmas ieviešanu, kuras mērķis ir atbalstīt lietošanu šajā ierobežotajā pacientu populācijā. Šajā programmā tiktu iekļauta veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata, lai palielinātu informētību par riskiem, vienlaikus atbalstot terapeitiskus lēmumus un konsultācijas par riskiem; veselības aprūpes speciālistu kontrolsaraksts, lai dokumentētu zāļu nozīmēšanas atbilstību; riska apzināšanās dialoga veidlapa, lai dokumentētu diskusijas starp zāļu izrakstītājiem un pacientiem, kā arī ieteicamās darbības, ja tādas rodas; un pacientu dienasgrāmata, lai reģistrētu VOK epizodes un apspriestu tās veselības aprūpes speciālista apmeklējumu laikā. Tika ierosināts arī izplatīt vēstuli veselības aprūpes speciālistiem, lai nodrošinātu veselības aprūpes speciālistu informētību par jaunajiem riskiem un ar tiem saistītajiem pasākumiem.

Tomēr, tā kā mehānismi, kas ir pamatā palielinātam VOK/SŠA ar krīzi un nāves riskam pētījumos GBT440-032 un GBT440-042, nav zināmi, nebija iespējams identificēt konkrētus riska faktorus vai pacientu apakšgrupas, kurām nav riska. *CHMP* piekrīt *AHEG* viedoklim par terapeitisku līdzekļu nepieciešamību pacientiem ar SŠS. Tomēr, lai gan SŠS tiek atzīta par slimību ar lielu neapmierinātu medicīnisko vajadzību, ir svarīgi atzīmēt, ka vokselatora reģistrētā indikācija īpaši ir vērsta uz SŠS izraisītas hemolītiskās anēmijas, nevis pašas slimības ārstēšanu.

PRAC arī norādīja, ka, tā kā nav uz pierādījumiem balstītas stratēģijas VOK un nāves riska mazināšanai un, ja nav identificēti riska faktori, kas veicina šos nelabvēlīgos iznākumus, ar vokselotoru saistīto risku nevar pienācīgi mazināt. Līdz ar to nebija iespējams identificēt nevienu populāciju saistībā ar ES reģistrēto *Oxbryta* indikāciju, kurā nav VOK un nāves riska. Turklāt šiem pacientiem pastāvīgās aprūpes kontekstā jau tiek sniegta plaša informācija, un nav paredzams, ka ierosinātie papildu saziņas rīki uzlabos pārvaldību vai citādi efektīvi mazinās riskus. Tāpat attiecībā uz ierosināto kontrolētas pieejamības programmu, lai atbalstītu *Oxbryta* lietošanu ierobežotā pacientu populācijā, būtu jāatgādina, ka nav bijis iespējams identificēt populāciju, kurā nav VOK un nāves riska. Tāpēc ierosinātā ierobežotā indikācija nediferencē un neierobežo populāciju pēc riska faktoriem. Tā vietā tā koncentrējas uz vokselatora lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar HU, kas netiek uzskatīta par pieeju, kas balstīta uz esošiem pārliecinošiem datiem, jo HU lietošana neuzrādīja konsekventu ietekmi uz nāves gadījumiem un VOK/SŠA ar krīzi epizodēm. Pacientiem, kuriem ir ar asins pārliešanu saistītas komplikācijas, *Oxbryta* nav dzīvību glābjoša terapija un nav novērtēta arī tās ietekme uz dzīves

kvalitāti. Pat tad, ja ir šauri definēta indikācija, nav pieejami pasākumi, lai mazinātu riskus, kas saistīti ar VOK vai SŠA ar krīzēm, tostarp iespējamo letālo iznākumu. Turklāt netiek uzskatīts, ka konsultācijas, kas sniegtas saistībā ar kontrolētās pieejamības programmu, jēgpilni veicina šo risku pārvaldību, ņemot vērā plašo informāciju, ko jau ir saņēmuši ar *Oxbryta* ārstētie pacienti. Tādējādi, lai gan kontrolētās pieejamības programma nākotnē varētu sniegt papildu ieskatu par šo notikumu rašanos, tā īstenošanas laikā neaizsargās *Oxbryta* iedarbībai pakļautos pacientus no VOK un nāves riska. Tāpēc *CHMP* saskaņā ar *PRAC* atzinumu secina, ka izvērtētie pasākumi pienācīgi nesamazinātu risku nevienā no reģistrētās indikācijas apakškopām.

Visbeidzot, ņemot vērā identificēto risku nopietnību saistībā ar *Oxbryta* ieguvumiem, *CHMP* uzskata, ka *Oxbryta* ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga visās reģistrētās indikācijas apakškopās.

Lai gan reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka ASV un Eiropā var tikt veikts dubultmaskēts, randomizēts, kontrolēts pētījums, lai sīkāk raksturotu VOK risku, šāda pētījuma iznākums joprojām ir pilnīgi hipotētisks, un šis priekšlikums jebkurā gadījumā neietekmē secinājumu, kas balstīts uz pašlaik pieejamajiem datiem. Tas pats attiecas uz iespējamiem alternatīviem pētījumu plānojumiem, ko apsver reģistrācijas apliecības īpašnieks, proti, reģistru, kas aptver visus vokselatora iedarbībai pakļautos pacientus kontrolētās pieejamības programmas ietvaros, izmantojot saskaņotu kontrolētu plānojumu, vai pragmatisku randomizētu kontrolētu pētījumu ar reālos lietošanas apstākļos iegūto datu kontroles grupu.

Ņemot vērā šo aspektu, *CHMP* iesaka apturēt *Oxbryta* reģistrācijas apliecības darbību. *CHMP* uzskata, ka, lai atceltu darbības apturēšanu, ir vajadzīgi papildu pārliecinoši pierādījumi, kas definētu klīniski nozīmīgu pacientu populāciju, kurā vokselatora ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Šis secinājums neskar iespējamo vajadzību pēc citiem reģistrācijas apliecības noteikumu atjauninājumiem, ņemot vērā šajā procedūrā izvērtētos jaunus datus (piemēram, attiecībā uz novērotajām nevēlamajām blakusparādībām un pakāpenisku devu samazināšanas stratēģiju ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā, kā aprakstīts 2.2.5. apakšpunktā), ja reģistrācijas apliecības darbības apturēšana tiktu atcelta.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums

Tā kā:

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru attiecībā uz *Oxbryta* (vokselotoru).
- *CHMP* pārskatīja pētījumu GBT440-032 un GBT440-042 datus, ņemot vērā visus pieejamos datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis rakstiski un mutiska skaidrojuma laikā, kā arī neatkarīgu ekspertu grupas un pacientu pārstāvju viedokļus *ad hoc* sanāksmē (*AHEG*) un apspriešanās ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (*PRAC*) rezultātus.
- *CHMP* atzīmēja, ka ir pierādīta vokselatora efektivitāte hemolītiskās anēmijas ārstēšanā.
- *CHMP* atzīmēja, ka randomizētos kontrolētos pētījumos GBT440-032 un GBT440-042, lietojot vokselotoru, salīdzinājumā ar placebo lietošanu ir palielināts vazookluzīvu krīžu (VOK)/sirpjveida šūnu anēmijas (SŠA) ar krīzi un nāves gadījumu skaits.
- *CHMP* norādīja, ka nav noteikti pamatmehānismi, kas varētu izskaidrot palielināto VOK/SŠA ar krīzi un nāves gadījumu skaitu pēc ārstēšanas ar vokselotoru pētījumos GBT440-032 un GBT440-042. Tāpēc *CHMP* uzskatīja, ka šis nozīmīgās jaunās bažas par drošumu ir būtiskas saistībā ar *Oxbryta* ES reģistrēto indikāciju.

- Tā kā nav specifisku riska faktoru, *CHMP* nevarēja identificēt nekādus pasākumus, kas varētu efektīvi mazināt šo risku, ne arī kādu pacientu apakšgrupu attiecībā uz reģistrēto indikāciju, kurā *Oxbryta* ieguvumi pārsniegtu identificēto risku.

Tā rezultātā komiteja uzskatīja, ka *Oxbryta* ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja iesaka apturēt *Oxbryta* reģistrācijas apliecības darbību.

Lai atceltu darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pārliecinoši pierādījumi, kas definē klīniski nozīmīgu pacientu populāciju, kurā ārstēšanas ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga.