

Bijlage I
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Sikkelcelziekte (*sickle cell disease* – SCD) is een groep autosomaal recessieve erfelijke aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties in hemoglobine B, dat codeert voor hemoglobinesubeenheid β , waardoor er een gemuteerde vorm van hemoglobine (Hb) – hemoglobine S (HbS) – wordt gevormd. De meest voorkomende aandoening is sikkelcelanemie (SCA), een ziekte die leidt tot afwijkend hemoglobine, een zuurstofdragend eiwit dat in rode bloedcellen wordt aangetroffen. Als gevolg daarvan nemen de rode bloedcellen onder bepaalde omstandigheden een abnormale, op een sikkel lijkende vorm aan die zich niet kan aanpassen wanneer de cellen door capillairen stromen, waardoor er verstoppingen ontstaan. SCD kan leiden tot pijnaanvallen (actieve SCA-crises, vaso-occlusieve crises) in de gewrichten, anemie, gezwollen handen en voeten, bacteriële infecties, duizeligheid en beroerten. Vaso-occlusie veroorzaakt herhaalde pijnlijke episoden en diverse ernstige orgaansysteemcomplicaties die levenslange handicaps en zelfs de dood tot gevolg kunnen hebben. Hemolytische anemie en vaso-occlusie zijn multifactoriële pathofysiologische processen die voortvloeien uit de primaire moleculaire gebeurtenis, bestaande in de aanmaak van polymeren van de-oxyhemoglobine S en de sikkelvorming van rode bloedcellen.

Voxelotor is een HbS-polymerisatieremmer die zich aan HbS bindt met een stoichiometrie van 1:1 en zich bij voorkeur verdeelt naar rode bloedcellen. Door de affiniteit van hemoglobine voor zuurstof te verhogen, vertoont voxelotor een dosisafhankelijke remming van HbS-polymerisatie. Voxelotor remt de sikkelvorming van rode bloedcellen en verbetert hun vervormbaarheid.

Op 14 februari 2022 werd een vergunning verleend voor het in de handel brengen van Oxbryta in de Europese Unie (EU) als weesgeneesmiddel voor de behandeling van hemolytische anemie als gevolg van SCD bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar, als monotherapie of in combinatie met hydroxycarbamide (HC, ook wel 'hydroxyureum' (HU) genoemd). De aanbevolen dosering was 1 500 mg eenmaal daags, oraal in te nemen. De werkzaamheid werd aangetoond aan de hand van het hemoglobineresponspercentage (gedefinieerd als een Hb-stijging van > 1 g/dl (0,62 mmol/l) vanaf de uitgangssituatie tot week 24). Het responspercentage voor voxelotor 1 500 mg was 51,1 % (46/90), vergeleken met 6,5 % (6/92) in de placebogroep, wat wijst op een verschil van 45,0 (33,4, 56,7; $p < 0,001$). Op het moment van goedkeuring waren er geen gegevens beschikbaar over patiënten van minder dan 12 jaar oud en konden de veiligheid en werkzaamheid van Oxbryta voor deze patiëntenpopulatie derhalve niet worden vastgesteld. Voxelotor bleek de humorale immuunrespons op antigenen bij zowel ratten als apen te verminderen. Voorts werd in klinische studies een blootstellingsafhankelijke afname van witte bloedcellen binnen het normale bereik waargenomen, terwijl in de centrale studie in de 1 500 mg-groep geen duidelijke toename van de infectiepercentages werd waargenomen. De bij dieren waargenomen bijwerkingen werden vertaald in waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in de productinformatie, in combinatie met een verklaring dat de klinische relevantie ervan voor patiënten die reeds immuungecompromitteerd zijn of worden behandeld met immunosuppressiva niet kon worden uitgesloten.

In mei 2024 besloot de opdrachtgever de toediening van het middel in twee lopende klinische studies na vergunningverlening te onderbreken vanwege een mogelijk veiligheidsrisico. Er bestond namelijk bezorgdheid over de waargenomen onevenwichtigheid in sterfgevallen tussen voxelotor en placebo in één van de studies (GBT 440-032, ook bekend als C5341021 of HOPE Kids 2), terwijl het totale aantal sterfgevallen in de andere studie (GBT 440-042, ook bekend als C5341026 of RESOLVE) hoger was dan verwacht. De toediening van het middel werd ook onderbroken bij de deelnemers aan de twee studies die zich hadden ingeschreven voor de open-labelverlenging (GBT 440-038, ook bekend als C5341023), in afwachting van een beoordeling waarbij de redenen voor de waarnemingen werd onderzocht.

Studie GBT 440-032 was bedoeld om het effect van voxelotor op de meetwaarden van een transcraniale dopplerechografie bij SCD-patiënten van 2 tot < 15 jaar die risico liepen op een beroerte te beoordelen. De meeste deelnemers aan deze wereldwijde studie bevonden zich in sub-Saharaans Afrika (SSA). In de behandelingsarm werden acht sterfgevallen gemeld, tegenover twee overlijdens in de placeboarm (allemaal in SAA). Bij meeste sterfgevallen in de voxelotorgroep was er sprake van infecties, waaronder vijf patiënten die (dodelijke) malaria of sepsis hadden gekregen.

Studie GBT 440-042 was bedoeld om het effect van voxelotor in combinatie met de standaardbehandeling te vergelijken met dat van placebo plus standaardbehandeling op de genezing van beenzweren bij deelnemers vanaf 12 jaar met SCD. Deze studie werd uitgevoerd in Kenia, Nigeria en Brazilië. Gelijktijdige behandeling met hydroxyureum/hydroxycarbamide (HU/HC) was toegestaan. Het aantal gemelde sterfgevallen onder de deelnemers aan de studie die voxelotor kregen, was hoger dan verwacht. De blinding van de studie was op dat moment nog niet opgeheven, maar bij de meeste van deze sterfgevallen (8/9 overlijdens) ging het om patiënten die tot het open-labelgedeelte van de studie waren toegetreden. In vier gevallen werd malaria vastgesteld als oorzaak voor of factor in het overlijden.

Toen er kennis werd gegeven van de onderbreking van de studies was de algemene informatie beperkt en waren enkele casusbeschrijvingen van beide studies nog niet beschikbaar. Aangezien er op het moment van verlening van de handelsvergunning echter al bedenkingen waren geuit vanwege de mogelijke immunosuppressieve effecten van voxelotor (omdat onderdrukking van de immuunrespons was waargenomen in dierproeven en uit klinische studies een afname van het aantal witte bloedcellen was gebleken) en de onderzoekspopulatie in de voornoemde studies deels overlapte met de doelpopulatie op basis van de goedgekeurde indicatie, moesten deze nieuwe veiligheidsgegevens verder worden beoordeeld, rekening houdend met alle beschikbare informatie, om te bepalen of er sprake was van een mogelijk effect op de baten-risicoverhouding van Oxbryta bij de goedgekeurde indicatie.

De Europese Commissie heeft op 26 juli 2024 derhalve een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang gezet en het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) verzocht om de gevolgen van de bovenstaande punten van zorg voor de baten-risicoverhouding van Oxbryta te beoordelen en een advies uit te vaardigen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van dit middel moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Daarnaast heeft de Commissie het Geneesmiddelenbureau/het CHMP verzocht zo spoedig mogelijk advies uit te brengen over de vraag of er tijdelijke maatregelen nodig zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van dit geneesmiddel te waarborgen.

Op 23 september 2024 heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Geneesmiddelenbureau in kennis gesteld van zijn voornemen om het in de handel brengen van Oxbryta te staken en alle partijen wereldwijd terug te roepen. De vergunninghouder heeft het Geneesmiddelenbureau ook meegedeeld dat hij alle lopende actieve klinische proeven met voxelotor en programma's voor uitgebreide toegang wereldwijd zou staken. De vergunninghouder gaf aan dat zijn besluit was gebaseerd op een beoordeling en analyse van de gegevens die op dat moment beschikbaar waren uit lopende klinische proeven en uit op registergegevens gebaseerde studies, met name recente gegevens met betrekking tot een veiligheidssignaal van vaso-occlusieve crisis. Gezien de nieuwe beschikbare gegevens heeft het CHMP op 26 september 2024 geadviseerd de vergunning voor het in de handel brengen van Oxbryta (voxelotor) als tijdelijke maatregel te schorsen tot er een definitief besluit zou worden genomen in het kader van deze procedure krachtens artikel 20. Het Comité beval daarnaast aan om het in de handel brengen en het leveren van Oxbryta (voxelotor) in alle betrokken EU-lidstaten op te schorten en alle op de EU-markt beschikbare partijen terug te roepen tot op het niveau van apotheken en ziekenhuizen. De informatie over deze tijdelijke maatregelen is

verspreid aan de hand van een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC). De Europese Commissie heeft op 4 oktober 2024 een besluit inzake tijdelijke maatregelen vastgesteld.

Op 16 oktober 2024 stelde de vergunninghouder het Geneesmiddelenbureau in kennis van programmeringsfouten in RWE-studie GBT 440-4R2 (ook bekend als C5341019 of PROSPECT). Deze programmeringsfouten bleken vervolgens van invloed te zijn op de eerder gedeelde resultaten van beide op registergegevens gebaseerde studies, d.w.z. studie GBT 440-4R2 en de andere studie aan de hand van praktijkgegevens (*real-world evidence* – RWE), studie GBT 440-4R1 (ook bekend als C5341018 of RETRO). De gecorrigeerde resultaten en daarmee verband houdende analyses werden in maart 2025 beschikbaar gesteld.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Het CHMP heeft alle beschikbare gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van Oxbryta kritisch beoordeeld om te bepalen of zij de baten-risicoverhouding van Oxbryta voor de goedgekeurde indicatie beïnvloeden. Er werd gekeken naar centrale studie GBT 440-031, twee studies na vergunningverlening (GBT 440-032 en GBT 440-042), twee verlengingsstudies (GBT 440-034 en GBT 440-038), evenals twee op registergegevens gebaseerde studies (PROSPECT en RETRO), in het kader van alle gegevens die door de vergunninghouder schriftelijk en tijdens een mondelinge toelichting waren ingediend. Het CHMP heeft daarnaast een ad-hocgroep van deskundigen en het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) geraadpleegd.

In de centrale studie voor de oorspronkelijke handelsvergunning, d.w.z. studie GBT 440-031, werden geen schadelijke gevolgen voor de incidentie van overlijden of vaso-occlusieve crises/actieve SCA-crisis waargenomen. Integendeel; na langdurige behandeling tekende zich een licht gunstige tendens af in het aantal vaso-occlusieve crises. Studies GBT 440-032 en GBT 440-042 wezen echter op een onevenwichtigheid in de incidentie van overlijden (studie GBT 440-032), een hoger dan verwacht aantal sterfgevallen (ongecontroleerde follow-upperiode met open-labelopzet van studie GBT 440-042) en onevenwichtige percentages vaso-occlusieve crises (studie GBT 440-032) en SCD-gerelateerde actieve SCA-crisis (beide studies).

In studie GBT 440-032 was de incidentie van actieve SCA-crisis 59,2 % in de voxelotorarm, tegenover 37,9 % in de placeboarm. Hoewel de absolute incidentie van vaso-occlusieve crises laag bleef, vertoonde het jaarpercentage een onevenwicht, met respectievelijk 1,098 en 0,580 voorvallen per jaar in de voxelotor- en de placeboarm. In de voxelotorbehandelingsgroep werden acht sterfgevallen gemeld, in vergelijking met twee overlijdens in de placebogroep.

In studie GBT 440-042 was de incidentie van actieve SCA-crisis tijdens de gerandomiseerde behandelingsperiode van twaalf weken 44,4 % onder de patiënten die voxelotor kregen, tegenover 25,6 % in de placeboarm. De incidentie van vaso-occlusieve crises werd echter niet beoordeeld. Onder de met voxelotor behandelde patiënten werden in totaal 11 sterfgevallen gemeld, waarvan er één voorviel tijdens de placebogecontroleerde, geblindeerde periode, acht tijdens de verlengingsperiode met open-labelopzet en twee na onderbreking van de studie. In de placebogroep werden geen sterfgevallen gemeld.

Het CHMP heeft rekening gehouden met de vele factoren die mogelijk hadden bijdragen tot de hogere sterftecijfers en incidentiewaarden van vaso-occlusieve crises/actieve SCA-crisis die wel werden waargenomen in de voxelotorarmen van de studies GBT 440-032 en GBT 440-042, maar niet werden geobserveerd in studie GBT 440-031. Zo werd er gekeken naar gelijktijdige infecties, gelijktijdig gebruik van HU, therapietrouw, geografie, jonge leeftijd, hemoglobinerespons en de impact van immunosuppressie in verband met SCD. Er werd ook rekening gehouden met de mogelijke gevolgen van een verstoorde zuurstofafgifte in weefsels door gestabiliseerde HbS voor de gevoeligheid voor vaso-occlusieve crises, infecties en algemene immuniteit. Het toegenomen aantal sterfgevallen in de

voxelotorgroep ten opzichte van de waargenomen situatie in studie GBT 440-031 kan mogelijk worden verklaard door eventuele suboptimale patiëntenzorg tijdens (een) acu(u)t(e) voorval(len) (bijv. een vaso-occlusieve crisis, sepsis of malaria). Er kon echter geen enkele oorzakelijke factor worden vastgesteld die verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de waargenomen verschillen tussen de voxelotorarm en de placeboarm in de twee studies na vergunningverlening GBT 440-032 en GBT 440-042, of tussen deze studies en studie GBT 440-031. In dit verband moet worden opgemerkt dat de twee voornoemde studies na vergunningverlening gerandomiseerde, gecontroleerde proeven waren, waarin externe factoren (zoals suboptimale patiëntenzorg) geen invloed zouden hebben omdat zij in gelijke mate op beide armen van toepassing zouden zijn.

Bovendien waren ten tijde van de verlening van de handelsvergunning duidelijke immunosuppressieve effecten van voxelotor waargenomen in studies met ratten en apen. Allemaal samen genomen wijzen de klinische gegevens erop dat voxelotor bij bepaalde groepen patiënten mogelijk de gevoeligheid voor (ernstige) bijwerkingen verhoogt. Het is echter niet bekend welke mechanismen een bepaalde subpopulatie kwetsbaarder zouden kunnen maken dan andere voor deze bijwerkingen. Daarom is het niet mogelijk om een specifieke patiëntenpopulatie met een verhoogd risico af te bakenen, zodat deze patiënten zouden kunnen worden uitgesloten van behandeling met voxelotor.

Over het algemeen geven de gepresenteerde veiligheidsgegevens aanleiding tot bezorgdheid. Aangezien de oorzaken van het hogere sterftecijfer en de grotere incidentie van vaso-occlusieve crises/actieve SCA-crisis onbekend zijn en de risicopopulaties niet kunnen worden geïdentificeerd, kunnen de risicofactoren vanzelfsprekend niet worden beperkt. Daarom is het CHMP van mening dat de vastgestelde risico's op overlijden en vaso-occlusieve crises/actieve SCA-crisis relevant zijn voor Oxbryta bij de goedgekeurde indicatie in de EU.

Er zijn verschillende potentiële maatregelen overwogen om de risico's op vaso-occlusieve crises en overlijden bij SCD-patiënten tot een minimum te beperken. Zo werd gedacht aan intensievere klinische monitoring, beperkingen op de indicatie, communicatie over de vastgestelde risico's en een programma voor gecontroleerde toegang met gebruikmaking van een register om het beperkte gebruik te handhaven en het verzamelen van bewijsmateriaal voor de karakterisering van vaso-occlusieve crises en overlijden in de EU-populatie mogelijk te maken.

Op advies van de ad-hocgroep van deskundigen stelde de vergunninghouder voor om de frequentie van controles op verbeteringen in de hemolytische anemie (laboratoriumresultaten en klinische status) te verhogen tot ten minste om de vier weken gedurende de eerste drie maanden na aanvang van de behandeling, gevolgd door driemaandelijks controles (in navolging van de frequentie van routinematige controles in studie GBT 440-031 en de daaropvolgende verlengingsstudie met open-labelopzet). Zoals ook door de ad-hocgroep van deskundigen werd benadrukt, is nauwlettende routinematige klinische controle echter al de standaardpraktijk voor deze patiëntenpopulatie. Vaso-occlusieve crises vormen de meest voorkomende en kenmerkende klinische manifestatie van SCD, die wordt gecontroleerd in het kader van de routinematige klinische praktijk, namelijk door eventuele crises sinds het laatste bezoek te overlopen, patronen van toegenomen ernst of frequentie te beoordelen en het ervaren van chronische pijn ten opzichte van acute vaso-occlusieve crises te evalueren. Daarom zal, volgens het CHMP en het advies van het PRAC, een frequentere klinische follow-up waarschijnlijk niet doeltreffend zijn voor de voorafgaande opsporing en preventie van infecties of vaso-occlusieve crises.

De vergunninghouder stelde daarnaast voor om de indicatie te beperken tot minder kwetsbare patiënten of patiënten die geen alternatieve behandelingsopties hebben (d.w.z. om het middel enkel aan volwassenen te geven die tegelijkertijd hydroxycarbamide (HC) toegediend krijgen, het te gebruiken als monotherapie voor patiënten die geen HC kunnen nemen of een hoog risico op bloedtransfusiecomplicaties lopen, en het gebruik ervan door patiënten met actieve beenzweren af te

raden). De vergunninghouder stelde ook voor om informatie over de vastgestelde risico's te verspreiden door waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen op te nemen in de productinformatie en een patiëntenkaart op te stellen, en later in de plaats daarvan een programma voor gecontroleerde toegang in te voeren ter ondersteuning van het gebruik van het middel in de beperkte patiëntenpopulatie. Dit programma zou een gids voor professionele zorgverleners omvatten waarmee de risico's beter onder de aandacht zouden worden gebracht en tegelijkertijd therapeutische besluitvorming en voorlichting over de risico's zouden worden ondersteund, in combinatie met een checklist voor professionele zorgverleners om de geschiktheid van de voorgeschreven behandeling te staven, een risicobesefformulier waarin gesprekken tussen de voorschrijvend arts en de patiënt kunnen worden vastgelegd, samen met eventuele aanbevolen maatregelen, en een patiëntendagboek om vaso-occlusieve crises op te tekenen met het oog op het bespreken daarvan tijdens medische consultaties. De verspreiding van een rechtstreeks schrijven werd eveneens voorgesteld, om professionele zorgverleners bewust te maken van de nieuwe risico's en de bijbehorende maatregelen.

Aangezien het echter niet duidelijk is welke mechanismen ten grondslag liggen aan het verhoogde risico op vaso-occlusieve crises/actieve SCA-crisis en overlijden dat werd waargenomen in de studies GBT 440-032 en GBT440-042, konden er geen specifieke risicofactoren of subgroepen van patiënten zonder risico worden vastgesteld. Het CHMP is het eens met de ad-hocgroep van deskundigen dat SCD-patiënten therapeutische opties nodig hebben. Hoewel SCD wordt erkend als ziekte met een grote on vervulde medische behoefte, moet echter worden opgemerkt dat de goedgekeurde indicatie voor voxelotor specifiek gericht is op de behandeling van hemolytische anemie als gevolg van SCD, en niet op de ziekte zelf.

Het PRAC wees er ook op dat de gevaren waarmee voxelotor gepaard gaat, bij gebrek aan een empirisch onderbouwde strategie om het risico op vaso-occlusieve crises en overlijden te beperken en zonder identificatie van de risicofactoren die bijdragen tot deze ongewenste uitkomsten, niet voldoende kunnen worden beperkt. Als gevolg hiervan kon er binnen de goedgekeurde indicatie voor Oxbryta in de EU geen populatie worden afgebakend die geen risico zou lopen op vaso-occlusieve crises en overlijden. Bovendien werd aan deze patiënten al uitgebreide informatie verstrekt in het kader van hun zorgbehandeling en wordt niet verwacht dat de voorgestelde aanvullende communicatie-instrumenten beter risicobeheer zouden opleveren of de risico's anderszins doeltreffend zouden beperken. Wat betreft het voorgestelde programma voor gecontroleerde toegang ter ondersteuning van het gebruik van Oxbryta in een beperkte patiëntenpopulatie, moet er evenzeer aan worden herinnerd dat er geen populatie kon worden afgebakend die geen risico loopt op vaso-occlusieve crises en overlijden. Bij de voorgestelde beperkte indicatie is dan ook geen sprake van enig onderscheid of enige beperking aan de hand van risicofactoren. In plaats daarvan richt die beperking zich op het gebruik van voxelotor als monotherapie of combinatiebehandeling met HU, hoewel die aanpak niet gestoeld lijkt te zijn op bestaande, robuuste gegevens, aangezien het gebruik van HU geen consistent effect vertoonde op het aantal sterfgevallen en vaso-occlusieve crises/actieve SCA-crisis. Voor patiënten die complicaties ondervinden als gevolg van bloedtransfusies is Oxbryta geen levensreddende behandeling en de werking van het middel is ook niet beoordeeld vanuit het oogpunt van levenskwaliteit. Zelfs bij een strikt gedefinieerde indicatie zouden er nog geen maatregelen beschikbaar zijn om de risico's in verband met vaso-occlusieve crises/actieve SCA-crisis te beperken, met inbegrip van het risico op overlijden. Bovendien wordt de begeleiding die in het kader van het programma voor gecontroleerde toegang zou worden geboden niet geacht een zinvolle bijdrage te leveren aan de beheersing van deze risico's, gezien de uitgebreide informatie waarover patiënten die met Oxbryta werden behandeld al beschikten. Hoewel een programma voor gecontroleerde toegang in de toekomst nadere inzichten met betrekking tot het optreden van de hier besproken bijwerkingen zou kunnen opleveren, zou het patiënten die aan Oxbryta worden blootgesteld op het moment van de uitvoering van dat programma dus niet beschermen tegen het risico op vaso-occlusieve crises en overlijden. Daarom is het CHMP, in

navolging van het PRAC, tot de conclusie gekomen dat de overwogen maatregelen het risico in geen van de subcategorieën van de goedgekeurde indicatie op adequate wijze zouden beperken.

In conclusie is het CHMP, gezien de ernst van de vastgestelde risico's, afgewogen tegen de voordelen van Oxbryta, van mening dat de baten-risicoverhouding van dit middel voor geen van de subcategorieën van de goedgekeurde indicatie gunstig is.

De vergunninghouder heeft weliswaar aangegeven dat er in de toekomst in de VS en Europa mogelijk een dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek zal worden uitgevoerd om het risico op vaso-occlusieve crises nader te onderzoeken, maar de uitkomst daarvan blijft volstrekt hypothetisch. Dit voorstel heeft hoe dan ook geen invloed op de conclusie die op basis van de momenteel beschikbare gegevens moet worden getrokken. Hetzelfde geldt voor de eventuele alternatieve studieopzetten die door de vergunninghouder in overweging worden genomen, namelijk het gebruik van een register waarin alle aan voxelotor blootgestelde patiënten in een programma voor gecontroleerde toegang worden opgetekend, met toepassing van gematchte controlegroepen, of een pragmatisch gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met een controlearm op basis van praktijkgegevens.

Na zorgvuldige overweging van alle informatie beveelt het CHMP de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van Oxbryta aan. Het CHMP stelt dat deze schorsing alleen kan worden opgeheven als er aanvullend robuust bewijsmateriaal wordt overgelegd waarmee een klinisch relevante patiëntenpopulatie kan worden afgebakend die een gunstige baten-risicoverhouding vertoont voor voxelotor.

Deze conclusie doet geen afbreuk aan eventuele andere wijzigingen die in het licht van de in het kader van deze procedure beoordeelde nieuwe gegevens (bijvoorbeeld met betrekking tot waargenomen bijwerkingen en de strategie voor geleidelijke dosisverlaging bij stopzetting van de behandeling, zoals besproken in rubriek 2.2.5) zouden moeten worden aangebracht in de voorwaarden van de handelsvergunning als de schorsing van die vergunning zou worden opgeheven.

Advies van het CHMP

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft zich over de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Oxbryta (voxelotor) gebogen.
- Het CHMP heeft de gegevens van de studies GBT 440-032 en GBT 440-042 beoordeeld in het kader van alle gegevens die door de vergunninghouder schriftelijk en tijdens een mondelinge toelichting zijn ingediend, tevens rekening houdend met de tijdens een ad-hocvergadering van een groep onafhankelijke deskundigen en patiëntenvertegenwoordigers geuite standpunten en de resultaten van de raadpleging van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC).
- Het CHMP heeft nota genomen van de vastgestelde werkzaamheid van voxelotor voor de behandeling van hemolytische anemie.
- Het CHMP heeft opgemerkt dat er in de gerandomiseerde, gecontroleerde studies GBT 440-032 en GBT 440-042 sprake was van een hoger aantal vaso-occlusieve crises/actieve crises van sikkelcelanemie (SCA) en sterfgevallen bij gebruik van voxelotor ten opzichte van placebo.
- Het CHMP heeft vastgesteld dat de onderliggende mechanismen die de hogere cijfers voor vaso-occlusieve crises/actieve SCA-crisis en overlijden na behandeling met voxelotor in de studies GBT 440-032 en GBT 440-042 zouden kunnen verklaren, niet bekend zijn. Daarom

acht het CHMP deze aanzienlijke nieuwe veiligheidsrisico's relevant voor het geregistreerde gebruik van Oxbryta in de EU.

- Bij gebrek aan specifieke risicofactoren kon het CHMP geen maatregelen vaststellen waarmee de beschreven risico's doeltreffend zouden kunnen worden beperkt, noch enige subgroep van patiënten binnen de goedgekeurde indicatie afbakenen waarvoor de voordelen van Oxbryta groter zouden zijn dan de vastgestelde risico's.

Bijgevolg is het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding van Oxbryta niet gunstig is.

Daarom beveelt het Comité overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG aan de vergunning voor het in de handel brengen van Oxbryta te schorsen.

De schorsing kan alleen worden opgeheven als de vergunninghouder robuust bewijsmateriaal overlegt waarmee een klinisch relevante patiëntenpopulatie kan worden afgebakend waarvoor de behandeling een gunstige baten-risicoverhouding vertoont.