

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príloha I
Vedecké závery

Vedecké závery

Ochorenie kosáčikovitých buniek (SCD) je skupina autozómových recesívnych dedičných porúch spôsobených mutáciami v hemoglobíne B kódujúcom podjednotku β hemoglobínu, čo vedie k prítomnosti mutovanej formy hemoglobínu, hemoglobínu S (HbS). Najčastejší typ je známy ako kosáčikovitá anémia (SCA), ktorá vedie k abnormalite proteínového hemoglobínu prenášajúceho kyslík v červených krvinkách. To vedie k tomu, že červené krvinky majú za určitých okolností abnormálny kosáčikovitý tvar, pričom v tomto tvare sa nemôžu deformovať pri prechode kapilármi, čo spôsobuje blokovanie. SCD môže viesť k záchvatom bolesti v kĺboch (SCA s krízou, vazooklúznymi krízami VOC), k anémii, opuchu rúk a nôh, bakteriálnym infekciám, závratom a mŕtvici. Vazooklúzia má za následok opakujúce sa bolestivé epizódy a rôzne vážne komplikácie orgánových systémov, ktoré môžu viesť k celoživotnému postihnutiu a dokonca k smrti. Hemolytická anémia a vazooklúzia, ktoré sú multifaktorovými patofyziologickými procesmi, sú výsledkom primárnej molekulárnej udalosti – tvorby polymérov deoxyhemoglobínu S a vytvárania kosáčikovitých červených krviniek.

Voxelotor je inhibítor polymerizácie HbS, ktorý sa viaže na HbS v stechiometrickom pomere 1 : 1 a vykazuje preferenčné rozdelenie do červených krviniek. Zvýšením afinity hemoglobínu (Hb) na kyslík voxelotor vykazuje inhibíciu polymerizácie HbS v závislosti od dávky. Voxelotor inhibuje vytváranie kosáčikovitých červených krviniek a zlepšuje ich deformovateľnosť.

Lieku Oxbryta bolo 14. februára 2022 udelené povolenie na uvedenie na trh v Európskej únii (EÚ) ako lieku na ojedinelé ochorenia na liečbu hemolytickej anémie v dôsledku SCD u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších ako monoterapia alebo v kombinácii s hydroxykarbamidom (HC, nazývaným aj hydroxyurea HU). Odporúčaná dávka bola 1 500 mg užívaná perorálne jedenkrát denne. Účinnosť sa preukázala pri miere odpovede Hb (definovanej ako zvýšenie Hb o > 1 g/dl (0,62 mmol/l) oproti východiskovej hodnote do 24. týždňa). Miera odpovede na voxelotor v dávke 1 500 mg bola 51,1 % (46/90) v porovnaní so 6,5 % (6/92) v skupine s placebom, z čoho vyplýva rozdiel 45,0 (33,4; 56,7; $p < 0,001$). V čase schvaľovania neboli k dispozícii žiadne údaje o pediatrických pacientoch mladších ako 12 rokov, a preto nebolo možné stanoviť bezpečnosť a účinnosť lieku Oxbryta v tejto populácii pacientov. Preukázalo sa, že voxelotor znižuje humorálnu imunitnú odpoveď na antigény u potkanov aj opíc. Okrem toho sa v klinických štúdiách pozoroval pokles bielych krviniek v normálnom rozsahu závislý od expozície, zatiaľ čo počas pivotnej štúdie v skupine s dávkou 1 500 mg sa nepozorovalo zjavné zvýšenie miery infekcie. Účinky pozorované na zvieratách boli zohľadnené v upozorneniach a preventívnych opatreniach v informáciách o lieku spolu s výrokom, že klinický význam u pacientov, ktorí už majú oslabenú imunitu, alebo u pacientov liečených imunosupresívnymi liekmi nemožno vylúčiť.

V máji 2024 sa zadávateľ rozhodol pozastaviť podávanie lieku v dvoch prebiehajúcich klinických štúdiách po vydaní povolenia z dôvodu možnej výhrady týkajúcej sa bezpečnosti. Táto výhrada sa týkala nerovnováhy úmrtí pozorovaných medzi voxelotorom a placebom v jednej zo štúdií (GBT 440-032, známa aj ako C5341021 alebo HOPE Kids 2), zatiaľ čo v druhej štúdii (GBT440-042, známa aj ako C5341026 alebo RESOLVE) bol celkový počet úmrtí vyšší, ako sa očakávalo. Podávanie lieku sa prerušilo aj u účastníkov z týchto dvoch štúdií, ktorí boli zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie (GBT440-038, známa aj ako C5341023), pričom sa uskutočnilo hodnotenie s cieľom určiť dôvod pozorovaní.

Cieľom štúdie GBT440-032 bolo posúdiť účinok voxelotoru na transkraniálne dopplerové (TCD) ultrazvukové merania u účastníkov s SCD, u detí vo veku 2 až < 15 rokov s SCD a s rizikom mŕtvice.

V tejto globálnej štúdii bola väčšina účastníkov štúdie zaregistrovaná v subsaharskej Afrike (SSA).

V liečebnej skupine bolo hlásených osem (8) úmrtí v porovnaní s dvomi úmrtiami v skupine s placebom (všetky v SAA). Pri väčšine smrteľných prípadov v skupine s voxelotorom sa opisoval výskyt infekcie vrátane 5 pacientov, u ktorých sa vyvinula (smrteľná) malária alebo sepsa.

Cieľom štúdie GBT440-042 bolo posúdiť účinok voxelotoru a štandardnej starostlivosti (SoC) v porovnaní s placebom a SoC pri hojení vredov na nohách u účastníkov vo veku ≥ 12 rokov s SCD. Štúdia sa uskutočnila v Keni, Nigérii a Brazílii. Súbežná liečba hydroxyureou/hydroxykarbamidom (HU/HC) bola povolená. Počet smrteľných udalostí hlásených u účastníkov štúdie, ktorí dostávali voxelotor, bol vyšší, ako sa očakávalo. Štúdia v tom čase ešte nebola zaslepená, ale väčšina týchto úmrtí (8/9 smrteľných prípadov) sa vyskytla u pacientov, ktorí vstúpili do otvorenej časti tejto štúdie. V štyroch prípadoch bola malária identifikovaná buď ako príčina, alebo ako faktor prispievajúci k smrti.

V čase, keď boli oznámené prestávky v štúdiách, boli celkové informácie obmedzené a niektoré opisy prípadov z oboch štúdií stále neboli k dispozícii. Keďže však v čase vydania povolenia na uvedenie na trh boli vznesené výhrady z dôvodu možných imunosupresívnych účinkov voxelotoru (s imunosupresívnymi účinkami pozorovanými v štúdiách na zvieratách a znížením bielych krviniek v klinických štúdiách) a populácia štúdie v týchto štúdiách sa čiastočne prekrývala s cieľovou populáciou definovanou v schválenej indikácii, tieto nové údaje o bezpečnosti bolo potrebné ďalej preskúmať s prihliadnutím na všetky dostupné údaje s cieľom posúdiť akýkoľvek potenciálny vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Oxbryta v schválenej indikácii.

Európska komisia preto 26. júla 2024 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Oxbryta a vydal stanovisko k tomu, či sa má povolenie lieku na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. Okrem toho Európska komisia požiadala agentúru/výbor CHMP, aby čo najskôr vydali stanovisko k tomu, či sú potrebné dočasné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania tohto lieku.

Dňa 23. septembra 2024 držiteľ povolenia na uvedenie na trh informoval agentúru EMA o svojom zámere ukončiť uvádzanie lieku Oxbryta na trh a začať stiahnutie všetkých šarží na celom svete. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež informoval agentúru, že preruší všetky prebiehajúce aktívne klinické skúšania s voxelotorom a programy rozšíreného prístupu na celom svete. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že jeho rozhodnutie bolo založené na preskúmaní a analýze údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii z prebiehajúcich klinických skúšaní a zo štúdií založených na registroch, najmä nových údajov týkajúcich sa bezpečnostného signálu VOC. Vzhľadom na nové dostupné údaje výbor CHMP odporučil 26. septembra 2024 pozastaviť povolenie na uvedenie na trh pre liek Oxbryta (voxelotor) ako dočasné opatrenie až do prijatia konečného rozhodnutia v kontexte tohto postupu podľa článku 20. Výbor takisto odporučil, aby sa vo všetkých dotknutých členských štátoch EÚ pozastavilo uvádzanie lieku Oxbryta (voxelotor) na trh a jeho dodávanie, ako aj stiahnutie všetkých šarží dostupných na trhu EÚ až na úrovni lekární a nemocníc. Tieto dočasné opatrenia boli oznámené prostredníctvom priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC). Európska komisia vydala 4. októbra 2024 rozhodnutie o dočasných opatreniach.

Dňa 16. októbra 2024 držiteľ povolenia na uvedenie na trh oznámil agentúre EMA chyby v programovaní v štúdiu dôkazov v reálnom svete (RWE) GBT440-4R2 (známej aj ako C5341019 alebo štúdia PROSPECT). Potom sa zistilo, že táto chyba v programovaní ovplyvňuje predtým zdieľané výsledky obidvoch štúdií založených na registroch, t. j. štúdie GBT440-4R2 a ďalšej štúdie RWE, GBT440-4R1 (známej aj ako C5341018 alebo štúdia RETRO). Opravené výsledky a súvisiace analýzy boli k dispozícii v marci 2025.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Výbor CHMP kriticky preskúmal všetky dostupné údaje v súvislosti s účinnosťou a bezpečnosťou lieku Oxbryta s cieľom určiť, či majú vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Oxbryta v schválenej indikácii. To zahŕňalo pivotnú štúdiu GBT440-031, dve štúdie po uvedení na trh (GBT440-032 a GBT440-042), dve rozšírené štúdie (GBT440-034 a GBT440-038), ako aj dve štúdie založené na registroch (PROSPECT a RETRO) v kontexte všetkých dostupných údajov, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil

písomne a počas ústneho vysvetlenia. Výbor CHMP tiež konzultoval s odbornou skupinou ad hoc (AHEG) a Výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC).

V pivotalnej štúdii pôvodného povolenia na uvedenie na trh, t. j. v štúdii GBT440-031, sa nepozorovali škodlivé účinky na výskyt úmrtí alebo VOC/SCA s krízou. Naopak, po dlhšej liečbe sa pozoroval mierne priaznivý trend v miere VOC. V štúdiách GBT440-032 a GBT440-042 sa však preukázala nerovnováha vo výskyte úmrtí (štúdia GBT440-032), vyšší počet úmrtí, ako sa očakávalo (otvorené nekontrolované obdobie sledovania v štúdii GBT440-042), nerovnováha vo VOC (štúdia GBT440-032) a miera SCA súvisiacej s SCD s krízou (obe štúdie).

V štúdii GBT440-032 bol výskyt SCA s krízou 59,2 % v skupine s voxelotorom v porovnaní s 37,9 % v skupine s placebom. Hoci absolútny výskyt VOC zostal nízky, ročná miera VOC vykazovala nerovnováhu s 1,098 udalosťami/rok v skupine s voxelotorom a 0,580 udalosťami/rok v skupine s placebom. V skupine liečenej voxelotorom bolo hlásených osem úmrtí v porovnaní s dvoma úmrtiami v skupine s placebom.

V štúdii GBT440-042 bol výskyt SCA s krízou 44,4 % u účastníkov, ktorí dostávali voxelotor, v porovnaní s 25,6 % u účastníkov, ktorým sa podávalo placebo, počas 12-týždňového randomizovaného obdobia liečby. Výskyt VOC sa však nehodnotil. Celkovo bolo hlásených 11 úmrtí u pacientov liečených voxelotorom, z ktorých jedno sa vyskytlo počas placebom kontrolovaného zaslepeného obdobia, osem úmrtí sa vyskytlo počas otvoreného predĺženého obdobia a dve sa vyskytli po zastavení štúdie. V skupine s placebom neboli hlásené žiadne úmrtia.

Výbor CHMP vzal na vedomie viaceré potenciálne faktory, ktoré mohli prispieť k zvýšeniu miery úmrtí a VOC/SCA s krízou pozorovanému v skupinách s voxelotorom v štúdiách GBT440-032 a GBT440-042, ale nepozorovanému v štúdii GBT440-031. Medzi tieto faktory patrili súbežné infekcie, súbežné použitie HU, dodržiavanie liečby, geografické územie, mladý vek, odpoveď hemoglobínu a vplyv imunosupresie súvisiacej s SCD. Vzala sa na vedomie aj možná úloha obmedzovaného uvoľňovania kyslíka v tkanivách zo stabilizovaného HbS, pokiaľ ide o náchylnosť na VOC, infekcie a celkovú imunitu. Zvýšený počet úmrtí pri použití voxelotoru v porovnaní s počtom pozorovaným v štúdii GBT440-031 by sa potenciálne mohol vysvetliť suboptimálnou starostlivosťou o pacientov, ktorú dostávali počas akútnej udalosti (akútnych udalostí) (napr. VOC, sepsa alebo malária). Napriek tomu nebolo možné identifikovať jediný kauzálny faktor ako faktor zodpovedný za pozorované rozdiely medzi skupinou s voxelotorom a skupinou s placebom v dvoch štúdiách po vydaní povolenia GBT440-032 a GBT440-042 alebo medzi týmito štúdiami a štúdiou GBT440-031. V tejto súvislosti je potrebné poznamenať, že tieto dve štúdie po vydaní povolenia sa týkali randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré by korigovali vplyv akýchkoľvek vonkajších faktorov (ako je suboptimálna starostlivosť o pacientov), keďže by sa uplatňovali rovnako na obe skupiny.

Okrem toho, v čase vydania povolenia na uvedenie na trh boli v štúdiách na potkanoch a opiciach pozorované jasné imunosupresívne účinky voxelotoru. Z klinických údajov celkovo vyplýva, že voxelotor by mohol potenciálne zvýšiť náchylnosť na (závažné) nežiaduce udalosti u určitej skupiny pacientov. Nie sú však známe možné mechanizmy, vďaka ktorým je určitá subpopulácia náchylnejšia na tieto nežiaduce udalosti. Preto nie je možné identifikovať konkrétnu populáciu pacientov so zvýšeným rizikom s cieľom vylúčiť takýchto pacientov z liečby voxelotorom.

Celkovo možno konštatovať, že predložené bezpečnostné údaje vyvolávajú obavy. Vzhľadom na to, že príčiny nárastu úmrtí a VOC/SCA s krízou nie sú známe a nie je možné identifikovať rizikové populácie, je zrejmé, že rizikové faktory nemožno zmierniť. Výbor CHMP preto usudzuje, že identifikované riziká úmrtia a VOC/SCA s krízou sú relevantné pre liek Oxbryta v jeho schválenej indikácii v EÚ.

Zvážilo sa niekoľko potenciálnych opatrení na minimalizovanie rizík VOC a úmrtia u pacientov s SCD. Patrili k nim zvýšené klinické monitorovanie, obmedzenia indikácie, komunikácia o identifikovaných rizikách a program kontrolovaného prístupu integrovaný s registrom s cieľom presadzovať obmedzené používanie a umožniť zhromažďovanie dôkazov na charakterizáciu VOC a úmrtia v populácii EÚ.

Na základe odporúčania skupiny AHEG držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol zvýšiť frekvenciu monitorovania na zlepšenie hemolytickej anémie (laboratórnych výsledkov a klinického stavu) na minimálne každé 4 týždne počas prvých troch mesiacov po začatí liečby, po ktorom nasleduje trojmesačné monitorovanie (po frekvencii bežného monitorovania v štúdií GBT440-031 a následnej otvorenej rozšírenej štúdií). Ako však zdôraznila aj skupina AHEG, dôkladné bežné klinické monitorovanie je už štandardnou praxou pre túto populáciu pacientov. VOC je najčastejším a charakteristickým klinickým prejavom SCD, ktorý sa monitoruje v rámci bežnej klinickej praxe, t. j. preskúmanie anamnézy VOC od poslednej návštevy, posúdenie vzorcov zvýšenej závažnosti alebo frekvencie a hodnotenie výskytu chronickej bolesti v porovnaní s akútnymi VOC. Podľa názoru výboru CHMP a podľa odporúčania výboru PRAC sa preto považuje za nepravdepodobné, že častejšie klinické hodnotenie by bolo účinné pri predchádzajúcom zisťovaní a prevencii infekcií alebo VOC.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol tiež obmedziť indikáciu na menej zraniteľných pacientov alebo v neprítomnosti alternatívnych možností liečby [t. j. obmedziť len na dospelých, ktorí súbežne užívajú hydroxykarbamid (HC), alebo ako monoterapiu, v prípade ktorých HC nie je vhodný alebo u ktorých existuje vysoké riziko komplikácií pri transfúzii krvi, a neodporúčať použitie u pacientov s aktívnymi vredmi na nohách]. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej navrhol informovať o identifikovaných rizikách pridaním upozornení a preventívnych opatrení v informáciách o lieku a zavedením karty pacienta, ktoré boli neskôr nahradené zavedením programu kontrolovaného prístupu zameraného na podporu používania v tejto obmedzenej populácii pacientov. Tento program by zahŕňal príručku pre zdravotníckych pracovníkov (HCP) na zvýšenie informovanosti o rizikách a zároveň na podporu terapeutických rozhodnutí a poradenstva v oblasti rizík, kontrolný zoznam pre HCP na zdokumentovanie vhodnosti predpisovania lieku, formulár dialógu o informovanosti o rizikách na zdokumentovanie diskusií medzi predpisujúcimi lekármi a pacientmi spolu s odporúčanými opatreniami, ak by vznikli, a denník pre pacientov na zaznamenanie udalostí VOC na diskusiu počas návštev v rámci zdravotnej starostlivosti. Bolo tiež navrhnuté zaslanie oznámenia DHPC s cieľom zabezpečiť informovanosť zdravotníckych pracovníkov o nových rizikách a súvisiacich opatreniach.

Keďže však mechanizmy, ktoré sú základom zvýšeného rizika VOC/SCA s krízou a úmrtím, pozorované v štúdiách GBT440-032 a GBT440-042, nie sú známe, nemohli sa identifikovať žiadne konkrétne rizikové faktory ani podskupiny pacientov bez rizika. Výbor CHMP súhlasí so stanoviskom skupiny AHEG, pokiaľ ide o potrebu terapeutických možností pre pacientov s SCD. Hoci sa SCD uznáva ako ochorenie s vysokou nenaplnenou liečebnou potrebou, je dôležité poznamenať, že schválená indikácia pre voxelotor je konkrétne zameraná na liečbu hemolytickej anémie vyplývajúcej z SCD, a nie na samotné ochorenie.

Výbor PRAC tiež uviedol, že vzhľadom na neprítomnosť stratégie založenej na dôkazoch na zmiernenie rizík VOC a úmrtia a bez identifikácie rizikových faktorov, ktoré prispievajú k týmto nežiaducim výsledkom, nie je možné riziká súvisiace s voxelotorom primerane zmierniť. Preto nebolo možné identifikovať žiadnu populáciu v rámci schválenej indikácie lieku Oxbryta v EÚ bez rizika VOC a úmrtia. Okrem toho sa týmto pacientom už poskytujú rozsiahle informácie v rámci ich priebežnej starostlivosti a neočakáva sa, že navrhované ďalšie komunikačné nástroje zlepšia manažment alebo inak účinne minimalizujú riziká. Podobne, pokiaľ ide o navrhovaný program kontrolovaného prístupu na podporu používania lieku Oxbryta v obmedzenej populácii pacientov, treba pripomenúť, že nebolo možné identifikovať populáciu, v ktorej neexistuje riziko VOC a úmrtia. Navrhovaná obmedzená indikácia preto nerozlišuje ani nezužuje populáciu podľa rizikových faktorov. Namiesto toho sa zameriava na používanie voxelotoru ako monoterapie alebo kombinovanej liečby s HU, čo sa nepovažuje za založené

na existujúcich spoľahlivých údajoch vzhľadom na to, že použitie HU nepreukázalo konzistentný účinok na úmrtia a VOC/SCA s krízovými udalosťami. U pacientov s komplikáciami v dôsledku transfúzií krvi liek Oxbryta nie je život zachraňujúcou liečbou, ani sa nehodnotil jeho vplyv na kvalitu života. Ani pri úzko vymedzenej indikácii nie sú k dispozícii žiadne opatrenia na zmiernenie rizík spojených s VOC alebo SCA s krízami vrátane potenciálu smrteľných následkov. Okrem toho sa poradenstvo poskytnuté v kontexte programu kontrolovaného prístupu nepovažuje za zmysluplne prispievajúce k riadeniu týchto rizík vzhľadom na rozsiahle informácie, ktoré už dostali pacienti liečení liekom Oxbryta. Preto, hoci by program kontrolovaného prístupu mohol v budúcnosti priniesť ďalšie poznatky týkajúce sa výskytu týchto udalostí, v čase vykonávania by nechránil pacientov vystavených lieku Oxbryta pred rizikom VOC a úmrtia. Výbor CHMP preto v súlade s výborom PRAC dospel k záveru, že posudzované opatrenia by dostatočne neminimalizovali riziko v žiadnej z podskupín schválenej indikácie.

Teda vzhľadom na závažnosť identifikovaných rizík v súvislosti s prínosmi lieku Oxbryta výbor CHMP zastáva názor, že pomer prínosu a rizika lieku Oxbryta nie je priaznivý vo všetkých podskupinách schválenej indikácie.

Hoci sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh domnieva, že v USA a Európe sa môže vykonať dvojito zaslepené randomizované kontrolované skúšanie s cieľom ďalej charakterizovať riziko VOC, výsledok takéhoto skúšania zostáva úplne hypotetický a tento návrh v každom prípade nemá žiadny vplyv na záver založený na údajoch, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii. To isté platí pre možné alternatívne návrhy štúdií, ktoré zvažoval držiteľ povolenia na uvedenie na trh, konkrétne register zachytávajúci všetkých pacientov vystavených voxelotoru v rámci programu kontrolovaného prístupu s použitím zodpovedajúceho návrhu kontroly, alebo pragmatické randomizované kontrolované skúšanie s kontrolnou skupinou s údajmi v reálnom svete.

Výbor CHMP zvážil uvedené skutočnosti a odporúča pozastavenie povolenia na uvedenie lieku Oxbryta na trh. Výbor CHMP usudzuje, že na zrušenie pozastavenia sú potrebné ďalšie presvedčivé dôkazy na vymedzenie klinicky relevantnej populácie pacientov, v ktorej je pomer prínosu a rizika voxelotoru priaznivý.

Týmto záverom nie je dotknutá prípadná potreba ďalších aktualizácií podmienok povolenia na uvedenie na trh vzhľadom na nové údaje posúdené v tomto postupe (napr. pokiaľ ide o pozorované nežiaduce účinky lieku a stratégiu postupného znižovania dávky pri ukončení liečby, ako sa uvádza v časti 2.2.5), ak by sa pozastavenie povolenia na uvedenie na trh zrušilo.

Stanovisko výboru CHMP

Kedže:

- výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Oxbryta (voxelotor),
- výbor CHMP preskúmal údaje zo štúdií GBT440-032 a GBT440-042 v kontexte všetkých dostupných údajov, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil písomne a počas ústneho vysvetlenia, ako aj názory vyjadrené skupinou nezávislých odborníkov a zástupcami pacientov na zasadnutí ad hoc (AHEG) a výsledok konzultácie s Výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC),
- výbor CHMP vzal na vedomie stanovenú účinnosť voxelotoru pri liečbe hemolytickej anémie,
- výbor CHMP vzal na vedomie zvýšený počet vazookluzívnych kríz (VOC)/kosáčikovitej anémie (SCA) s krízou a úmrtiami pri voxelotore v porovnaní s placebom v randomizovaných kontrolovaných štúdiách GBT440-032 a GBT440-042,

- výbor CHMP vzal na vedomie, že základné mechanizmy, ktoré by mohli vysvetliť zvýšený počet VOC/SCA s krízou a úmrtiami po liečbe voxelotorom v štúdiách GBT440-032 a GBT440-042, nie sú stanovené. Výbor CHMP preto usúdil, že tieto dôležité nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti sú relevantné pre povolené používanie lieku Oxbryta v EÚ,
- keďže neexistujú špecifické rizikové faktory, výbor CHMP nemohol identifikovať žiadne opatrenia, ktoré by mohli účinne minimalizovať tieto riziká, ani žiadnu podskupinu pacientov v rámci schválenej indikácie, v ktorej by prínosy lieku Oxbryta prevýšili identifikované riziká,

výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Oxbryta nie je priaznivý,

výbor preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča pozastavenie povolenia na uvedenie lieku Oxbryta na trh,

aby sa pozastavenie zrušilo, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží spoľahlivé dôkazy, ktoré vymedzujú klinicky relevantnú populáciu pacientov, v ktorej je pomer prínosu a rizika liečby priaznivý.