

Priloga I
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Srpastocelična bolezen je skupina avtosomno recesivnih dednih motenj, ki jih povzročajo mutacije v hemoglobinu B, ki kodira podenoto β hemoglobina, kar povzroči prisotnost mutirane oblike hemoglobina, hemoglobina S (HbS). Najpogostejši tip je znan kot srpastocelična anemija, ki povzroči nepravilnost beljakovine hemoglobina, ki prenaša kisik, v rdečih krvnih celicah. Zaradi tega rdeče krvne celice v določenih okoliščinah postanejo nenormalne, srpaste oblike; ta oblika jim onemogoča prožnost med prehodom skozi kapilare, kar povzroča zapore. Srpastocelična bolezen lahko povzroči napade bolečine (srpastocelična anemija s krizo, vazookluzivne krize) v sklepih, anemijo, otekanje rok in stopal, bakterijske okužbe, omotico in možgansko kap. Vazookluzija privede do ponavljajočih se epizod bolečine in različnih resnih zapletov v organskih sistemih, ki lahko povzročijo doživljenjsko invalidnost in celo smrt. Hemolitična anemija in vazookluzija, ki sta večfaktorska patofiziološka procesa, sta rezultat primarnega molekularnega dogodka, tj. nastanka polimerov deoksinemoglobina S in srpastega preoblikovanja rdečih krvnih celic.

Vokselotor je zaviralec polimerizacije HbS, ki se veže na HbS s stoihiometrijo v razmerju 1 : 1 in kaže preferenčno porazdelitev v rdeče krvne celice. Vokselotor s povečanjem afinitete hemoglobina (Hb) za kisik izkazuje od odmerka odvisno zaviranje polimerizacije HbS. Vokselotor zavira srpasto preoblikovanje rdečih krvnih celic in izboljša njihovo prožnost.

Za zdravilo Oxbryta je bilo 14. februarja 2022 izdano dovoljenje za promet v Evropski uniji (EU) kot zdravilo sirota za zdravljenje hemolitične anemije zaradi srpastocelične bolezni pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 12 let in več, v obliki monoterapije ali v kombinaciji s hidroksikarbamidom (imenovanim tudi hidroksisečnina). Priporočeni odmerek je bil 1500 mg peroralno enkrat na dan. Dokazano je bilo, da zdravilo učinkuje na stopnjo odziva Hb (opredeljeno kot zvišanje ravni Hb za > 1 g/dl (0,62 mmol/l) od izhodišča do 24. tedna). Stopnja odziva v skupini z vokselotorjem 1500 mg je bila 51,1 % (46/90), v skupini s placebom pa 6,5 % (6/92), kar kaže na razliko v višini 45,0 (33,4; 56,7; $p < 0,001$). V času odobritve niso bili na voljo nobeni podatki o pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, zato varnosti in učinkovitosti zdravila Oxbryta pri tej populaciji bolnikov ni bilo mogoče dokazati. Dokazali so, da vokselotor zmanjšuje humoralni imunski odziv na antigene pri podganah in opicah. Poleg tega so v kliničnih študijah opazili od izpostavljenosti odvisno zmanjšanje števila belih krvnih celic v normalnem razponu, medtem ko v ključni študiji v skupini, ki je prejela odmerek 1500 mg, ni bilo opaziti očitnega povečanja stopenj okužb. Učinki, opaženi pri živalih, so bili upoštevani v opozorilih in previdnostnih ukrepih v informacijah o zdravilu, skupaj z navedbo, da kliničnega pomena pri bolnikih z že oslabljenim imunskim sistemom ali bolnikih, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili, ni mogoče izključiti.

Sponzor se je maja 2024 zaradi morebitnih pomislekov glede varnosti odločil, da začasno prekine odmerjanje v dveh potekajočih kliničnih študijah po pridobitvi dovoljenja za promet. Pomislek je bil povezan z neravnovesjem med smrtnimi primeri, opaženimi med skupino z vokselotorjem in skupino s placebom v eni od študij (GBT 440-032, znani tudi kot C5341021 ali HOPE Kids 2), v drugi (GBT440-042, znani tudi kot C5341026 ali RECA) pa je bilo skupno število smrtnih primerov večje od pričakovanega. Odmerjanje je bilo začasno prekinjeno tudi za udeležence teh dveh študij, ki so se vključili v odprto podaljšanje (GBT440-038, znano tudi kot C5341023), medtem ko je potekala ocena za določitev razloga za ta opažanja.

S študijo GBT440-032 so nameravali oceniti učinek vokselotorja na transkranijske doplerske ultrazvočne meritve pri udeležencih s srpastocelično boleznijo pri otrocih, starih od 2 do < 15 let, ki imajo srpastocelično bolezen in pri katerih obstaja tveganje za možgansko kap. V tej svetovni študiji je bila večina vključenih udeležencev v študiji iz podsaharske Afrike. V skupini, ki je prejela zdravljenje, so poročali o osmih (8) smrtnih primerih, v skupini, ki je prejela placebo (vsi iz skupine

iz podsaharske Afrike), pa o dveh. Pri večini smrtnih primerov v skupini, ki je prejela vokselotor, so opisovali pojav okužbe, vključno s petimi bolniki, pri katerih se je razvila (smrtna) malarija ali sepsa.

S študijo GBT440-042 so nameravali oceniti učinek vokselotorja in standardne oskrbe v primerjavi s placebom in standardno oskrbo na celjenje ulkusov na nogah pri udeležencih, starih ≥ 12 let, s srpastocelično boleznijo. Potekala je v Keniji, Nigeriji in Braziliji. Dovoljeno je bilo sočasno zdravljenje s hidroksisečnino/hidroksikarbamidom. Število smrtnih dogodkov, o katerih so poročali pri udeležencih študije, ki so prejeli vokselotor, je bilo večje od pričakovanega. Zaslepitev študije takrat še ni bila razkrita, vendar se je večina teh smrti (8/9 smrtnih primerov) pojavila pri bolnikih, ki so se vključili v odprti del te študije. V štirih primerih je bila kot vzrok ali dejavnik, ki prispeva k smrti, ugotovljena malarija.

V času, ko so priglasili prekinitve študij, so bile splošne informacije omejene, nekateri opisi primerov iz obeh študij pa še vedno niso bili na voljo. Ker pa so bili v času izdaje dovoljenja za promet z zdravilom izraženi pomisleki zaradi možnih imunosupresivnih učinkov vokselotorja (pri čemer so imunosupresivne učinke opazili v študijah na živalih, zmanjšanje števila belih krvnih celic pa v kliničnih študijah), študijska populacija v teh študijah pa se delno prekriva s ciljno populacijo, opredeljeno z odobreno indikacijo, je bilo treba te nastajajoče podatke o varnosti ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov dodatno pregledati, da se oceni morebitni vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Oxbryta pri odobreni indikaciji.

Zato je Evropska komisija 26. julija 2024 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Oxbryta ter izda mnenje o tem, ali naj se njegov dovoljenje za promet z zdravilom ohrani, spremeni, začasno prekliče ali ukine. Poleg tega je agencijo/odbor CHMP prosila, naj čim prej poda mnenje o tem, ali bi bili potrebni začasni ukrepi za zagotovitev varne in učinkovite uporabe tega zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je 23. septembra 2024 agencijo EMA obvestil, da namerava prenehati tržiti zdravilo Oxbryta in začeti odpoklic vseh serij po vsem svetu. Agencijo je obvestil tudi, da bo prekinil vsa potekajoča aktivna klinična preskušanja z vokselotorjem in razširjene programe dostopa po vsem svetu. Navedel je, da njegova odločitev temelji na pregledu in analizi podatkov, ki so trenutno na voljo iz potekajočih kliničnih preskušanj in registrskih študij, zlasti novih podatkov v zvezi z varnostnim signalom vazookluzivne krize. Odbor CHMP je 26. septembra 2024 na podlagi novih razpoložljivih podatkov priporočil začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom Oxbryta (vokselotor) kot začasni ukrep do sprejetja dokončnega sklepa v okviru tega postopka iz člena 20. Priporočil je tudi, da se trženje in dobava zdravila Oxbryta (vokselotor) začasno ustavi v vseh zadevnih državah članicah EU ter da se odpokličejo vse serije, ki so na voljo na trgu EU do ravni lekarn in bolnišnic. Ti začasni ukrepi so bili sporočeni z neposrednim obvestilom za zdravstvene delavce. Evropska komisija je sklep o začnih ukrepih izdala 4. oktobra 2024.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je 16. oktobra 2024 agencijo EMA obvestil o programskih napakah v študiji dokazov iz prakse GBT440-4R2 (znani tudi kot študija C5341019 ali PROSPECT). Nato je bilo ugotovljeno, da ta programska napaka vpliva na predhodno posredovane rezultate obeh študij na podlagi registra, tj. študije GBT440-4R2 in druge študije dokazov iz prakse, GBT440-4R1 (znane tudi kot študija C5341018 ali RETRO). Popravljeni rezultati in povezane analize so postali na voljo marca 2025.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Odbor CHMP je kritično pregledal vse razpoložljive podatke v zvezi z učinkovitostjo in varnostjo zdravila Oxbryta, da bi ugotovil, ali obstaja vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Oxbryta pri odobreni indikaciji. To je vključevalo ključno študijo GBT440-031, dve študiji po pridobitvi

dovoljenja za promet (GBT440-032 in GBT440-042), dve podaljšani študiji (GBT440-034 in GBT440-038) ter dve študiji na podlagi registra (PROSPECT in RETRO) v okviru vseh razpoložljivih podatkov, ki jih je pisno in med ustno obrazložitvijo predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Odbor CHMP se je posvetoval tudi z *ad hoc* strokovno skupino in Odborom za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

V ključni študiji prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, tj. študiji GBT440-031, niso opazili škodljivih učinkov na pojavnost smrti ali vazookluzivnih bolezni/srpastocelične anemije s krizo. Nasprotno, po dolgotrajnem zdravljenju je bil opažen nekoliko ugoden trend stopenj vazookluzivne krize. Študiji GBT440-032 in GBT440-042 pa sta pokazali neravnovesje v pojavnosti smrti (študija GBT440-032), število smrti, ki je bilo večje od pričakovanega (odprto nenadzorovano obdobje spremljanja v študiji GBT440-042), in neravnovesje v številu vazookluzivnih kriz (študija GBT440-032) ter stopnji s srpastocelično boleznijo povezane srpastocelične anemije s krizo (obe študiji).

V študiji GBT440-032 je pojavnost srpastocelične anemije s krizo znašala 59,2 % v skupini, ki je prejela vokselotor, in 37,9 % v skupini, ki je prejela placebo. Čeprav je absolutna pojavnost vazookluzivne krize ostala nizka, je letna stopnja vazookluzivne krize pokazala neravnovesje z 1,098 dogodka na leto v skupini, ki je prejela vokselotor, in 0,580 dogodka na leto v skupini, ki je prejela placebo. V skupini, ki je prejela vokselotor, so poročali o osmih smrtnih primerih, v skupini, ki je prejela placebo, pa o dveh smrtnih primerih.

V študiji GBT440-042 je pojavnost srpastocelične anemije s krizo v 12-tedenskem randomiziranem obdobju zdravljenja pri udeležencih, ki so prejeli vokselotor, znašala 44,4 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 25,6 %. Vendar pa pojavnosti vazookluzivne krize niso ocenili. Pri bolnikih, zdravljenih z vokselotorjem, so poročali o skupno 11 smrtnih primerih, od katerih se je eden pojavil v s placebom nadzorovanem, slepem obdobju, osem se jih je pojavilo v odprtem podaljšanem obdobju, dva pa sta se pojavila po prekinitvi študije. V skupini, ki je prejela placebo, niso poročali o smrtnih primerih.

Odbor CHMP je ocenil številne morebitne dejavnike, ki bi lahko prispevali k povečanim stopnjam smrti in vazookluzivne krize/srpastocelične anemije s krizo, ki so jih opazili v skupini, ki je prejela vokselotor, v študijah GBT440-032 in GBT440-042, v študiji GBT440-031 pa jih niso opazili. Ti dejavniki so vključevali sočasne okužbe, sočasno uporabo hidroksisečnine, upoštevanje zdravljenja, geografsko območje, nižjo starost, odziv hemoglobina in vpliv imunosupresije, povezane s srpastocelično boleznijo. Obravnavana je bila tudi morebitna vloga oviranega sproščanja kisika v tkivih iz stabiliziranega HbS na dovzetnost za vazookluzivno krizo, okužbe in splošno imunost. Povečano število smrti med prejetjem vokselotorja v primerjavi z opažanji v študiji GBT440-031 bi bilo mogoče pojasniti z neoptimalno oskrbo bolnikov med akutnim(-i) dogodkom(-i) (npr. vazookluzivna kriza, sepsa ali malarija). Kljub temu v dveh študijah po pridobitvi dovoljenja za promet z zdraviloma GBT440-032 in GBT440-042 ali med tema študijama in študijo GBT440-031 ni bilo mogoče ugotoviti niti enega vzročnega dejavnika, ki bi bil odgovoren za ugotovljene razlike med skupino, ki je prejela vokselotor, in skupino, ki je prejela placebo. V zvezi s tem je treba opozoriti, da sta se ti dve študiji po pridobitvi dovoljenja za promet nanašali na randomizirana nadzorovana preskušanja, kar bi odpravilo vpliv katerih koli zunanjih dejavnikov (kot je neoptimalna oskrba bolnikov), saj bi se v enaki meri uporabljali za obe skupini.

Poleg tega so bili v času izdaje dovoljenja za promet v študijah na podganah in opicah opaženi jasni imunosupresivni učinki vokselotorja. Klinični podatki skupaj kažejo, da bi lahko vokselotor pri določeni skupini bolnikov verjetno povečal dovzetnost za (hude) neželene dogodke. Vendar morebitni mehanizmi, zaradi katerih je določena podpopulacija bolj dovzetna za te neželene dogodke, niso znani. Zato ni mogoče določiti specifične populacije bolnikov s povečanim tveganjem, da bi te bolnike izključili iz zdravljenja z vokselotorjem.

Na splošno so predstavljeni podatki o varnosti zdravila zaskrbljujoči. Ker vzroki za povečanje števila smrtnih primerov in vazookluzivne krize/srpastocelične anemije s krizo niso znani in ogroženih populacij ni mogoče prepoznati, je jasno, da dejavnikov tveganja ni mogoče ublažiti. Odbor CHMP zato meni, da so ugotovljena tveganja za smrt in vazookluzivno krizo/srpastocelično anemijo s krizo pomembna za zdravilo Oxbryta pri njegovi odobreni indikaciji v EU.

Obravnavanih je bilo več možnih ukrepov za zmanjšanje tveganja za vazookluzivno krizo in smrt pri bolnikih s srpastocelično boleznijo. Ti so vključevali okrepljeno klinično spremljanje, omejitve indikacij, obveščanje o ugotovljenih tveganjih in program nadzorovanega dostopa, povezan z registrom, da se uveljavi omejena uporaba in omogoči zbiranje dokazov za opredelitev vazookluzivne krize in smrti med prebivalstvom EU.

Po nasvetu *ad hoc* strokovne skupine je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal povečanje pogostnosti spremljanja glede izboljšanja hemolitične anemije (laboratorijskih izvidov in kliničnega stanja) na vsaj vsake štiri tedne prve tri mesece po začetku zdravljenja, čemur sledi spremljanje vsake tri mesece (v skladu s pogostnostjo rutinskega spremljanja v študiji GBT440-031 in njeni nadaljnji odprti podaljšani študiji). Kot pa je poudarila tudi *ad hoc* strokovna skupina, je skrbno rutinsko klinično spremljanje že standardna praksa pri tej populaciji bolnikov. Vazookluzivna kriza je najpogostejši in najznačilnejši klinični znak srpastocelične bolezni, ki se spremlja v sklopu rutinske klinične prakse, tj. pregledovanje anamneze vazookluzivne krize od zadnjega obiska, ocenjevanje vzorcev povečane resnosti ali pogostnosti in ocenjevanje pojava kronične bolečine v primerjavi z akutnimi vazookluzivnimi krizami. Zato po mnenju odbora CHMP in v skladu z nasvetom odbora PRAC velja, da pogostejša klinična ocena verjetno ne bo učinkovita za predhodno odkrivanje in preprečevanje okužb ali vazookluzivnih kriz.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal tudi omejitev indikacije na manj ranljive bolnike ali v odsotnosti alternativnih možnosti zdravljenja (tj. omejitev samo na odrasle, ki sočasno prejemajo hidroksikarbamid, ali v obliki monoterapije za bolnike, pri katerih hidroksikarbamid ni primeren ali pri katerih obstaja veliko tveganje za zaplete pri transfuziji krvi, ter priporočilo proti uporabi pri bolnikih z aktivnimi ulkusi na nogah). Nadalje je predlagal, da se o ugotovljenih tveganjih obvesti z vključitvijo opozoril in previdnostnih ukrepov v informacije o zdravilu ter uvedbo kartice za bolnike, ki jo je pozneje nadomestila uvedba programa nadzorovanega dostopa, namenjenega podpori uporabe pri tej omejeni populaciji bolnikov. Ta program bi vključeval vodnik za zdravstvene delavce, ki bi povečal ozaveščenost o tveganjih, hkrati pa podpiral terapevtske odločitve in svetovanje o tveganjih, kontrolni seznam za zdravstvene delavce za dokumentiranje ustreznosti predpisovanja, obrazec za pogovor o ozaveščanju o tveganjih za dokumentiranje pogovora med zdravniki, ki bodo predpisovali to zdravilo, in bolniki, skupaj s priporočenimi ukrepi, če bi prišlo do njih, ter dnevnik za bolnike, v katerem bi zajeli dogodke vazookluzivnih kriz za pogovor med zdravstvenimi obiski. Predlagano je bilo tudi pošiljanje neposrednega obvestila za zdravstvene delavce, da bi jih ozaveštili o novih tveganjih in z njimi povezanih ukrepih.

Ker pa mehanizmi, na katerih temelji povečano tveganje za vazookluzivne krize/srpastocelično anemijo s krizo in smrt, ki so jih opazili v študijah GBT440-032 in GBT440-042, niso znani, ni bilo mogoče opredeliti posebnih dejavnikov tveganja ali podskupin bolnikov, pri katerih tveganje ne obstaja. Odbor CHMP se strinja z mnenjem *ad hoc* strokovne skupine glede potrebe po terapevtskih možnostih za bolnike s srpastocelično boleznijo. Čeprav je ta bolezen prepoznana kot bolezen z veliko neizpolnjeno zdravstveno potrebo, je treba opozoriti, da je odobrena indikacija za vokselotor posebej ciljno usmerjena na zdravljenje hemolitične anemije, ki je posledica srpastocelične bolezni, in ne na samo bolezen.

Odbor PRAC je tudi opozoril, da zaradi pomanjkanja z dokazi podprte strategije za zmanjšanje tveganj za vazookluzivno krizo in smrt ter odsotnosti opredeljenih dejavnikov tveganja, ki prispevajo k tem neželenim izidom, tveganj, povezanih z vokselotorjem, ni mogoče ustrezno zmanjšati. Zato ni bilo mogoče določiti nobene populacije v okviru odobrene indikacije za zdravilo Oxbryta v EU, pri kateri ne bi bilo prisotno tveganja za vazookluzivno krizo in smrt. Poleg tega se tem bolnikom v okviru njihove stalne oskrbe že zagotavljajo obsežne informacije, predlagana dodatna orodja obveščanja pa naj ne bi izboljšala obvladovanja ali kako drugače učinkovito zmanjšala tveganja. Prav tako je treba v zvezi s predlaganim programom nadzorovanega dostopa v podporo uporabi zdravila Oxbryta pri omejeni populaciji bolnikov opozoriti, da ni bilo mogoče določiti populacije, v kateri ni tveganja za vazookluzivno krizo in smrt. Zato predlagana omejena indikacija ne razlikuje ali zožuje populacije glede na dejavnike tveganja. Namesto tega se osredotoča na uporabo vokselotorja v obliki monoterapije ali kot kombiniranega zdravljenja s hidrokseidom, za katero se ne šteje, da temelji na obstoječih zanesljivih podatkih, saj uporaba hidrokseida ni pokazala doslednega učinka na smrti in dogodke vazookluzivne krize/srpastocelične anemije s krizo. Pri bolnikih z zapleti zaradi transfuzij krvi zdravilo Oxbryta ni niti življenjsko pomembno zdravljenje niti ni bilo ocenjeno glede na svoj vpliv na kakovost življenja. Tudi pri ozko opredeljeni indikaciji ni na voljo nobenih ukrepov za zmanjšanje tveganj, povezanih z vazookluzivnimi krizami ali srpastocelično anemijo s krizami, vključno z možnostjo smrtnih izidov. Poleg tega se glede na obsežne informacije, ki so jih že prejeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Oxbryta, ne šteje, da svetovanje, zagotovljeno v okviru programa nadzorovanega dostopa, pomembno prispeva k obvladovanju teh tveganj. Čeprav bi lahko program nadzorovanega dostopa v prihodnosti prinesel dodatna spoznanja o pojavu teh dogodkov, v času izvajanja ne bi zaščitil bolnikov, izpostavljenih zdravilu Oxbryta, pred tveganjem za vazookluzivno krizo in smrt. Odbor CHMP je zato v skladu z odborom PRAC sklenil, da obravnavani ukrepi ne bi ustrezno zmanjšali tveganja v kateri koli podskupini odobrene indikacije.

Odbor CHMP ob upoštevanju resnosti ugotovljenih tveganj v okviru koristi zdravila Oxbryta torej meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Oxbryta ni ugodno v nobeni podskupini odobrene indikacije.

Kot navaja imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je v ZDA in Evropi mogoče izvesti dvojno slepo, randomizirano, nadzorovano preskušanje za nadaljnjo opredelitev tveganja za vazookluzivno krizo, vendar izid tovrstnega preskušanja ostaja popolnoma hipotetičen, zato ta predlog v nobenem primeru ne vpliva na sklepno ugotovitev, ki temelji na trenutno razpoložljivih podatkih. Enako velja za možne alternativne zasnove študij, ki jih je proučil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in sicer register, v katerega bi bili vključeni vsi bolniki, izpostavljeni vokselotorju, v okviru programa nadzorovanega dostopa, z uporabo usklajene zasnove nadzora ali pragmatičnega randomiziranega, nadzorovanega preskušanja s kontrolno skupino s podatki iz prakse.

Odbor CHMP po proučitvi zadeve priporoča začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom Oxbryta. Prav tako meni, da so za preklic začasnega umika potrebni dodatni trdni dokazi za opredelitev klinično pomembne populacije bolnikov, pri kateri je razmerje med tveganji in koristmi vokselotorja ugodno.

Ta sklep ne posega v morebitno potrebo po drugih posodobitvah pogojev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z novimi podatki, ocenjenimi v tem postopku (npr. o opaženih neželenih učinkih zdravila in strategiji postopnega zmanjševanja odmerjanja pri prekinitvi zdravljenja, kot je obravnavano v poglavju 2.2.5), če bi bil začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom preklican.

Mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Oxbryta (vokselotor).

- Odbor CHMP je pregledal podatke iz študij GBT440-032 in GBT440-042 v okviru vseh razpoložljivih podatkov, ki jih je pisno in med ustno obrazložitvijo predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ter stališča, ki jih je na *ad hoc* sestanku (*ad hoc* strokovne skupine) izrazila skupina neodvisnih strokovnjakov in predstavnikov bolnikov, in izid posvetovanja z Odborom za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).
- Odbor CHMP je opozoril na dokazano učinkovitost vokselotorja za zdravljenje hemolitične anemije.
- Odbor CHMP je v randomiziranih nadzorovanih študijah GBT440-032 in GBT440-042 ugotovil povečano število vazookluzivnih kriz/srpastocelične anemije s krizo in smrtnimi primeri z vokselotorjem v primerjavi s placebom.
- Odbor CHMP je opozoril, da osnovni mehanizmi, ki bi v študijah GBT440-032 in GBT440-042 lahko pojasnili povečano število vazookluzivnih kriz/srpastocelične anemije s krizo in smrtnimi primeri po zdravljenju z vokselotorjem, niso ugotovljeni. Zato je menil, da so ti pomembni novi varnostni pomisleki pomembni za odobreno uporabo zdravila Oxbryta v EU.
- Ker ni bilo posebnih dejavnikov tveganja, odbor CHMP ni mogel določiti nobenih ukrepov, s katerimi bi lahko učinkovito zmanjšali ta tveganja, niti podskupine bolnikov v okviru odobrene indikacije, pri katerih bi koristi zdravila Oxbryta odtehtale ugotovljena tveganja.

Zato je odbor presodil, da razmerje med koristmi in tveganji zdravila Oxbryta ni ugodno.

Odbor zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom Oxbryta.

Za preklic začasnega umika mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti trdne dokaze, ki opredeljujejo klinično pomembno populacijo bolnikov, pri kateri je razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja ugodno.