

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Beriate® (Ludzki VIII czynnik krzepnięcia)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Beriate. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Beriate, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Beriate.

Charakterystyka produktu leczniczego Beriate i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Beriate powinien być stosowany.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Beriate zarejestrowany do stosowania w profilaktyce oraz leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem, czynnika VIII) i w terapii nabytego niedoboru czynnika VIII (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera ludzki VIII czynnik krzepnięcia (FVIII) jako substancję czynną, podawany jest dożylnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Beriate, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Beriate wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób, w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Beriate to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Beriate. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany, jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	• Rozwój inhibitorów FVIII
Istotne potencjalne ryzyka	• Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe • Przenoszenie czynników zakaźnych
Brakujące informacje	Nie dotyczy

FVIII – VIII czynnik krzepnięcia

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Rozwój inhibitorów FVIII	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane o bezpieczeństwie pozyskane z literatury i bazy danych podmiotu. Głównym ryzykiem związanym z terapią zastępczą FVIII, niezależnie od tego, czy jest ona oparta na produktach pochodzących z osocza, czy rekombinowanych, jest rozwój inhibitorów (tj. przeciwciał neutralizujących) przeciwko FVIII, co powoduje, że leczenie czynnikami przeciwhemofilowymi jest mniej skuteczne lub jest nieskuteczne. Uznaje się, że ryzyko to jest znacznie wyższe u wcześniej nieleczonych pacjentów, u których leczenie dowolnym czynnikiem przeciwhemofilowym wiąże się z ryzykiem powstania inhibitora, ponieważ ryzyko to oszacowano do 35,4% (Peyvandi et al, 2016) lub do wartości odpowiadającej globalnej skumulowanej częstości występowania wynoszącej 50,1% (Calvez et al, 2018). Rozwój inhibitora może wiązać się ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością, w tym wyższym odsetkiem powikłań krwotocznych, zwiększoną niepełnosprawnością i obniżoną jakością życia (Witmer and Young, 2013). Należy zauważyć, że kliniczne znaczenie rozwoju inhibitorów zależy ogólnie od miana inhibitora, przy czym inhibitory o niskim mianie (0,6 do < 5 j.B/ml), które są przejściowo obecne lub mają stale niskie miano, stwarzają mniejsze ryzyko

	niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie (≥ 5 j.B/ml) (EMA PRAC, Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC Factor VIII 2017).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka rozwoju inhibitorów obejmują (Collins et al, 2013; EMA PRAC, Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC Factor VIII 2017): • Mutacje genów wysokiego ryzyka u gospodarza, takie jak mutacje zerowe, większe delecje, inwersja intronów 1 i 22 oraz małe mutacje misensowne • Pochodzenie etniczne: 2- do 5-krotny wzrost związany z pacjentami pochodzenia latynoskiego i afrykańskiego w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej • Wywiad rodzinny: zwiększone ryzyko inhibitorów pierwszego stopnia w wywiadzie rodzinnym • Wiek: inhibitory prawdopodobnie rozwiną się u pacjentów w wieku < 5 lat i > 60 lat • Leczenie a dzień ekspozycji (ED): największe ryzyko podczas wczesnej ekspozycji, mediana czasu prezentacji inhibitora wynosi około 10 do 15 ED, a ryzyko późniejszego spadku po 50 ED • Ciężkość hemofilii A • Wczesna ekspozycja na FVIII • Zmiana produktów FVIII • Wcześniejsza historia inhibitorów • Niedawne stany prozapalne, takie jak krwawienia, infekcje, szczepienia itp., zwane sygnałami zagrożenia Badanie REMAIN (REal life MAnagement of INhibitors) (badanie follow-up prowadzone przez Pediatric Network [Haemophilia Registry i badanie Concerted Action on Neutralizing Antibodies in heavy hemophilia A [CANAL]), które objęło 260 dzieci z ciężką hemofilią A i nowo zdiagnozowanymi inhibitorami, urodzonych w latach 1990–2009. W 31 ośrodkach leczenia hemofilii wykazano, że obecność mutacji zerowego genu F8 i dodatni wywiad rodzinny były czynnikami ryzyka progresji od inhibitorów o niskim mianie do wysokiego w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej. W analizie regresji Coxa stwierdzono, że stosowanie indukcji tolerancji immunologicznej w dużych dawkach (zdefiniowanych jako ≥ 100 j.m. koncentratu FVIII/kg/dobę) jest czynnikiem ryzyka progresji do inhibitorów o wysokim mianie. W odniesieniu do typu produktu, podobny odsetek pacjentów leczonych rekombinowanym czynnikiem VIII lub czynnikiem VIII pochodzącym z osocza, przekształcił się w inhibitory o wysokim mianie (Mancuso et al, 2017).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Punkt 4.2 ChPL Punkt 4.4 ChPL Punkt 4.8 ChPL, gdzie udzielane są porady dotyczące

	monitorowania rozwoju przeciwciał neutralizujących i postępowania z pacjentami z wysokim poziomem inhibitora pod nadzorem lekarzy z doświadczeniem w opiece nad inhibitorami hemofilii i czynnika VIII, a także udzielane są informacje o czynnikach ryzyka i znaczeniu klinicznym inhibitorów. <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Brak
--	---

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane o bezpieczeństwie pozyskane z literatury i bazy danych podmiotu. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (TEE) są znanym skutkiem produktów FVIII. Pacjenci z hemofilią typu A otrzymujący duże dawki koncentratu czynnika krzepnięcia VIII są narażeni na ryzyko wystąpienia TEE. Nie można zatem wykluczyć ryzyka wystąpienia TEE i jest ono uważane za istotnie potencjalne ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z hemofilią typu A, którzy otrzymują duże dawki koncentratu czynnika krzepnięcia VIII. Dodatkowe czynniki ryzyka TEE w populacji docelowej są takie same jak w populacji ogólnej i obejmują (Geerts et al, 2008; Previtali et al, 2011): Ryzyko zakrzepicy żyłnej: • Cięża • Hormonalna terapia zastępcza • Operacja • Unieruchomienie • Trauma • Nowotwór Ryzyko zakrzepicy tętniczej: • Palenie • Nadciśnienie • Hipercholesterolemia • Choroba naczyń obwodowych • Cukrzyca • Otyłość
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Brak <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u>

	<u>Brak</u>
--	-------------

Przenoszenie czynników zakaźnych	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane o bezpieczeństwie pozyskane z literatury i bazy danych podmiotu. Wszystkich produkty pochodzące z krwi/osocza mogą przenosić czynniki zakaźne. Odnotowano przypadki związane z produktem Beriate; żaden z nich nie dostarczył dowodów potwierdzających przypadki przenoszenia czynników zakaźnych. Z tych powodów, możliwość przenoszenia czynników zakaźnych jest uważana za potencjalnie istotne ryzyko dla produktu Beriate. Źródła dowodowe wskazują, że możliwość przenoszenia czynników zakaźnych wpływa na pacjentów pod względem dotkliwości/ciężkości. Przenoszenie czynników zakaźnych jest uważane za potencjalne ryzyko dla produktu Beriate.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki zakaźne, takie jak wirus zapalenia wątroby typu C i ludzki wirus niedoboru odporności są przenoszone przez (Shepard et al, 2005; UNAIDS report, 2010): • Ekspozycja na inne produkty krwiopochodne • Dożylne nadużywanie leków • Kontakt seksualny • Kontakt matki z niemowlęciem Parwovirus B19 jest powszechnym patogenem zakaźnym u ludzi i zwykle nabywa się go w dzieciństwie.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Punkt 4.4 ChPL, w którym omawiane są standardowe środki zapobiegania zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza, udziela się porady dotyczącej rozważenia odpowiedniego szczepienia (zapalenie wątroby typu A i B) oraz zanotowania nazwy i numeru serii produktu <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Brak

j.B = Jednostka Bethesda; ED = dzień ekspozycji; FVIII = Ludzki VIII czynnik krzepnięcia; ChPL= Charakterystyka Produktu Leczniczego; TEE = Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe.

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Beriate.

II.C.2 Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Beriate.