

Частина VI Короткий опис плану управління ризиками

Короткий опис плану управління ризиками препарату Мавірет (глекапревір/ пібрентасвір)

Нижче наведено короткий опис плану управління ризиками, пов'язаними з глекапревіром / пібрентасвіром. У плані управління ризиками надано детальну інформацію про важливі ризики при застосуванні глекапревіру / пібрентасвіру, про заходи для зведення до мінімуму цих ризиків і про те, як буде отримано додаткову інформацію про ризики та невідому інформацію (відсутню інформацію) про глекапревір / пібрентасвір.

У документі «Коротка характеристика лікарського засобу» та у листку-вкладиші до упаковки наведено важливу інформацію для медичних працівників і пацієнтів про те, як використовувати глекапревір / пібрентасвір.

Цей короткий опис плану управління ризиками, пов'язаними з глекапревіром / пібрентасвіром, слід читати в контексті всієї наявної інформації, яка є частиною Європейського звіту про оцінку лікарського засобу (EPAR), включаючи звіт про оцінку та його стислий виклад.

Важливі нові проблеми або зміни поточних проблем будуть наводитися у вигляді оновлень плану управління ризиками, пов'язаними з глекапревіром / пібрентасвіром.

I. Опис цього лікарського засобу та показання для його застосування

Глекапревір / пібрентасвір був схвалений як засіб для лікування хронічного вірусного гепатиту С у дорослих та дітей віком від 3 років (повний перелік показань див. у документі «Коротка характеристика лікарського засобу»). До складу цього лікарського засобу входять глекапревір / пібрентасвір як активні речовини, і він призначений для перорального введення.

Додаткову інформацію про оцінку переваг лікування глекапревіром / пібрентасвіром наведено в Європейському звіті про оцінку цього лікарського засобу (документ EPAR), включаючи стислий виклад цього звіту, наведений на веб-сайті Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMA) на сторінці про цей лікарський засіб.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004430/human_med_002151.jsp & mid = WC0b01ac058001d124.](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004430/human_med_002151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

II. Ризики, пов'язані з цим лікарським засобом, та діяльність для мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Нижче наведені важливі ризики, пов'язані з глекапревіром / пібрентасвіром, разом із заходами для мінімізації таких ризиків, а також запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики, пов'язані з застосуванням глекапревіру / пібрентасвіру.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть включати наступне:

- Конкретну інформацію, наприклад, попередження, застереження та рекомендації для правильного використання, що надаються у листку-вкладиші до упаковки та у

Примітка: «Коротка характеристика лікарського засобу» та «листок-вкладиш» – є європейськими документами, посилання на вищезазначені документи відповідають посиланням на українську «Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу».

документі «Коротка характеристика лікарського засобу», призначених для пацієнтів та медичних працівників;

- Надання важливої інформації на упаковці препарату;
- Узгоджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в одній упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити його правильне використання;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, за яким лікарський засіб надається пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з лікарським засобом.

Всі ці заходи разом становлять стандартні заходи з мінімізації ризиків.

На додаток до цих заходів безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку періодичного звіту компанії про безпеку (документ PSUR), щоб можна було негайно вжити необхідних заходів. Ці заходи становлять стандартну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпеку застосування глекапревіру / пібрентасвіру, ще не була отримана, то вона позначається нижче як «відсутня інформація».

IIA. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками при застосуванні глекапревіру / пібрентасвіру вважаються ризики, які потребують вживання особливих заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику, щоб цей лікарський засіб можна було використовувати безпечно. Важливі ризики можна розділити на ідентифіковані або потенційні ризики. Ідентифікованими ризиками вважаються проблеми, для яких існує достатньо доказів про наявність зв'язку з використанням глекапревіру / пібрентасвіру. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок з використанням цього лікарського засобу вважається можливим на підставі наявних даних, але цей зв'язок ще не був встановлений і потребує додаткової оцінки. Відсутньою інформацією вважається інформація про безпеку цього лікарського засобу, яка на теперішній час є відсутньою і потребує збирання (наприклад, ризики при тривалому застосуванні цього лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Відсутні
Важливі потенційні ризики	Рецидив гепатоцелюлярної карциноми
	Поява гепатоцелюлярної карциноми
Відсутня інформація	Безпека для пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (ступінь В за класифікацією Чайлда-Пью)
	Безпека для пацієнтів з попередньою гепатоцелюлярною карциномою

II.B Короткий опис важливих ризиків

Важливий потенційний ризик: Рецидив гепатоцелюлярної карциноми	
Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом	<p>Набір даних, отриманих у клінічних випробуваннях.</p> <p>Пацієнтів з наявністю в анамнезі гепатоцелюлярної карциноми протягом останніх 5 років до відбору не включали у клінічні дослідження. У базі даних, отриманих у клінічних випробуваннях, не відмічалися випадки гепатоцелюлярної карциноми.</p> <p>Процедура EMEA/H/A-20/1438 відповідно до статті 20 Регламенту (ЄС) № 726/2004.</p> <p>У рамках процедури за статтею 20 власники реєстраційних свідоцтв для противірусних засобів прямої дії в Європейському Союзі проаналізували дані, що містяться у базах даних про безпеку, отриманих під час клінічних випробувань, літературні дані та результати спостережень у певних групах пацієнтів та дійшли висновку, що частота рецидиву гепатоцелюлярної карциноми є низькою, у пацієнтів з цирозом печінки вона знаходиться у межах очікуваного діапазону від 1 до 8%, а у пацієнтів без цирозу печінки такі випадки майже не відмічалися. У деяких невеликих дослідженнях повідомлялося про підвищення ризику рецидиву гепатоцелюлярної карциноми після лікування противірусними засобами прямої дії у пацієнтів, яким раніше вже проводили лікування з приводу гепатоцелюлярної карциноми, включаючи трансплантацію печінки (Conti 2016, Reig 2016). Встановленим фактором ризику для появи гепатоцелюлярної карциноми є цироз печінки – як компенсований, так і декомпенсований.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>У людей, інфікованих вірусом гепатиту С, найсильнішим прогностичним чинником рецидиву гепатоцелюлярної карциноми є попереднє проведення пацієнту лікування з приводу гепатоцелюлярної карциноми (відношення шансів: 12,41, 95%-й довірчий інтервал: 5,19 - 29,65); крім того, значний зв'язок з розвитком рецидиву гепатоцелюлярної карциноми було встановлено для молодшого віку, наявності порушення функції печінки ступеня В за класифікацією Чайлда-Пью і для наявності тяжкого фіброзу печінки (жорсткість печінки > 21,3 кПа) (Conti 2016).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Стандартні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарат відпускається тільки за рецептом лікаря. <ul style="list-style-type: none"> ○ Лікування повинно розпочинатися та контролюватися лікарем-фахівцем. <p>Додаткові заходи для мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткова діяльність з фармаконагляду	<p>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</p> <p>Власник реєстраційного свідоцтва повинен провести та надати результати об'єднаного проспективного обсерваційного дослідження для оцінки безпеки після реєстрації (PASS) «DAA-PASS (Дослідження В16-959): Дослідження для оцінки безпеки після реєстрації з метою з'ясування ймовірності появи раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми після противірусної терапії прямої дії у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С», в якому буде оцінюватися ризик раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми, пов'язаний з впливом противірусного засобу прямої дії (DAA), порівняно з ризиком без лікування за допомогою DAA у стандартній клінічній практиці під час лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з наявністю в анамнезі гепатоцелюлярної карциноми, з приводу якої було проведено успішне лікування.</p> <p>Огляд плану розробки цього лікарського засобу після його реєстрації наведено у розділі II.C цього короткого опису ризиків.</p>

Важливий потенційний ризик: Поява гепатоцелюлярної карциноми	
Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом	<p>Набір даних, отриманих у клінічних випробуваннях.</p> <p>У наборі даних, отриманих у клінічних випробуваннях, загалом міститься 6 повідомлень про появу гепатоцелюлярної карциноми (6/2369 пацієнтів; 0,25%; 95%-й довірчий інтервал: від 0,12% до 0,55%). Демографічні характеристики цих 6 пацієнтів є такими: 3 чоловіки та 3 жінки, віковий діапазон від 52 до 66 років (середній вік: 57,5 років). П'ять пацієнтів є представниками європеїдної раси, а 1 пацієнт є представником азіатської раси; у 5 з цих 6 випадків пацієнти на початку дослідження мали цироз печінки. Ступінь фіброзу печінки на початку дослідження за результатами сканування Fibroscan знаходився у діапазоні від 6,1 до 29,5 кПа (середня величина: 16,0 кПа). Тривалість періоду до появи гепатоцелюлярної карциноми становила від 40 до 189 днів (середня величина: 107 днів). Тривалість періоду з моменту діагностики вірусного гепатиту С становив від 2 до 36 років. Для 4 пацієнтів раніше вже проводили лікування, а для 2 пацієнтів раніше не проводили лікування з приводу вірусного гепатиту С.</p> <p>Процедура ЕМЕА/Н/А-20/1438 відповідно до статті 20 Регламенту (ЄС) № 726/2004.</p> <p>У рамках процедури за статтею 20 власники реєстраційних свідоцтв для противірусних засобів прямої дії в Європі проаналізували дані, що містяться у базах даних про безпеку, отриманих під час клінічних випробувань, літературні дані та результати спостережень у певних групах пацієнтів та дійшли висновку, що частота появи та рецидиву гепатоцелюлярної карциноми є низькою, у пацієнтів з цирозом печінки вона знаходиться у межах очікуваного діапазону від 1 до 8%, а у пацієнтів без цирозу печінки такі випадки майже не відмічалися. Встановленим фактором ризику для появи гепатоцелюлярної карциноми є цироз печінки – як компенсований, так і декомпенсований.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Факторами ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми є старший вік, посилений фіброз, наявність цирозу печінки, висока вірусна навантаження та збільшення концентрації аланінамінотрансферази на початку лікування. І старший вік, і більший ступінь фіброзу печінки супроводжуються значним зростанням ризику появи гепатоцелюлярної карциноми. Літні люди (65 років і більше) наражаються на такий ризик навіть без прогресування фіброзу печінки (Maruoka 2012).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Стандартні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарат відпускається тільки за рецептом лікаря. <ul style="list-style-type: none"> ○ Лікування повинно розпочинатися та контролюватися лікарем-фахівцем. <p>Додаткові заходи для мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткова діяльність з фармаконагляду	<p>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</p> <p>Ретроспективне когортне дослідження «Дослідження для оцінки ризику першої появи гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з компенсованим цирозом, які отримували противірусні препарати прямої дії для лікування хронічного гепатиту С (Дослідження В20-146)».</p> <p>Огляд плану розробки цього лікарського засобу після його реєстрації наведено у розділі II.C цього короткого опису ризиків.</p>

Відсутня інформація: Безпека для пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (ступінь В за класифікацією Чайлда-Пью)	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Стандартні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • У документі «Коротка характеристика лікарського засобу» у розділі 4.2 «Дозування та спосіб застосування» у підрозділі про порушення функції печінки наведено інформацію про те, що пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (ступінь В за класифікацією Чайлда-Пью) не рекомендовано застосовувати глекапревір / пібрентавір. • У розділі 4.4 «Особливі попередження та застереження при застосуванні» у документі «Коротка характеристика лікарського засобу» наведені рекомендації стосовно того, що Мавірет не рекомендовано застосовувати пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (ступінь В за класифікацією Чайлда-Пью). • Препарат відпускається тільки за рецептом лікаря. <ul style="list-style-type: none"> ○ Лікування повинно розпочинатися та контролюватися лікарем-фахівцем. <p>Додаткові заходи для мінімізації ризиків: Відсутні.</p>

Відсутня інформація: Безпека для пацієнтів з попередньою гепатоцелюлярною карциномою	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Стандартні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарат відпускається тільки за рецептом лікаря. <ul style="list-style-type: none"> ○ Лікування повинно розпочинатися та контролюватися лікарем-фахівцем. <p>Додаткові заходи для мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткова діяльність з фармаконагляду:	<p>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</p> <p>Власник реєстраційного свідоцтва повинен провести дослідження для оцінки безпеки після реєстрації (PASS) «DAA-PASS (Дослідження В16-959): Дослідження для оцінки безпеки після реєстрації з метою з'ясування ймовірності появи раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми після противірусної терапії прямої дії у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С», в якому буде оцінюватися ризик раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми, пов'язаний з впливом противірусного засобу прямої дії (DAA), порівняно з ризиком без лікування за допомогою DAA у стандартній клінічній практиці під час лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з наявністю в анамнезі гепатоцелюлярної карциноми, з приводу якої було проведено успішне лікування.</p>

II.C План розробки препарату після отримання дозволу на продаж

II.C.1 Дослідження, які є умовою надання реєстраційного свідоцтва

Умовою надання реєстраційного свідоцтва є проведення таких досліджень:

Проспективне дослідження для оцінки безпеки у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з метою визначення ризику появи рецидиву гепатоцелюлярної карциноми у зв'язку з противірусною терапією прямої дії

DAA-PASS (Дослідження В16-959): Дослідження для оцінки безпеки після реєстрації з метою з'ясування ймовірності появи раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми після противірусної терапії прямої дії у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С.

Примітка: «Коротка характеристика лікарського засобу» та «листок-вкладиш» – є європейськими документами, посилання на вищезазначені документи відповідають посиланням на українську «Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу». А саме: розділ 4.2 = «Спосіб застосування та дози» в українській ІМЗ, розділ 4.4 = «Особливості застосування» в ІМЗ.

Мета дослідження:

Дослідження DAA-PASS (дослідження для оцінки безпеки після реєстрації [PASS] при застосуванні противірусного засобу прямої дії [DAA]) було сплановано для з'ясування такого питання: чи призводить застосування противірусного засобу прямої дії при лікуванні хронічного вірусного гепатиту С до підвищення ризику раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми у добре охарактеризованій групі пацієнтів, яким провели успішне лікування вірусного гепатиту С, порівняно з ризиком у пацієнтів, яким не проводили лікування за допомогою противірусного засобу прямої дії?

Пов'язані з безпекою проблеми, які будуть розглядатися: рецидив гепатоцелюлярної карциноми та відсутня інформація про безпеку для пацієнтів з попередньою гепатоцелюлярною карциномою.

Основна мета цього дослідження полягає в оцінці у проспективній когорті пацієнтів DAA-PASS ризику появи раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми (протягом 24 місяців після отримання першого знімку без ознак гепатоцелюлярної карциноми) у зв'язку з лікуванням противірусним засобом прямої дії порівняно з ризиком без лікування за допомогою противірусних засобів прямої дії у стандартній клінічній практиці під час лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з наявністю в анамнезі гепатоцелюлярної карциноми, з приводу якої було проведено успішне лікування.

Другорядні цілі цього дослідження:

1. Порівняти у проспективній когорті пацієнтів DAA-PASS скориговану частоту появи раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми (протягом 24 місяців після отримання першого знімку без ознак гепатоцелюлярної карциноми) у зв'язку з лікуванням противірусним засобом прямої дії по відношенню до частоти без лікування за допомогою противірусних засобів прямої дії у стандартній клінічній практиці під час лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з наявністю в анамнезі гепатоцелюлярної карциноми, з приводу якої було проведено успішне лікування.
2. Оцінити ризик появи раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми (протягом 24 місяців після отримання першого знімку без ознак гепатоцелюлярної карциноми) у зв'язку з лікуванням противірусним засобом прямої дії порівняно з ризиком без лікування за допомогою противірусних засобів прямої дії, включаючи попередню когорту пацієнтів з вірусним гепатитом С, яким не проводили лікування противірусними засобами прямої дії, з наявністю в анамнезі гепатоцелюлярної карциноми, з приводу якої було проведено успішне лікування.
3. Порівняти скориговану частоту появи раннього рецидиву гепатоцелюлярної карциноми (протягом 24 місяців після отримання першого знімку без ознак гепатоцелюлярної карциноми) у зв'язку з лікуванням противірусним засобом прямої дії по відношенню до частоти без лікування за допомогою противірусних засобів прямої дії, включаючи попередню когорту пацієнтів з вірусним гепатитом С, яким не проводили лікування противірусними засобами прямої дії, з наявністю в анамнезі гепатоцелюлярної карциноми, з приводу якої було проведено успішне лікування.

Наукова мета дослідження полягає у наданні короткого опису кумулятивного ризику рецидиву гепатоцелюлярної карциноми через деякий час без проведення порівняння, а лише при використанні ретроспективної когорти.

II.C.2 Інші дослідження у плані розробки препарату після отримання дозволу на продаж

Ретроспективне когортне дослідження за участю пацієнтів з вірусним гепатитом С для оцінки ризику першої появи гепатоцелюлярної карциноми у зв'язку з лікуванням за допомогою противірусних засобів прямої дії

Дослідження для оцінки ризику першої появи гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, яким проводили лікування противірусними препаратами прямої дії з приводу хронічного гепатиту С (Дослідження B20-146).

Мета дослідження:

Оцінити потенційний ризик першої появи гепатоцелюлярної карциноми після лікування противірусними засобами прямої дії у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатитом С, з компенсованим цирозом без гепатоцелюлярної карциноми в анамнезі порівняно з ризиком у пацієнтів, яким проводили лікування за схемами, що містять інтерферон, або у нелікованих пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С при використанні когорти пацієнтів у реєстрі Адміністрації зі справ охорони здоров'я ветеранів у США.

Основними цілями є наступне:

1. Оцінити ризик появи гепатоцелюлярної карциноми у зв'язку з лікуванням противірусним засобом прямої дії у пацієнтів з цирозом печінки, інфікованих вірусом гепатиту С, порівняно з ризиком у пацієнтів з цирозом печінки, інфікованих вірусом гепатиту С, яким не проводили лікування проти вірусного гепатиту С.
2. Оцінити ризик появи гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з цирозом печінки, інфікованих вірусом гепатиту С, яким проводили лікування противірусним засобом прямої дії, порівняно з ризиком у пацієнтів, яким проводили лікування за схемами на основі інтерферону.

Другорядна мета полягає у наступному:

Порівняти у підгрупі пацієнтів з наявними даними, внесеними до реєстрів клінічних випадків Комітету у справах ветеранів (VA CCR), характеристики пухлин (тобто розмір пухлини, кількість пухлин, стадію пухлини, тип пухлини) для випадків першої появи гепатоцелюлярної карциноми, зареєстрованої після лікування противірусними засобами прямої дії, порівняно з випадками першої появи гепатоцелюлярної карциноми, зареєстрованої а) у пацієнтів після початку лікування за схемами, що містять інтерферон, та б) у нелікованих пацієнтів.

Частина VII: Додатки

Додаток 1 Інтерфейс EudraVigilance

- Додаток 2 Короткий опис у табличному форматі запланованих, поточних та завершених досліджень у рамках програми з фармаконагляду
- Додаток 3 Протоколи запропонованих, поточних та завершених досліджень у плані фармаконагляду
- Додаток 4 Форми спостереження за конкретною побічною реакцією на лікарський засіб
- Додаток 5 Протоколи запропонованих та поточних досліджень у плані управління ризиками, частина IV
- Додаток 6 Детальна інформація про запропоновані додаткові заходи з мінімізації ризиків (якщо це є застосовним)
- Додаток 7 Інші допоміжні дані (включаючи довідкові матеріали)
- Додаток 8 Короткий опис змін у плані управління ризиками, внесених через деякий час