

**ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ  
ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КАЛКВЕНС (АКАЛАБРУТИНІБ)**

для розміщення на сайті  
Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України

**ДО ВІДОМА**

\*КХЛЗ — коротка характеристика лікарського засобу

\*Розділ 4.4 КХЛЗ відповідає розділу «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Калквенс

\*Розділ 4.8 КХЛЗ відповідає розділу «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Калквенс

\*Повний перелік показань наведено в розділі «Показання» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Калквенс

## **VI. ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КАЛКВЕНС (АКАЛАБРУТИНІБ)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу КАЛКВЕНС. У ПУР детально описано важливі ризики застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС, як можна ці ризики звести до мінімуму і яким способом буде отримано більше інформації про ризики та невідомі аспекти (інформація про них відсутня) застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС.

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) КАЛКВЕНС та інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС надають медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати лікарський засіб КАЛКВЕНС.

Це резюме ПУР для лікарського засобу КАЛКВЕНС слід читати в контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про результати оцінки та його резюме, викладеним доступною мовою, що є частиною Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до наявних ризиків будуть внесені в оновлення ПУР для лікарського засобу КАЛКВЕНС.

### **VI.1 ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ЙОГО ПРИЗНАЧЕННЯ**

Лікарський засіб КАЛКВЕНС схвалений для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (повний перелік показань див. у КХЛЗ). Він містить акалабрутиніб як діючу речовину та призначений для прийому перорально у вигляді капсули.

Більш докладна інформація щодо оцінки користі лікарського засобу КАЛКВЕНС міститься в Європейському звіті з оцінки лікарського засобу (EPAR) для КАЛКВЕНС, зокрема в резюме, викладеному доступною мовою, опублікованому на вебсайті ЕМА на вебсторінці зазначеного лікарського засобу. < [посилання на головну сторінку з резюме EPAR](#) >

### **VI.2 РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ**

Важливі ризики лікарського засобу КАЛКВЕНС, разом із заходами з мінімізації цих ризиків і запропонованими дослідженнями для отримання додаткової інформації про ризики лікарського засобу КАЛКВЕНС, наведені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків лікарських засобів можуть бути такими:

- Конкретна інформація, наприклад попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування, внесені до інструкції для медичного застосування, що адресована пацієнтам і медичним працівникам
- Важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу
- Дозволений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу
- Умови відпуску лікарського засобу — це спосіб, яким лікарський засіб надається пацієнтові (наприклад за рецептом або без нього), і це може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з його застосуванням.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Додатково до цих заходів постійно збирають інформацію про побічні реакції та регулярно аналізують її, включно з оцінкою регулярно оновлюваних звітів із безпеки лікарського засобу (PSUR), таким чином, щоб за необхідності можна було вжити відповідних заходів. Ці заходи становлять *рутинну діяльність із фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС, ще не доступна, то вона наведена нижче в розділі «відсутня інформація».

### **VI.2.1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

Важливі ризики застосування КАЛКВЕНС — це ризики, що потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, для яких існує достатньо доказів зв'язку з застосуванням лікарського засобу КАЛКВЕНС. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього препарату визнається можливим на підставі наявних даних, але такий зв'язок ще не встановлений і вимагає додаткової оцінки. Відсутня інформація — це інформація про безпеку лікарського засобу, що наразі відсутня і має бути зібрана (наприклад щодо тривалого застосування лікарського засобу).

**Таблиця VI-1. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

<b>Важливі ідентифіковані ризики</b>	Кровотеча, пов'язана або не пов'язана з тромбоцитопенією Серйозні інфекції, пов'язані або не пов'язані з нейтропенією Вторинне злоякісне новоутворення Фібриляція/тріпотіння передсердь
<b>Важливі потенційні ризики</b>	Цереброваскулярні розлади Гепатотоксичність
<b>Відсутня інформація</b>	Довгострокова безпека Застосування в пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції серця

## VI.2.2 Резюме важливих ризиків

Таблиця VI-2. Важливі ідентифіковані ризики

<b>Важливий ідентифікований ризик: Кровотеча, пов'язана або не пов'язана з тромбоцитопенією</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Тирозинкіназа Брутона (ТКБ) присутня на тромбоцитах і є необхідною для агрегації тромбоцитів, спричиненої колагеном або напругою зсуву (Liu et al 2006, Quek et al 1998); існує кореляція між ступенем пригнічення ТКБ та виникненням клінічної кровотечі (Kamel et al 2015). Крім того, аналіз популяції пацієнтів з одиничним лімфопроліферативним захворюванням, які приймали КАЛКВЕНС показав, що кровотечі були зареєстровані в 46,3% пацієнтів.
Фактори ризику та групи ризику	<b>Чинники пацієнта</b> Літній вік, супутні захворювання (наприклад цереброваскулярні захворювання, захворювання печінки або нирок і цукровий діабет), кровотеча в анамнезі (особливо в шлунково-кишковому тракті) та анемія є прогностичними чинниками виникнення кровотеч (Shoeb and Fang 2013). Знижені активності фактора фон Віллебранда та фактора VIII (Lipsky et al 2015) також становлять ризики.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Розділ(и) 4.4 та 4.8 КХЛЗ  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Немає
<b>Важливий ідентифікований ризик: Серйозні інфекції, пов'язані або не пов'язані з нейтропенією</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Існує ймовірний механізм дії між ТКБ та інфекціями, що заснований на даних доклінічних досліджень, у яких вивчали роль ТКБ у пацієнтів з Х-зчепленою агаммаглобулінемією. Крім того, частота виникнення інфекцій (як будь-якого ступеня тяжкості, так і ступеня $\geq 3$ ) у популяції пацієнтів з одиничним лімфопроліферативним захворюванням із застосуванням лікарського засобу КАЛКВЕНС була дуже високою (частоти відповідно до Ради міжнародних організацій медичних наук (CIOMS)).
Фактори ризику та групи ризику	Загальні чинники ризику, які не специфічні для лікарського засобу КАЛКВЕНС, діляться на ті, що пов'язані з пацієнтом, і ті, що пов'язані з лікуванням. До чинників, пов'язаних із пацієнтом, належать фонівий імунodefіцит, супутні захворювання, перенесені інфекції, поганий харчовий статус, психологічний стрес (Zembower 2014) та фонове гематологічне зловживання захворювання. До чинників, що пов'язані з лікуванням, відносяться перенесені під час застосування акалабрутинібу хірургічне втручання, променева терапія, терапії імунодепресантами, застосування протимікробних препаратів та інвазивні процедури.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Розділ(и) 4.4 та 4.8 КХЛЗ  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Немає

<b>Важливий ідентифікований ризик: Вторинне злоякісне новоутворення</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Ґрунтуючись на доказах того, що усунення В-клітин, як і у випадку з інгібіторами ТКБ, може потенційно сприяти прогресуванню раку, існує ймовірний механізм дії того, як КАЛКВЕНС може призводити до кровотечі. Існує ймовірний механізм дії, що пов'язує КАЛКВЕНС та вторинне злоякісне новоутворення (далі — ВЗН). Частота виникнення ВЗН у популяції пацієнтів з одиничним лімфопроліферативним захворюванням із застосуванням лікарського засобу КАЛКВЕНС була дуже високою (відповідно до частоти CIOMS). Результати двох основних досліджень фази 3 з вивчення ХЛЛ (АСЕ-CL-007 та АСЕ-CL-309) продемонстрували вищу частоту ВЗН (рак шкіри та інші види раку) в групі пацієнтів, які приймали КАЛКВЕНС, порівняно з частотою в групах порівняння. У літературі повідомлялося, що частота ВЗН у пацієнтів, які отримували інгібітори ТКБ для лікування ХЛЛ, була вищою в порівнянні із загальним популяцією (Bond et al 2019). Крім того, у літературі описані випадки ВЗН при застосуванні інших інгібіторів ТКБ.
Фактори ризику та групи ризику	<p><b>Чинники пацієнта</b> Вік є чинником ризику вторинного злоякісного новоутворення (Andre et al 2004, Moser et al 2006). Частота ВЗН у пацієнтів, які отримували інгібітори ВТК для лікування ХЛЛ, була вищою в порівнянні із загальною популяцією (Bond et al 2019).</p> <p><b>Адитивні або синергетичні чинники</b> Використання тільки хіміотерапії будь-якого типу було пов'язано з вищим ризиком вторинних злоякісних новоутворень. Аналогічний результат спостерігався в субаналізі пацієнтів, які отримували тільки алкілюючі препарати, в той час, як об'єднаний відносний ризик вторинних злоякісних новоутворень для пацієнтів, які пройшли лікування за схемою СНОР (циклофосфамід, доксирибуцин [гідроксидауноміцин], вінкрестин [онковін] та преднізолон), СНОР-подібною схемою або тільки променевою терапією, були підвищені, але не статистично значущі. Комбінований метод лікування був значним чинником пов'язаний із ризиком розвитку загальних вторинних злоякісних новоутворень, але не солідних пухлин (Pirani et al 2011).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Розділ(и) 4.4 та 4.8 КХЛЗ</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Немає</p>
<b>Важливий ідентифікований ризик: Фібриляція/тріпотіння передсердь</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Механізм, що лежить в основі випадків фібриляції/тріпотіння передсердь під час застосування акалабрутинібу на сьогодні невідомий. У двох основних дослідженнях фази 3 при ХЛЛ (АСЕ-CL-007 та АСЕ-CL-309) частота випадків фібриляції/тріпотіння передсердь була вищою в групі пацієнтів, які застосовували монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС, у порівнянні з групою порівняння. Крім того, частота фібриляції/тріпотіння передсердь у популяції пацієнтів з одиничним лімфопроліферативним захворюванням із застосуванням лікарського засобу КАЛКВЕНС була високою (відповідно до частоти CIOMS). Крім того, у літературі описані випадки фібриляції/тріпотіння передсердь при застосуванні інших інгібіторів ТКБ.

Фактори ризику та групи ризику	До загальних чинників ризику, які не специфічні для лікарського засобу КАЛКВЕНС, належать літній вік, чоловіча стать, цукровий діабет, гіпертонія, вади клапанів серця, інфаркт міокарда, серцева недостатність, ожиріння, підвищені концентрації запальних маркерів, гіпоксія, гіперкапнія, ацидоз, електролітні порушення, вегетативна дисфункція та подовження інтервалу PR (Ferreira et al 2015, Rienstra et al 2012). В останні роки з'являється все більше даних, які підтверджують твердження про те, що фібриляція/тріпотіння передсердь у загальній популяції є спадковими (Rienstra et al 2012). Кілька класів протиракових хіміотерапевтичних лікарських засобів пов'язані з серцевими аритміями, серед яких антрацикліни (частота від 2 % до 10 % випадків), мелфалан (частота від 7 % до 12 % випадків) та інтерлейкін-2 (ІЛ-2) (Guglin et al 2009).
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Розділ(и) 4.4 та 4.8 КХЛЗ  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Немає

ВТК — тирозинкіназа Брутона; ІМТ — індекс маси тіла; CIOMS — Рада міжнародних організацій медичних наук; ХЛЛІ — хронічний лімфоцитарний лейкоз; MedDRA — Медичний словник термінів для регуляторної діяльності; ТПВ — термін переважного використання; КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу; SMQ — стандартний запит із використанням термінів MedDRA; ВЗН — вторинне злоякісне новоутворення; Х-ЗА — Х-зчеплена агаммаглобулінемія.

**Таблиця VI-3. Важливі потенційні ризики**

<b>Важливий потенційний ризик: Цереброваскулярні розлади</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Під час застосування ібрутинібу спостерігалися цереброваскулярні розлади, але вони не вважаються такими, що мають причинний зв'язок із лікуванням (не перелічені в розділі 4.8 КХЛЗ). Під час застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС спостерігалися цереброваскулярні розлади, проте причинно-наслідковий зв'язок здається малоімовірним, оскільки в більшості випадків були наявні інші обтяжувальні чинники, а також тривалий час до прояву явища в деяких випадках.
Фактори ризику та групи ризику	Було описано багато чинників ризику виникнення цереброваскулярних розладів, деякі з них є біологічними ознаками, як-от вік та стать, деякі з них є фізіологічними або патологічними характеристиками, як-от високий артеріальний тиск, рівень холестерину та фібриногену в сироватці крові, а деякі пов'язані з поведінкою, як-от куріння, дієта, вживання алкоголю та малорухливий спосіб життя; деякі — соціальні характеристики, як-от освіта, соціальний клас та етнічне походження; а деякі — чинники навколишнього середовища, які можуть бути фізичними (температура, висота над рівнем моря), географічними або психологічними. Крім того, усі медичні чинники, зокрема перенесені ТІА або інсульт, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь та порушення толерантності до глюкози, збільшують ризик виникнення інсульту. Загалом фібриляція передсердь (важливий ідентифікований ризик застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС) може бути пов'язана з високим ризиком виникнення побічних реакцій з боку серцево-судинної системи.
Заходи з мінімізації ризику	Немає

ВТК — тирозинкіназа Брутона; КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу; ТІА — транзиторна ішемічна атака.

**Таблиця VI-4. Важливі потенційні ризики: гепатотоксичність**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Механізм, який лежить в основі випадків гепатотоксичності під час застосування акалабрутинібу наразі невідомий. Після комплексного аналізу випадків гепатотоксичності в програмі клінічних досліджень лікарського засобу КАЛКВЕНС серед пацієнтів з підвищенням рівня трансаміназ було отримано недостатньо даних, які підтверджували б наявність зв'язку між гепатотоксичністю та застосуванням лікарського засобу КАЛКВЕНС через вплив обтяжувальних чинників, відсутність клінічних симптомів і швидке одужання без лікування. У публікаціях щодо інших інгібіторів ВТК міститься недостатньо даних про випадки гепатотоксичності.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику розвитку гепатотоксичності, неспецифічні для лікарського засобу КАЛКВЕНС, належать старший вік, приналежність до жіночої статі, наявність хронічного гепатиту В і С та ВІЛ-інфекції. Додаткові фактори ризику включають добову дозу та метаболізм препарату, який став причиною порушення, а також ймовірність утворення токсичних реактивних метаболітів після печінкового метаболізму (Chalasani and Bjornsson 2010). Зловживання алкоголем, неалкогольна жирова хвороба печінки як основне захворювання та супутнє застосування ліків, наприклад деяких нестероїдних протизапальних препаратів, антибіотиків та протисудомних препаратів, можуть збільшити ризик розвитку гепатотоксичності у пацієнта (Sandhu and Navarro 2020).
Заходи з мінімізації ризику	Немає

ВТК — тирозинкіназа Брутона; КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу

**Таблиця VI-5. Відсутня інформація**

<b>Відсутня інформація: Довгострокова безпека</b>	
Заходи з мінімізації ризику	Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> D8220C00008 Довгострокова безпека буде додатково охарактеризована на основі рутинних заходів із фармаконагляду та результатів триваючого дослідження D8220C00008, яке є багатоцентровим, відкритим, одногруповим дослідженням фази 3b з оцінки застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС (АСР-196) у пацієнтів із ХЛЛ. Основна мета цього дослідження — оцінити безпеку та переносимість монотерапії лікарським засобом КАЛКВЕНС у приблизно 600 осіб із ХЛЛ, одна частина яких раніше не отримували лікування, а в другій частині — рецидивуючий/рефрактерний ХЛЛ, при застосуванні лікарського засобу КАЛКВЕНС до 48 циклів (28 днів на цикл).

<b>Відсутня інформація: Застосування в пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції серця</b>	
Заходи з мінімізації ризику	Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> D8220C00008</p> <p>Застосування в пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції серця буде додатково охарактеризоване на основі рутинних заходів із фармаконагляду та результатів триваючого дослідження D8220C00008, яке є багатоцентровим, відкритим, дослідженням лікарського засобу КАЛКВЕНС (АСР-196) в одній групі фази 3b у пацієнтів із ХЛЛ. Основна мета цього дослідження — оцінити безпеку та переносимість монотерапії лікарським засобом КАЛКВЕНС у приблизно 600 осіб із ХЛЛ, одна частина яких раніше не отримували лікування, а в другій частині — рецидивуючий/рефрактерний ХЛЛ, при застосуванні лікарського засобу КАЛКВЕНС до 48 циклів (28 днів на цикл). Запланована когорта для оцінки застосування лікарського засобу в пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції серця матиме критерії включення та невключення, специфічні для цієї когорти. Буде включено не більше ніж 30 пацієнтів, починаючи з 3 пацієнтів, з подальшим поступовим збільшенням кількості, за умови, що жоден із пацієнтів не відповідатиме заздалегідь визначеним критеріям припинення. Стан пацієнтів буде ретельно контролюватися для виявлення ПЯ та відхилення від норми лабораторних показників, а також будуть проводитися постійні обстеження, зокрема ЕКГ, ехокардіограми та/або МРТ серця.</p>

ХЛЛ — хронічний лімфоцитарний лейкоз; МРТ — магнітно-резонансна томографія; Р/Р — рецидивний/рефрактерний; TN — пацієнт, який раніше не отримував лікування.

## **VI.2.3 Заплановані дослідження в післяреєстраційному періоді**

### **VI.2.3.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Для лікарського засобу КАЛКВЕНС немає жодних спеціальних вимог або досліджень, проведення яких є умовою для отримання реєстраційного посвідчення.

### **VI.2.3.2 Інші дослідження, заплановані в післяреєстраційному періоді**

#### **D8220C00008 (ASSURE)**

##### Коротка назва дослідження

Дослідження D8220C00008: Багатоцентрове, відкрите, дослідження лікарського засобу КАЛКВЕНС (АСР-196) в одній групі фази 3b у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ASSURE).

##### Мета дослідження

Потрібні додаткові дані з безпеки для подальшої характеристики менш поширених ПЯ та лікування поширених ПЯ у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, або мають рецидивуючий/рефрактерний ХЛЛ, при застосуванні лікарського засобу КАЛКВЕНС. Це дослідження надасть дані, зібрані в умовах, що краще відображають реальну клінічну практику, та може надати додаткову інформацію для ведення пацієнтів.



### Цілі дослідження

- Основна мета: Оцінити безпеку та переносимість монотерапії лікарським засобом КАЛКВЕНС у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, або мають рецидивуючий/рефрактерний ХЛЛ<sup>b</sup>.
- Додаткова мета: Оцінити ЧОВ, ТВ та ВБП, визначені дослідником, у пацієнтів, які отримують монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС.

<sup>b</sup>Це включає довгострокову безпеку та вторинні злякисні новоутворення (ВЗН)

### **Когорта для D8220C00008 (ASSURE)**

#### Коротка назва дослідження

Когорта для дослідження D8220C00008: Багатоцентрове, відкрите, дослідження лікарського засобу КАЛКВЕНС (АСР-196) в одній групі фази 3b у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ASSURE).

#### Мета дослідження

Потрібні додаткові дані з безпеки для подальшої характеристики менш поширених ПЯ та лікування поширених ПЯ у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, або мають рецидивуючий/рефрактерний ХЛЛ, при застосуванні лікарського засобу КАЛКВЕНС. Це дослідження надасть дані, зібрані в умовах, що краще відображають реальну клінічну практику, та може надати додаткову інформацію для ведення пацієнтів.

Щоб охарактеризувати відсутню інформацію про помірне та тяжке порушення функції серця в пацієнтів, які отримували лікування лікарським засобом КАЛКВЕНС, у цьому дослідженні буде додано когорту для включення пацієнтів із наявним помірним та тяжким порушенням функції серця з запланованим початком набору учасників у першому кварталі 2021 року.

### Цілі дослідження

- Основна мета: Оцінити безпеку та переносимість монотерапії лікарським засобом КАЛКВЕНС у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, або мають рецидивуючий/рефрактерний ХЛЛ<sup>c</sup>.
- Додаткова мета: Оцінити ЧОВ, ТВ та ВБП, визначені дослідником, у пацієнтів, які отримують монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС.

<sup>c</sup>Це включає довгострокову безпеку та вторинні злякисні новоутворення (ВЗН)