

## ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГЕМЛІБРА® (ЕМІЦИЗУМАБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) ГЕМЛІБРА® (еміцизумаб). У ПУР наведена детальна інформація про важливі ризики застосування ЛЗ ГЕМЛІБРА®, про те, як ці ризики можна мінімізувати, і те, як буде отримуватися більше інформації про ризики та невідомі дані (відсутня інформація) щодо застосування еміцизумабу.

В короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) для США та інструкції для медичного застосування ЛЗ ГЕМЛІБРА® наведена важлива інформація для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати еміцизумаб.

Це резюме ПУР для ЛЗ ГЕМЛІБРА® слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, викладене зрозумілою нефахівцям мовою, які є частиною Європейського публічного звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до поточних версій документів будуть включені в оновлений ПУР для еміцизумабу.

#### **I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ**

ЛЗ ГЕМЛІБРА® показаний для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII.

#### **II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ**

Нижче наведені важливі ризики застосування еміцизумабу, а також заходи з мінімізації таких ризиків та пропонувані дослідження для подальшого вивчення ризиків застосування еміцизумабу.

Заходами з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть бути:

- специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, наведена в інструкції для медичного застосування та КХЛЗ для США для пацієнтів і медичних працівників;
- важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки – кількість препарату в упаковці, обрана таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;

- юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов’язані з ним.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків. У випадку еміцизумабу ці заходи доповнені додатковими заходами з мінімізації ризиків, зазначеними під відповідними ризиками нижче.

- Посібник для медичних працівників
- Пам’ятка для пацієнта
- Посібник для пацієнта/особи, яка за ним доглядає
- Керівництво для персоналу лабораторії

Крім цих заходів, безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку ПОЗБ (PSUR), з метою негайного вживання необхідних заходів. Ці заходи становлять рутинні заходи з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпечне застосування еміцизумабу, ще не доступна, вона зазначена нижче у розділі «відсутня інформація».

## II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливими ризиками застосування еміцизумабу є ризики, які 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. Ідентифікованими ризиками є проблеми, для яких є достатнє підтвердження зв’язку із застосуванням еміцизумабу. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв’язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних можливий, але цей зв’язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутньою інформацією є інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний момент відсутня і потребує збирання (наприклад при тривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоемболічні явища (пов’язані з еміцизумабом та КАПК)</li> <li>• Тромботична мікроангіопатія (пов’язана з еміцизумабом та КАПК)</li> <li>• Втрата ефективності, зумовлена антитілами до еміцизумабу</li> </ul>
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загрозливі для життя кровотечі, спричинені неправильною інтерпретацією результатів стандартних коагуляційних проб, що є ненадійними у пацієнтів, які отримують еміцизумаб</li> <li>• Анафілаксія, анафілактоїдні реакції та системні реакції гіперчутливості</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тромбоемболії, не асоційовані із супутнім застосуванням КАПК</li> </ul>
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування новонародженим та немовлятам</li> </ul>

## II.В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

### Важливі ідентифіковані ризики

#### **Тромбоемболічні явища (пов'язані з еміцизумабом та КАПК)**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Докази ґрунтуються на дослідженнях фази III (ВН29884, ВН29992, ВН30071 та ВО39182; N = 373) та дослідженні фази I/II (АСЕ002JP; N = 18) еміцизумабу, у тому числі за участю дорослих, підлітків та дітей з гемофілією А з наявністю інгібіторів ФVІІІ або за їх відсутності.</p> <p>Загалом у 6,45% пацієнтів (2/31), які отримували КАПК під час профілактики еміцизумабом в дослідженнях фази III, спостерігався принаймні один випадок цього важливого ідентифікованого ризику тромбоемболічних явищ (пов'язаних з еміцизумабом і КАПК); у дослідженні АСЕ002JP пацієнтів з такими явищами не було (0/5; 0%).</p> <p>В дослідженні ВО41423 не повідомлялось про випадки тромбоемболічних явищ, пов'язаних із КАПК на дату завершення збору клінічних даних (30 жовтня 2021 року).</p>
Фактори ризику і групи ризику	<p>У клінічних дослідженнях у двох пацієнтів спостерігалися тромбоемболічні явища під час профілактики еміцизумабом. Обидва пацієнти отримували багаторазові дози КАПК для лікування проривних кровотеч безпосередньо перед розвитком симптомів. На основі додаткових аналізів, у тому числі даних про випадки тромбоемболічних явищ і ТМА, Спонсор робить висновок, що існує достатньо доказів для підтвердження взаємодії між КАПК та еміцизумабом. Ця взаємодія, насамперед, залежить від дози та проміжку часу, протягом якого вводять КАПК; при середній кумулятивній дозі КАПК &gt; 100 Од/кг/24 год, введеній протягом 24 годин або більше, така взаємодія пов'язана з підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних явищ і ТМА.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Слід надати текст стосовно цього ризику в КХЛЗ для США: <ul style="list-style-type: none"> <li>Розділ 5 «Попередження та запобіжні заходи»</li> <li>Розділ 6 «Побічні реакції»</li> <li>Розділ 17 «Консультативна інформація для пацієнтів»</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Запропонований текст наведений в інструкції для медичного застосування:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ «Особливості застосування»</li> <li>○ Розділ «Побічні реакції»</li> </ul> </li> <li>▪ Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Посібник для медичних працівників</li> <li>○ Пам'ятка для пацієнта</li> <li>○ Посібник для пацієнта/особи, яка за ним доглядає</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру EUNASS</li> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру RedNET</li> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних багатонаціонального реєстрового дослідження VO44691</li> <li>○ Огляд плану післяреєстраційної розробки - див. розділ II.C цього резюме.</li> </ul>

КАПК = концентрат активованого протромбінового комплексу; EUNASS = Європейська програма нагляду за безпекою пацієнтів з гемофілією; КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу; ТМА = тромботична мікроангіопатія.

### Тромботична мікроангіопатія (пов'язана з еміцизумабом та КАПК)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Докази ґрунтуються на дослідженнях фази III (BH29884, BH29992, BH30071 та VO39182; N = 373) та дослідженні фази I/II (ACE002JP, N = 18) еміцизумабу, у тому числі за участю дорослих, підлітків та дітей з гемофілією А з наявністю інгібіторів ФVIII або за їх відсутності.</p> <p>Загалом у 9,68% пацієнтів (3/31), які отримували КАПК в період профілактики еміцизумабом в дослідженнях фази III, спостерігався цей важливий ідентифікований ризик ТМА (пов'язаної з еміцизумабом та КАПК); у дослідженні ACE002JP пацієнтів з таким явищем не було (0/5; 0%).</p> <p>В дослідженні VO41423 не повідомлялось про випадки тромботичної мікроангіопатії на дату завершення збору клінічних даних (30 жовтня 2021 року).</p>
--	--

<p>Фактори ризику і групи ризику</p>	<p>У літературі не виявлено жодних специфічних факторів ризику ТМА у пацієнтів з гемофілією А. Однак усі випадки в клінічній програмі для еміцизумабу спостерігалися у пацієнтів, які приймали середні кумулятивні дози КАПК &gt; 100 Од/кг/24 год протягом 24 годин або більше під час профілактики еміцизумабом. Відсутність реакції на повторне призначення еміцизумабу в одного пацієнта після розрешення ТМА без рецидиву підтверджує вищезгадане спостереження як можливу причину.</p> <p>На основі додаткових аналізів, у тому числі даних про випадки тромбоемболічних явищ і ТМА, Спонсор робить висновок, що існує достатньо доказів для підтвердження взаємодії між КАПК та еміцизумабом. Ця взаємодія, насамперед, залежить від дози та проміжку часу, протягом якого вводять КАПК; при середній кумулятивній дозі КАПК &gt; 100 Од/кг/24 год, введеної протягом 24 годин або більше, така взаємодія пов'язана з підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних явищ і ТМА.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Слід надати текст стосовно цього ризику в КХЛЗ для США: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ 5 «Попередження та запобіжні заходи»</li> <li>○ Розділ 6 «Побічні реакції»</li> <li>○ Розділ 17 «Консультативна інформація для пацієнтів»</li> </ul> </li> <li>▪ Запропонований текст наведений в інструкції для медичного застосування: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ «Особливості застосування»</li> <li>○ Розділ «Побічні реакції»</li> </ul> </li> <li>▪ Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Посібник для медичних працівників</li> <li>○ Пам'ятка для пацієнта</li> <li>○ Посібник для пацієнта/особи, яка за ним доглядає</li> </ul>
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру EUHASS</li> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру PedNET</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних багатонаціонального реєстрового дослідження VO44691</li> <li>○ Огляд плану післяреєстраційної розробки - див. розділ II.С цього резюме.</li> </ul>
--	---

КАПК = концентрат активованого протромбінового комплексу; EUHASS = Європейська програма нагляду за безпекою пацієнтів з гемофілією; КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу; ТМА= тромботична мікроангіопатія.

### Втрата ефективності, зумовлена антитілами до еміцизумабу

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази ґрунтуються на дослідженнях фази III (BH29884, BH29992, BH30071, BO39182, YO39309, JO39881 та MO39129) та дослідженні фази I/II (ACE002JP) еміцизумабу, у тому числі за участю дорослих, підлітків та дітей з гемофілією А з наявністю інгібіторів ФVIII або за їх відсутності. Загалом у 38 із 686 обстежуваних пацієнтів, у яких були виявлені антитіла до еміцизумабу, у одного пацієнта спостерігалась втрата ефективності. В дослідженні VO41423 не повідомлялось про випадки втрати ефективності, зумовленої антиітлами до еміцизумабу, на дату завершення збору клінічних даних (30 жовтня 2021 року).
Фактори ризику і групи ризику	Немає єдиного фактору ризику розвитку антитіл до лікарського засобу (Shankar та співавтори, 2007).
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Слід надати текст стосовно цього ризику в КХЛЗ для США: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ 5 «Попередження та запобіжні заходи»</li> <li>○ Розділ 6 «Побічні реакції»</li> <li>○ Розділ 17 «Консультативна інформація для пацієнтів»</li> </ul> </li> <li>■ Запропонований текст наведений в інструкції для медичного застосування: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ «Особливості застосування»</li> <li>○ Розділ «Побічні реакції»</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b></p> <p>Рекомендації для попередження лікарів, які призначають лікарський засіб, щодо застосування та поведження з еміцизумабом у разі втрати ефективності через підозру на антитіла до еміцизумабу включені до КХЛЗ для США та інструкції для медичного застосування.</p>

FVIII – фактор VIII; КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу

### **Важливі потенційні ризики**

Загрозливі для життя кровотечі, спричинені неправильною інтерпретацією результатів стандартних коагуляційних проб, що є ненадійними у пацієнтів, які отримують еміцизумаб

<p>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</p>	<p><i>In vitro</i>: Механізм дії еміцизумабу та його результуючий ефект були чітко продемонстровані при визначенні аЧТЧ та при проведенні різноманітних лабораторних досліджень коагуляції, схвалених для застосування в діагностиці <i>in vitro</i>.</p> <p>Клінічні дослідження: Дані з клінічних досліджень еміцизумабу (дослідження фази III ВН29884, ВН29992, ВН30071 та ВО39182 і дослідження фази I/II АСЕ002JP) також продемонстрували вплив еміцизумабу на лабораторні показники. Однак не спостерігалось жодних випадків недостатнього лікування кровотеч, спричинених неправильною інтерпретацією результатів стандартних коагуляційних проб, що є ненадійними у пацієнтів, які отримують еміцизумаб.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Стандартні лабораторні дослідження внутрішнього шляху коагуляції (аЧТЧ, одноетапний аналіз активності ФVІІІ, включаючи функціональне (коагулометричне) дослідження інгібіторів ФVІІІ (наприклад, аналізи Бетезда)) недостовірні при застосуванні еміцизумабу та неточно відображають основний стан гемостазу пацієнта під час профілактики еміцизумабом.</p> <p>Існує ризик виникнення загрозливої для життя кровотечі, спричиненої неправильною інтерпретацією результатів стандартних коагуляційних проб, що є ненадійними у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, якщо пацієнт отримує медичну допомогу від інших МП, окрім лікаря, який призначив еміцизумаб, наприклад невідкладну медичну допомогу або інтенсивну терапію.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Слід надати текст стосовно цього ризику в КХЛЗ для США: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ 5 «Попередження та запобіжні заходи»</li> <li>○ Розділ 7 «Взаємодія з лікарськими засобами»</li> <li>○ Розділ 17 «Консультативна інформація для пацієнтів»</li> </ul> </li> <li>▪ Запропонований текст наведений в інструкції для медичного застосування: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ «Особливості застосування»</li> <li>○ Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Посібник для медичних працівників</li> <li>○ Пам'ятка для пацієнта</li> <li>○ Посібник для пацієнта/особи, яка за ним доглядає</li> <li>○ Керівництво для персоналу лабораторії</li> </ul>
--	--

аЧТЧ = активований частковий тромбoplastиновий час; ФVIII= фактор VIII; МП = медичний працівник; КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу

### Анафілаксія, анафілактоїдні реакції та системні реакції гіперчутливості

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Докази ґрунтуються на дослідженнях фази III (ВН29884, ВН29992, ВН30071 та ВО39182; YO39309, МО39129, JO39881) та дослідженні фази I/II (АСЕ002JP, N = 18) еміцизумабу за участю пацієнтів з гемофілією А, як за наявності інгібіторів ФVIII, так і за їх відсутності. Анафілаксія, анафілактоїдні реакції та системні реакції гіперчутливості є типовими потенційними класовими ефектами моноклональних антитіл для підшкірного введення, таких як еміцизумаб.</p> <p>В дослідженні I/II фази АСЕ002JP антитіла до еміцизумабу були виявлені у 4 із 18 пацієнтів.</p> <p>Загалом у 34 пацієнтів із досліджень III фази виникли антитіла до еміцизумабу. Не спостерігалось явищ анафілаксії та тяжких реакцій гіперчутливості, пов'язаних із виникненням антитіл до еміцизумабу в дослідженнях. Загалом профіль безпеки еміцизумабу був подібний між пацієнтами із позитивним та негативним результатом обстеження на антитіла до еміцизумабу.</p> <p>Тому їх було віднесено до категорії важливих потенційних ризиків.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Пацієнти з анафілаксією в анамнезі та особи з atopією є групами ризику. Похилий вік є фактором ризику смерті від медикаментозної анафілаксії; 73% усіх таких смертей відбулися у пацієнтів віком від 55 до 85 років (Liew WK та ін., 2009).</p> <p>Немає єдиного фактору ризику утворення антитіл до препарату (АДП) в формуванні циркулюючих імунних комплексів, що призводить до генералізованих реакцій гіперчутливості (Shankar та ін., 2014; Steenholdt та ін., 2011).</p>



<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Рутинні заходи з мінімізації ризику: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Слід надати текст стосовно цього ризику в інструкції для медичного застосування:</li> <li>○ Розділ «Протипоказання»</li> <li>○ Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Додаткові заходи відсутні.</i></p>
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру EUNASS</li> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру RedNET</li> <li>○ Огляд плану післяреєстраційної розробки - див. розділ II.C цього резюме.</li> </ul>

EUNASS = Європейська програма нагляду за безпекою пацієнтів з гемофілією; ФVIII= фактор VIII; КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу.

### Тромбоемболії, не асоційовані із супутнім застосуванням КАПК

<p>Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом</p>	<p>Кумулятивний досвід свідчить, що існує недостатньо доказів наявності причинно-наслідкового зв'язку між еміцизумабом без супутнього застосування КАПК та випадками тромбоемболії (дата закриття бази даних: 28 травня 2020 року).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В контексті кумулятивної післяреєстраційної експозиції та експозиції в клінічних дослідженнях 8973 пацієнтів у всьому світі, кумулятивний пошук в глобальній базі з безпеки компанії Рош (за винятком явищ, асоційованих із застосуванням КАПК) виявив 21 випадок, що містить інформацію про 22 явища тромбоемболії. Усі ці випадки були повідомлені у пацієнтів із супутніми захворюваннями, що сприяють виникненню цих явищ, і не є неочікуваними серед пацієнтів з гемофілією А або в загальній популяції.</li> <li>• Поширеність, частка і частота випадків тромбоемболії в клінічних дослідженнях еміцизумабу залишаються в межах фонові захворюваності в популяції гемофілії А (тобто рівень захворюваності становить 0,21 випадку на 100 пацієнто-років в клінічних дослідженнях еміцизумабу в порівнянні з 0,51 випадку на 100 пацієнтів-років<sup>1</sup>).</li> </ul>
---	--

Дані, отримані в доклінічних дослідженнях, не виключають ризик тромбоемболії при застосуванні лише еміцизумабу, однак свідчать, що цей ризик не збільшується при застосуванні еміцизумабу. Вплив еміцизумабу на тромбоутворення був порівнений із впливом застосування рекомбінантного ФVIIа та ФVIII в моделі венозного стазу у яванських макак із нормальною коагуляцією (дослідження PHM11-0008). Викликане еміцизумабом тромбоутворення було співставним з тромбоутворенням, викликаним рекомбінантним ФVIIа або ФVIII. Ці результати свідчать, що ризик спричиненого еміцизумабом тромбозу суттєво не перевищує ризик спричинення тромбозу при застосуванні рекомбінантних препаратів ФVIIа або ФVIII. В другому дослідженні дані, отримані в результаті вивчення впливу супутнього застосування еміцизумабу та препаратів шунтуючої дії (рекомбінантний ФVIIа та концентрат активованого протромбінового комплексу) на тромбоутворення у яванських макак із гемофілією А/венозним стазом, спричиненим дефіцитом ФVIII (дослідження PHM12-0023), при монотерапії еміцизумабом тромбоутворення не спостерігалось.

Наявні дані, отримані в доклінічних дослідженнях, клінічних дослідженнях, з літературних джерел та за джерел клінічних даних, не підтримують наявності причинно-наслідкового зв'язку.

Однак, за причини збільшення потенціалу гемостазу при застосуванні еміцизумабу, і оскільки рівень коагуляції досягає такого в загальній популяції, існує гіпотетична ймовірність, що ризик тромбозу може ближче відображати такий в загальній популяції (Barg та співавтори, 2019). Окрім того, деякі дослідження свідчать, що в контексті старіючого населення з гемофілією А із збільшенням супутніх захворювань, існує ризик серцево-судинних захворювань (і тому ризику тромбозу), подібний до такого в загальній популяції (Wang 2016, Faghmous та співавтори, 2019, Hofstede та співавтори, 2008).

Тим не менше, незважаючи на те, що еміцизумаб покращує гемостаз з наближенням до норми у пацієнтів з гемофілією А; гемостаз повністю не відновлюється і залишається нижче рівня порівняно із здоровими особами (зокрема зазвичай відновлюється до фенотипу гемофілії легкого чи середнього ступеню).

Оскільки усі явища тромбоемболії знаходяться під ретельним моніторингом в рамках додаткових заходів з фармаконагляду, з метою повноти була формально змінена класифікація явищ тромбоемболії, що не асоціюються із супутнім застосуванням КАПК на важливий

	потенційний ризик. Ця зміна класифікації потенційного ризику з часу першої версії ПУРу не відображає погіршення співвідношення профілю користь-ризик еміцизумабу.
Фактори ризику та групи ризику	На сьогодні не встановлені унікальні групи ризику або фактори ризику. Спостережувані явища тромбоемболії (артеріальні, венозні, пов'язані із виробом медичного призначення) виникали у пацієнтів із відповідним попереднім медичним анамнезом (зокрема, вихідні фактори ризику серцево-судинних захворювань) та/чи інших супутніх захворювань, що сприяють виникненню тромбоемболії. Без достатніх доказових даних для встановлення причинно-наслідкового зв'язку зважені потенційні фактори або характеристики груп ризику не можуть бути визначені.
Заходи з мінімізації ризиків	Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру EUHASS</li> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру PedNET</li> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних багатонаціонального реєстрового дослідження BO44691</li> <li>○ Див. розділ II.D цього резюме для огляду плану післяреєстраційного розвитку.</li> </ul>

<sup>1</sup> Спонсорська оцінка бази даних претензій, методологія описана Faghtmous та співавторами 2019 р;  
КАПК = концентрат активованого протромбінового комплексу

### Відсутня інформація

Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: <b>Застосування новонародженим та немовлятам</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Слід надати текст стосовно цього ризику в КХЛЗ для США: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ 6 «Побічні реакції»</li> <li>○ Розділ 8 КХЛЗ для США «Застосування в особливих популяціях»</li> <li>○ Розділ 12 КХЛЗ для США «Клінічна фармакологія»</li> </ul> </li> <li>▪ Запропонований текст наведений в інструкції для медичного застосування:</li> </ul>
-----------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Розділ «Фармакологічні властивості»</li> <li>○ Розділ «Спосіб застосування та дози»</li> <li>○ Розділ «Побічні реакції»</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Застосування новонародженим та немовлятам</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Післяреєстраційне дослідження безпеки на основі даних реєстру PedNET.</li> </ul>

## II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

### II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Досліджень, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення або спеціальним зобов'язанням для еміцизумабу, немає.

### II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

<p><b>Назва дослідження/заходу: Спостереження за пацієнтами, які отримують еміцизумаб: аналіз реєстру фармаконагляду EUHASS (післяреєстраційне дослідження безпеки)</b></p>
<p><b>Мета дослідження:</b> Спонсор буде брати участь у Європейській програмі нагляду за безпекою пацієнтів з гемофілією (EUHASS) з метою подальшої характеристики профілю безпеки пацієнтів, які отримують еміцизумаб. Зокрема, метою буде оцінити частоту виникнення таких важливих ризиків: тромбоемболічних явищ, тромботичної мікроангіопатії та анафілаксії.</p>
<p><b>Назва дослідження/заходу: застосування еміцизумабу дітям в реальній клінічній практиці: аналіз реєстру PedNet</b></p>
<p><b>Мета дослідження:</b> Спонсор буде співпрацювати з реєстром PedNet з метою створення інформації стосовно безпеки, ефективності та застосування еміцизумабу дітям в післяреєстраційному періоді. Досліджуваними кінцевими точками безпеки будуть тромбоемболічні явища, тромботична мікроангіопатія (ТМА) та анафілаксія, однак будуть описані усі побічні явища, зафіксовані у реєстрі PedNET, у пацієнтів, які отримували еміцизумаб. <u>Основна мета дослідження</u> полягає в наступному:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити загальну безпеку та переносимість застосування еміцизумабу у всіх пацієнтів та підгруп за віком. Первинні кінцеві точки безпеки: Частота та поширеність тромбоемболічних явищ, тромботичної мікроангіопатії (ТМА), анафілаксії.</li> </ul> <p><u>Вторинні цілі дослідження</u> полягають в наступному:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити частоту та поширеність будь-яких побічних явищ, зафіксованих у реєстрі PedNet, у пацієнтів, які отримували еміцизумаб, у всіх пацієнтів та підгруп за віком. Вторинні кінцеві точки безпеки:</li> </ul>

Будь-які ПЯ, зафіксовані у реєстрі PedNet.

- Описати профіль кровотеч у пацієнтів, які отримували еміцизумаб.

Вторинні кінцеві точки безпеки:

Річна частота кровотеч (РЧК) для пролікованих кровотеч та відсоток пацієнтів з нульовою кількістю пролікованих кровотеч.

РЧК для крововиливів у суглоби, РЧК для крововиливів у м'які тканини, РЧК для великих крововиливів, РЧК для малих крововиливів.

- Описати застосування препаратів факторів згортання крові (препаратів шунтуючої дії та препаратів ФVIII) у пацієнтів, які отримують профілактичне лікування еміцизумабом.

**Назва дослідження/заходу: Дослідження довгострокової безпеки лікування еміцизумабом у пацієнтів із помірним перебігом гемофілії А та фенотипом тяжких кровотеч (BO44691) (післяреєстраційне дослідження безпеки)**

**Мета дослідження:**

Спонсор проведе багатоцентрове проспективне обсерваційне дослідження з вивченням багатьох реєстрів на підставі національних реєстрів захворювання та триваючих багатонаціональних реєстрів. Основними цілями цього дослідження є оцінити довгострокову безпеку еміцизумабу на підставі наступних кінцевих точок: частота усіх серйозних небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням еміцизумабом, частота тромбоемболічних явищ при експозиції КАПК чи її відсутності, тромботична мікроангіопатія та анафілаксія у пацієнтів із помірним перебігом гемофілії А (рівень ФVIII від  $\geq 1\%$  до  $\leq 5\%$ ) і фенотипом тяжких кровотеч.