

VI.2 Yleisen yhteenvedon osat

VI.2.1 Tiivistelmä tautiepidemiologiasta

Gaucherin tauti on harvinainen geneettinen sairaus, joka johtuu määrätyn entsyymin puuttumisesta kehosta. Noin 30 000 henkilöllä maailmassa on tyypin 1 Gaucherin tauti. Tämä tauti saattaa kehittyä jompaa kumpaa sukupuolta tai mitä tahansa rotua oleville henkilöille, mutta sitä esiintyy enemmän joillakin kansoilla, kuten Ashkenazi-juutalaisilla.

Hoitamattomana Gaucherin tauti voi aiheuttaa anemiaa, väsymystä, mustelmaherkkyyttä, verenvuotoa, luun murtumia; luun menetystä, luukipua ja maksan ja/tai pernan suurenemisesta johtuvaa vatsan turvotusta. Syntyessään tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavat lapset näyttävät normaaleilta. Vaikeissa tapauksissa suurentunut maksa/perna ilmenee ensimmäisen elinvuoden jälkeen ja tauti saattaa edetä muutaman vuoden ajan tämän jälkeen. Hoitamattomana tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavien potilaiden todennäköinen elinikä voi olla korkeintaan 60 vuotta, ja heidän elinikänsä lyhenee yleensä taudin vaikuttaessa luihin ja vereen. Tällä hetkellä monissa osissa maailmaa Gaucherin taudin oireista kärsivät potilaat saavat yleensä entsyymikorvaushoitoa.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon eduista

Velagluseraasi alfaa on arvioitu käyttämällä yhdenmukaisia mittauksia hoidon vaikutuksesta ja turvallisuudesta 334 potilaalla 10:stä valmistuneesta kliinisestä tutkimuksesta (TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT033, NPU, TKT034, HGT-GCB-039, HGT-GCB-044, HGT-GCB-058, HGT-GCB-087 ja HGT-GCB-091) ja yhdestä meneillään olevasta kliinisestä tutkimuksesta (HGT-GCB-068). Velagluseraasi alfa -hoidon on osoitettu olevan tehokas Gaucherin taudin tärkeimmissä hoitotavoitteissa: hemoglobiinin määrän lisääminen, verihiutalemäärän lisääminen, maksan tilavuuden pienentäminen ja pernan tilavuuden pienentäminen. Näiden neljän parametrin vaikutukset säilyivät 24 kuukauden jälkeen, kun velagluseraasi alfa -hoitoa jatkettiin.

Näiden neljän parametrin stabiili kliininen tila säilyy, kun potilaat vaihdetaan pitkäaikaisesta imigluseraasi-hoidosta velagluseraasi alfa -hoitoon. Turvallisuusnäkökohtia ei havaittu sen jälkeen, kun hoito vaihdettiin velagluseraasi alfa -hoitoon samalla annoksella potilailla, jotka olivat kliinisesti stabiileja imigluseraasilla.

Velagluseraasi alfa on yleensä hyvin siedetty.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät tuntemattomat tekijät

Velagluseraasi alfan kliininen kehitysohjelma oli suunniteltu huolellisesti tarkastelemaan velagluseraasi alfan turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaisena entsyymikorvaushoitona potilaille, joilla on vahvistettu tyypin 1 Gaucherin taudin diagnoosi. Koska tämä sairaus on harvinainen ja sen vuoksi tutkimukseen oli käytettävissä vähän potilaita, tarvittiin kehityssuunnitelma, jossa käytettiin laajaa valintakelpoisuuskriteeriä, ja joka oli ulottuvuudessaan myös kansainvälinen. Ohjelmaan ei sisällytetty alle 2-vuotiaita lapsia,

koska sairaus todetaan harvalla potilaalla tämän ikäisenä eikä eri tyyppisten Gaucherin tautien erottaminen ole useinkaan mahdollista alle 2-vuotiailla lapsilla. Uskotaan, että lisätutkimuksia ei tarvita hyötyjen ymmärtämiseksi. Meneillä oleva tutkimus, jossa arvioidaan velagluseraasi alfalla annetun entsyymikorvaushoidon (ERT-hoidon) tehoa ja turvallisuutta lapsilla ja nuorilla, joilla on tyyppin 3 Gaucherin tauti, auttaa keräämään lisätietoa pediatriasta potilaista. Lisäksi meneillä oleva japanilaisten potilaiden jatkotutkimus auttaa arvioimaan pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehoa tässä erityisessä populaatiossa.

VI.2.4 Tiivistelmä turvallisuusepäilyistä

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä on tiedossa	Ehkäistävyys
Allerginen reaktio (Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys)	Korkeintaan 50% potilaista kliinisissä tutkimuksissa sai allergisen reaktion velagluseraasi alfalle. Useimmat reaktioista olivat lieviä tai kohtalaisia, ja ne paranivat, kun lääkitystä hidastettiin tai lääkitys keskeytettiin tai kun otettiin määrättyjä lääkevalmisteita.	Allergisten reaktioiden hoidon tulee perustua reaktion vakavuuteen, ja siihen tulee sisältyä infuusionopeuden hidastaminen, hoito lääkevalmisteilla, kuten antihistamiineilla, antipyreeteillä ja/tai kortikosteroideilla, ja/tai hoidon keskeyttäminen ja jatkaminen pidemmällä infuusioajalla. Potilailta, joilla on ollut allergian oireita velagluseraasi alfan antamisen aikana, mahdolliset tulevat reaktiot voidaan ehkäistä esihoitamalla lääkkeillä, kuten antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla.

Taulukko 2: Tärkeät potentiaaliset riskit	
Riski	Mitä on tiedossa
Velagluseraasi alfa ei toimi, koska keho tuottaa vasta-aineita, jotka vähentävät velagluseraasi alfan vaikutusta	Kliinisissä tutkimuksissa 1:llä velagluseraasi alfalla hoidetulla potilaalla 94:stä oli positiivinen velagluseraasi alfan vasta-ainetesti. Vasta-aineiden kehittymiseen ei liittynyt mitään ilmeistä tehon menetystä, eikä haittatapahtumia raportoitu tämän potilaan osalta.
Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) (verikoe, jolla mitataan verenvuotoriskiä)	Kuudelle velagluseraasi alfalla hoidetulle potilaalle 94:stä (6,4 %) kehittyi pidentynyt APTT. Viidellä potilaalla 6:sta oli korkea APTT-arvo ennen velagluseraasin käyttöä. Kunkin 6 potilaan pidentyneeseen APTT-arvoon ei liittynyt verenvuotokomplikaatioita.

Taulukko 3: Tärkeät puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä on tiedossa

Puuttuvat tiedot käyttöaiheesta, jota ei ole hyväksytty	Velagluseraasi alfa ei kulkeudu aivoihin, ja siksi on epätodennäköistä, että sillä on vaikutusta keskushermoston oireisiin, joita tavallisesti havaitaan tyyppin 2 ja 3 Gaucherin taudissa. Olettaen, että erittäin pieni väestöryhmää sairastaa tyyppin 2 ja 3 Gaucherin tautia ja ottaen huomioon velagluseraasi alfan turvallisuusprofiilin, on epätodennäköistä, että yksittäiset hoitoyritykset aiheuttaisivat uusia havaintoja turvallisuusepäilyistä.
Puuttuvat tiedot potilaista, joilla on ollut merkittäviä haittareaktioita toiseen entsyymikorvaushoitoon	Velagluseraasi alfan klinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joita oli aiemmin hoidettu toisella entsyymikorvaushoidolla ja joilla oli ollut kyseiseen hoitoon anafylaktinen reaktio. Tämän vuoksi tietoja ei ole velagluseraasi alfan siedettävyydestä näillä potilailla. Koska tällaiset aikaisemmat kokemukset eivät ole vasta-aiheena hoidolle, näitä potilaita voidaan potentiaalisesti hoitaa velagluseraasi alfalla.

VI.2.5 Yhteenveto riskinminimointitoimenpiteistä turvallisuusepäilyjen osalta

Kaikilla lääkkeillä on valmisteyhteenveto (SPC), joka antaa lääkäreille, farmaseuteille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille tietoja lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Valmisteyhteenvedon lyhennetty muoto maallikkokielellä on annettu pakkausselosteen (PL) muodossa. Näissä asiakirjoissa esiintyvät toimenpiteet tunnetaan tavanomaisina riskinminimointitoimenpiteinä.

Velagluseraasi alfan valmisteyhteenveto ja pakkausseloste voidaan löytää velagluseraasi alfan EPAR-sivulta.

Shire (velagluseraasi alfaa valmistava yhtiö) on lisäksi kehittänyt koulutusmateriaalia terveydenhuollon ammattilaisia, potilaita ja omaishoitajia varten liittyen velagluseraasi alfaa kotona saavilla potilailla esiintyvien vakavien allergisten reaktioiden (infuusioon liittyvien reaktioiden ja yliherkkyyden) riskiin. Koulutusmateriaali kehitettiin muistutukseksi terveydenhuollon ammattilaisille seulonnasta, joka tehdään ennen päätöstä siitä, onko potilas soveltuva saamaan velagluseraasi alfaa kotona, ja tiedon jakamiseksi sekä terveydenhuollon ammattilaisille että potilaille/omaishoitajille liittyen annostukseen, antamiseen ja turvallisuuteen sekä hätätoimenpiteistä, joihin potilaan/omaishoitajan on ryhdyttävä hätätapauksen sattuessa kotona.

VI.2.6 Suunniteltu myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kehityssuunnitelma

Taulukko 4: Yhteenveto meneillä olevista ja suunnitelluista myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä tutkimuksista				
Tutkimus (Tyyppi ja tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsitellyt tehokkuuden epävarmuudet	Tila (suunniteltu , aloitettu)	Väli raportin tai lopullisen raportin jättämispäivämäärä

Pediatriinen tutkimussuunnitelma (PIP)	Arvioida velagluseraasi alfalla annetun entsyymikorvaushoidon (ERT-hoidon) tehoa ja turvallisuutta lapsilla ja nuorilla, joilla on tyypin 1 ja tyypin 3 Gaucherin tauti.	Tehokkuus tyypin 1 ja tyypin 3 Gaucherin taudissa osana pediatriasta tutkimussuunnitelmaa (PIP)	Meneillä oleva	Kesä-heinäkuu 2015
HGT-GCB-068/A Avoin monikeskustutkimus entsyymikorvaushoidosta velagluseraasi alfalla lapsilla ja nuorilla, joilla on tyypin 3 Gaucherin tauti	Tarkastella velagluseraasi alfalla annetun entsyymikorvaushoidon (ERT-hoidon) tehoa ja turvallisuutta lapsilla ja nuorilla, joilla on tyypin 3 Gaucherin tauti.	Tehokkuus tyypin 3 Gaucherin taudissa	Meneillä oleva	Lopullinen tutkimusraportti joulukuun 2015 (arvioitu)
GOS: havainnoiva, kansainvälinen, monikeskus-, pitkän aikavälin potilasrekisteri	Tarkkailla velagluseraasi alfalla tehoa ja turvallisuutta	Tehokkuus kaikilla potilailla	Meneillä oleva	Havaintojen väliraportti määräaikaissa riski-hyötysuhteen arviointiraportteissa (PSUR)
Terveystieteiden ammattilaisten, potilaiden ja omaishoitajien parissa järjestettävä katsaus tiedon ja asenteiden arvioimiseksi siitä, millaisissa olosuhteissa VPRIV-valmistetta määrätään ja annetaan kotona EU:n alueella (3)	Arvioida koulutusmateriaalin tehokkuus	Koulutusmateriaalin tehokkuus	Suunnitteilla	Lopullinen raportti Q4 2017 (arvioitu)

VI.2.6.1 Tutkimukset, jotka ovat myyntiluvan ehtona.

Mikään yllä olevista tutkimuksista ei ole myyntiluvan ehtona.

VI.2.7 Yhteenveto riskinhallintasuunnitelman muutoksista ajan myötä

Taulukko 5: Huomattavat riskinhallintasuunnitelman muutokset ajan myötä			
Versio	Päivämäärä	Turvallisuusepäilyt	Kommentti
9.2 9.1 9.0	Huhtikuu 2016 Maaliskuu 2016 Marraskuu 2015	Yliherkkyys ja IRR (infuusioon liittyvät reaktiot)	Kotona annettavaan infuusioon liittyvien riskin minimointitoimenpiteiden lisäys Litteet 6, 7, 10 ja 11 päivitettiin sen mukaisesti
8.2	Huhtikuu 2015	Ei oleellinen	Päivitettiin raportioijan arviointiin liittyvien kommenttien mukaisesti koskien VPRIV-valmisteen myyntiluvan uusimista (Toimenpide nro. EMEA/H/C/001249/R/0021)
8.1	Huhtikuu 2014	Ei oleellinen	Päivitettiin riskinhallintasuunnitelman (RMP) versiossa 8.0 olleen lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC:in) arviointiraportin kommenttien käsittelemiseksi (päivämäärä 10 lokakuu 2013). Päivitettiin tunnistettuja ja potentiaalisia riskejä koskevat MedDra-termit Päivitettiin valmistuneesta tutkimuksesta, HGT-GCB-044, saadut tiedot
8.0	Kesäkuu 2013	Ei oleellinen	Riskinhallintasuunnitelma (RMP) v.7.1 muotoiltiin uudelleen uuteen EU-templaattiin sopivaksi ja päivitettiin RMP:n versiossa 7.1 olleen arviointiraportin kommenttien käsittelemiseksi (päivämäärä 28 tammikuu 2013) HGT-GCB-058:n lyhyt yhteenveto palautettiin
7.1	07 joulukuu 2012	Pidentynyt APTT palautettu tärkeänä	Päivitettiin RMP:n versiossa 7.0 olleen arviointiraportin

		<p>potentiaalisena riskinä</p>	<p>kommenttien käsittelemiseksi (päivämäärä 03 lokakuu 2012).</p> <p>Poistettiin HGT-GCB-058:n lyhyt yhteenveto</p>
7.0	16 huhtikuu 2012	<p>Pidentynyt APTT poistettu tärkeänä tunnistettuna riskinä</p> <p>Käyttöohjeista poikkeava käyttö poistettiin kohdasta “Tärkeät potentiaaliset riskit” ja lisättiin kohtaan “Tärkeät puuttuvat tiedot”</p> <p>Tärkeät puuttuvat tiedot</p> <p>“Turvallisuustietojen puuttuminen potilaista, jotka siirtyivät velagluseraasi alfaan ja joilla on aiemmin ollut merkittäviä lääkkeen aiheuttamia haittareaktioita toiseen ERT-hoittoon, sekä puutteelliset turvallisuustiedot potilaista, jotka siirtyivät velagluseraasi alfaan ja joille kehittyi vasta-aineita aikaisemmalle ERT-hoidolle”</p> <p>muutettiin seuraavaksi:</p> <p>“ Turvallisuustietojen puuttuminen potilaista, jotka siirtyivät velagluseraasi alfaan ja joilla on aiemmin ollut merkittäviä lääkkeen aiheuttamia haittareaktioita toiseen ERT-hoittoon”</p>	<p>Sisällytettiin HGT-GCB-058A:n lyhyt yhteenveto Monikeskus-, avoin hoitoprotokolla, jolla havainnoidaan geeniaktivoitulla (Gene-Activated®) ihmisen glukoserebrosidaasilla (GA-GCB) annetun entsyymikorvaushoidon turvallisuutta hiljattain diagnosoitiin saaneilla tai aikaisemmin (imigluseraasilla) hoidetuilla potilailla, joilla on tyyppi 1 Gaucherin tauti</p>

6.0	23 kesäkuu 2010	<p>Tunnistettu riski: Infuusioon liittyvät reaktiot</p> <p>Potentiaaliset riskit: 1) Heikomman tehokkuuden mahdollisuus neutraloivien vasta-aineiden kehittymisen vuoksi velagluseraasi alfalle, 2) Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) ja 3) Käyttöohjeista poikkeava käyttö</p> <p>Puuttuvat tiedot: "Turvallisuustietojen puuttuminen potilaista, jotka siirtyivät velagluseraasi alfaan ja joilla on aiemmin ollut merkittäviä lääkkeen aiheuttamia häirtareaktioita toiseen ERT-hoittoon, sekä puutteelliset turvallisuustiedot potilaista, jotka siirtyivät velagluseraasi alfaan ja joille kehittyi vasta-aineita aikaisemmalle ERT-hoidolle"</p>	
-----	-----------------	---	--