

## **VI.2 Komponenter till en offentlig sammanfattning**

### **VI.2.1 Översikt över sjukdomsepidemiologi**

Gauchers sjukdom är en sällsynt genetisk sjukdom orsakad av avsaknad av ett specifikt enzym i kroppen. Omkring 30 000 personer i världen har Gauchers sjukdom typ 1. Människor av båda könen och alla raser kan utveckla denna sjukdom, men vissa såsom askenasjudar drabbas oftare.

Om Gauchers sjukdom inte behandlas kan den orsaka anemi, trötthet, göra det lättare att få blåmärken, ge blödningar, benbrott, benvävnadsförlust, skelettsmärta och svullen buk på grund av förstorad lever och/eller mjälte. Vid födseln verkar spädbarn med Gauchers sjukdom typ 1 normala. I svåra fall uppträder en förstorad lever/mjälte efter de första levnadsåren och kan utvecklas under några år därefter. Patienter med obehandlad Gauchers sjukdom typ 1 kan ha en förväntad medellivslängd på upp till 60 år och deras livslängd förkortas i allmänhet på grund av påverkat skelett och blod. För närvarande får symtomatiska patienter med Gauchers sjukdom i allmänhet enzymsättningsbehandling i många delar av världen.

### **VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsfördelar**

Velagluceras alfa har utvärderats med hjälp av överensstämmande mått på behandlingseffekt och säkerhet hos 334 patienter från 10 avslutade kliniska studier (TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT033 NPU, TKT034, HGT-GCB-039, HGT-GCB-044, HGT-GCB-058, HGT-GCB-087 och HGT-GCB-091) och 1 pågående klinisk studie (HGT-GCB-068). Behandling med velagluceras alfa har visat sig vara effektiv vid viktiga behandlingsmål för Gauchers sjukdom: ökad hemoglobinkoncentration, ökat trombocytantal, minskad levervolym och minskad mjältvolym. Effekten på dessa 4 parametrar kvarstod efter 24 månader med fortsatt behandling med velagluceras alfa.

Klinisk stabilitet i dessa 4 parametrar kvarstår när patienterna byter från långtidsbehandling med imigluceras till behandling med velagluceras alfa. Inga säkerhetsproblem observerades efter att patienter som var kliniskt stabila med imigluceras bytt till behandling med velagluceras alfa i samma dos.

Velagluceras alfa tolereras i allmänhet väl.

### **VI.2.3 Okända faktorer relaterade till behandlingsfördelar**

Det kliniska utvecklingsprogrammet för velagluceras alfa planerades noggrant för att undersöka säkerhet och effekt med velagluceras alfa som långvarig enzymsättningsbehandling för patienter med bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom typ 1. Eftersom denna sjukdom är sällsynt och det följaktligen fanns endast ett fåtal patienter tillgängliga att studera, behövdes ett utvecklingsprogram som använde breda urvalskriterier och som också hade internationell omfattning. Programmet inkluderade inte barn som var yngre än 2 år, eftersom ett fåtal patienter under denna ålder diagnostiseras och det går ofta inte att skilja på olika typer av Gauchers sjukdom hos barn

som är yngre än 2 år. En studie som för närvarande pågår och som utvärderar effekten och säkerheten för velagluceras alfa ERT hos barn och ungdomar med Gauchers sjukdom typ 3 kommer att hjälpa till att samla mer information i den pediatrika populationen. Dessutom kommer den pågående förlängningsstudien på japanska patienter att göra det möjligt att utvärdera långsiktig säkerhet och effekt i denna specifika population.

#### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsproblem

<b>Tabell 1: Viktiga identifierade risker</b>		
<b>Risk</b>	<b>Vad som är känt</b>	<b>Möjlighet att förebygga</b>
Allergisk reaktion (infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet)	Upp till 50 % av patienterna i kliniska studier fick en allergisk reaktion mot velagluceras alfa. De flesta reaktionerna var lindriga till måttliga och förbättrades av att sänka hastigheten eller stoppa behandlingen eller genom att ta vissa läkemedel.	Behandlingen av infusionsrelaterade reaktioner ska baseras på reaktionens svårighetsgrad och inkludera sänkt infusionshastighet, behandling med läkemedel såsom antihistaminer, antipyretika och/eller kortikosteroider och/eller avbrytande och återupptagande av behandling med förlängd infusionstid.  Hos patienter som har haft symtom på allergi under administrering av velagluceras alfa, kan förbehandling med läkemedel såsom antihistaminer och/eller kortikosteroider förebygga framtida reaktioner.

<b>Tabell 2: Viktiga potentiella risker</b>	
<b>Risk</b>	<b>Vad som är känt</b>
Velagluceras alfa fungerar inte, eftersom kroppen producerar antikroppar som minskar effekten av velagluceras alfa.	I kliniska studier var 1 av 94 patienter som behandlades med velagluceras alfa positiv med avseende på antikroppar mot velagluceras alfa. Utvecklingen av antikroppar var inte kopplad till någon tydlig effektförlust och inga biverkningar rapporterades hos denna patient.
Ökad aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) (blodprov som mäter risken för blödningar)	Sex av 94 patienter (6,4 %) som behandlades med velagluceras alfa utvecklade förlängd aPTT. Fem av de 6 patienter hade höga aPTT-värden före intag av velagluceras. Den förlängda aPTT hos alla 6 patienterna var inte förknippad med några blödningskomplikationer.

<b>Tabell 3: Viktig saknad information</b>	
<b>Risk</b>	<b>Vad som är känt</b>

Avsaknad av information om icke-godkänd indikation	Velagluceras alfa når inte hjärnan, och det är därmed osannolikt att det har någon effekt på de symtom från centrala nervsystemet som vanligtvis förekommer vid Gauchers sjukdom typ 2 och 3. Med tanke på de mycket små populationer som har sjukdom av typ 2 och 3, och med hänsyn till säkerhetsprofilen för velagluceras alfa, är det osannolikt att sporadiska behandlingsförsök kommer att ge upphov till några nya säkerhetsfynd av betydelse.
Avsaknad av information om patienter med anamnes på betydande biverkningar mot annan enzymsättningsbehandling	Patienter som tidigare har behandlats med och har fått anafylaktiska reaktioner mot annan enzymsättningsbehandling exkluderades från kliniska studier med velagluceras alfa. Därför finns det inga uppgifter om tolerabilitet för velagluceras alfa hos dessa patienter. Eftersom sådana tidigare erfarenheter inte utgör någon kontraindikation för behandling, kan dessa patienter eventuellt behandlas med velagluceras alfa.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder mot säkerhetsproblem

Alla läkemedel har en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur man använder läkemedlet, risker och rekommendationer för att minimera riskerna. En förkortad version av denna på lekmannaspråk finns i form av bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokument kallas rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för velagluceras alfa finns på velagluceras alfas EPAR-sida.

Dessutom har Shire (det företag som tillverkar velagluceras alfa) tagit fram utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter eller vårdgivare för att poängtera riskerna för allvarliga allergiska reaktioner (infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet) hos patienter som får velagluceras alfa i hemmet. Utbildningsmaterialet har tagits fram för att påminna hälso- och sjukvårdspersonal om den screening som ska utföras innan beslut fattas om patienten är en kandidat för behandling med velagluceras alfa i hemmet, och för att informera både hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdgivare om dosering, administrering och säkerhet samt akutåtgärder för patienter/vårdgivare om sådana händelser inträffar i hemmet.

Säkerhetsproblemen anges tillfredsställande i märkningen. Inga ytterligare riskminimeringsaktiviteter krävs för att på tillfredsställande sätt övervaka de säkerhetsproblem som är förknippade med velagluceras alfa.

### VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

<b>Tabell 4: Sammanfattning av pågående och planerade studier efter godkännande för försäljning</b>				
<b>Studie (typ och studienummer)</b>	<b>Mål</b>	<b>Osäkerheter beträffande effekt som</b>	<b>Status (planerad, påbörjad)</b>	<b>Datum för inlämnande av interimrapport och slutlig</b>

		<b>undersöks</b>		<b>studierapport</b>
Pediatriiskt prövningsprogram (Paediatric Investigational Plan)	Utvärdera effekt och säkerhet med enzymsättningsbehandling med velagluceras alfa hos barn och ungdomar med Gauchers sjukdom typ 1 och 3.	Effekt vid Gauchers sjukdom typ 1 och 3 som del av PIP	Pågående	Juni – juli 2015
HGT-GCB-068/En öppen multicenterstudie av effekt och säkerhet med enzymsättningsbehandling med velagluceras alfa hos barn och ungdomar med Gauchers sjukdom typ 3	Undersöka effekt och säkerhet med enzymsättningsbehandling (ERT) med velagluceras alfa hos barn och ungdomar med Gauchers sjukdom typ 3.	Effekt vid Gauchers sjukdom typ 3	Pågående	Slutlig studierapport i dec 2015 (beräknad)
GOS: Ett internationellt, multicenter, långtids observationsregister över patienter	Att övervaka säkerhet och effekt med velagluceras alfa	Effekt hos alla patienter	Pågående	Interimsresultat rapporterade i PSUR
En undersökning bland hälso- och sjukvårdspersonal, patienter och vårdgivare för att bedöma kunskap om och attityder till förskrivning och villkor för administrering av VPRIV i hemmet inom EU (3)	Att mäta effekten av utbildningsmaterialet	Effekt av utbildningsmaterialet	Planerad	Slutlig rapport kvartal 4 2017 (beräknad)

### **VI.2.6.1 Studier som är villkor för godkännandet för försäljning**

Ingen av ovanstående studier är villkor för godkännandet för försäljning.

## VI.2.7 Sammanfattning av ändringar i riskhanteringsplanen över tid

<b>Tabell 5: Större ändringar i riskhanteringsplanen över tid</b>			
<b>Version</b>	<b>Datum</b>	<b>Säkerhetsfrågor</b>	<b>Kommentar</b>
9.2 9.1 9.0	April 2016 Mars 2016 November 2015	Överkänslighet och IRR	Tillägg av riskminimeringsåtgärder för administrering i hemmet  Bilaga 6, 7, 10 och 11 uppdaterad i enlighet härmed
8.1	April 2014	Ej relevant	Uppdaterad för att åtgärda anmärkningar från PRAC:s utredningsprotokoll (daterat 10 oktober 2013) för riskhanteringsplan v. 8.0  Uppdaterade föredragna MedDRA-termer för identifierade och potentiella risker  Uppdaterad information från den avslutade studien HGT-GCB-044
8.0	Juni 2013	Ej relevant	Riskhanteringsplan v. 7.1 omformaterades enligt den nya EU-mallen och uppdaterades för att åtgärda anmärkningar i utvärderingsrapporten för version 7.1 av riskhanteringsplanen (daterad 28 januari 2013)  Återinförde kort sammanfattning av HGT-GCB-058
7.1	07 december 2012	Ökad aPTT återinförd som viktig potentiell risk.	Uppdaterad för att åtgärda anmärkningar i utvärderingsrapporten för version 7.0 av RMP (daterad 03 oktober 2012).

			Borttagen kort sammanfattning av HGT-GCB-058
7.0	16 april 2012	<p>Ökad aPTT borttagen som viktig identifierad risk.</p> <p>Icke avsedd användning borttagen som "Viktig potentiell risk" och tillagd i "Viktig saknad information".</p> <p>Viktig saknad information "Avsaknad av säkerhetsdata för patienter som övergår till velagluceras alfa och har en tidigare anamnes på betydande läkemedelsbiverkningar mot annan enzymersättningsbehandling, och otillräckliga säkerhetsdata för patienter som övergår till velagluceras alfa och som utvecklat antikroppar mot tidigare enzymersättningsbehandling" ändrades till följande: "Avsaknad av säkerhetsdata för patienter som övergår till velagluceras alfa och har en tidigare anamnes på betydande läkemedelsbiverkningar mot annan enzymersättningsbehandling".</p>	Inkluderar kort sammanfattning av HGT-GCB-058A, ett öppet multicenter behandlingsprotokoll för observation av säkerheten med genaktiverat® humant glukocerebrosidas (GA-GCB, enzymersättningsbehandling hos nydiagnostiserade eller tidigare behandlade (med imigluceras) patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

6.0	23 juni 2010	<p>Identifierad risk: Infusionsrelaterade reaktioner</p> <p>Potentiella risker: 1) Risk för minskad effekt på grund av utveckling av neutraliserande antikroppar mot velagluceras alfa, 2) ökad aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) och 3) icke avsedd användning</p> <p>Saknad information: Avsaknad av säkerhetsdata för patienter som övergår till velagluceras alfa och har en tidigare anamnes på betydande läkemedelsbiverkningar mot annan enzymersättningsbehandling, och otillräckliga säkerhetsdata för patienter som övergår till velagluceras alfa och som utvecklade antikroppar mot tidigare enzymersättningsbehandling</p>	
-----	--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--