

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Hunterin oireyhtymä on harvinainen geneettinen sairaus, jota esiintyy pääasiallisesti miehillä kaikissa etnisissä ryhmissä. Esiintyvyys 100 000 poikalapsen syntymää kohti vaihtelee välillä 0,6 – 2,0. Tämä sairaus aiheuttaa erään entsyymien (iduronaatti-2-sulfataasi) puutoksen, jota keho tarvitsee ihmisen glykosaminoglykaanien (GAG) poistamiseen. Glykosaminoglykaanit ovat aineita, jotka kertyvät kehon eri kudoksiin. Tämä kertyminen vaikuttaa ajan myötä haitallisesti melkein kaikkiin kehon solutyyppeihin, kudoksiin ja elimiin, jatkuva glykosaminoglykaanien kertyminen johtaa dramaattiseen älyllisten toimintojen heikkenemiseen ja asteittain kehittyvään elinvaurioon. Sairauden muotojen vaihtelusta huolimatta sen merkit ja oireet alkavat tyypillisesti 2,5 – 4,5 vuoden iässä. Sairaus johtaa kuolemaan yleensä eliniän toisella tai kolmannella vuosikymmenellä johtuen useimmiten hengityselinten ja/tai sydämen vajaatoiminnasta. Ennen entsyymikorvaushoidon tuloa markkinoille Hunterin oireyhtymän hoidot olivat palliatiivisia ja keskittyivät kliinisiin oireisiin.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Suoran puuttuvaa entsyymiä idursulfaasilla korvaavan hoidon on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa antavan merkittävän terapeuttisen vaikutuksen monille järjestelmille. Idursulfaasia on tutkittu yhteensä 135 potilaalla kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa sekä niiden avoimissa jatkotutkimuksissa, yhdessä avoimessa nimetyn potilaan käyttötutkimuksessa sekä yhdessä avoimessa myyntiintulon jälkeisessä tutkimuksessa. Kontrolloiduissa tutkimuksissa havaittiin suonensisäisen idursulfaasin annon viikoittain tai joka toinen viikko olevan hyvin siedettyä ja saavan aikaan hoidon jälkeisen kliinisen paranemisen kestävyudessa mitattuna käveltynä matkana, jolloin ero oli suurin lumelääkeryhmän ja viikoittain hoidetun ryhmän välillä. Yksi Hunterin oireyhtymää sairastavilla nuorille potilaille (ikä tutkimuksen alkaessa vaihteli välillä 1,4 ja 7,5 vuotta) tehty tutkimus viikoittaisella i.v.-idursulfaasiannoksella 0,5 mg/kg osoitti myös hoitovasteen idursulfaasille, joka mitattiin virtsan glykosaminoglykaanien pitoisuuksien vähenemisenä sekä maksan ja pernan koon pienentymisenä.

Hyväksytty idursulfaasin annos on 0,5 mg/kg kerran viikossa annettuna 3 tunnin kuluessa i.v.-infuusiona, jota voidaan vähentää asteittain 1 tuntiin, mikäli infuusioon liittyviä reaktioita ei havaita.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Idursulfaasin kliininen kehitysohjelma suunniteltiin huolellisesti ottaen huomioon Hunterin oireyhtymän kliinisen monimutkaisuuden ja harvinaisuuden. Rajoitettu potilaiden lukumäärä edellytti kehitysohjelmaa, joka käytti hyväksi laajaa valintakelpoisuuskriteeriä ja jolla oli myös kansainvälistä ulottuvuutta. Kliiniseen kehitysohjelmaan ei sisällynyt alle 5-vuotiaita

lapsia, mutta yksi tutkimus (HGT-ELA-038) suoritettiin näille potilaille, jotta saataisiin enemmän tietoa nuoremmista lapsista.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Allerginen reaktio (Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys)	Korkeintaan 70% kliiniseen tutkimukseen otetuista potilaista sai allergisen reaktion idursulfaasille. Useimmat reaktioista olivat lieviä tai kohtalaisia, ja ne paranivat, kun lääkitystä hidastettiin tai lääkitys keskeytettiin tai kun otettiin määrättyjä lääkevalmisteita. Vakavampia infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu potilailla, joilla on taustalla vaikea hengitystiesairaus, jossa hengitystie voi olla vaarassa; nämä kaikki ovat kuitenkin olleet hallittavissa.	Potilaille, joilla aikaisemmin on ollut allerginen reaktio idursulfaasille, voidaan antaa määrättyjä lääkevalmisteita, ja heitä voidaan hoitaa antamalla infuusio hitaammin. Erityistä huolellisuutta tulisi noudattaa, kun infuusio annetaan potilaille, joilla on taustalla vaikea hengitystiesairaus. Näitä potilaita tulee seurata huolellisesti, ja infuusio antaa asianmukaisissa kliinisissä olosuhteissa. Infuusion myöhentämistä tulisi harkita potilailla, joilla on akuutti kuumeinen hengitystiesairaus.
Keho ei tunnista idursulfaasia ja tuottaa vasteena vasta-aineita (Immunogeenisuus)	Noin 51% potilaista, jotka altistettiin viikoittain idursulfaasille annoksella 0,5 mg/kg kahden vuoden ajan, sai vasta-ainevasteen ja 67,9 %:lla alle 5-vuotiaista potilaista oli vähintään yksi näyte, jolla oli positiivinen anti-idursulfaasin vasta-ainetestit. Vasta-aineiden esiintymiseen liittyvät turvallisuusriskit näyttävät olevan minimaalisia. Määrätyn perimän omaaville potilaille kehittyi todennäköisemmin vasta-aineita.	Ei tiedetä, onko mitään tapaa estää tätä tapahtumasta.
Idursulfaasi ei toimi, koska keho tuottaa idursulfaasin tehoa heikentäviä vasta-aineita (Tehokkuuden puute neutraloivien vasta-aineiden vuoksi)	Noin 24,3%:lla potilaista oli positiivinen neutraloivien vasta-aineiden testi, ja noin puolet (53,6%) 28:sta erittäin nuoresta lapsesta kehitti neutraloivia vasta-aineita vähintään yhdessä kokeessa.	Ei tiedetä, onko mitään tapaa estää tätä tapahtumasta.

Taulukko 2: Puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä tiedetään
Puuttuvat tiedot käytöstä iäkkäille potilaille	Hunterin oireyhtymä on pääasiallisesti lasten sairaus, joka todetaan ja jonka hoito aloitetaan ensimmäisinä elinvuosina. Sairaus on aina vakava, progressiivinen ja elämää rajoittava käytettävissä olevista hoidoista huolimatta. Sairaus johtaa kuolemaan yleensä eliniän toisella tai kolmannella vuosikymmenellä. Tämän vuoksi ei odoteta, että iäkkäitä potilaita altistettaisiin idursulfaasille lähitulevaisuudessa.
Puuttuvat tiedot käytöstä naispotilaille	Vaikka naisia ei otettu kliinisiin tutkimuksiin, joitakin naisia on hoidettu idursulfaasilla myyntiintulon jälkeisissä olosuhteissa, mutta ei ole todennäköistä, että idursulfaasia tullaan käyttämään merkittävän naismäärän hoitoon tulevaisuudessa, koska Hunterin oireyhtymä on miesvoittainen sairaus. Naisilla on taipumus ilmentää sairauden lievempää muotoa, koska heillä voidaan odottaa olevan hieman entsyymien endogeenista tuotantoa. Tästä johtuen miespotilailla havaitut hoidon hyödyt ovat todennäköisesti voimassa myös naisiin.
Puuttuvat tiedot maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista	Maksan ja munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan idursulfaasin farmakokineettiseen profiiliin kliinisesti merkittävällä tavalla, koska entsyymi ei eliminoidu näiden elinten kautta.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

[Idursulfaasin](#) valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa [Elaprasen](#) EPAR-verkkosivuilta.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Taulukko 3: Luettelo kehityssuunnitelmaan sisällyvistä tutkimuksista				
Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien ikataulu

Hunterin oireyhtymää koskeva tulosselvitys (HOS): Maailmanlaajuinen, monikeskus-, pitkän aikavälin havainnoiva selvitys Hunterin oireyhtymää sairastavilla potilailla	Tarkkailla idursulfaasin turvallisuutta ja tehoa	Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys Immunogeenisuus Neutraloivista vasta-aineista johtuva tehokkuuden puute Käyttö iäkkäillä potilailla Käyttö naispotilailla Tehokkuus kaikilla potilailla	Meneillä oleva	Vuosittain Lopullinen raportti: 2023 (arvioitu)
--	--	---	----------------	--

VI.2.6.1 Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset.

Myyntiluvan ehtona on Hunterin oireyhtymää koskeva tulosselvitys (HOS) (meneillä oleva).

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Taulukko 4: Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset			
Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
4.2	29 tammikuu 2015	1 tunnin infuusion poistaminen tärkeänä puuttuvana tietona	Versiota 4.1 muutettiin PRAC-arviointiraportin perusteella
4.1	10 syyskuu 2014	Ei oleellinen	Versio 4.0 muutettiin noudattamaan PRAC-komitean lopullisissa arviointiraporteissa olevia vaatimuksia. Muita muutoksia olivat tietojen ja hakusanojen (suositeltujen termien) päivitys turvallisuustietojen osalta.
4.0	19 heinäkuu 2013	Ei oleellinen	Riskinhallintasuunnitelma (RMP) v3.2.1 muotoiltiin uudelleen uuteen EU-templaattiin sopivaksi ja päivitettiin tuloksilla tutkimuksesta HGT-ELA-042 (kliininen tutkimusraportti liitteessä 9)
3.2.1	01 marraskuu 2012	Infuusioon liittyvät reaktiot ja	Perustuu post-hoc TKT024/TKT024EXT immunogeenisuusanalyysin

Taulukko 4: Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		yliherkkyysoireet Immunogeenisuus Neutraloivista vasta-aineista johtuva tehokkuuden puute	valmistumiseen, tämä lääketurvatoimintaan liittyvä toimenpide poistettiin.
		Immunogeenisuus	Turvallisuustietojen tarkkailu Hunterin oireyhtymää koskevan tulosselvityksen (HOS) kautta lisättiin lääketurvatoimintaan.
		Neutraloivista vasta-aineista johtuva tehokkuuden puute	Myyntipäällysteksti Päivitettiin.
3.1.1	2 lokakuu 2012	Immunogeenisuus	Turvallisuustietojen tarkkailu Hunterin oireyhtymää koskevan tulosselvityksen (HOS) kautta lisättiin lääketurvatoimintaan.
		Neutraloivista vasta-aineista johtuva tehokkuuden puute	Myyntipäällysteksti Päivitettiin.
3.2	23 heinäkuu 2012	Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyysoireet Immunogeenisuus Neutraloivista vasta-aineista johtuva tehokkuuden puute	Perustuu post-hoc TKT024/TKT024EXT immunogeenisuusanalyysin valmistumiseen, tämä lääketurvatoimintaan liittyvä toimenpide poistettiin.
3.1	13 heinäkuu 2012	Immunogeenisuus	Lisättiin erillisenä tunnistettuna riskinä.
		Neutraloivista vasta-aineista johtuva tehokkuuden puute	Tämä muutettiin mahdollisesta riskistä tunnistetuksi riskiksi.
		Neutraloivista vasta-aineista johtuva	Post-hoc TKT024/TKT024EXT

Taulukko 4: Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		tehokkuuden puute	immunogeenisuusanalyysi ja HOS-tuloselvityksen alatutkimus immunogeenisuudesta (HGT-ELA-042) lisättiin merkkipaaluina.
3.0	22 marraskuu 2011	Infuusioon liittyvät reaktiot	Tunnistettua riskiä "hengitysteiden infuusioon liittyvät reaktiot" laajennettiin käsittämään "infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyysoireet".
		Neutraloivista vasta-aineista johtuva tehokkuuden puute	Lisättiin mahdollisena riskinä.
		Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys sekä immunogeenisuus	Immunogeenisuus ja anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot poistettiin mahdollisina riskeinä. Anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot sisällytettiin osana tunnistettua riskiä "infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyysoireet". Immunogeenisuudesta keskustellaan osana riskiä "infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyysoireet".
		Alle 5-vuotiaat lapset	Poistettu tärkeänä puuttuvana tietona.
		Turvallisuus kotihoidossa	Poistettu tärkeänä puuttuvana tietona.
		Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys	Post-hoc TKT024/TKT024EXT immunogeenisuusanalyysi lisättiin merkkipaaluina.
		Turvallisuus potilailla, joilla on maksan tai munuaisten	Turvallisuus- ja tehokkuustietojen analyysi määrättyjä laboratorioarvoja (esim. ruokavalion muutos

Taulukko 4: Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		vajaatoiminta	munuaissairaudessa, alaniinitransaminaasi ja aspartaattiaminotransferaasi) omaavilta potilailta, jotka kerättiin osana HOS-tuloselvitystä, poistettiin toimintasuunnitelmasta.
2.0	Ei päivämäärää	Ei oleellinen.	Lisättiin Shiren rutiininomaiset lääketurvatoimintatehtävät.