

VI.2 Komponenter till en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Översikt över sjukdomsepidemiologi

Hunters syndrom är en ovanlig genetisk sjukdom som främst drabbar pojkar och män av alla etniciteter. Incidensen varierar mellan 0,6 och 2,0 per 100 000 födda pojkar. Denna sjukdom orsakar en brist på ett enzym (iduronat-2-sulfatas) som behövs i människokroppen för att bryta ner glykosaminoglykaner (GAG), som är ämnen som ansamlas i olika kroppsvävnader. Denna ansamling har en negativ effekt på nästan alla celltyper, vävnader och organ i kroppen. Med tiden leder en fortsatt ansamling av GAG till en dramatisk försämring av mentala funktioner och tilltagande organsvikt. Trots mängden av sjukdomsformer debuterar tecken och symtom vanligtvis mellan 2,5 och 4,5 års ålder. Döden inträffar vanligtvis under livets andra eller tredje årtionde, oftast på grund av andnings- och/eller hjärtsvikt. Innan det kom enzymsättningsbehandling var behandlingen av Hunters syndrom palliativ och fokuserad på kliniska symtom.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsfördelar

I kliniska prövningar har direkt behandling genom ersättning av det saknade enzymet med idursulfas visat sig ha betydande terapeutisk effekt på flera system. Idursulfas har studerats hos totalt 135 patienter från två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier och deras öppna förlängningar, i en öppen NPU (Named Patient Use)-studie och en öppen studie efter marknadsintroduktion. I kontrollerade studier visade sig administrering av intravenöst idursulfas varje eller varannan vecka i allmänhet tolereras väl och ge klinisk förbättring efter behandling av uthållighet mätt som gångsträcka där skillnaden var störst mellan placebogruppen och gruppen med behandling varje vecka. En studie på unga patienter med Hunters syndrom (åldersintervallet vid inträdet i studien var 1,4 till 7,5 år) med intravenöst idursulfas 0,5 mg/kg varje vecka visade också ett terapeutiskt svar på idursulfas mätt som minskningar av urinnivåerna av glykosaminoglykaner och minskningar av lever- och mjältstorlek.

Den godkända dosen av idursulfas är 0,5 mg/kg en gång per vecka genom iv infusion under en trettimmarsperiod som gradvis kan minskas till en timme om inga infusionsrelaterade biverkningar observeras.

VI.2.3 Okända faktorer rörande behandlingsfördelar

Det kliniska utvecklingsprogrammet för idursulfas utformades noggrant med hänsyn till den kliniska komplexiteten och sällsyntheten hos Hunters syndrom. Den begränsade patientpopulationen nödvändiggjorde ett utvecklingsprogram som använde breda urvalskriterier och som också hade internationellt omfattning. Det kliniska utvecklingsprogrammet omfattade inte barn som var yngre än 5 år, men en studie (HGT-ELA-038) genomfördes på dessa patienter för att samla mer information om yngre barn.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsproblem

Tabell 1: Viktiga identifierade risker		
Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Allergisk reaktion (infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet)	<p>Upp till 70 % av de patienter som rekryterades i kliniska studier fick en allergisk reaktion mot idursulfas. De flesta reaktionerna var lindriga till måttliga och förbättrades av att sänka hastigheten eller stoppa behandlingen eller genom att ta vissa läkemedel.</p> <p>De svårare infusionsrelaterade reaktionerna har rapporterats hos patienter med allvarlig bakomliggande luftvägssjukdom där luftvägarna kan vara skadade; alla dessa har dock varit hanterbara.</p>	<p>Patienter som tidigare fått en allergisk reaktion mot idursulfas kan få vissa läkemedel och kan behandlas med långsammare infusionshastighet.</p> <p>Var särskilt försiktig när infusion ges till patienter med allvarlig bakomliggande luftvägssjukdom. Dessa patienter ska noga övervakas och infunderas i lämplig klinisk miljö.</p> <p>Man bör överväga att uppskjuta infusionen hos patienter med akut respiratorisk sjukdom med feber.</p>
Kroppen känner inte igen idursulfas och producerar antikroppar som svar (immunogenitet)	<p>Ungefär 51 % av de patienter som varje vecka exponeras för idursulfas 0,5 mg/kg i 2 år utvecklade ett antikroppssvar och 67,9 % av patienter som var yngre än 5 år hade minst ett prov som var positivt för antikroppar mot idursulfas. De säkerhetsrisker som är förknippade med närvaron av antikroppar förefaller vara minimal.</p> <p>Patienter med vissa genotyper var mer benägna att producera antikroppar.</p>	Det är okänt om det finns något sätt att förhindra att detta sker.
Idursulfas verkar inte, eftersom kroppen producerar antikroppar som minskar effekten av idursulfas (bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar)	Ungefär 24,3 % av patienterna var positiva för neutraliserande antikroppar och ungefär hälften (53,6 %) av 28 mycket unga barn utvecklade neutraliserande antikroppar vid minst en analys.	Det är okänt om det finns något sätt att förhindra att detta sker.

Tabell 2: Viktig saknad information	
Risk	Vad som är känt
Avsaknad av information om användning hos äldre patienter	Hunters syndrom är främst en pediatrik sjukdom med diagnos och behandlingsstart under de första levnadsåren. Sjukdomen är alltid allvarlig, progressiv och livsbegränsande, trots användning av tillgängliga behandlingar. Döden inträffar vanligtvis under livets andra eller tredje decennium. Därför förväntas inte den äldre populationen bli exponerad för idursulfas inom den närmsta framtiden.
Avsaknad av information om användning hos kvinnliga patienter	Även om flickor och kvinnor exkluderades från de kliniska prövningarna, har några flickor/kvinnor behandlats med idursulfas efter godkännandet för försäljning, men det är inte troligt att idursulfas kommer att användas för att behandla något stort antal flickor och kvinnor i framtiden, eftersom Hunters syndrom är en mansdominerad sjukdom. Flickor och kvinnor tenderar att få en lindrigare form av sjukdomen, eftersom viss endogen enzymproduktion förväntas. Därför är det troligt att de behandlingsfördelar som observerats i den manliga populationen även gäller flickor och kvinnor.
Avsaknad av information hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion	Nedsatt lever- och njurfunktion förväntas inte påverka idursulfas farmakokinetiska profil på något kliniskt signifikant sätt, eftersom enzymet inte elimineras via dessa organ.

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 lekmanaspråk finns i form av bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokument kallas rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för [idursulfas](#) finns på [Elapras](#) EPAR-sida.

Detta läkemedel har inga ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Tabell 3: Lista över studier i utvecklingsprogram efter godkännande för försäljning				
Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Säkerhets-/effektproblem som undersökts	Status	Planerat datum för inlämnande av (interims- och) slutresultat
Hunter Outcome Survey:	Att övervaka	Infusionsrelaterade	Pågående	Årligen

En global, multicenter, långsiktig observationsundersökning av patienter med Hunters syndrom	säkerhet och effekt med idursulfas	reaktioner och överkänslighet Immunogenitet Bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar Användning hos äldre patienter Användning hos kvinnliga patienter Effekt hos alla patienter		Slutrapport: 2023 (beräknat)
--	------------------------------------	---	--	------------------------------

VI.2.6.1 Studier som är villkor för godkännandet för försäljning

Studien Hunter Outcome Survey (pågående) är villkor för godkännandet för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av ändringar i riskhanteringsplanen över tid

Tabell 4: Större ändringar i riskhanteringsplanen över tid			
Version	Datum	Säkerhetsproblem	Kommentar
4.2	29 jan 2015	Strykning av 1-timmesinfusion som viktig saknad information	Version 4.1 har ändrats baserat på PRAC:s utredningsprotokoll.
4.1	10 sep 2014	Ej relevant	Version 4.0 ändrades för att uppfylla krav från PRAC:s slutliga utredningsprotokoll. Övriga ändringar omfattar omarbetning av information och söktermer (föredragna termer) för säkerhetsproblem.
4.0	19 juli 2013	Ej relevant	Riskhanteringsplanen v. 3.2.1 omformaterades enligt den nya EU-mallen och uppdaterades med resultat från studie HGT-ELA-042 (CSR i bilaga 9)
3.2.1	01 november 2012	Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner Immunogenitet	Baserat på slutförandet av TKT024/TKT024EXT post-hoc-analys av immunogenitet togs denna säkerhetsövervakningsaktivitet

Tabell 4: Större ändringar i riskhanteringsplanen över tid

Version	Datum	Säkerhetsproblem	Kommentar
		Bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar	bort.
		Immunogenitet	Övervakning av säkerhetsdata via Hunter Outcome Survey lades till som säkerhetsövervakningsaktivitet.
		Bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar	Uppdaterad märkningstext.
3.1.1	2 okt 2012	Immunogenitet	Övervakning av säkerhetsdata via Hunter Outcome Survey lades till som säkerhetsövervakningsaktivitet.
		Bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar	Uppdaterad märkningstext.
3.2	23 juli 2012	Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner Immunogenitet Bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar	Baserat på slutförandet av TKT024/TKT024EXT post-hoc-analys av immunogenitet togs denna säkerhetsövervakningsaktivitet bort.
3.1	13 juli 2012	Immunogenitet	Tillagd som separat identifierad risk.
		Bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar	Detta ändrades från en potentiell risk till en identifierad risk.
		Bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar	TKT024/TKT024EXT post-hoc-analys av immunogenitet och Hunter Outcome Survey delstudie av immunogenitet (HGT-ELA-042) lades till som milstolpar.
3.0	22 november 2011	Infusionsrelaterade	Den identifierade risken

Tabell 4: Större ändringar i riskhanteringsplanen över tid

Version	Datum	Säkerhetsproblem	Kommentar	
		reaktioner	"respiratoriska infusionsrelaterade reaktioner" utvidgades till "infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner".	
		Bristande effekt på grund av neutraliserande antikroppar	Tillagd som en potentiell risk.	
		Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet och immunogenitet	Immunogenitet och anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner togs bort som potentiella risker. Anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner inkluderades som del av den identifierade risken "infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner". Immunogenitet diskuteras som del av "infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner".	
		Barn under 5 år	Borttaget eftersom viktig information saknas.	
		Säkerhet vid behandling i hemmet	Borttaget eftersom viktig information saknas.	
		Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet	TKT024/TKT024EXT post-hoc-analys av immunogenitet lades till som en milstolpe.	
		Säkerhet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion	Analys av säkerhets- och effektdata från patienter med vissa laboratorievärden (dvs. kostförändring vid njursjukdom, alanintransaminas och aspartataminotransferas) som samlats in som en del av Hunter Outcome Survey togs bort från handlingsplanen.	
	2.0	Odaterad	Ej relevant.	Shires rutinemässiga säkerhetsövervakningsaktiviteter

Tabell 4: Större ändringar i riskhanteringsplanen över tid

Version	Datum	Säkerhetsproblem	Kommentar
			lades till.