

Частина VI. Резюме плану управління ризиками

Резюме плану управління ризиками лікарського засобу Тепкінлі (епкорітамаб)

Нижче наведено резюме плану управління ризиками лікарського засобу Тепкінлі (епкорітамаб). У плані управління ризиками перелічено важливі ризики епкорітамабу, заходи для їх мінімізації, заходи для отримання додаткової інформації про ризики та заходи для отримання невідомої інформації про препарат (відсутньої інформації).

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) Тепкінлі (епкорітамаб) та інструкція для медичного застосування містять важливу інформацію щодо застосування епкорітамабу для медичних працівників та пацієнтів.

Важливі нові застереження або зміни інформації буде відображено в оновленнях плану управління ризиками лікарського засобу Тепкінлі (епкорітамаб).

I Лікарський засіб і показання для застосування

Епкорітамаб призначається як монотерапія:

- дорослим пацієнтам із рецидивною або рефрактерною дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ) після двох або більше ліній системної терапії;
- дорослим пацієнтам із рецидивною або рефрактерною фолікулярною лімфомою (ФЛ) після двох або більше ліній системної терапії.

Повний перелік показань до застосування див. у КХЛЗ та інструкції для медичного застосування. Епкорітамаб є діючою речовиною даного лікарського засобу, який вводиться шляхом підшкірної ін'єкції.

II Ризики, пов'язані з цим лікарським засобом, і заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Нижче наведено важливі ризики, пов'язані з епкорітамабом, заходи для їх мінімізації, а також запропоновані дослідження для вивчення пов'язаних із епкорітамабом ризиків.

Заходи з мінімізації ідентифікованих ризиків лікарських засобів, можуть включати наступне:

- спеціальну інформацію, зокрема попередження, застереження та рекомендації щодо правильного застосування в інструкції для медичного застосування та КХЛЗ для пацієнтів і медичних фахівців;
- важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- затверджений розмір упаковки (кількість лікарського засобу в упаковці має бути такою, щоб унеможливити його неправильне застосування);
- порядок відпуску лікарського засобу, тобто спосіб, у який препарат надається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), дає змогу мінімізувати ризики.

У сукупності ці заходи є **рутинними заходами мінімізації ризиків**.

Для Тепкінлі (епкорітамаб) застосовуються **додаткові заходи з мінімізації ризиків**, зазначені нижче для відповідних важливих ризиків.

Окрім цих заходів, ведеться постійний збір та регулярний аналіз повідомлень про побічні реакції, зокрема оцінка у регулярно оновлюваних звітах з безпеки, щоб за потреби негайно вжити необхідних дій. Ці заходи є **рутинними заходами з фармаконагляду**.

Якщо важлива інформація, яка здатна вплинути на безпеку застосування епкорітамабу наразі відсутня, вона зазначається нижче як «відсутня інформація».

II.A Перелік важливих ризиків і відсутня інформація

Важливими є ризики, пов’язані із застосуванням Тепкінлі (епкорітамаб), які вимагають спеціальних заходів для їх подальшого вивчення та мінімізації, щоб гарантувати безпечне застосування лікарського засобу. Важливі ризики поділяють на ідентифіковані та потенційні. Ідентифікованими є ризики, щодо яких є достатньо доказів зв’язку із застосуванням епкорітамабу. Потенційними є ризики, які на підставі доступних даних вважають імовірно пов’язаними із застосуванням цього лікарського засобу, але цей зв’язок ще не доведений і вимагає подальшого вивчення. Відсутньою вважають інформацію з безпеки лікарського засобу, яка наразі недоступна і яку потрібно зібрати (наприклад, безпека при застосуванні протягом тривалого часу).

Перелік важливих ризиків і відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	Синдром вивільнення цитокінів (СВЦ)
	Синдром нейротоксичності, асоційований з імунними ефекторними клітинами (ICANS)
	Серйозні інфекції
Важливі потенційні ризики	Ризик передозування внаслідок лікопов’язиних помилок
Відсутня інформація	Безпека при довготривалому застосуванні

II.B Короткий опис важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: СВЦ	
Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом	Найчастіші побічні ефекти в клінічних дослідженнях епкорітамабу та довідкових джерелах (Salvaris 2021).
Фактори ризику та групи ризику	У дослідженнях епкорітамабу не виявлено ані факторів, ані груп ризику. До ризиків, визначених у довідкових джерелах, належать, зокрема, такі: тяжка стадія хвороби, тромбоцитопенія та активація ендотелію в анамнезі, протилімфоцитарна терапія флударабіном і циклофосфамідом, серцево-судинне захворювання або дисфункція органів у анамнезі (Schubert 2021, Xiao 2021). Вважається, що ризик розвитку СВЦ у дітей вищий, ніж у дорослих (Shimabukuro-Vornhagen 2018).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - розділ 4.2 КХЛЗ «Дози та спосіб застосування» та розділ «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування містять вказівки щодо модифікації рекомендованої дози у випадку розвитку СВЦ, а також визначення ступеня тяжкості СВЦ та вказівки щодо лікування; - розділ 4.5 КХЛЗ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування; - розділ 4.9 КХЛЗ «Побічні реакції» та розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування; - виключно рецептурний лікарський засіб. Додаткові заходи з мінімізації ризику: картка для пацієнта.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - дослідження GCT3013-05; - дослідження M20-638; Ознайомтеся з планом розробки лікарського засобу після реєстрації в розділі II.C цього резюме.

Важливий ідентифікований ризик: ICANS	
Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом	Клінічні дослідження епкорітамабу та довідкові джерела (Salvaris 2021)
Фактори ризику та групи ризику	У дослідженнях епкорітамабу не виявлено ані факторів, ані груп ризику. До ризиків, визначених у довідкових джерелах, належать, зокрема, такі: ранній і тяжкий епізод СВЦ із високим рівнем прозапальних цитокінів, тяжка стадія хвороби, тромбоцитопенія та активація клітин ендотелію в анамнезі, протилімфоцитарна терапія флударабіном і циклофосфамідом, супутні захворювання нервової системи в анамнезі (Schubert 2021, Xiao 2021).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - розділ 4.2 КХЛЗ «Дози та спосіб застосування» та розділ «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування містять вказівки щодо модифікації рекомендованої дози у випадку розвитку ICANS, а також визначення ступеня тяжкості ICANS та вказівки щодо лікування; - розділ 4.5 КХЛЗ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування; - розділ 4.9 КХЛЗ «Побічні реакції» та розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування; - виключно рецептурний лікарський засіб. Додаткові заходи з мінімізації ризику: - картка для пацієнта.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - дослідження GCT3013-05; - дослідження M20-638. Ознайомтеся з планом розробки лікарського засобу після реєстрації в розділі II.C цього резюме.

Важливий ідентифікований ризик: серйозні інфекції	
Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом	Клінічні дослідження епкорітамабу та довідкові джерела (Longhitano 2021, Salvaris 2021)
Фактори ризику та групи ризику	У дослідженнях епкорітамабу не виявлено ані факторів, ані груп ризику. Епідеміологія та ризики інфекцій серед пацієнтів, які проходять терапію біспецифічними антитілами, потребують подальшого вивчення (Longhitano 2021). Інфекції частіше виникають у пацієнтів із захворюванням на пізній стадії, тривалою лейкопенією, гіпогаммаглобулінемією, низьким рівнем гранулоцитів, порушеннями функції моноцитів, низьким рівнем сироваткового комплемента, за тривалого перебігу хвороби, за умови застосування стероїдних препаратів, трансплантації кісткового мозку та порушення функції нирок. Пацієнти із СВИЦ мають вищий ризик інфекційних захворювань, а імуносупресивна терапія у зв'язку із СВИЦ може маскувати певні ознаки інфекції, що своєю чергою відстрочує діагностування інфекцій та їх лікування. Механізм, який відповідає за вищу частоту розвитку інфекційних захворювань у пацієнтів із СВИЦ, невідомий (Longhitano 2021, Shimabukuro-Vornhagen 2018).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: - розділ 4.5 КХЛЗ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування; - розділ 4.9 КХЛЗ «Побічні реакції» та розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування;
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - дослідження GCT3013-05; - дослідження M20-638. Ознайомтеся з планом розробки лікарського засобу після реєстрації в розділі II.C цього резюме.

Важливий потенційний ризик: ризик передозування внаслідок лікопов'язаних помилок	
Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом	Клінічні дослідження епкорітамабу
Фактори ризику та групи ризику	У клінічних дослідженнях епкорітамабу не виявлено ані факторів, ані груп ризику.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - розділ 4.2 КХЛЗ «Дози та спосіб застосування» та розділ «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування; - розділ 4.9 КХЛЗ «Передозування» та розділ «Передозування» інструкції для медичного застосування; - розділ 6.6 КХЛЗ «Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу» та розділ «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування; - виключно рецептурний лікарський засіб.

Відсутня інформація: безпека при довготривалому застосуванні	
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: виключно рецептурний лікарський засіб.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - дослідження GCT3013-01; - дослідження GCT3013-05; - дослідження M20-638. Ознайомтеся з планом розробки лікарського засобу після реєстрації в розділі П.С цього резюме.

II.C План розробки лікарського засобу після реєстрації

II.C.1 Дослідження, що є умовою надання реєстраційного посвідчення

Наведені нижче дослідження які є умовою видачі реєстраційного посвідчення.

Стислий огляд дослідження GCT3013-01

Мета дослідження.

Мета цієї частини дослідження з підвищенням дози – визначити максимальну стерпну дозу епкорітамабу та рекомендовану дозу фази 2 епкорітамабу в пацієнтів із рецидивною або рефрактерною або прогресуючою В-клітинною лімфомою.

Мета розширеної частини цього дослідження – оцінити ефективність і безпеку епкорітамабу в дозі фази 2 у пацієнтів із наведеними нижче варіантами В-клітинної неходжкінської лімфоми (В-NHL) за обмеженої кількості варіантів лікування.

- Агресивна рецидивна або рефрактерна В-NHL (когорта aNHL), зокрема:
 - o дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВБКЛ);
 - o високоагресивна В-клітинна лімфома (HGBCL);
 - o первинна медіастинальна В-клітинна лімфома (PMBCL);
 - o фолікулярна лімфома (ФЛ) ступеня 3b.
- R/R В-NHL, що повільно зростає (когорта iNHL), зокрема:
 - o фолікулярна лімфома (ФЛ) ступеня 1-3a;
 - o лімфома маргінальної зони (MZL);
 - o мала лімфоцитарна лімфома (SLL).
- Мантийно-клітинна лімфома (MCL).

Мета окремої частини з оптимізації – дослідити альтернативні стратегії зниження частоти та ступеня тяжкості СВЦ. Три когорти (тобто пацієнти з ДВБКЛ, ФЛ ступеня злоякісності 1-3a і MCL) отримуватимуть альтернативні дози, які покликані знизити частоту розвитку СВЦ ступеня тяжкості 2 і вище.

Огляд дослідження GCT3013-05

Мета дослідження: основною метою дослідження є оцінка ефективності епкорітамабу порівняно з індукційною хіміотерапією в пацієнтів із рецидивною або рефрактерною дифузною В-великоклітинною лімфомою, у яких терапія високими дозами з наступною аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (HDT-ASCT) не дала позитивного результату або є неприйнятною.

Огляд дослідження M20-638

Мета дослідження: основною метою дослідження є оцінка ефективності, безпеки та стерпності епкорітамабу в дозі 48 мг у поєднанні з ритуксимабом і леналідомідом (R²) порівняно з лікуванням виключно R² у пацієнтів із рецидивною або рефрактерною ФЛ.

II.C.2 Інші дослідження у плані розробки лікарського засобу після реєстрації

Немає.