

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГЕМЛІБРА® (ЕМІЦИЗУМАБ)

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для еміцизумабу. ПУР містить важливу інформацію про ризики еміцизумабу, способи їх мінімізації та способи отримання додаткової інформації про ризики та невідомі дані (недостатня інформація) еміцизумабу.

Інструкція з медичного застосування містить важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів про те, як слід застосовувати еміцизумаб.

Дане резюме ПУР для еміцизумабу слід розглядати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та його резюме, що викладене зрозумілою нефахівцям мовою, що є частиною Європейського публічного звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові питання або зміни до існуючих версій документів будуть включені в оновлені ПУР для еміцизумабу.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

ЛЗ ГЕМЛІБРА® показаний для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей від новонароджених і старше з гемофілією А (вроджений дефіцит фактора VIII) із наявністю або без наявності інгібіторів фактора VIII.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ

Нижче наведено важливі ризики, пов'язані з еміцизумабом, а також заходи з мінімізації таких ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків застосування еміцизумабу.

Заходами для мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть бути:

- специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, що наведена в інструкції для медичного застосування та USPI для пацієнтів та медичних працівників;
- важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки – кількість препарату в упаковці, обрана таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;
- юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (напр. за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*. У випадку еміцизумабу ці заходи доповнені *додатковими заходами з мінімізації ризиків*, зазначеними під відповідними ризиками нижче.

- Посібник для медичних працівників
- Посібник для пацієнта/особи, яка за ним доглядає
- Пам'ятка для пацієнта
- Керівництво для персоналу лабораторії

Крім цих заходів, безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку ПОЗБ (PSUR), з метою негайного вживання необхідних заходів. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, що може впливати на безпечне застосування еміцизумабу, ще не доступна, вона зазначена нижче у розділі «відсутня інформація».

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливими ризиками застосування ЛЗ ГЕМЛІБРА® є ризики, що потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, для яких є достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням ЛЗ ГЕМЛІБРА®. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних можливий, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутньою інформацією є інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний момент відсутня та потребує збору (напр. тривале застосування лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	- Тромбоемболічні явища (асоційовані з еміцизумабом та аРСС) - Тромботична мікроангіопатія (асоційована з еміцизумабом та аРСС) - Втрата ефективності через антитіла до еміцизумабу
Важливі потенційні ризики	- Життєво загрозлива кровотеча через неправильно інтерпретовані стандартні коагуляційні тести, ненадійні для пацієнтів, які отримують терапію еміцизумабом - Анафілаксія, анафілактоїдні та системні реакції гіперчутливості - Тромбоемболічні явища, не асоційовані з супутнім аРСС
Відсутня інформація	Використання у новонароджених та немовлят

аРСС = активований концентрат протромбінового комплексу

II.B РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливий ідентифікований ризик – Тромбоемболічні явища (асоційовані з еміцизумабом та аРСС)	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Доказова база ґрунтується на даних Фази III досліджень (ВН29884, ВН29992, ВН30071 та ВО39182; N = 399), ВО41423 (N = 72) та дослідження фази I/II (ACE002JP; N = 18) еміцизумабу, що включають дорослих, підлітків та дітей із гемофілією А, як з інгібіторами фактора VIII, так і без них. У дослідженнях ВН29884, ВН29992, ВН30071 та ВО39182 серед 399 пацієнтів, які отримували еміцизумаб, у 0,5% (2/399) було зафіксовано

	принаймні одну тромбоемболічну подію, пов'язану із супутнім застосуванням еміцизумабу та аРСС. Станом на дату контрольного зрізу даних (CCOD) 30 жовтня 2021 року, у дослідженні BO41423 не було зареєстровано тромбоемболічних подій, пов'язаних із аРСС. Загалом 6,45% пацієнтів (2/32), які отримували аРСС під час профілактики еміцизумабом у рамках досліджень фази III, мали принаймні одну тромбоемболічну подію — важливий виявлений ризик, пов'язаний із еміцизумабом та аРСС. У дослідженні ACE002JP таких подій не було зареєстровано (0/5; 0%).
Фактори ризику та групи ризику	У клінічних дослідженнях два пацієнти зазнали тромбоемболічних подій під час профілактики еміцизумабом. Обидва пацієнти отримували багаторазові дози аРСС для лікування проривних кровотеч незадовго до появи симптомів. З додаткового аналізу, що включає дані про тромбоемболічні події та ТМА, Спонсор дійшов висновку, що є достатньо доказів на підтримку DDI (взаємодії лікарських засобів) між аРСС та еміцизумабом. Ця взаємодія головним чином залежить від дози та інтервалу часу введення аРСС: середні кумулятивні дози понад 100 ОД/кг за 24 години протягом 24 годин або більше пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних та ТМА-ускладнень.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: ■ Пропонований текст наводиться в Інструкції для медичного застосування: ○ Особливості застосування ○ Побічні реакції ■ Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або порушень згортання крові Додаткові заходи з мінімізації ризиків: ■ Посібник для медичних працівників ■ Пам'ятка для пацієнта ■ Посібник для пацієнта/особи, яка за ним доглядає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: ■ PASS, основане на реєстрі EUHASS ■ PASS, основане на реєстрі PedNET Дивіться Розділ II.C цього резюме для огляду плану післяреєстраційної розробки.

аРСС = активований комплекс протромбіну; DDI = взаємодія між лікарськими засобами; EUHASS = Європейський моніторинг безпеки гемофілії; ТМА = тромбоцитарна мікроангіопатія

Важливий ідентифікований ризик – Тромботична мікроангіопатія (асоційована з еміцизумабом та аРСС)	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Докази базуються на III Фазі досліджень (ВН29884, ВН29992, ВН30071 та ВО39182; N = 399), ВО41423 (N=72) та дослідженні I/II Фази (АСЕ002JP; N = 18) еміцизумабу, що включають дорослих, підлітків і дітей з гемофілією А, як з інгібіторами FVIII, так і без них. Серед 399 пацієнтів, які отримували еміцизумаб у III Фазі досліджень ВН29884, ВН29992, ВН30071 та ВО39182, 0,75% (3/399) зазнали події тромботичної мікроангіопатії (ТМА), асоційованої з супутнім використанням еміцизумабу та аРСС. Події ТМА не були зареєстровані в дослідженні ВО41423* (N=72) станом на дату закриття дослідження (30 жовтня 2021 року). Загалом 9,4% пацієнтів (3/32), які отримували аРСС під час профілактики еміцизумабом у III Фазі досліджень, зазнали цього важливого ідентифікованого ризику ТМА (асоційованого з еміцизумабом та аРСС); у дослідженні АСЕ002JP не було жодного пацієнта (0/5; 0%) з такою подією.
Фактори ризику та групи ризику	Специфічні фактори ризику ТМА у пацієнтів з гемофілією А не були виявлені в літературі. Однак усі випадки в клінічній програмі еміцизумабу відбулися у пацієнтів, які отримували середні кумулятивні дози аРСС > 100 U/kg/24 години протягом 24 годин або більше під час профілактики еміцизумабом. Негативна реакція повторного введення у одного пацієнта, який розпочав лікування еміцизумабом після вирішення ТМА без рецидиву, підтримує вищезгадане спостереження як потенційну етіологію. З додаткових аналізів, включаючи дані про тромбоемболічні та ТМА події, Спонсор робить висновок, що існує достатня кількість доказів для підтвердження взаємодії лікарських засобів (DDI) між аРСС та еміцизумабом. Ця взаємодія переважно залежить від дози та часу, протягом якого вводиться аРСС, причому середні кумулятивні дози аРСС > 100 U/kg/24 години протягом 24 годин або більше пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних та ТМА подій.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: ▪ Пропонований текст наводиться в Інструкції для медичного застосування: ○ Особливості застосування ○ Побічні реакції

	- Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або порушень згортання крові Додаткові заходи з мінімізації ризиків: - Посібник для медичних працівників - Пам'ятка для пацієнта - Посібник для пацієнта/особи, яка за ним доглядає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - PASS, основане на реєстрі EUHASS - PASS, основане на реєстрі PedNET Дивіться Розділ II.C цього резюме для огляду плану післяреєстраційної розробки.

aPCC = активований комплекс протромбіну; DDI = взаємодія між лікарськими засобами; EUHASS = Європейський моніторинг безпеки гемофілії; TMA = тромбоцитарна мікроангіопатія

Важливий ідентифікований ризик – Втрата ефективності через антитіла до еміцизумабу	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Докази базуються на даних з восьми клінічних досліджень III Фази (BN29884, BN29992, BN30071, BO39182, YO39309, BO41423, JO39881 та MO39129) та клінічного дослідження I/II Фази (ACE002JP) еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А, як з інгібіторами FVIII, так і без них*. Усього 36 з 739 пацієнтів отримали позитивний результат на антитіла до еміцизумабу, з яких один пацієнт відзначив втрату ефективності.
Фактори ризику та групи ризику	Немає жодного ризикового фактора для розвитку антитіл до лікарського засобу (ADA) (Shankar et al. 2007).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: - Пропонований текст наводиться в Інструкції для медичного застосування: - Особливості застосування - Побічні реакції - Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або порушень згортання крові Рутинні заходи щодо мінімізації ризиків, що рекомендують специфічні клінічні заходи для вирішення ризику: Рекомендації для лікарів щодо використання та управління еміцизумабом у випадках втрати ефективності через підозрювані антитіла до еміцизумабу включені в Інструкцію для медичного використання.

Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - PASS, основане на реєстрі EUNASS - PASS, основане на реєстрі PedNET Дивіться Розділ II.C цього резюме для огляду плану післяреєстраційної розробки.
-----------------------------------	---

ADA = антитіла до препарату; aPCC = активований комплекс протромбіну; FVIII = фактор VIII

* Звіт про імуногенність V4 було використано як вихідний документ для цієї таблиці, яка включає фази III дослідження ВН29884, ВН29992, ВН30071, ВО39182, YO39309, ВО41423, JO39881 та МО39129, а також фазу I/II дослідження (ACE002JP).

Важливий потенційний ризик – Життєво загрозна кровотеча через неправильно інтерпретовані стандартні коагуляційні тести, ненадійні для пацієнтів, які отримують терапію еміцизумабом	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	In vitro: Механізм дії еміцизумабу та його вплив були чітко продемонстровані в активованому частковому тромбoplastиновому часі (aPTT) та в широкому спектрі лабораторних тестів коагуляції, затверджених для використання в <i>in vitro</i> діагностиці. Клінічні дослідження: Дані з клінічних випробувань еміцизумабу (дослідження III фази ВН29884, ВН29992, ВН30071 та ВО39182, ВО41423 та дослідження I/II фази ACE002JP) також продемонстрували вплив еміцизумабу на лабораторні аналізи. Проте, жодного випадку недостатнього лікування кровотеч через неправильне трактування стандартних тестів коагуляції, що є ненадійними у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, не було зафіксовано.
Фактори ризику та групи ризику	Стандартні лабораторні тести коагуляції, засновані на внутрішньому згортанні (активованій частковий тромбoplastиновий час (aPTT), одноетапна активність FVIII, включаючи функціональні (засновані на згортанні) тести для інгібіторів FVIII (наприклад, тести Бетесди), не є надійними в умовах лікування еміцизумабом і не відображають точний основний гемостатичний статус пацієнта під час профілактики з еміцизумабом. Існує ризик загрозової для життя кровотечі через неправильне тлумачення стандартних тестів коагуляції, що є ненадійними у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, якщо пацієнт лікується медичними працівниками, які не призначили еміцизумаб, у таких умовах, як відділення невідкладної допомоги або в гострих медичних ситуаціях.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику:

	▪ Пропонований текст наводиться в Інструкції для медичного застосування: ○ Особливості застосування ○ Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій ▪ Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або порушень згортання крові Додаткові заходи з мінімізації ризиків: ▪ Посібник для медичних працівників ▪ Пам'ятка для пацієнта ▪ Посібник для пацієнта/особи, яка за ним доглядає ▪ Керівництво для персоналу лабораторії
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні

aPCC = активований концентрат протромбінового комплексу; FVIII = фактор VIII

Важливий потенційний ризик – Анафілаксія, анафілактоїдні та системні реакції гіперчутливості	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Докази основані на даних з клінічних досліджень III Фази (BH29884, BH29992, BH30071, BO39182, BO41423, YO39309, MO39129, JO39881) та дослідження I/II Фази (ACE002JP) еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А, як з інгібіторами FVIII, так і без них.* Анафілаксія, анафілактоїдні реакції та системні реакції гіперчутливості є типовими потенційними класовими ефектами підшкірно введених моноклональних антитіл, таких як еміцизумаб. У дослідженні I/II Фази ACE002JP, 4 з 18 пацієнтів отримали позитивний результат на антитіла до еміцизумабу. Усього 36 пацієнтів з клінічних досліджень III Фази розвинули антитіла до еміцизумабу. У дослідженнях не було зареєстровано випадків анафілаксії або важких реакцій гіперчутливості, пов'язаних з розвитком антитіл до еміцизумабу. В цілому, профіль безпеки еміцизумабу був подібний у пацієнтів з антитілами до еміцизумабу та без них. Тому ці випадки були класифіковані як важливі потенційні ризики.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з анамнезом анафілаксії та atopічні особи належать до груп ризику.

	Похилий вік є фактором ризику смерті від медикаментозної анафілаксії; 73% усіх таких смертей зафіксовано у пацієнтів віком від 55 до 85 років (Liew WK та ін., 2009). Не існує єдиного фактора ризику для розвитку антитіл до лікарських засобів (ADA) при формуванні циркулюючих імунних комплексів, що спричиняють генералізовані реакції гіперчутливості (Shankar та ін., 2014; Steenholdt та ін., 2011).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинна комунікація про ризики: - Текст наводиться в Інструкції для медичного застосування: - Розділ «Протипоказання» - Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або порушень згортання крові Додаткові заходи відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - PASS, основане на реєстрі EUHASS - PASS, основане на реєстрі PedNET Дивіться Розділ II.C цього резюме для огляду плану післяреєстраційної розробки.

EUHASS – Європейська система нагляду за безпекою при гемофілії; FVIII – фактор VIII

Важливий потенційний ризик – Тромбоемболічні явища, не асоційовані з супутнім аРСС	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Накопичений досвід свідчить про недостатність доказів для встановлення причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням еміцизумабу без одночасного використання аРСС та тромбоемболічними подіями. - У контексті кумулятивної постмаркетингової та клінічної експозиції, яка оцінюється в 28,847 пацієнтів у всьому світі*, кумулятивний пошук у глобальній базі даних безпеки Roche (без урахування подій, пов'язаних з аРСС) виявив 78 випадків із 90 тромбоемболічними подіями. Усі випадки були зафіксовані у пацієнтів із супутніми коморбідними станами та не є несподіваними для популяції хворих на гемофілію А чи загальної популяції. - Показники частоти, пропорції та кількості тромбоемболічних подій у клінічних дослідженнях з еміцизумабом залишаються в межах фонові захворюваності для популяції хворих на гемофілію А (наприклад, показник частоти серйозних подій

	становить 0,17 на 100 пацієнто-років, а всіх подій будь-якого ступеня – 0,38 на 100 пацієнто-років у клінічних випробуваннях із еміцизумабом проти 0,51 події на 100 пацієнто-років у загальній популяції¹). Доклінічні дані не виключають ризик тромбоемболічних подій при монотерапії еміцизумабом, але свідчать про те, що ризик не є вищим внаслідок застосування еміцизумабу. Ефект еміцизумабу на утворення тромбів було порівняно з ефектом лікування рFVIIa та FVIII у моделі венозного стазу на нормокоагулятивних макаках-крабоїдах (дослідження PHM11-0008). Індуковане утворення тромбів еміцизумабом було рівнозначним утворенню тромбів, викликаному рFVIIa або FVIII. Ці результати свідчать, що ризик тромбозу внаслідок застосування еміцизумабу не перевищує ризик тромбозу при використанні препаратів рFVIIa або FVIII. У другому дослідженні, що вивчало ко-адміністрування еміцизумабу та байпасних агентів (рFVIIa та aPCC) на моделі дефіциту FVIII у макак-крабоїдів з венозним стазом (дослідження PHM12-0023), утворення тромбів при монотерапії еміцизумабом не спостерігалось. Наявні дані з доклінічних досліджень, клінічних випробувань, літературних джерел та реальних даних не підтверджують встановлення причинно-наслідкового зв'язку. Однак зі збільшенням гемостатичного потенціалу, досягнутого завдяки еміцизумабу, і наближенням рівнів коагуляції до таких у загальній популяції існує гіпотетична ймовірність, що ризик тромбозу може бути схожим на ризик у загальній популяції (Barg et al., 2019). Крім того, деякі дослідження вказують, що в контексті старіючої популяції пацієнтів із гемофілією А та збільшенням супутніх захворювань існує ризик серцево-судинних захворювань (а отже, і тромбозу), подібний до такого в загальній популяції (Wang, 2016; Faghmous et al., 2019; Hofstede et al., 2008). Проте, хоча еміцизумаб покращує гемостаз до рівня, ближчого до норми у пацієнтів із гемофілією А, гемостаз не відновлюється повністю і залишається нижчим за показники здорової людини (наприклад, зазвичай відповідає фенотипу середньо- або легкого ступеня гемофілії). Оскільки всі тромбоемболічні події ретельно відстежуються в рамках додаткової фармаконагляду, тромбоемболічні події, не пов'язані з одночасним застосуванням aPCC, були офіційно перекласифіковані як важливий потенційний ризик для забезпечення повноти даних. Ця
--	--

	перекласифікація потенційного ризику з часу першого ПУР не відображає погіршення профілю співвідношення користь-ризик еміцизумабу.
Фактори ризику та групи ризику	Унікальні групи ризику або фактори ризику досі не визначені. Спостережувані тромбоемболічні події (артеріальні, венозні, пов'язані з медичними пристроями) виникали у пацієнтів із відповідним анамнезом (наприклад, наявністю серцево-судинних факторів ризику) та/або іншими супутніми захворюваннями. Через недостатність доказів для встановлення причинно-наслідкового зв'язку наразі неможливо визначити вагомість потенційних факторів ризику або характеристик груп.
Заходи з мінімізації ризику	Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: ▪ PASS, основане на реєстрі EUHASS ▪ PASS, основане на реєстрі PedNET ▪ PASS, заснований на багатонаціональному реєстрі дослідження BO44691 Дивіться Розділ II.C цього резюме для огляду плану післяреєстраційної розробки.

1 Оцінка спонсора бази даних претензій, методологія, описана в Faghmous et al. 2019

* Глобальна кумулятивна постреєстраційна та клінічна оцінка стану пацієнтів станом на 15 листопада 2023 року. Джерело: PBRER 1126611 (пункт блокування даних 15 листопада 2023 року).

** Кумулятивний пошук до 01 серпня 2023 року.

aPCC = активований концентрат протромбінового комплексу.

Відсутня інформація – Використання у новонароджених та немовлят	
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Використання у новонароджених та немовлят ▪ Запропонований текст міститься в Інструкції для медичного застосування в Україні: ○ Розділ "Фармакологічні властивості" ○ Розділ "Спосіб застосування та дози " ○ Розділ "Побічні реакції"
Додаткові заходи з фармаконагляду	Використання у новонароджених та немовлят PASS, основане на реєстрі PedNET

II.С ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

II.С.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Немає досліджень, що є умовами отримання реєстраційного посвідчення або конкретних зобов'язань щодо еміцизумабу.

II.С.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Назва дослідження/активності: Моніторинг пацієнтів, які отримують еміцизумаб: аналіз реєстру фармаконагляду EUHASS (PASS; Дослідження GO40162)
Мета дослідження: Спонсор бере участь у програмі фармаконагляду European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS), щоб більш детально охарактеризувати профіль безпеки пацієнтів, які отримують еміцизумаб. Основною метою цього дослідження є наступне: - Оцінити частоту виникнення тромбоемболічних (ТЕ), тромботичних мікроангіопатій (ТМА) та анафілаксії у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, із застосуванням або без застосування продуктів коагуляції. Вторинні цілі цього дослідження наступні: - Оцінити частоту виникнення тромбоемболічних (ТЕ) та тромботичних мікроангіопатій (ТМА) у пацієнтів, які отримують еміцизумаб як окремо, так і в комбінації з кожним із наступних препаратів: активованим концентратом протромбіну (аРСС), рекомбінантним фактором VII (rFVIIa) та продуктом FVIII. - Описати окремі випадки ТЕ та ТМА, виявлені в EUHASS. - Підсумувати частоту інших побічних явищ, зафіксованих у EUHASS, у пацієнтів, які отримують еміцизумаб. - Описати окремі випадки "неочікуваної поганої ефективності", повідомлені до EUHASS на основі доступної інформації.
Назва дослідження/активності: Використання еміцизумабу у педіатричних пацієнтів у реальному світі: аналіз реєстру PedNet (PASS; Дослідження MO40685)
Мета дослідження: Спонсор співпрацює з реєстром PedNet з метою отримання інформації про безпеку, ефективність та використання еміцизумабу в педіатричній популяції в умовах після реєстрації. Інтереси в термінах безпеки включають тромбоемболічні події, тромботичну мікроангіопатію (ТМА) та анафілаксію, але всі побічні ефекти, повідомлені до реєстру PedNet у пацієнтів, які лікувались еміцизумабом, підсумовуються. <u>Основна мета дослідження:</u> Оцінити загальну безпеку та переносимість введення еміцизумабу у всіх пацієнтів та в підгрупах, визначених за віком і статусом інгібітора, а також за ступенем тяжкості для пацієнтів без інгібіторів.

Основні показники безпеки:

- Частота та поширеність тромбоемболічних подій, тромботичної мікроангіопатії (ТМА), анафілаксії.

Другорядні цілі дослідження:

Оцінити частоту та поширеність будь-яких побічних ефектів, повідомлених до реєстру PedNet у пацієнтів, які лікувались еміцизумабом, у всіх пацієнтів та в підгрупах, визначених за віком і статусом інгібітора, а також за ступенем тяжкості для пацієнтів без інгібіторів.

Другорядні показники безпеки:

- Будь-які побічні ефекти, повідомлені до реєстру PedNet

Описати профіль кровотеч у пацієнтів, які лікувались еміцизумабом, в цілому та в підгрупах, визначених за віком і статусом інгібітора, а також за ступенем тяжкості для пацієнтів без інгібіторів.

Другорядні показники ефективності:

- ABR (річна частота кровотеч) для лікуваних кровотеч і відсоток пацієнтів з нульовими лікувальними кровотечами.
- ABR для суглобових кровотеч та великих кровотеч.
- Кількість кровотеч для м'якотканинних кровотеч і незначних кровотеч.

Назва дослідження/активності: Дослідження довгострокової безпеки лікування еміцизумабом у пацієнтів з помірною гемофілією А та важким фенотипом кровотечі (BO44691) (PASS)

Мета дослідження:

Метою дослідження є оцінка довгострокового профілю безпеки еміцизумабу у пацієнтів із помірною вродженою гемофілією А ($1\% \leq FVIII \leq 5\%$) без інгібіторів FVIII та з важким фенотипом кровотечі, які піддаються впливу еміцизумабу в реальних умовах, з особливим акцентом на випадки тромбоемболії (ТЕ).

Основна мета цього дослідження, це визначення частоти випадків тромбоемболії (ТЕ).

Другорядні цілі цього дослідження:

- Визначити частоту серйозних небажаних явищ (SAEs).
- Визначити частоту випадків тромботичної мікроангіопатії (ТМА).
- Визначити частоту серйозних системних алергічних реакцій, включаючи анафілаксію.
- Характеризувати ризиковий профіль з точки зору попередньо визначених факторів ризику випадків тромбоемболії (ТЕ) у пацієнтській популяції.