

## VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego ILUVIEN przeznaczone do publicznej wiadomości

### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Cukrzyca występuje u około 415 milionów osób dorosłych. Szacuje się, że do 2040 r. poziom globalnego rozpowszechnienia choroby wzrośnie do 642 milionów przypadków. Cukrzycowa choroba oczu jest najczęstszą przyczyną nowych przypadków utraty wzroku u osób dorosłych w wieku od 20 do 74 lat. Wraz ze zwiększaniem się liczby przypadków cukrzycy oraz starzeniem się społeczeństwa u coraz większej liczby osób rozwija się cukrzycowy obrzęk plamki żółtej (ang. *diabetic macular edema* – DME), który w wielu krajach stał się jedną z głównych przyczyn zaburzeń (pogorszenia) wzroku. Badania wykazały, że DME może rozwijać się u około jednej czwartej osób z cukrzycą typu 2, a wskaźnik ten jest jeszcze wyższy u osób, które stosują insulinę. Czynniki wpływające na zwiększenie liczby przypadków DME obejmują: starzenie się populacji, przepływ (trend) gospodarek od niskich do średnich dochodów, wzrost urbanizacji, mniejszą aktywność fizyczną, większe spożycie cukru i niższe spożycie owoców i warzyw.

### VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

FAME A i B: Badania te zostały zaprojektowane tak, aby przyjrzeć się bezpieczeństwu i skuteczności implantów do ciała szklatego fluocynolonu acetonidu (FA) (0,2 µg/dobę i 0,5 µg/dobę) u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME). Głównym celem badań było określenie, czy poziom dawki FA w implantach do ciała szklatego w aplikatorze jest lepszy od zastosowanego w grupie kontrolnej pod względem odsetka pacjentów, u których nastąpiła  $\geq 15$  literowa poprawa w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity* – BCVA) w 24. miesiącu badania, w porównaniu do jego początku. W badaniu FAME wzięło udział 768 pacjentów, a w przedłużonym badaniu FAME – 120 pacjentów, którzy otrzymywali FA, i u których oceniano też bezpieczeństwo leku, jak również użyteczność aplikatora stosowanego do wprowadzania leku. Wyniki tych obserwacji wykazały długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność implantów z FA u pacjentów z DME. Implanty z FA były skuteczne w zmniejszaniu grubości siatkówki oraz poprawie widzenia. Zostało to wykazane przez odsetek pacjentów z poprawą  $\geq 15$  liter od początku badania w stosunku do wartości zmierzonej w 24. miesiącu badania. Efekt leczenia był szczególnie wyraźny u pacjentów z przewlekłym DME.

### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Badania przeprowadzone do tej pory nie obejmowały pacjentów pediatrycznych, ponieważ DME jest rzadko spotykany u dzieci. Nie ma konieczności zmian dawki u pacjentów w podeszłym wieku lub osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Powstanie lub progresja zaćmy	U większości pacjentów, którzy jeszcze nie mieli operacji usunięcia zaćmy, po leczeniu może wystąpić zmętnienie soczewki naturalnej oka (zaćma). W takim przypadku	Monitorowanie współczynnika zachorowalności w odniesieniu do powstawania zaćmy lub jej postępu w porównaniu do badań klinicznych. To niepożądane działanie

	widzenie będzie się zmniejszać (osłabiać) i prawdopodobna jest konieczność operacji usunięcia zaćmy.	i odpowiednie postępowanie w przypadku jego wystąpienia są dobrze znane lekarzom. W razie potrzeby częstość występowania może być zaktualizowana w ChPL.
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe / rozwój jaskry	U niektórych pacjentów ciśnienie w oku może się zwiększyć wraz z możliwym rozwojem jaskry. Pacjenci powinni być monitorowani przez lekarza prowadzącego, z wizytami (pobytem) w szpitalu.	Monitorowanie współczynnika zachorowalności w odniesieniu do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego / jaskry w porównaniu do badań klinicznych. To niepożądane działanie i odpowiednie postępowanie w przypadku jego wystąpienia są dobrze znane lekarzom. W razie potrzeby częstość występowania może być zaktualizowana w ChPL.
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	Czasami wstrzyknięcie może wywołać zakażenie wewnątrz oka, ból lub zaczerwienienie oka. Pacjenci powinni natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia nasilonego bólu oka lub dyskomfortu i zwiększającego się zaczerwienienia oka.	Monitorowanie działań niepożądanych związanych z powikłaniami proceduralnymi w porównaniu do badań klinicznych. Jeżeli zaobserwuje się zwiększenie częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej, serie leku będą badane pod kątem sterylności.
Powikłania siatkówki (tj. przedarcie siatkówki lub odklejenie siatkówki)	Czasami wstrzyknięcie może spowodować przedarcie lub odklejenie siatkówki. Pacjenci powinni natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia: nasilonego bólu oka lub dyskomfortu i zwiększającego się zaczerwienienia oka, „migających świateł” i nagłego zwiększenia liczby mętów, częściowego zablokowania widzenia, pogorszenia wzroku lub zwiększonej wrażliwości na światło.	Monitorowanie współczynnika zachorowalności w odniesieniu do przedarcia lub odklejenia siatkówki w porównaniu do badań klinicznych. To niepożądane działanie i odpowiednie postępowanie w przypadku jego wystąpienia są dobrze znane lekarzom. W razie potrzeby częstość występowania może być zaktualizowana w ChPL.
Powikłania ciała szklanego (tj. krwotok do ciała szklanego lub odklejenie ciała szklanego)	Zgodnie z procedurą pacjenci powinni być monitorowani pod kątem potencjalnych powikłań, takich jak krwawienie do ciała szklanego lub odklejenie ciała szklanego po dwóch do siedmiu dni od implantacji.	Monitorowanie współczynnika zachorowalności w odniesieniu do krwawienia do ciała szklanego lub odklejenia ciała szklanego w porównaniu do badań klinicznych. To niepożądane działanie i odpowiednie postępowanie w przypadku jego wystąpienia są dobrze znane lekarzom. W razie konieczności częstość występowania może być zaktualizowana w ChPL.
Krwotoczne zdarzenia występujące podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych	Nie badano jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych z produktem leczniczym ILUVIEN.	Monitorowanie występowania działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych. W razie potrzeby częstość występowania będzie aktualizowana w ChPL.

Przemieszczenie się (przesunięcie) urządzenia (implantu)	Istnieje potencjalne ryzyko przesunięcia się implantu z pierwotnego miejsca jego wstrzyknięcia. Pacjenci, którzy nie mają tylnej torebki soczewki lub u których jest ona przedarta, narażeni są na ryzyko przemieszczenia się implantu do komory przedniej oka.	W razie potrzeby częstość występowania będzie aktualizowana w ChPL
--	---	--

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów	Nie przewiduje się wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych ze względu na dawkę i sposób podawania produktu leczniczego ILUVIEN. Mimo to, ponieważ znanym działaniem kortykosteroidów podawanych w innych postaciach jest wywoływanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych, występowanie takich działań ogólnoustrojowych będzie monitorowane.
Powikłania po zabiegach	Ten problem dotyczący bezpieczeństwa jest dobrze znany lekarzom, którzy rutynowo sprawdzają powikłania po zabiegach, gdzie stosowane są wstrzyknięcia do ciała szklistego.
Retinopatia wtórna do reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego lub inne zakażenia okulistyczne	Znanym działaniem kortykosteroidów jest reaktywacja utajonych zakażeń.

#### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u dzieci	Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego ILUVIEN u dzieci. Badania przeprowadzone do tej pory nie obejmowały pacjentów pediatrycznych, ponieważ nie ma wskazań do stosowania fluocynolonu acetonidu podawanego do ciała szklistego u dzieci w cukrzycowym obrzęku płamki żółtej.
Stosowanie u kobiet w ciąży	Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego ILUVIEN u kobiet w ciąży oraz jego oddziaływania na przebieg ciąży i zdrowie noworodków. Nie oczekuje się, że ciąża wpłynie na skuteczność leku. Jednak, ponieważ kortykosteroidy mają znane działanie teratogenne, nie przewiduje się przeprowadzenia jakichkolwiek badań.
Stosowanie u kobiet karmiących piersią	Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego ILUVIEN u kobiet w okresie laktacji. Ogólnoustrojowe stężenie fluocynolonu acetonidu po podaniu implantu ILUVIEN do ciała szklistego jest niskie. Nie wiadomo, czy leczenie przez podanie produktu ILUVIEN do ciała szklistego może spowodować ogólnoustrojowe wchłanianie na poziomie wystarczającym do stwierdzenia wykrywalnych ilości substancji czynnej w mleku ludzkim.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa	Nie przeprowadzono badań dotyczących długotrwałego stosowania produktu leczniczego ILUVIEN
Powtórne zastosowanie	Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących powtórnego zastosowania produktu leczniczego ILUVIEN
Usunięcie implantu	Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących usunięcia implantu
Stosowanie poza wskazaniami	ILUVIEN został przebadany tylko u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)
Znaczne niedokrwienie siatkówki	Nie przeprowadzono badań dotyczących występowania znacznego niedokrwienia siatkówki spowodowanego stosowaniem produktu leczniczego ILUVIEN

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki mają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia odnoszące się do sposobu stosowania leku, ryzyka związanego z jego stosowaniem oraz zaleceń dotyczących minimalizowania tego ryzyka. Skrócona wersja ChPL w języku niespecjalistycznym udostępniana jest w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tych dokumentach znane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Minimalizacja ryzyka oraz bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu są wyszczególnione w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania. Dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko pojawiły się na szkoleniach firmowych specjalistów ds. klinicznych (CAS) w odniesieniu do stosowania aplikatora. Materiały edukacyjne w formie filmu instruktażowego oraz instrukcja podawania („Administration Guide”) są udostępniane lekarzom, a dodatkowe wnioski dotyczące zapotrzebowania na te materiały śledzone są (monitorowane) elektronicznie.

Te dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko dotyczą następującego ryzyka/zagrożeń:

#### Przemieszczenie się urządzenia (migracja implantu do komory przedniej oka)

<b>Aktywności minimalizujące ryzyko Materiały edukacyjne dla lekarza i pacjenta</b>
Cel i uzasadnienie
<ul style="list-style-type: none"> <li>Skrócony opis głównych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka <ul style="list-style-type: none"> <li>– film instruktażowy i instrukcja podawania dla lekarza, celowany kwestionariusz aktualizacji</li> </ul> </li> </ul>
Edukacja (szkolenie) pracowników służby zdrowia oraz pacjentów
<p>Cel i uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zrozumienie przez pracowników służby zdrowia faktu, że istnieje potencjalne ryzyko, iż implant przemieści się z pierwotnego miejsca wstrzyknięcia. Pacjenci, którzy nie mają tylnej torebki soczewki, lub u których jest ona przedarta, narażeni są na ryzyko przemieszczenia się implantu do komory przedniej oka.</li> </ul> <p>Proponowane działanie: Materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia, które należy dostarczyć przepisującym ten lek lekarzom oraz farmaceutom, w tym doradztwo w zakresie:</p>

- użycia aplikatora przed leczeniem
- znaczenia (istotności) przestrzegania instrukcji podawania

Ulotka dla pacjenta będzie informować pacjentów o potencjalnej możliwości przesunięcia się implantu z tylnej do przedniej części oka. Ryzyko to zwiększa się, jeśli wcześniej przeprowadzono u pacjenta operację usunięcia zaćmy. Objawem wskazującym, że implant mógł się przemieścić do przedniej części oka, może być zniekształcone widzenie czy inne zaburzenia widzenia; pacjenci mogą również zauważyć zmianę w wyglądzie przedniej części oka.

## VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Badanie/działanie Typ, tytuł i kategoria (1-3)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Status (planowane, rozpoczęte)	Data złożenia raportu częstkowego lub końcowego (planowana lub aktualna)
IRISS M-01-12-001, otwarte ("Open Label") badanie obejmujące prowadzenie rejestru, dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego ILUVIEN®, 190 mikrogramów, implant do ciała szklстого w aplikatorze  Kategoria: 1	Badanie to oceni bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ILUVIEN u pacjentów ze zdiagnozowanym zaburzeniem widzenia związanym z przewlekłym cukrzycowym obrzękiem plamki, dla których dostępne obecnie terapie nie są wystarczające do leczenia.	Bezpieczeństwo produktu leczniczego ILUVIEN w rzeczywistej praktyce klinicznej.	rozpoczęte	złożenie w UE – zaplanowana analiza pośrednia: 27 maja 2016
PALADIN M-01-15-004, Badanie 4 fazy dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do sygnałów IOP u pacjentów leczonych produktem leczniczym ILUVIEN® (fluocynolonu acetonid w implancie do ciała szklстого) 0.19MG  Kategoria: 4	Badanie to oceni bezpieczeństwo stosowania u pacjentów leczonych produktem ILUVIEN, ze szczególnym uwzględnieniem IOP. Cele szczegółowe obejmują analizę danych związanych z ciśnieniem śródgałkowym (np. pomiary IOP, stosowanie leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, procedury obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe), u pacjentów, którzy otrzymali ILUVIEN oraz jak to się odnosi do doświadczeń pacjenta po uprzednim leczeniu kortykosteroidami, które nie powodują istotnego klinicznie zwiększenia IOP.	Wyznaczenie częstości interwencyjnych, pooperacyjnych zabiegów chirurgicznych dotyczących nadciśnienia w oku u pacjentów leczonych produktem ILUVIEN.  Wyznaczenie częstości występowania innych sygnałów związanych z (IOP) nadciśnieniem wewnątrzgałkowym (np. IOP> 30 mmHg)  Ustalenie, czy sygnały związane z IOP, które obserwowano po podaniu produktu ILUVIEN, są skorelowane z jakimikolwiek sygnałami związanymi z IOP raportowanymi po ekspozycji na kurs leczenia	rozpoczęte	złożenie w USA: zaplanowany raport końcowy – lipiec 2019

		<p>kortykosteroidami otrzymanymi przed podawaniem produktu leczniczego ILUVIEN.</p> <p>Wyznaczenie częstości występowania innych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, niezwiązanych z IOP.</p>		
--	--	--	--	--

### VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym:

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienia	Komentarze
1.0	W czasie zatwierdzenia (wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)	<p>Istotne zidentyfikowane ryzyko: Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe / rozwój jaskry, powstanie lub progresja zaćmy, zapalenie wnętrza gałki ocznej, powikłania siatkówki, powikłania dotyczące ciała szklanego, zdarzenia krwotoczne zachodzące podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekowymi.</p> <p>Istotne potencjalne zagrożenia: Ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów, powikłania po zabiegach, retinopatia wtórna do reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego lub inne zakażenia okulistyczne.</p> <p>Ważne brakujące informacje: Stosowanie u dzieci i młodzieży, stosowanie u kobiet w ciąży, stosowanie u kobiet karmiących piersią, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, powtórne zastosowanie, usunięcie implantu, stosowanie poza wskazaniami, znaczne</p>	

		niedokrwienie siatkówki.	
1.1	26 października 2012	Brak zmian dotyczących bezpieczeństwa stosowania	Zaktualizowano punkt 2.1 Rutynowe praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, aby zawierały szczegóły dotyczące protokołu badania IRISS. Zaktualizowano punkt 2.4 w celu uwzględnienia roboczej wersji protokołu oraz statusu badania. Dodano zatwierdzoną ChPL. Tabelę programu trwających i zakończonych badań klinicznych zaktualizowano o daty zakończenia badań. Do tabeli programu farmakoepidemiologicznego dodano badanie M-01-12-0015.
1.2	26 lutego 2013	Brak zmian dotyczących bezpieczeństwa stosowania	Zaktualizowano punkt 2.1, aby wskazać, że ostateczny projekt protokołu badania IRISS został zawarty w załączniku 4. Zaktualizowano punkt 2.5 w kolumnie „Podsumowanie nowo dostępnych wyników”. Do załącznika 1 dodano zaktualizowaną ChPL, z podmiotem odpowiedzialnym zmienionym z CAMPHARM Ltd. na Alimera Sciences Limited.
1.3	25 marca 2016	Dodano przemieszczenie się urządzenia (implantu) jako ważne zidentyfikowane ryzyko. Dodano błąd medyczny (błąd w sztuce lekarskiej) jako potencjalne zagrożenie. Zaktualizowano dokument według nowego szablonu.	