

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før lancering af Skysona i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) indgå en aftale om indholdet og formatet af undervisningsmaterialet og dets implementeringsplan, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og eventuelle andre aspekter af programmet, med de kompetente nationale myndigheder.

Undervisningsmaterialet har til formål at oplyse yderligere om brug af Skysona.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Skysona markedsføres, sikre sig, at alt sundhedspersonale og patienter/forældre/omsorgspersoner, der forventes at skulle ordinere, dispensere eller anvende Skysona, har adgang til/får udleveret følgende undervisningspakke:

- Undervisningsmateriale til læger
- Informationspakke til patienter

Lægens undervisningsmateriale skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersonale
- Vejledning i håndtering og administrationsmetode.
- **Vejledningen til sundhedspersonale** skal omfatte følgende vigtige punkter:
 - Advarsler og forsigtighedsregler i forbindelse med midler til mobilisering og konditionering skal tages i betragtning.
 - Behandling med Skysona var i kliniske forsøg forbundet med langvarige cytopenier/pancytopeni. Der blev ikke observeret nogen sammenhæng mellem langvarige cytopenier/pancytopeni og forekomsten af alvorlige bivirkninger med blødning eller infektion. Blodtællinger skal kontrolleres efter infusion med Skysona, og patienter skal monitoreres for blødningshændelser og infektioner.
 - Behandling med Skysona er forbundet med en potentiel risiko for insertionel onkogenese (f.eks. myelodysplasi, leukæmi, lymfom). Alle patienter skal rådgives om tegn på myelodysplasi, leukæmi eller lymfom og instrueres i straks søge lægehjælp, hvis disse tegn er til stede. Alle patienter bør mindst overvåges årligt inklusive komplette blodtællinger for myelodysplasi, leukæmi eller lymfom.
 - Der skal foreligge en negativ, serologisk test for hiv for at sikre accept af aferesemateriale til fremstilling af Skysona.
 - Den potentielle risiko for manglende eller tab af respons på genterapi kan føre til tilbagevendende tegn og symptomer på sygdommen.
 - Behandling med Skysona er forbundet med en kortsigtet potentiel risiko for mislykket neutrofil engraftment, som skal håndteres ved administration af erstatningsceller.
 - Behandling med Skysona er forbundet med en potentiel risiko for mislykket

- blodplade-engraftment, hvilket kan kræve understøttende behandling.
 - Behovet for at forklare og sikre, at patienterne forstår:
 - potentielle risici ved behandling med Skysona
 - tegn og symptomer på blødning og infektion og hvad man skal gøre
 - tegn på myelodysplasi, leukæmi og lymfom, og hvad der skal gøres
 - vigtigheden af årlige kontroller, herunder mindst årlige komplette blodtællinger
 - indholdet af vejledning til patienter/forældre/omsorgspersoner
 - behovet for at have patientkortet på sig og vise det til alle sundhedspersoner
 - tilmelding til registerforsøget REG-502.
 - Omfanget af registerforsøget REG-502, og hvordan patienter tilmeldes.
- **Vejledningen til håndtering og administrationsmetode for sundhedspersonale** skal indeholde følgende vigtige punkter:
 - Oplysninger om modtagelse og opbevaring af Skysona, og hvordan man tjekker Skysona før administration.
 - Oplysninger om optøning og administration af Skysona.
 - Oplysninger om beskyttelsesudstyr og behandling af spild.

Patientinformationspakken skal indeholde:

- Indlægsseddel
 - En vejledning til patienter/forældre/omsorgspersoner
 - Et patientkort
- **Vejledningen til patienter/forældre/omsorgspersoner** skal indeholde følgende vigtige budskaber:
 - Behandling med Skysona er forbundet med risikoen for langvarige cytopenier/pancytopeni, der kan føre til øget risiko for infektion og/eller blødning. Tegn og symptomer på blødning og infektioner og behovet for at kontakte lægen.
 - Behandling med Skysona er forbundet med en mulig risiko for malignitet (f.eks. myelodysplasi, leukæmi, lymfom). Tegn på myelodysplasi, leukæmi eller lymfom og behovet for at få akut lægebehandling, hvis disse tegn er til stede.
 - Vigtigheden af årlige kontroller og mindst årlige komplette blodtællinger.
 - Patientkort og behovet for at have det på sig og fortælle alt behandlende sundhedspersonale, at han/hun blev behandlet med Skysona.
 - Behandling med Skysona er forbundet med en mulig risiko for mislykket blodplade-engraftment, som kan kræve behandling.
 - Den potentielle risiko for manglende eller tab af respons på genterapi kan føre til tilbagevendende tegn og symptomer på cerebral adrenoleukodystrofi.
 - Tilmelding til registerforsøget REG-502.
- **Patientkortet** skal indeholde følgende vigtige udsagn:
 - Oplysninger om risikoen for langvarige cytopenier/pancytopeni og muligheden for infektion og/eller blødningshændelser.
 - Erklæring om, at patienten blev behandlet med genterapi og ikke bør donere blod, organer, væv eller celler.
 - Erklæring om, at patienten blev behandlet med Skysona, herunder Lot-nummer og behandlingsdato(er).
 - Oplysninger om rapportering af bivirkninger.
 - Oplysninger om muligheden for falsk positivitet af visse kommercielle hiv-tests på grund af Skysona.
 - Erklæring om vigtigheden af årlige kontroller og mindst årlige komplette blodtællinger.
 - Kontaktoplysninger, hvor patienten eller sundhedspersonale kan få yderligere oplysninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der i hver medlemsstat, hvor Skysona markedsføres, er et system, der har til formål at kontrollere distribution af Skysona som en rutinemæssig risikominimeringsforanstaltning. Følgende krav skal opfyldes, før produktet ordineres, fremstilles, udleveres og anvendes:

- Skysona vil kun være tilgængeligt gennem bluebird biokvalificerede behandlingscentre (qualified treatment centers, QTCs), som har påviselige procedurer og en kvalitetsaftale for at sikre sporbarhed af patientens celler og det fremstillede lægemiddelprodukt mellem det behandelende hospital og fremstillingsstedet. Sporbarhedssystemet, dvs. serviceportalen, vil blive initieret før afereseindsamling af donorceller med et sæt identifikationsnumre, der er specifikke for den enkelte patient. Disse numre dokumenteres af QTC i centrets journaler og patientjournaler. Alle identifikationsnumre vil desuden blive dokumenteret og sporet af bluebird bio og lægemiddelproducenten i journaler, der ledsager de autologe celler og de systemer, der bruges til at spore arbejdsgangen.
- Kvalificeringsprocessen for behandlingscentret omfatter obligatorisk uddannelse af sundhedspersonale på hospitalet, herunder bestilling, styring og håndtering af Skysona samt dets produktresumé (SmPC). Processen med at tilmelde patienter til behandling med Skysona vil blive understøttet af serviceportalen og omfatter et valg af indikationen i overensstemmelse med produktresuméet eller ”anden anvendelse”, som advarer om tilsigtet off label-brug. Hvis der vælges ”anden brug” i systemets serviceportal, stoppes bestillingsprocessen, og der iværksættes konsultation med bluebird bios team for medicinske anliggender, hvilket minimerer risikoen ved off label-brug.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Årlig sikkerhedsrapport af ikke-interventionsforsøg efter markedsføringstilladelse: For yderligere at karakterisere og kontekstualisere den langsigtede sikkerhed og effektivitet af Skysona hos patienter med cerebral adrenoleukodystrofi (CALD), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et prospektivt observationsregisterforsøg (REG-502) af patienter med CALD behandlet med Skysona eller alloge hæmatopoietisk stamcelletransplantation (allo-HSCT) i henhold til en aftalt protokol (Stargazer).	Foreløbige rapporter skal indsendes i henhold til RMP. Endelig rapport: 2042
For at evaluere den langsigtede effekt og sikkerhed af Skysona hos patienter med cerebral adrenoleukodystrofi (CALD) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende endelige resultater af forsøg LTF-304.	Mellemliggende rapporter skal indsendes i overensstemmelse med RMP. Endelig rapport: 2037