

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 markedsføringen af ROCTAVIAN i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre eventuelle aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter, plejere og observatører, der forventes at ordinere, anvende eller føre tilsyn med administrationen af ROCTAVIAN, i hvert medlemsland, hvor ROCTAVIAN markedsføres, får adgang til/får følgende uddannelsespakke. Disse dokumenter vil blive oversat til det lokale sprog for at sikre, at læger og patienter forstår de foreslåede afhjælpende foranstaltninger:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationspakke til patienter

Lægens uddannelsesmateriale bør indeholde:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersoner
- Patientvejledningen
- Patientkortet

Vejledningen til sundhedspersoner:

- Patientvalg: Patienter bør vælges til behandling med ROCTAVIAN baseret på fravær af antistoffer mod AAV5 ved hjælp af en passende valideret analyse og status for leverfunktion baseret på laboratorie- og billeddannelsesdata.
- At informere om den vigtige identificerede risiko for hepatotoksicitet og de vigtige potentielle risici ved horisontal transmission og kimmelleoverførsel, udvikling af faktor VIII-inhibitorer, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegration, og tromboemboli, samt nærmere oplysninger om, hvordan disse risici kan minimeres.
- Før der tages en behandlingsbeslutning, skal sundhedspersonen diskutere risici, fordele og usikkerheder ved ROCTAVIAN med patienten, når ROCTAVIAN præsenteres som en behandlingsmulighed, herunder:
 - At der ikke er identificeret prædiktive faktorer for ingen eller lave respondenter. Patienter, som ikke responderer, er stadig eksponeret for langtidrisici.
 - At den langsigtede behandlingseffekt ikke kan forudsiges.
 - At der ikke vil være planer for gentagen administration af lægemidlet til patienter, som ikke responderer eller har mistet respons.
 - Påmindelse til patienter om vigtigheden ved at deltage i et register til opfølgning på langsigtede virkninger.

- I de fleste tilfælde kræver brug af ROCTAVIAN samtidig administration af kortikosteroider for at håndtere den leverskade, som dette lægemiddel kan forårsage. Dette kræver tilstrækkelig monitorering af patienter og nøje overvejelse af andre samtidige lægemidler for at minimere risikoen for hepatotoksicitet og en potentiel reduceret behandlingseffekt af ROCTAVIAN.

Informationspakken til patienter bør indeholde:

- Indlægssedlen med information til patienten
- Patientvejledningen
- Patientkortet

Patientvejledning:

- Vigtigheden af fuldt ud at forstå fordele og risici ved behandling med ROCTAVIAN, hvad man ved og endnu ikke ved om den langsigtede virkning med hensyn til både sikkerhed og virkning.

Inden der tages en beslutning om at starte behandlingen, vil lægen derfor diskutere følgende med patienten:

- At ikke alle patienter nødvendigvis drager fordel af behandlingen med ROCTAVIAN og grundene til, at dette endnu ikke er klarlagt. Patienter, der ikke responderer på behandlingen, vil stadig være eksponeret for langsigtede risici.
- At ROCTAVIAN i de fleste tilfælde kræver samtidig behandling med kortikosteroider for at imødegå den leverskade, som dette lægemiddel kan fremkalde, og at lægen vil sikre, at patienterne er til rådighed for regelmæssige blodprøver til kontrol af respons på ROCTAVIAN og vurdering af leverens sundhed. Patienterne skal informere sundhedspersonen om deres aktuelle brug af kortikosteroider eller andre immunsupprimerende midler. Hvis patienten ikke kan tage kortikosteroider, kan lægen anbefale alternative lægemidler til håndtering af problemerne med leveren.
- At ROCTAVIAN har en virusvektorkomponent, og at det kan være forbundet med øget risiko for malign tumor.
- Oplysninger om, hvordan den vigtige identificerede risiko for levertoksicitet og de vigtige potentielle risici for horisontal transmission og kimcelleoverførsel, udvikling af faktor VIII-inhibitorer, malignitet med hensyn til vektorgenomintegration, og tromboemboli kan genkendes og minimeres ved regelmæssig monitorering efter anbefaling fra lægerne.
- At patienten vil få et patientkort, som skal vises til enhver læge eller sygeplejerske, som patienten har en medicinsk aftale med.
- Vigtigheden af at deltage i et patientregister til langsigtet overvågning i 15 år.

Patientkortet:

- Dette kort har til formål at informere sundhedspersonalet om, at patienten har fået ROCTAVIAN mod hæmofili A.
- Patienten skal vise patientkortet til en læge eller sygeplejerske, når patienten har en aftale.
- Kortet skal nævne de specifikke afværgeforanstaltninger, som skal minimere risici forbundet med hepatotoksicitet, tromboemboli, horisontal transmission og kimcelleoverførsel, faktor VIII-inhibitorer, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegration og tromboemboli.
- Kortet skal advare sundhedspersoner om, at patienten sandsynligvis gennemgår behandling med kortikosteroider til minimering af risikoen for hepatotoksicitet med ROCTAVIAN.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

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

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at karakterisere den langsigtede virkning og sikkerhed af ROCTAVIAN hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uden faktor VIII-inhibitorer i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod AAV5 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende de endelige resultater af studie 270-401, et opfølgende studie med patienter, der deltog i de kliniske studier.	31. juli 2038
For yderligere at karakterisere den langsigtede virkning og sikkerhed af ROCTAVIAN hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uden faktor VIII-inhibitorer i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod AAV5, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende de endelige resultater af studie 270-801, et retrospektivt kohortestudie med patienter, som blev behandlet med valoctocogene roxaparvovec baseret på data fra et register, ifølge en aftalt protokol.	30. juni 2044
For yderligere at karakterisere den langsigtede virkning og yderligere at informere om risk-benefit-balancen for ROCTAVIAN hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i en bredere population skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af studie 270-601.	30. september 2042

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkning og sikkerhed af ROCTAVIAN hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uden faktor VIII-inhibitorer i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod AAV5 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater, herunder 5 års opfølgning af det enkeltarmede fase 3-studie 270-301.	30. juni 2025
For at bekræfte virkning og sikkerhed af ROCTAVIAN og den tilstrækkelige kortikosteroidbehandling samt identificere prædiktive faktorer for ingen eller lav respons hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af det enkeltarmede fase 3-studie 270-303 med patienter, der får en profylaktisk kortikosteroidbehandling. Midlertidige data fra de åbne studier 270-203 og 270-205 skal også indsendes.	30. september 2027