



Edukační program o AEAB způsobené PRCA V2

**Edukační program k léčivému přípravku MIRCERA®
(metoxy-polyetylen glykol-epoetin beta)**

Příručka lékaře

**Diagnostika a hlášení nežádoucích účinků v souvislosti
s užíváním léčivého přípravku MIRCERA**

**Čistá aplazie buněk červené řady způsobená
antierythropoetinovými protilátkami v souvislosti s podáváním
látek stimulujících erytropoézu**

OBSAH

1. Přípravek MIRCERA a čistá aplazie buněk červené řady způsobená antierythropoetinovými protilátkami v souvislosti s podáváním látek stimulujících erytropoézu (AEAB způsobená PRCA)	1
2. Co je cílem tohoto edukačního programu?	1
3. Ztráta účinku léčby ESA	1
3.1 Pokud ESA ztratí svoji účinnost po předchozím prokázaném účinku léčby u pacienta, co mám udělat?	
3.2 Jaké jsou nejčastější příčiny?	
4. K čemu dochází při AEAB způsobené PRCA?	2
4.1 Nálezy v krvi a kostní dřeni	
4.2 Načasování nástupu onemocnění	
4.3 Ukončení léčby ESA	
5. Diagnostika PRCA	2
5.1 Pokles hladiny hemoglobinu	
5.2 Vyšetření protilátek	
5.3 Vyšetření kostní dřene	
6. Sledování po stanovení diagnózy PRCA	3
7. Hlášení nežádoucích účinků	3
8. Dotazník	3
9. Jak získat další informace	4
Důležité informace	4

1. Přípravek MIRCERA a čistá aplazie buněk červené řady způsobená antierythropoetinovými protilátkami v souvislosti s podáváním látek stimulujících erytropoézu (AEAB způsobená PRCA)

Přípravek MIRCERA je látka stimulující erytropoézu neboli ESA.

Velmi vzácným nežádoucím účinkem ESA je „čistá aplazie buněk červené řady zprostředkovaná protilátkami proti erythropoetinu“ neboli AEAB zprostředkovaná PRCA.

Nežádoucí účinky jsou důležitým rozpoznávaným rizikem v plánu řízení rizik (RMP) EU pro přípravek MIRCERA.

2. Co je cílem tohoto edukačního programu?

Cílem této brožurky a edukačního programu je:

- zvýšení povědomí a znalostí o AEAB zprostředkované PRCA v souvislosti s ESA;
- podpora plnění profesní povinnosti lékařů hlásit výskyt nežádoucích účinků přípravku MIRCERA, zejména s ohledem na AEAB zprostředkovanou PRCA;
- porozumění důležitosti sběru podrobných informací o AEAB zprostředkované PRCA jednotným přístupem prostřednictvím dotazníku vyplněného lékařem;
- informování o nabídce společnosti Roche na bezplatné vyšetření protilátek po obdržení hlášení podezření na AEAB zprostředkovanou PRCA. To se týká i případů ztráty účinku neznámé etiologie v souvislosti s léčbou přípravkem MIRCERA.

Pro komplexní informaci o tomto tématu odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku léčivého přípravku MIRCERA, zejména na část:

- „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ týkající se důležitých údajů o látkách stimulujících erytropoézu, přípravku MIRCERA a AEAB zprostředkované PRCA.

3. Ztráta účinku léčby ESA

3.1 Pokud ESA ztrácí svoji účinnost po předchozím prokázaném účinku léčby u pacienta, co mám udělat?

Vyšetřit hlavní možné příčiny:

- hemolýza
- malnutrice
- deficit železa
- aluminiová intoxikace
- chronická ztráta krve
- neadekvátní dialýza
- zánětlivá onemocnění
- mnohočetný myelom, myelofibróza
- ostatní malignity
- hyperparatyreóza/fibrózní osteitida
- hypovitaminóza (například deficit kyseliny listové nebo vitamínu B12)
- hemoglobinopatie (například alfa- a beta-talasemie nebo srpkovitá anémie)
- nežádoucí účinky souběžně podávaných léků (například cytotoxických a imunosupresivních látek a ACE inhibitorů)

Pokud nebyly diagnostikovány žádné z uvedených stavů, měla by být anémie plně vyšetřena (viz bod 7).

3.2 Jaké jsou nejčastější příčiny?

Nejčastější příčiny získané PRCA jsou následující:

- lymfoproliferativní onemocnění
- infekce (například parvovirus B19)
- systémové autoimunitní onemocnění (například systémový lupus, revmatoidní artritida)
- léky (například azathioprin, isoniazid, fenytoin)
- thymom (okolo 5 % případů PRCA)
- idiopatická (okolo 50 % případů)

4. K čemu dochází při AEAB způsobené PRCA?

Epoetin umožňuje terminální dozrávání prekurzorů erytroidních buněk a tím i léčbu anémie způsobené chronickým onemocněním ledvin. AEAB zprostředkovaná PRCA je získané imunitní onemocnění, při kterém dochází k inhibici erytropoézy specifickými protilátkami proti erytropoetinu.

4.1 Nálezy v krvi a kostní dřeni

Současná diagnostická kritéria pro PRCA byla definována následovně:

- pokles hemoglobinu přibližně o 0,1 g/dl/den;
- počet retikulocytů nižší než 10 nebo 20 x 10⁹/l;
- žádné významnější změny v počtu bílých krvinek, krevních destiček či diferenciálním počtu leukocytů;
- normální buněčnost kostní dřene, méně než 1% erytroblastů (příležitostně až do 5% proerytroblastů nebo bazofilních erytroblastů), normální myeloidní buňky a megakaryocyty.

4.2 Načasování nástupu onemocnění

Nejkratší hlášený interval nástupu PRCA od začátku léčby byl hlášený v průběhu 2 měsíců a nejdelší 90 měsíců.

4.3 Ukončení léčby ESA

Panuje shoda, že u všech pacientů s potvrzenou AEAB zprostředkovanou PRCA má být podávání ESA ukončeno. Měl(a) byste:

- vyšetřit přítomnost protilátek proti erytropoetinu;
- provést vyšetření kostní dřene.

Pacienti nesmí být převedeni na jinou rekombinantní ESA, a to z důvodu zkřížené reaktivity protilátek s endogenním erytropoetinem a všemi ostatními rekombinantními molekulami ESA.

5. Diagnostika PRCA

5.1 Pokles hladiny hemoglobinu

Evropská Best Practice Guidelines doporučuje mít silné podezření na rozvoj PRCA, pokud pacient léčený ESA:

- má náhlý, rychlý pokles koncentrace hemoglobinu přibližně o 0,5–1 g/dl/týden navzdory pokračující léčbě ESA nebo
- vyžaduje k udržení hladiny hemoglobinu transfuzi 1–2 jednotek buněk červené krevní řady týdně.

V takovýchto případech musí být provedeno vyšetření kompletního krevního obrazu společně s vyšetřením krevního nátěru a vyšetřením počtu retikulocytů. Počet retikulocytů nižší než 10 nebo 20 x 10⁹/l svědčí silně pro PRCA.

5.2 Vyšetření protilátek

Pro případy podezření či případy potvrzené AEAB zprostředkované PRCA nebo nevysvětlitelné ztráty účinnosti (zaznamenané v hlášení nežádoucího účinku či dotazníku) společnost Roche zajistí na vyžádání lékaře bezplatné vyšetření či opětovné vyšetření vzorků séra v referenční laboratoři.

Instrukce týkající se vzorků budou lékařům zaslány, podrobnější informace naleznete v bodě 9 „Jak získat další informace“.

5.3 Vyšetření kostní dřene

Impulsem k vyšetření kostní dřene je rychlý a setrvalý pokles počtu retikulocytů.

Pro PRCA je charakteristická:

- normální buněčnost;
- < 1% erytroblastů;
- příležitostně erytroblasty do 5% s přítomností blokády dozrávání prekurzorů buněk červené krevní řady;
- buňky myeloidní a megakaryocytární řady v normě.

Nálezy z vyšetření kostní dřene pomohou odlišit PRCA od aplastické anémie a myelodysplastického syndromu. Pokud není vyšetření kostní dřene možné, může být suspektní diagnóza dostačující, ale stupeň jistoty takové diagnózy může být nižší.

6. Sledování po stanovení diagnózy PRCA

V průběhu sledování je třeba počet retikulocytů pravidelně kontrolovat. Počet retikulocytů je nejlepší laboratorní ukazatel produkce buněk červené krevní řady. Počet retikulocytů je měřítkem stupně aktivity kostní dřene s ohledem na denní tvorbu červených krvinek. Poklesu hladiny hemoglobinu bude předcházet změna rychlosti produkce buněk červené krevní řady. Nezměněný počet retikulocytů svědčí o účinnosti léčby.

Každý pokles počtu retikulocytů musí být vyšetřen. Jako jedno z diagnostických kritérií pro AEAB zprostředkovanou PRCA byl navržen absolutní počet retikulocytů nižší než 10 nebo 20 x 10⁹/l.

7. Hlášení nežádoucích účinků

Potřebujeme znát co nejvíce podrobností o hlášení podezření na případy AEAB zprostředkované PRCA související potenciálně s léčbou přípravkem MIRCERA.

Nahlášení nežádoucích účinků je třeba zvážit při následujících skutečnostech:

- potvrzené hlášení AEAB zprostředkované PRCA (například pozitivní nález AEAB, vyšetření kostní dřene ukazující na PRCA);
- podezření na AEAB zprostředkovanou PRCA s nedostatečnými či nejednoznačnými výsledky, včetně následných výsledků doplňujících vyšetření a aktualizovaných výsledků pokračujícího sledování těchto pacientů;
- hlášení **nevysvětlitelné** ztráty účinnosti, zejména:
 - po vyloučení alternativních příčin PRCA (viz bod 5);
 - pokud měl pacient dříve stabilní koncentrace hemoglobinu po ustálení dávkování přípravku MIRCERA (nikoli během titrace). Ztráta účinnosti se může odrážet ve zjištěních jako „refrakterní anémie“, masivní zvýšení dávky v již stanoveném dávkovacím schématu přípravku MIRCERA či snížení účinku léku.

Podezření na AEAB zprostředkovanou PRCA nebo nevysvětlitelnou ztrátu léčebného účinku musí být dále prošetřeno prostřednictvím vyšetření protilátek proti erytropoetinu a hematologickým vyšetřením.

Hlášení nežádoucích účinků

Kontaktní údaje pro hlášení nežádoucích účinků společnosti Roche s.r.o.:

Lékařské oddělení/farmakovigilance, Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, mobil: 602 298 181, e-mail: lucie.otcenaskova@roche.com

Připomínáme zdravotnickým pracovníkům povinnost hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) jakékoli podezření na závažné a/nebo neočekávané nežádoucí účinky a jiné skutečnosti významné pro zdraví léčených osob spojené s užíváním léčivého přípravku MIRCERA. Informace o hlášení podezření na nežádoucí účinky je na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>, kde je možno vyplnit elektronický formulář.

8. Dotazník

Společnost Roche po obdržení hlášení nežádoucích účinků (AEAB zprostředkovaná PRCA nebo ztráta účinku) zašle hlásícímu lékaři doprovodný dotazník.

Tento dotazník se nazývá:

„Dotazník k látkám stimulujícím erytropoézu (ESA) týkající se nežádoucího účinku čisté aplazie buněk červené řady zprostředkované protilátkami proti erytropoetinu, nedostatečné odpovědi na léčbu ESA, anémie refrakterní na léčbu ESA a nevysvětlitelné ztráty účinku léčby ESA“

Dotazník bude doplněn o již obdržené informace.

V případě potřeby budou tato sebraná data tvořit podklad pro komunikaci významných změn, například cestou aktualizace údajů o přípravku.

Dotazník bude shromažďovat data, jako jsou například:

- diagnostické výsledky potvrzující diagnózu nebo klinické podezření na ni;
- relevantní souběžná onemocnění či konkomitantní léčba;
- alternativní stavy vysvětlující náhlý pokles hladiny hemoglobinu;
- expozice typům erytropoetinu s ohledem na objevení se prvních známek/příznaků svědčících pro AEAB zprostředkovanou PRCA.

Tento strukturovaný dotazník je určený pouze pro případy, kdy je přípravek MIRCERA používán mimo klinické studie. V klinických studiích vás navede studijní protokol, jak pokračovat při hlášení možné AEAB zprostředkované PRCA nebo ztráty účinku.

9. Jak získat další informace

Pro získání dalších informací o hlášení nežádoucích účinků včetně informací o Dotazníku a informací týkajících se testování protilátek

kontaktujte prosím místní zastoupení společnosti Roche, Lékařské oddělení/farmakovigilance, Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, mobil: 602 298 181, e-mail: lucie.otcenaskova@roche.com

Pro získání dalších informací o přípravku MIRCERA včetně literatury

kontaktujte prosím místní zastoupení společnosti Roche, Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, tel: +420 220 382 111, e-mail: prague.info@roche.com

Důležité informace

POTŘEBA A KLINICKÝ VÝZNAM HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Účelem farmakovigilance je detekce, hodnocení a prevence výskytu nežádoucích účinků. Pro stanovení signálu je potřeba určitý počet hlášení. Záchyt vzácného nežádoucího účinku se zvýší a urychlí, pokud se do systému hlášení nežádoucích účinků zapojí více lékařů [Meyboom 1999]. Podle autorů Wallera a Evanse [2003] může být systém spontánního hlášení nežádoucích účinků definován jako sběr jednotlivých hlášení podezření na nežádoucí účinky, s hlavním cílem zachytit potenciální neznámou závažnou toxicitu léku. Primární úloha systému spontánního hlášení z postmarketingu je generace signálu pro účinky typu A (farmakologický účinek léku závislý na dávce) a účinky typu B (například alergické či idiosynkratické reakce, AEAB zprostředkovaná PRCA) [Meyboom 1999].

Systém spontánního hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků uváděných nově na trh není pouze o identifikaci a kvantifikaci neočekávaných nežádoucích účinků. Jde rovněž o identifikaci podskupin rizikových pacientů, například souvislosti s jiným současně probíhajícím onemocněním, věkem, pohlavím a dávkou. Bezpečnost přípravku je po jeho uvedení na trh průběžně sledována s cílem zajistit zachování akceptovatelného hodnocení poměru rizika a prospěchu a s cílem předávat příslušné informace lékařské veřejnosti [Talbot 2004]. Systém spontánního hlášení nežádoucích účinků je chápán jako pilíř farmakovigilance [Waller 2003].

Důležité údaje o AEAB způsobené PRCA a ESA

Všechny exogenní proteiny mohou být potenciálně imunogenní. U terapeutických proteinů se hlášená incidence výskytu tvorby protilátek značně liší, například v závislosti na genetické výbavě pacienta, typu onemocnění, typu proteinu, cestě podání, frekvenci dávkování a délce léčby. Během výroby, zacházení s přípravkem a uchovávání může navíc docházet ke kontaminaci nebo ovlivnění trojrozměrné struktury proteinu prostřednictvím oxidace či tvorby agregátů [Schellekens 2002].

V průběhu prvních 10 let (1988–1998) léčby epoetiny byly publikovány tři případy AEAB zprostředkované PRCA [Bergrem 1993, Peces 1996, Prabhakar 1997] v souvislosti s léčbou několika miliónů pacientů. Od roku 1998 se objevil náhlý vzestup počtu hlášení AEAB zprostředkované PRCA u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Většina jich byla hlášena u pacientů léčených subkutánně podávanými preparáty epoetinu alfa humánního séra neobsahujícího albumin, obchodovanými mimo území USA, s maximem počtu hlášení v letech 2001 a 2002 [Rossert 2004].

Testování

V průběhu vývojového programu pro přípravek MIRCERA byly použity dva testovací přístupy. Tyto přístupy budou aplikovány rovněž při zkoumání poznatků z postmarketingu. Prvním testem je přemosťující ELISA test, což je metoda kvantifikace anti-EPO a anti-metoxy-polyetylen glykol-epoetin beta (anti-MIRCERA) protilátek. Druhý typ testování je neutralizační test na protilátky, což je funkční test založený na použití standardní in vitro metody pro detekci aktivity EPO či metoxy-polyetylen glykol-epoetinu beta. Tento test měří EPO či metoxy-polyetylen glykol-epoetinem beta stimulovanou proliferaci buněčné linie exprimující EPO receptory jak v přítomnosti, tak i v nepřítomnosti séra pacienta. Přítomnost neutralizačních anti-EPO či anti-metoxy-polyetylen glykol-epoetin beta protilátek snižuje nebo potlačuje buněčnou proliferaci. Tento test může být dle uvážení použit na vzorky s rozparem mezi titrem protilátek zjištěným prostřednictvím testu na protilátky ELISA a klinickou diagnózou. Vzhledem k tomu, že test na protilátky ELISA má několikanásobně vyšší senzitivitu v porovnání s neutralizačním testem na protilátky, neočekává se, že tento test poskytne doplňující klinicky relevantní informace pro vzorky s nízkými titry protilátek nebo s potvrzenou PRCA.

Literatura

Stručný obsah naznačuje hlavní aspekty publikací seřazených s ohledem na praktická a základní doporučení týkající se hodnocení pacienta a dále s ohledem na podrobné aspekty jednotlivých témat, jak je stručně uvedeno ve shrnutí každé publikace.

Praktické a základní doporučení týkající se hodnocení pacienta

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section I. Anaemia evaluation) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii2-ii5
 - Kteří pacienti by měli být hodnoceni a kdy by mělo být zahájeno laboratorní vyšetření
 - Výzkum vhodných laboratorních vyšetření anémie u chronického onemocnění ledvin
 - Diagnóza renální anémie
- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section IV. Failure to respond to treatment) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii32-ii36
 - Selhání dosažení či udržení cílové hladiny hemoglobinu
 - Kritéria vedoucí k podezření na AEAB zprostředkovanou PRCA
 - Kritéria potvrzující AEAB zprostředkovanou PRCA
- Casadevall N., Cournoyer D. et al. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. Eur J Haematol 2004; 73:389-396
 - Doporučení pro diagnostický přístup včetně diskuse o potenciálních zjištěních

Další literatura / Tyto publikace jsou dostupné na vyžádání

- Bennett C.L., Luminari S. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. N Engl J Med, September 30, 2004; 351(14): 1403-1408
 - Popis celosvětového sběru hlášení AEAB-zprostředkované PRCA, zdůrazňující potřebu spontánního hlášení lékařů pro dokumentování změny v míře výskytu
- Bennett C.L., Cournoyer D., et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Blood. 2005; 106:3343-3347
 - Informace o léčbě a dlouhodobém následném sledování 191 pacientů s AEAB zprostředkovanou PRCA
- Casadevall N., Nataf J., et al. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346(7): 469-475
 - Klinická charakteristika 13 pacientů s AEAB-zprostředkovanou PRCA
- Eckardt K. U. and Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 865-869
 - Diagnóza, příčiny AEAB zprostředkované PRCA
- Rossert J. et al. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 398-406
 - Diagnóza, testy, epidemiologie, rizikové faktory
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20 (Suppl 6):vi3-9
 - Následky tvorby protilátek
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. Clin Ther 2002; 24:1720-1740
 - Účinky protilátek na produkci endogenních bílkovin, klinické účinky protilátek, faktory ovlivňující imunogenitu

Další odkazy zmíněné v textu

- Bergrem H. et al. A Case of Antierythropoietin Antibodies Following Recombinant Human Erythropoietin Treatment. In: Bauer C., Koch K.M., Scigalla P., Wiczorek L, eds. Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications. New York: Marcel Dekker. 1993;265-273
- Cavill I. and Williams J.D. Benefits of recombinant human erythropoietin. Lancet 2002; 360 Nov 16: 1606-1607
- Meyboom RHB, Egberts AC, et al. Pharmacovigilance in Perspective. Drug Safety, December 1999, 21(6): 429-447
- Peces R., Alcazar R. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia. N Engl J Med. 1996; 335: 523-524
- Prabhakar S.S., Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. Clin Nephrol. 1997; 47:331-335
- Talbot J., Waller P. Steven's Detection of New Adverse Drug Reactions, Chapter 1 Introduction, pp1-2, 5th ed. 2004
- Waller P.C., Evans S.J.W. A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2003; 12: 17-29
- Weber G. et al. Allergic Skin and Systemic Reactions in a Patient with Pure Red Cell Aplasia and Anti-Erythropoietin Antibodies Challenged with Different Epoetins. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2381-2383

