

Ruconest®

**IMMUNOLOGISKE UNDERSØKELSER**

Viktig sikkerhetsinformasjon for leger

## Sammendrag

Ruconest® (conestat alfa) er en rekombinant human C1 esterasehemmer (rhC1INH). Ruconest® utvinnes fra melken til transgene kaniner, som uttrykker human C1INH. Som ved bruk av andre intravenøse proteinprodukter, kan hypersensitivetsreaksjoner ikke utelukkes. Før oppstart av Ruconest®-behandlingen, ved allergiske reaksjoner eller ved manglene behandlingsrespons, er det derfor nødvendig med enkelte forholdsregler.

Disse forholdsreglene er som følger:

- I. Før behandling med Ruconest® startes, må den medisinske historien til alle pasientene gjennomgås for å vurdere om den aktuelle pasienten har utviklet tegn og symptomer på en mistenkt kaninallergi. Det kan hende at pasienten ikke husker allergier fra tidligere perioder i livet sitt, eller at vedkommende ikke er klar over at hun eller han er allergisk mot kaninpels. Legen må sørge for å stille inngående spørsmål for å finne ut om pasienten kan ha en mulig allergi mot kaninpels. Aktuelle spørsmål kan være følgende:
  - a. Har du tidligere vært i kontakt med kaniner?
  - b. Har du ved kontakt med kaniner opplevd kløe, utslett, nysing, kløende og rennende nese, røde og kløende øyne, hosting, kortpustethet eller hvesing, eller følte du deg på noen måte uvel?Ved bekreftende svar på det andre spørsmålet bør alternative behandlinger vurderes.
- II. Det er viktig at legen informerer pasienten grundig om symptomer på hypersensitivitet og allergi. Legen må også forsikre seg om at pasienten forstår at legen må varsles umiddelbart, dersom slike symptomer oppstår.
- III. Instruksjonen om at pasienten må rapportere eventuelle allergiske reaksjoner mot kanin umiddelbart, må gjentas med jevne mellomrom.
- IV. Pasienten som foreskrives Ruconest®, må få utlevert pakningsvedlegget.

Hvis det utvikles alvorlig hypersensitivitet / immunologiske bivirkninger ved administrasjon av Ruconest®, oppfordres legen til å rapportere dette via det nasjonale rapporteringssystemet og til den lokale representanten for Ruconest® eller til Pharming via e-post. Detaljer er angitt i følgende tabell:

Nasjonalt rapporteringssystem:	Lokal representant for Ruconest®:
Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: <a href="http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema">www.legemiddelverket.no/meldeskjema</a> .	Swedish Orphan Biovitrum AS Telefon: 66823400 E-mail: <a href="mailto:drugsafety@sobi.com">drugsafety@sobi.com</a>
	<b>Pharming:</b> <a href="mailto:safety@pharming.com">safety@pharming.com</a>

## Innledning

Rekombinant human C1-esterasehemmer (rhC1INH) (conestat alfa) er den aktive substansen i Ruconest®. Aminosyreskvensen i den rekombinante formen er identisk til den på endogent, humant C1INH. Ruconest® er uttrykt i kaninens brystkjertelceller og renses fra melken til transgene kaniner som uttrykker humant C1INH. Selv om renselsesprosessen ble utviklet til å fjerne alle uønskede stoffer fra kaninmelken (HRI Host Related Impurities), inneholder Ruconest® spor av kaninproteiner.

Behandling med rekombinante proteinprodukter som Ruconest® kan føre til utvikling av antistoffer mot det rekombinante proteinet og pasientens eget opprinnelige protein, samt mot andre forurensninger fra kaninmelken (HRI, Host Related Impurities).

Som ved bruk av andre intravenøse proteinprodukter, finnes ingen garanti mot hypersensitivetsreaksjoner. Før oppstart av behandling med Ruconest®, bør legen spørre om pasienten kjenner til eller har mistanke om kaninallergi. Hvis dette er tilfelle, bør alternative behandlinger vurderes. Pasientene må observeres nøye og grundig for eventuelle symptomer på hypersensitivitet gjennom hele administreringsperioden og like etterpå. Dersom pasienten får anafylaktiske reaksjoner eller sjokk, må det gis øyeblikkelig medisinsk behandling.

Ruconest®-behandling bør startes med veiledning av lege med erfaring fra diagnostisering og behandling av arvelig angioødem, og må administreres av helsepersonell.

De mulige immunologiske reaksjonene som er forbundet med Ruconest<sup>®</sup>, diskuteres i de tre kapitlene:

1. Hypersensitivitet Type I (umiddelbar eller anafylaktisk reaksjon),
2. Nøytraliserende antistoffer (som fører til redusert effekt),
3. Hypersensitivitet Type III (immunkompleks reaksjon).

Hvert av disse kapitlene omhandler:

- Mekanismene som er involvert i disse reaksjonene,
- Fakta og resultater som underbygger risikoen,
- Tester som kan brukes til å forhindre slike reaksjoner, eller i undersøkelse av hendelser som mistenkes å ha et immunologisk grunnlag,
- Behandlingsimplikasjoner.

## 1. HYPERSENSITIVITET TYPE I (umiddelbar eller anafylaktisk reaksjon)

**Mekanisme:** Hypersensitivitet Type I kan opptre som urtikaria, konjunktivitt, rhinitt, dyspnea (pustevansker) og/eller sjokk, og formidles av IgE-antistoffer. Hypersensitivitet Type I kan være vanskelig å skille fra angioødem på grunn av grunnsyksommen HAE. IgE-antistoffer fremkalles av tidligere eksponering for samme eller lignende antigener som de som forårsaker reaksjonen. For eksempel:

- Pasienter med kaninallergi kan ha pre-eksisterende IgE-antistoffer, som kan reagere på små forurensninger av kaninproteiner i Ruconest<sup>®</sup>.
- Selv om kryssreaktivitet mellom kumelk og kaninmelk er usannsynlig, kan slik kryssreaktivitet hos pasienter som har klinisk allergi mot kumelk ikke utelukkes. Pasienten bør observeres for eventuelle symptomer på hypersensitivitet etter at de har fått Ruconest<sup>®</sup>.

**Fakta:** I det kliniske utprøvningsprogrammet for Ruconest<sup>®</sup> er det gitt mer enn 500 Ruconest<sup>®</sup>-doser fordelt på 180 personer. En frisk frivillig utviklet en hypersensitivitetsreaksjon av Type I, etter første Ruconest<sup>®</sup>-eksponering. Vedkommende hadde en uoppdaget pre-eksisterende kaninallergi. I mellomtiden er mer enn 1000 doser blitt administrert i kliniske studier med Ruconest<sup>®</sup> uten videre rapporter om alvorlige tilfeller av hypersensitivitet / anafylaktiske reaksjoner.

**Medisinsk historie:** På grunn av faren for eventuelle allergiske reaksjoner, er Ruconest<sup>®</sup> kontraindisert for pasienter med påvist eller mistenkt kaninallergi. Derfor testes følgende:

Før Ruconest<sup>®</sup>-behandling startes, må den nåværende og tidligere medisinske historien til alle pasienter gjennomgås nøye for å påvise eventuell kaninallergi.

**Behandling:** Pasienter som behandles med Ruconest<sup>®</sup> må overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hypersensitivitet i løpet av og like etter administrering.

Dersom pasienten får anafylaktiske reaksjoner eller sjokk, må akutt medisinsk behandling kunne gis umiddelbart.

Det er viktig å informere pasientene om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, som elveblest, generalisert urtikaria, pustevansker, hvesing, hypotensjon eller anafylaksi, og å instruere dem om at de må varsle lege umiddelbart dersom noen av disse symptomene oppstår.

Pasientene må med jevne mellomrom (for eksempel årlig) påminnes om å rapportere eventuelle allergiske reaksjoner mot kanin.

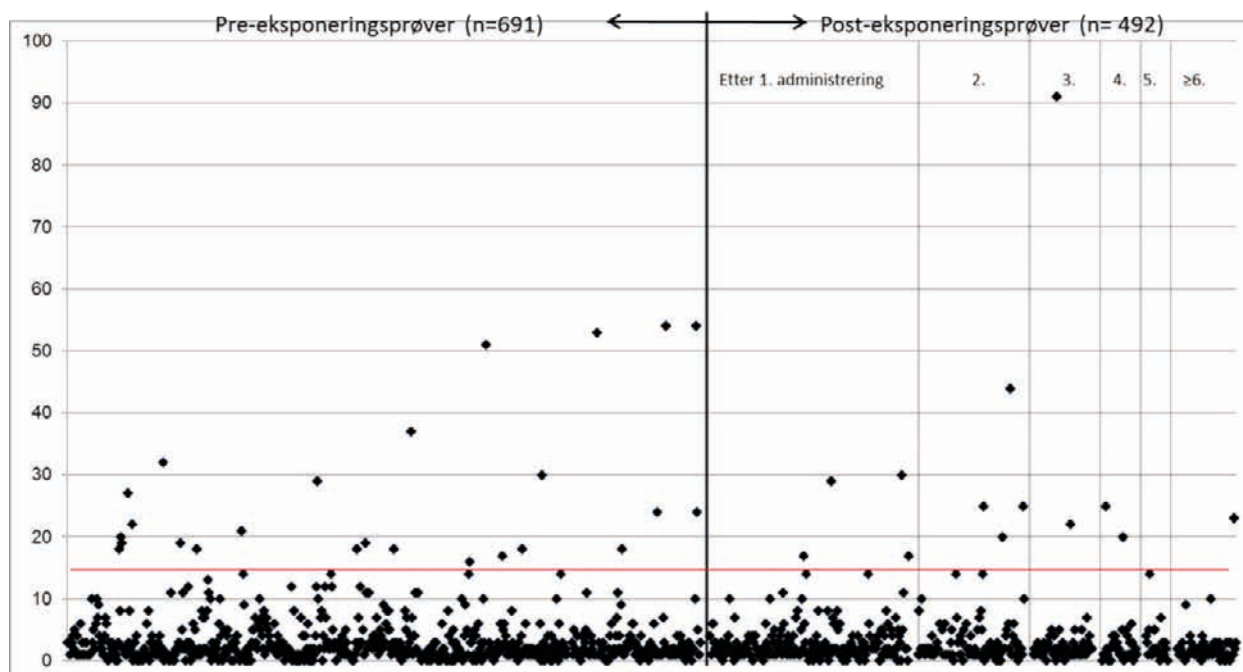
Det er også viktig å informere pasienten om forskjellen på et anfall av arvelig angioødem og en hypersensitivitetsreaksjon.

Dersom en hypersensitivitet Type I-reaksjon på Ruconest<sup>®</sup> mistenkes, eller dersom allergisymptomer oppstår, må pasienten avslutte behandlinger med Ruconest<sup>®</sup>. Andre behandlingsmetoder må vurderes.

## 2. NØYTRALISERENDE ANTISTOFFER (som fører til redusert effekt)

**Mekanisme:** Dannelse av nøytraliserende antistoffer mot C1INH kan redusere nivået av funksjonell C1INH og føre til redusert behandlingsrespons (se under for kriterier for immunologisk testing). Hvis antistoffer binder seg til C1INH i kroppen, kan tilstanden ligne på akvireert angioødem, en sjelden lidelse som vanligvis forårsakes av tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer mot eget C1INH. Antistoffene kan da være produsert av et lymfom eller reaksjonen kan være forbundet med en autoimmun sykdom.

**Fakta:** I løpet av det kliniske utprøvningsprogrammet, ble plasmaprøver innhentet både før og etter eksponering. Forekomsten av antistoffer mot C1INH i plasma ble testet ved hjelp av 6 forskjellige ELISA-er (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assays). Disse viser IgM-, IgG- og IgA-antistoffer mot pdC1INH og mot rhC1INH (IgG-resultatene er vist i figuren nedenfor).



Figuren viser IgG-spesifikke anti-rhC1INH antistoffmålinger i HAE-pasienter før første og etter gjentatte rhC1INH-behandling. Den horisontale røde linjen viser cut-off-nivået for ELISA. Den siste kolonnen er inneholder målingene etter 6.-26. administrering,

Plasmaprøver med verdier over cut-off-nivået ble testet for nøytraliserende antistoffer mot C1INH.

Resultatene kan oppsummeres som følger:

- Ingen vedvarende antistoffrespons ble observert mot pdC1INH eller rhC1INH.
- Ingen nøytraliserende antistoffer ble funnet mot C1INH.

**Tester:** Forekomsten av nøytraliserende antistoffer bør undersøkes ved redusert klinisk respons:

- a. Dersom det er nødvendig med to doser Ruconest®, for behandling av angioødemfanfallet ved to påfølgende akutte anfall, hos en HAE-pasient som tidligere har reagert på behandling med 50 U/kg Ruconest®.

OG/ELLER

- b. Manglende behandlingsrespons innen 4 timer ved adekvat Ruconest®-dosering (50 U/kg), ved to påfølgende akutte angioødemfanfall i en HAE-pasient som tidligere har respondert på behandling med 50 U/kg Ruconest®.

Innledningsvis anbefales måling av funksjonell C1INH-aktivitet 15 minutter etter infusjon av en Ruconest®-dose på 50 U/kg. Konsentrasjoner på  $> 0,7$  U/ml utelukker tilstedeværelse av klinisk signifikante nøytraliserende antistoffer.

Pharming Technologies B.V. tilbyr immunologiske laborietester for oppfølging ved mistanke om nøytraliserende antistoffer. Testprogrammet bør vurderes for HAE-pasienter som oppfyller kriterier (a) eller (b) ovenfor, og som ikke oppnår funksjonell C1INH  $> 0,7$  U/ml innen 15 minutter etter Ruconest®-dosering på 50 U/kg (se ovenfor):

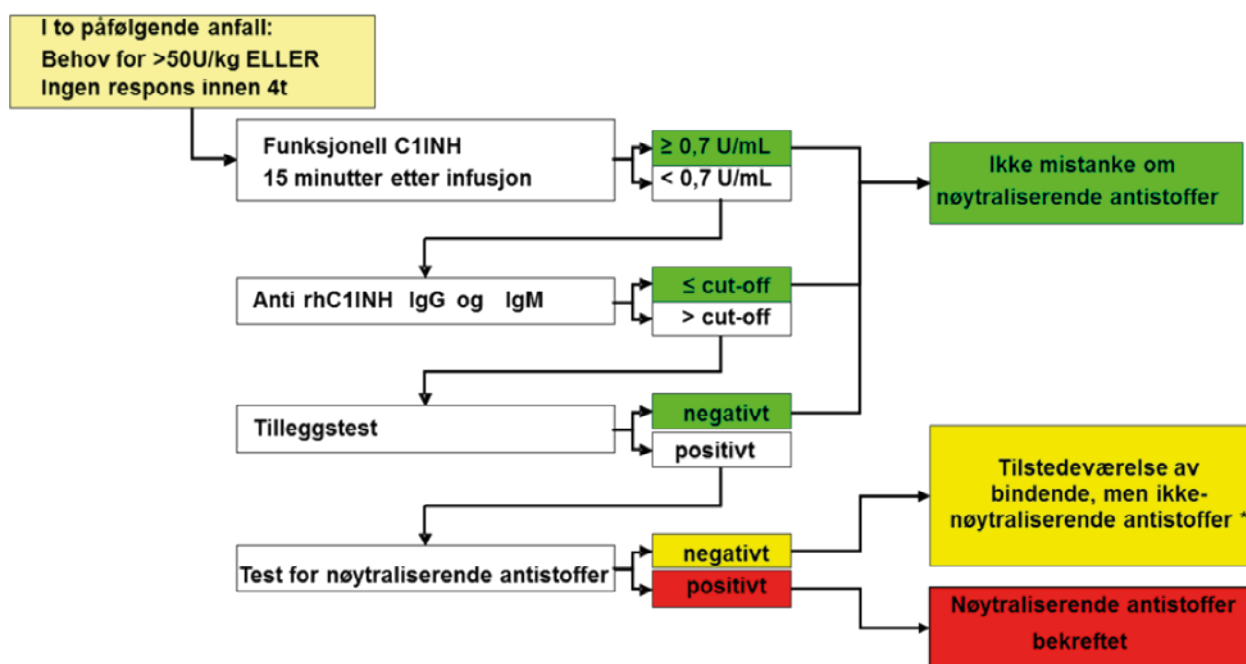
Forespørsler om testsett kan sendes via e-post til [medicalinfo@pharming.com](mailto:medicalinfo@pharming.com).

Prosedyrer for innhenting av plasmaprøver og forsendelse er beskrevet i VEDLEGG A.

Prøvene vil testes i henhold til følgende plan:

- ELISA-tester oppdager IgG- og IgM-antistoffer mot rhC1INH. Disse testene er basert på at slike antistoffer bindes til immobilisert rhC1INH.
- Hvis en av anti-rhC1INH-antistofftestene får et resultat høyere enn nivået for cut-off, vil det utføres en tilleggstest, for å skille mellom spesifikke og ikke-spesifikke responser.
- Ved deteksjon av spesifikke antistoffer, vil disse antistoffenes evne til nøytralisering av funksjonell pdC1INH testes i en separat test.

Fullstendige teststrategi ved mistanke om nøytraliserende antistoffer er oppsummert i figuren nedenfor.



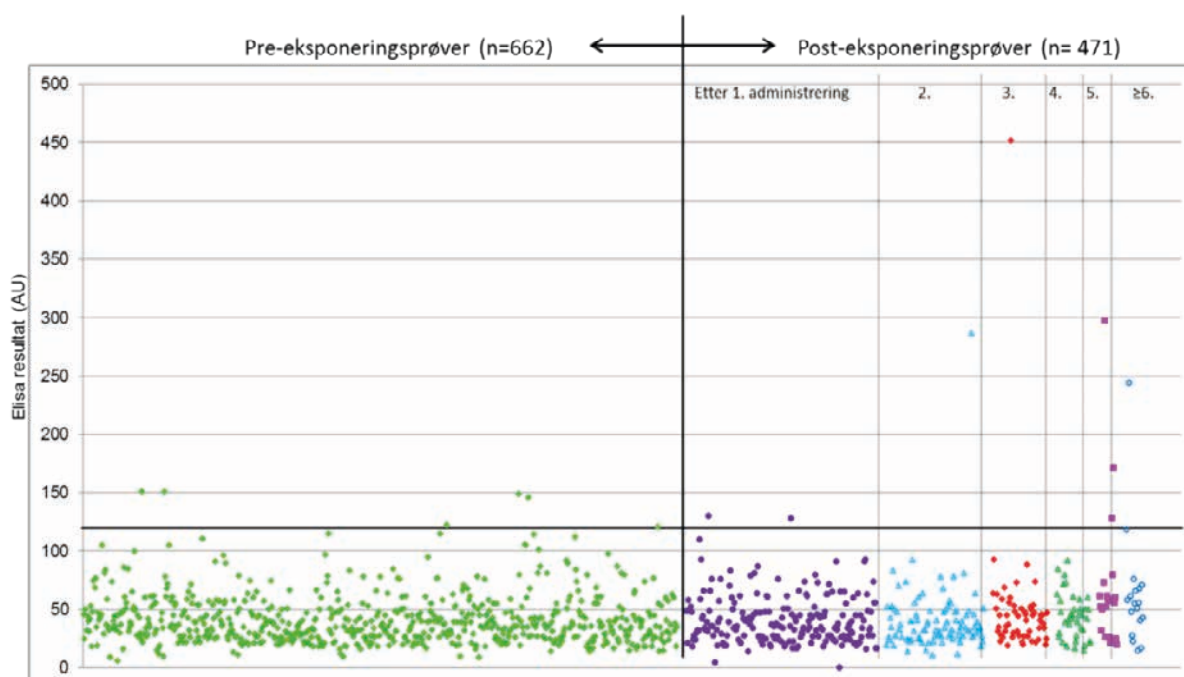
\* Disse antistoffene kan redusere den kliniske virkningen ved å øke clearance av rhC1INH

**Behandling:** Kliniske forløp og behandlingsalternativene for pasienter med nøytraliserende antistoffer vil være tilsvarende som for pasienter med akkvirert angioødem (AAE). Akutte anfall av AAE krever vanligvis høyere C1INH-doser enn HAE-anfall. C1INH-behandling har vært foretrukket behandling ved livstruende AAE-anfall. I tillegg til støttebehandling som for eksempel intubering ved livstruende anfall, kan behandling med icatibant også vurderes.

### 3. HYPERSENSITIVITET TYPE III (immunkompleks reaksjon)

**Mekanisme:** Dannelse av antistoffer mot C1INH eller mot HRI (Host Related Impurities) kan føre til hypersensitivitet Type III. Immunkompleksreaksjoner kan gi generaliserte symptomer eller bare involvere enkeltorganer (symptomer på "transfusjonsreaksjon" eller "serumsyke").

**Fakta:** Det ble tatt plasmaprøver både før og etter eksponering, i de kliniske studiene. I tillegg til å teste for anti-C1INH-antistoffer, som beskrevet ovenfor, ble en ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) brukt til å teste for IgM-, IgG- samt IgA-antistoffer mot HRI-er (resultatene er vist i figuren nedenfor).



Figuren viser anti-HRI antistofftester for symptomatiske HAE-pasienter etter gjentatte rhC1INH-behandlinger. Den røde linjen viser cut-off-nivået for ELISA. Den siste kolonnen inneholder målingene etter 6.-26. administrering.

Plasmaprøver som testet positivt i ELISA ble testet i en bekreftende test.

Resultatene kan oppsummeres som følger:

- Ingen vedvarende antistoffresponser på C1INH ble observert.
- Anti-HRI-antistoffer over cut-off-nivået ble oppdaget hos noen pasienter, men var ikke assosiert med symptomer på immunologisk reaksjon.

**Tester:** Pharming Technologies B.V. tilbyr immunologisk laborietester, for oppfølging av mistenkte hypersensitivitetsreaksjoner. Testprogrammet bør vurderes for HAE-pasienter som oppfyller kriterium (c) og/eller (d) nedenfor

- c. Hypersensitivitetsreaksjon Type III (hud-, ledd- eller nyresymptomer) i dagene eller ukene etter administrering av Ruconest®, som ikke fullstendig kan forklares som eksponering for og reaksjoner på andre antigener ved utretning av alternative årsaker.
- d. Hypersensitivitetsreaksjon Type III ved to påfølgende anledninger, i dagene eller ukene etter administrering av Ruconest®.

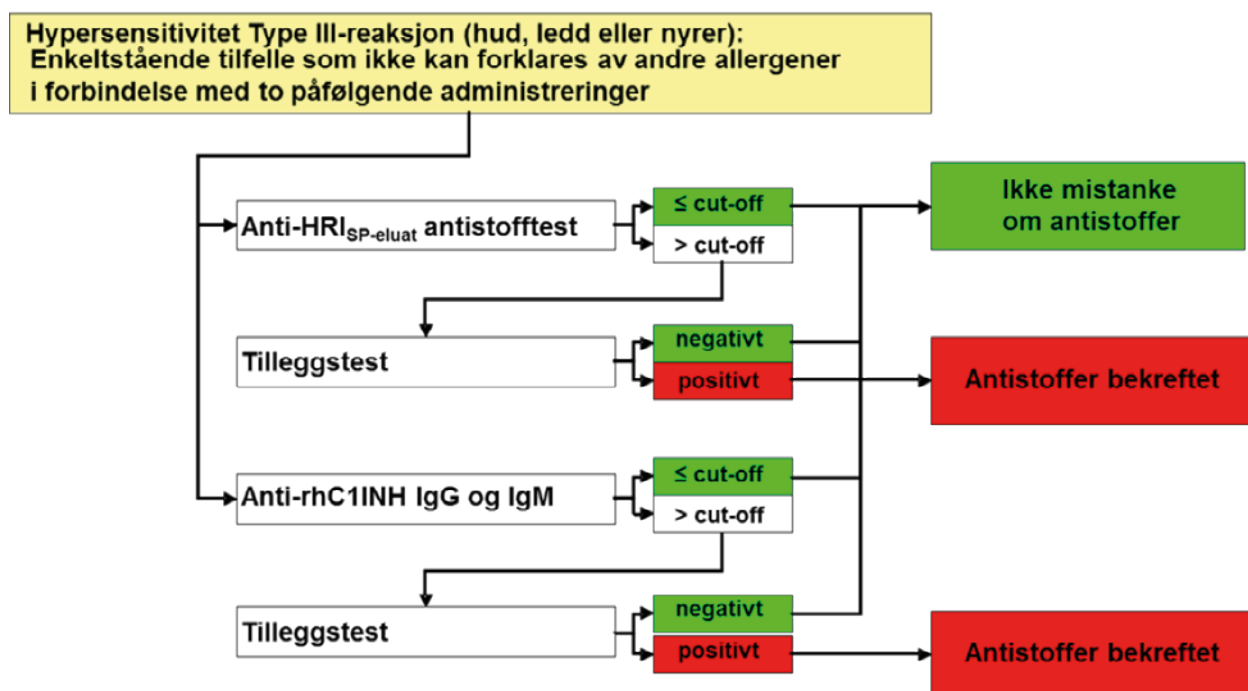
Forespørsler om testsett kan sendes via e-post til [medicalinfo@pharming.com](mailto:medicalinfo@pharming.com)

Prosedyrer for innhenting av plasmaprøver og forsendelse er beskrevet i VEDLEGG A.

Prøvene vil testes i henhold til følgende plan:

- ELISA-tester oppdager IgG- og IgM-antistoffer mot rhC1INH. Disse testene er basert på at slike antistoffer bindes til immobilisert rhC1INH.
- For å skille mellom spesifikke og ikke-spesifikke responser, vil det utføres en tilleggstest ved et resultat over cut-off-nivå i en anti-rhC1INH-test.
- En annen ELISA detekterer total Ig mot HRI (Host Related Impurities). I denne anti-HRISP-eluatet-testen måles binding av antistoffer til antigener innhentet fra første rensesstrinn i produksjonsprosessen (SP-eluat). Denne testen er derfor svært spesifikt og sensitivt for HRI i Ruconest®.
- Hvis for høye cut-off-verdier observeres i anti-HRISP-eluatet-testen, utføres en tilleggstest, for å skille mellom spesifikke og ikke-spesifikke responser.

Fullstendige teststrategi ved mistenkt hypersensitivitet Type III mot Ruconest®, er oppsummert i figuren nedenfor.



**Behandling:** Positive resultater fra antistofftesting utelukker videre behandling med Ruconest®. Akutt symptomatisk behandling av hypersensitivitet Type III inkluderer betennelseshemmende midler.

## VEDLEGG A

### EKSEMPEL PÅ PROSEDYRE FOR INNHENTING OG FORSENDELSE AV PLASMAPRØVER.

På forespørsel kan det sendes ut et testsett for immunologivurdering mot Ruconest®. Dette er for pasienter som har utviklet nøytraliserende antistoffer eller hypersensitivitet Type III mot Ruconest® og som oppfyller kriteriene spesifisert i informasjonsmaterialet. Testsettet inneholder følgende:

- 8 merkelapper
  - 2 citratglass
  - 4 fryserør
  - Instruksjoner for plasmaprøvetaking (se nedenfor)
  - Faks med melding om prøveinnhenting
- 

### INSTRUKSJONER FOR PLASMAPRØVETAKING:

Før prøvetaking, må pasientens kontaktinformasjon og dato fylles ut på merkelappen.

- Trekk inn 4,5 ml blod i et citratglass, ved hjelp av vanlige venepunkturteknikker.
  - Fest pasientens identifikasjonsmerkelapp på tvers av citratglasset, ikke i lengderetningen.
  - Sentrifuger prøven ved 1000 x g (ca. 2000 rpm) i 10-15 minutter ved romtemperatur, for separasjon av plasmaet fra de røde blodcellene.
  - Fest pasientens identifikasjonsmerkelapp på tvers av fryserørene.
  - Trekk ut plasmaet (supernatanten) og overfør 0,75 ml plasma til de to merkede fryserørene.
  - Frys og oppbevar plasmaprøvene (2 fryserørene x 0,75 ml) stående ved -70 °C eller kaldere, så raskt som mulig.
  - Kast gjenværende plasma i henhold til gjeldende lokale prosedyrer.
- 

### FORSENDELSE AV PLASMAPRØVER:

Vennligst send faksen med melding om prøveinnhenting.

Du vil deretter bli kontaktet av bud for avtale om henting av prøvene.