

## RUCONEST®: VALMISTEEN IMMUNOLOGISET ARVIOINNIT

### LÄÄKÄREILLE SUUNNATTU KOULUTUSMATERIAALI

#### **Yhteenveto**

Ruconest® (alfakonestaatti), rekombinantti ihmisen C1-esteraasi-inhibiittori, (rhC1INH) on puhdistettu sellaisten siirtogeenisten kaniin maidosta, jotka ilmentävät ihmisen C1INH:ta koodaavaa geeniä. Kaikkien suonensisäisesti annettavien proteiinivalmisteiden tapaan yliherkkyysoireita ei voida sulkea pois, ja muutamia varotoimia vaaditaan ennen Ruconest®-hoidon aloittamista tai jos Ruconest®-hoidon on todettu aiheuttaneen allergisia reaktioita tai jos hoidolle ei saada kliinistä vastetta.

Nämä varotoimet ovat seuraavat:

- i) Ennen Ruconest®-hoidon aloittamista kaikkien potilaiden sairaushistoriasta on tarkistettava, onko potilaalla mahdollisesti epäilty kaniiallergian merkkejä ja oireita. On mahdollista, että potilas ei muista aiemmin esiintynyttä allergiaa tai ei tiedä, että on allerginen kanin karvoille. Lääkärin on varmistettava, että potilaalle esitetään kysymyksiä, joiden avulla selvitetään potilaan mahdollinen kanikarva-allergia. Kysymyksiä voivat olla esimerkiksi:
  - a. Oletko ollut tekemisissä kaniin kanssa aiemmin?
  - b. Kun olit tekemisissä kaniin kanssa, esiintyikö sinulla kutinaa, ihottumaa, aivastelua, nenän kutinaa ja vuotoa, silmien punoitusta ja kutinaa, yskimistä, hengästymistä tai hengityksen vinkunaa, tai tunsitko itsesi jollain tavoin huonovointiseksi?Jos saat myönteisen vastauksen toiseen kysymykseen, muita ei-kaniperäisiä hoitovaihtoehtoja on harkittava.
- ii) On tärkeää, että hoitava lääkäri antaa potilaalle riittävästi yliherkkyyden tai allergian oireita koskevaa tietoa, ja lääkäriin on myös syytä varmistaa, että potilas tietää, että kyseisten oireiden ilmenemisestä on välittömästi ilmoitettava lääkärille.
- iii) Mahdollisten kaniiallergioireiden välitöntä raportointia koskeva ohjeistus on kerrattava potilaan kanssa määräajoin.
- iv) Ruconest®-lääkityksen määräämisen yhteydessä potilaalle annetaan pakkausseloste.

Jos potilaalle kehittyy Ruconest®-valmisteen annon yhteydessä vakavia yliherkkyysoireita / immunologisia haittavaikutuksia, lääkäriin tulee raportoida näistä kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja paikalliselle Ruconest®-edustajalle: Swedish Orphan Biovitrum-yritykselle (Sobi) tai Pharming-yritykselle sähköpostitse. Tiedot ovat alla olevassa taulukossa.

<b>Kansallinen ilmoitusjärjestelmä:</b>	<b>Oy Swedish Orphan Biovitrum (Sobi):</b>
www-sivusto: <a href="http://www.fimea.fi">www.fimea.fi</a> Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55 00034 FIMEA	s-posti: <a href="mailto:DrugSafety@sobi.com">DrugSafety@sobi.com</a>
	<b>Pharming:</b>
	s-posti: <a href="mailto:safety@pharming.com">safety@pharming.com</a>

## **Johdanto**

Ruconest<sup>®</sup>-valmisteeseen vaikuttava aine on rekombinantti ihmisen C1-inhibiittori (rhC1INH) (alfakonestaatti). Rekombinanttimuodon aminohappokoostumus on identtinen sisäsyntyisen ihmisen C1INH:n kanssa. Ruconest<sup>®</sup> ilmenee kanin rintarauhassoluissa, ja se on puhdistettu sellaisten siirtogeenisen kanien maidosta, jotka ilmentävät C1INH:ta koodaavaa geeniä. Vaikka puhdistusprosessi on suunniteltu poistamaan isäntäeläimestä, eli tässä tapauksessa kanin maidosta, peräisin olevat epäpuhtaudet (Host Related Impurities, HRI) mahdollisimman tehokkaasti, Ruconest<sup>®</sup> sisältää kanin proteiinin jäämiä.

Ruconest<sup>®</sup>-valmisteeseen tapaiset rekombinanttiproteiinituotteet voivat synnyttää vasta-aineitärekombinanttiproteiinia, sen endogeenistä vastinetta sekä HRI-epäpuhtauksia vastaan.

Kaikkien suonensisäisesti annettavien proteiinituotteiden tavoin yliherkkyysreaktioiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Ennen Ruconest<sup>®</sup>-hoidon aloittamista potilailta on kysyttävä, tiedetäänkö tai epäilläänkö heillä olevan kaniiallergia. Jos näin on, ei-kaniperäisiä hoitovaihtoehtoja on harkittava. Potilaita on valvottava ja seurattava tarkasti mahdollisten yliherkkyysoireiden varalta lääkaineen antamisen aikana ja välittömästi sen jälkeen. Kun kyse on anafylaktisista reaktioista tai sokkitilasta, potilaalle tulee antaa ensiapua.

Ruconest<sup>®</sup>-hoito on aloitettava periytyvän angioedeeman diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja valvonnassa, ja ainoastaan terveydenhuoltoalan ammattilainen voi antaa Ruconest<sup>®</sup>-valmistetta.

Ruconest<sup>®</sup>-valmisteeseen käyttöön liittyvät mahdolliset immunologiset reaktiot käsitellään kolmessa luvussa:

1. Tyypin I yliherkkyys (välittömät tai anafylaktiset reaktiot)
2. Neutraloivat vasta-aineet (jotka vähentävät tehoa)
3. Tyypin III yliherkkyys (immuunikompleksivälitteinen yliherkkyys).

Kussakin näistä luvuista käsitellään seuraavia:

- mainittujen reaktioiden mekanismit
- riskiin liittyvä tieto ja löydökset
- testit, joilla kyseiset reaktiot voidaan estää, tai käytettävissä olevat testit, joilla voidaan tutkia tapahtumia, joiden voidaan epäillä olevan taustaltaan immunologisia
- Hoidon implikaatiot.

## 1. TYYPIN I YLIHERKKYYS (välittömät tai anafylaktiset reaktiot)

**Mekanismi:** Tyypin I yliherkkyys saattaa esiintyä nokkosihottumana, sidekalvontulehduksena, nuhana, hengenahdistuksena ja/tai sokkina ja se välittyy IgE-vasta-aineiden välityksellä. Tyypin I yliherkkyys voi olla vaikea erottaa synnynnäisestä angioedeemataudista (HAE). IgE-vasta-aineet syntyvät aikaisemmin tapahtuneesta altistumisesta samoille tai samankaltaisille antigeeneille kuin mitkä käynnistävät reaktion. Esimerkki:

- Kaneille allergisilla potilailla voi olla ennestään IgE-vasta-aineita, jotka voivat reagoida Ruconest®-valmisteen sisältämiin kanin proteiinien epäpuhtauksien jäämiin.

**Tiedot:** Kliinisessä Ruconest®-tutkimusohjelmassa 180 tutkimukseen osallistuvaa potilasta sai yli 500 annosta Ruconest®-valmistetta. Yhdelle terveelle vapaaehtoiselle kehittyi Ruconest®-valmisteen ensimmäisen. antokerran jälkeen tyypin I yliherkkyysreaktio. Kyseisellä henkilöllä oli aikaisemmin toteamaton allergia kaneille. Ruconest®-valmistetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on annettu yli 1000 Ruconest®-annosta ilman, että vakavia yliherkkyysreaktioita / anafylaktisia reaktioita olisi esiintynyt.

**Sairaushistoria:** Allergisten reaktioiden mahdollisuuden vuoksi Ruconest® on vasta-aiheinen potilailla, joilla **tiedetään olevan tai epäillään kaniiallergiaa**, ja näin ollen:

Ennen Ruconest®-hoidon aloittamista kaikkien potilaiden aiempi ja nykyinen sairaushistoria on arvioitava huolellisesti tunnetun tai epäillyn kaniiallergian varalta.

**Hoito:** Ruconest®-valmisteella hoidettavien potilaiden kliinisiä yliherkkyiden merkkejä ja oireita on seurattava valmisteen antamisen aikana ja sen jälkeen.

Ensiapulääkitys on oltava välittömästi käytettävissä anafylaktisen reaktion tai sokin varalta.

On tärkeää tiedottaa potilaita yliherkkyysreaktioiden varhaisoireista, joita ovat esimerkiksi nokkosihottuma, laajalle leviävä urtikaria, rintatuntemus, vinkuva hengitys, alhainen verenpaine ja anafylaksia, sekä ohjeistettava heidät ilmoittamaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

Potilaita on myös neuvottava määrääjain (esim. vuosittain) välittömästi raportoimaan mahdollisista kaniiallergiareaktioista.

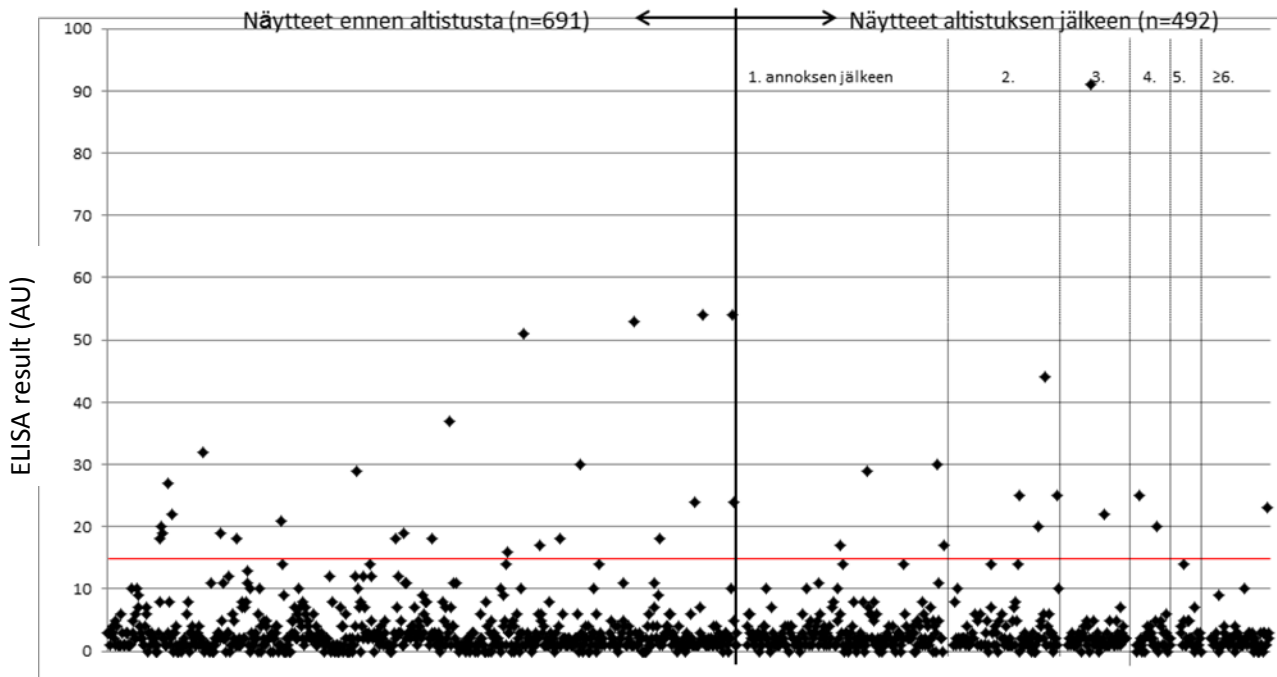
On myös tärkeää kertoa potilaalle perinnölliseen angioedeemaan liittyvän kohtauksen ja yliherkkyysreaktion erosta.

Mikäli on syytä epäillä tyypin I yliherkkyyttä Ruconest®-valmisteelle, tai jos allergiaoireita kehittyy, potilaan on lopetettava Ruconest®-hoito. Muita ei-kaniperäisiä hoitovaihtoehtoja on harkittava.

## 2. NEUTRALOIVAT VASTA-AINEET (jotka vähentävät hoidon tehoa)

**Mekanismi:** Neutraloivien vasta-aineita muodostuminen C1INH:ta vastaan voi vähentää toiminnallisen C1INH:n määrää ja johtaa kliinisen vasteen heikkenemiseen (ks. alla immunologisen testauksen mahdolliset suoritusperusteet). Jos vasta-aineet sitoutuvat endogeeniseen C1INH:een, kliininen tila olisi verrattavissa harvinaiseen hankinnaiseen angioedeemaan (AAE), joka johtuu tavallisesti lymfooman tuottamien tai autoimmuunisairauteen liittyvien neutraloivien vasta-aineiden kehittymisestä endogeeniselle C1INH:lle.

**Tiedot:** Kliinisen tutkimusohjelman aikana tutkimukseen osallistuvilta potilailta kerättiin plasmanäytteet ennen altistusta ja sen jälkeen. C1INH:n vasta-aineiden esiintyvyys plasmanäytteissä tutkittiin 6 eri entsyymivälitteisellä immunosorbenttimäärityksellä (ELISA), jotka tunnistavat pdC1INH:n ja rhC1INH:n IgM-, IgG- ja IgA-vasta-aineet (IgG-tulokset kuvassa alla).



Kuvassa IgG-spesiifisen anti-rhC1INH:n vasta-ainemittaukset HAE-potilaille ennen ensimmäistä rhC1INH-hoitoa ja rhC1INH-hoidon jälkeen. Vaakasuora punainen viiva on ELISA-määrityksen raja-arvo. Viimeiseen sarakkeeseen on koottu kaikkien 6–26 annosta saaneiden koehenkilöiden altistumisen jälkeen otettujen näytteiden tiedot.

Raja-arvon ylittäneistä plasmanäytteistä testattiin C1INH:n neutraloivat vasta-aineet. Tulokset voidaan tiivistää seuraavasti:

- Pysyviä vasta-ainevasteita pdC1INH:lle tai rhC1INH:lle ei havaittu.
- Neutraloivia vasta-aineita C1INH:lle ei löytynyt.

**Testit:** Neutraloiviin vasta-aineisiin liittyvä kliininen epäily voi lähteä liikkeelle kliinisen vasteen heikkenemisestä:

- (a) kenen tahansa HAE-potilaan kahden perättäisen akuutin angioedeemakohtauksen hoito, johon aikaisemmin on saatu vaste 50 U/kg:n Ruconest<sup>®</sup>-hoidolla, edellyttääkin nyt kaksi Ruconest<sup>®</sup>-annosta.

*JA / TAI*

- (b) kahdella perättäisellä akuutin angioedeemakohtauksen hoitokerralla yhdellä HAE-potilaalla, jolla aikaisemmin on saatu vaste 50 U/kg:n Ruconest<sup>®</sup>-hoidolla, ei saada Ruconest<sup>®</sup>-hoitoon vastetta 4 tunnin kuluessa asianmukaisen 50 U/kg-annoksen antamisesta huolimatta.

Ensimmäisenä diagnostisena vaiheena on suositeltavaa mitata toiminnallinen C1INH-aktiiviteetti 15 minuutin kuluttua Ruconest<sup>®</sup>-valmisteen 50 U/kg -annoksen infuusiosta. Pitoisuudet > 0,7 U/ml sulkevat pois kliinisesti merkittävän neutraloivien vasta-aineiden mahdollisuuden.

Pharming Technologies B.V.:llä on immunologisten laboratorioskokeiden testiohjelma, jolla epäiltyjen neutraloivien vasta-aineiden syntymistä voidaan seurata. Testiohjelmaa on syytä harkita HAE-potilaille, jotka täyttävät edellä esitetyn ehdon (a) tai (b), ja joilla ei saavuteta toiminnallista C1INH >0,7 U/ml -tasoa 15 minuutin kuluessa siitä, kun Ruconest<sup>®</sup>-valmistetta on infusoitu 50 U/kg -annos (ks. edellä):

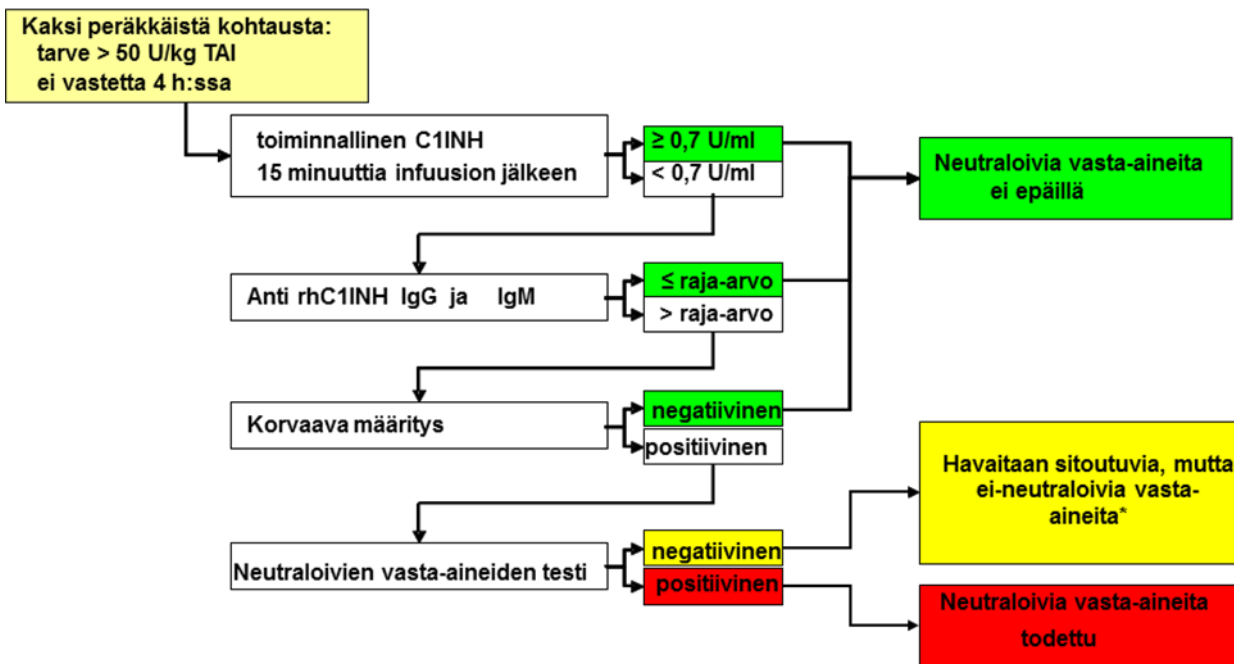
Testaussarjan voi tilata sähköpostitse osoitteesta: [medicalinfo@pharming.com](mailto:medicalinfo@pharming.com)

Plasmanäytteiden ottamis- ja lähetystavan lisätiedot, katso [LIITE A](#).

Näytteet testataan seuraavalla algoritmilla:

- ELISA-testeissä havaitaan rhC1INH:n IgG- ja IgM-vasta-aineet. Nämä testit perustuvat kyseisten vasta-aineiden sitoutumiseen immobilisoituun rhC1INH:een.
- Jos jommankumman rhC1INH-vasta-ainekokeen tulos ylittää edellä ilmoitetut raja-arvot, suoritetaan korvaava testi, jolla spesifiset ja ei-spesifiset vasteet erotetaan.
- Jos spesifejä vasta-aineita todetaan, kyseisten vasta-aineiden kyky neutraloida toiminnallista pdC1INH:ta testataan neutraloivien vasta-aineiden määrityksellä.

Seuraavassa taulukossa on esitetty epäiltyjen neutraloivien vasta-aineiden kattavan testausmenetelmän yhteenveto:



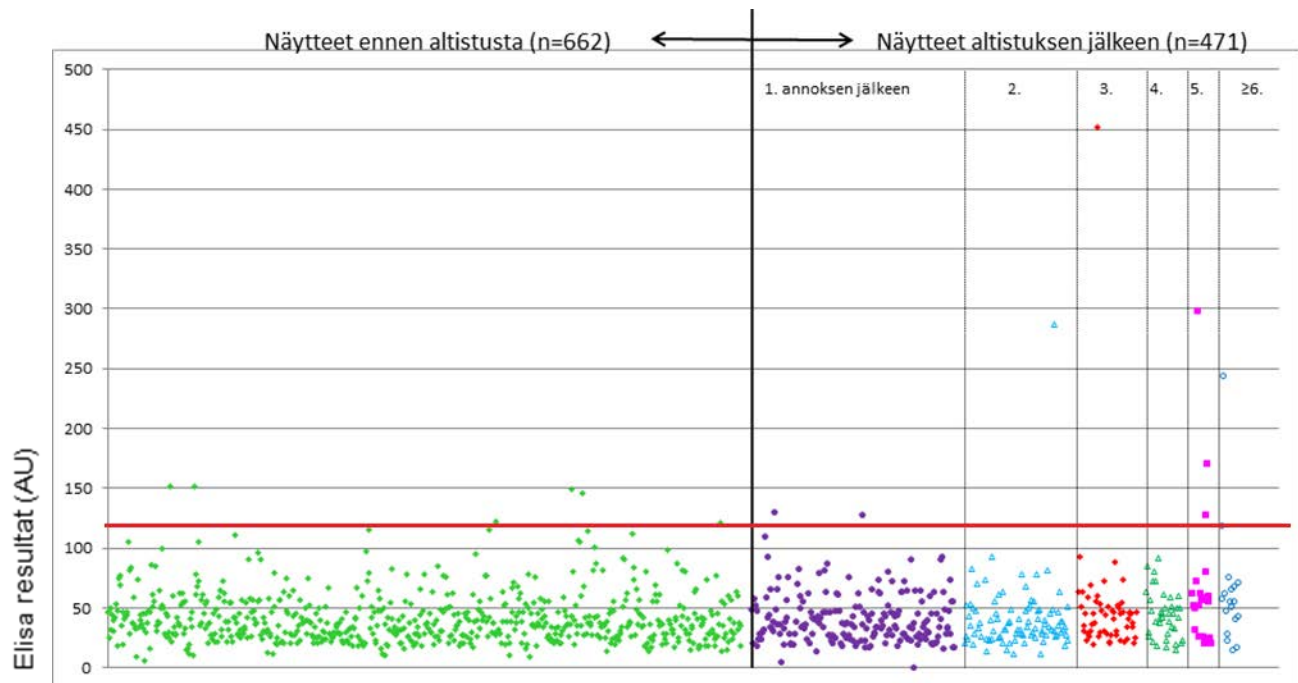
\* Nämä vasta-aineet voivat heikentää kliinistä tehoa lisäämällä rhC1INH:n poistumaa

**Hoito:** Potilaiden, joilla neutraloivia vasta-aineita todetaan, kliininen kuva ja hoitovaihtoehdot ovat samat kuin potilailla, joilla on hankinnainen angioedeema (AAE). Akuutit AAE-kohtaukset edellyttävät yleensä suurempia C1INH-annoksia kuin HAE-kohtaukset. C1INH:n antaminen on toiminut sopivana hoitona hengenvaarallisen AAE-kohtausen yhteydessä. Tukihoidon, kuten hengenvaarallisten kohtausten tapauksessa intubaation, lisäksi voidaan harkita myös ikatibanttihoitoa.

### 3. TYYPIN III YLIHERKKYYS (immuunikompleksivälitteinen yliherkkyys)

**Mekanismi:** C1INH-vasta-aineiden tai isäntäeläimestä peräisin olevien epäpuhtauksien (HRI) aiheuttamien vasta-aineiden muodostuminen voi aiheuttaa tyypin III yliherkkyttä. Immuunikompleksien välittämä reaktio voi yleistyä tai se voi liittyä yksittäisiin elimiin ("verensiirtoreaktion" tai "seerumitaudin" oireet).

**Tiedot:** Kliinisen tutkimusohjelman aikana tutkimukseen osallistuvilta potilailta kerättiin plasmanäytteet ennen altistusta ja sen jälkeen. Edellä kuvattujen C1INH-vasta-aineiden seulonnan lisäksi entsyymivälitteisen immunosorbenttimäärityksen (ELISA) avulla tutkittiin HRI-epäpuhtauksien aiheuttamat IgM-, IgG- ja IgA-vasta-aineet (tulokset on esitetty oheisessa kuvassa).



Kuvassa näkyy oireisten HAE-potilaiden HRI-vasta-ainearviointi toisen rhC1INH-hoidon jälkeen. Punainen viiva on ELISA-määrityksen raja-arvo. Viimeiseen sarakkeeseen on koottu kaikkien 6–26 annosta saaneiden koehenkilöiden altistumisen jälkeen otettujen näytteiden tiedot.

ELISA-testauksessa positiiviseksi osoittautuneet plasmanäytteet varmistettiin suorittamalla korvaava määrittäminen. Tulokset voidaan tiivistää seuraavasti:

- Pysyviä vasta-ainevasteita C1INH:lle ei havaittu.
- Raja-arvon ylittäviä HRI-vasta-ainemääriä havaittiin joillakin potilailla, mutta nämä eivät liittyneet immunologisen reaktion kliinisiin oireisiin.

**Testit:** Pharming Technologies B.V.:llä on immunologisten laboratoriokokeiden testiohjelma, jolla epäiltyjä yliherkkyyksireaktioita voidaan seurata. Testausohjelmaa on syytä harkita HAE-potilaille, jotka täyttävät alla esitetyt ehdot (c) ja/tai (d)

- (c) Tyypin III yliherkkyyksireaktio (iho-, nivel- tai munuaisoireet), joka ilmenee Ruconest<sup>®</sup>-annostusta seuraavina päivinä tai viikkoina ja jota ei muiden syiden selvittämisen jälkeen voida täysin selittää muille antigeeneille altistumisella ja reaktiona näille.
- (d) Kaksi kertaa peräkkäin ilmenevä tyypin III yliherkkyyksireaktio Ruconest<sup>®</sup>-lääkitystä seuraavien päivien tai viikkojen aikana.

Testaussarjan voi tilata sähköpostitse osoitteesta [medicalinfo@pharming.com](mailto:medicalinfo@pharming.com).

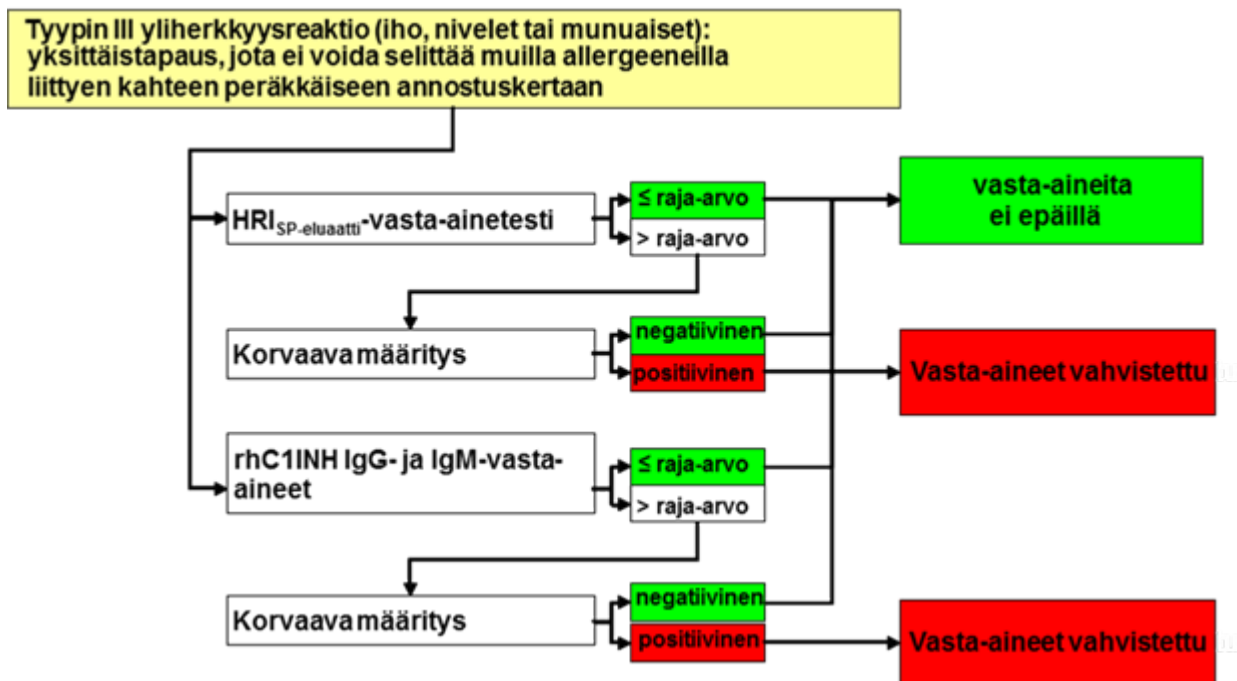
Plasmanäytteiden ottamis- ja lähetystapojen lisätiedot, katso [LIITE A](#).



Näytteet testataan seuraavalla algoritmilla:

- ELISA-testeissä havaitaan rhC1INH:n IgG- ja IgM-vasta-aineet. Nämä testit perustuvat kyseisten vasta-aineiden sitoutumiseen immobilisoituun rhC1INH:een.
- Jos jommankumman anti-rhC1INH-vasta-ainekokeen tulos ylittää edellä ilmoitetut raja-arvot, suoritetaan korvaava testi, jolla spesifiset ja ei-spesifiset vasteet erotetaan.
- Toinen ELISA-määritys tunnistaa HRI-epäpuhtauksista johtuvan kokonais-Ig:n. Tämä anti-HRI<sub>SP- eluaatti</sub>-ELISA-määritys mittaa vasta-aineiden sitoutumista antigeeneihin, jotka on saatu valmistusprosessin ensimmäisessä puhdistusvaiheessa (SP-eluaatti). Tämä määritys on siis erittäin spesifinen ja herkkä Ruconest<sup>®</sup>-valmisteen HRI-epäpuhtauksille.
- Jos edellä ilmoitetut raja-arvot havaitaan anti-HRI<sub>SP- eluaatti</sub>-ELISA-testissä, näytteelle tehdään korvaava testi, jolla spesifiset ja ei-spesifiset vasteet erotetaan.

Seuraava kaavio esittää epäillyn Ruconest<sup>®</sup>-lääkityksestä johtuvan tyypin III yliherkkyyden testausmenetelmän.



**Hoitto:** Positiiviset tulokset vasta-ainetutkimuksista estävät Ruconest<sup>®</sup> jatkohoidon. Akuuttiin oireenmukaiseen tyypin III yliherkkyyden hoitoon kuuluvat myös anti-inflammatoriset lääkkeet.

#### 4. LIITE A

#### ESIMERKKI PLASMAN NÄYTTEENOTTO- JA LÄHETTÄMISTAVASTA.

Pyynnöstä potilaille, joilla epäillään kehittyneen Ruconest<sup>®</sup>-valmistetta neutraloivia vasta-aineita tai tyyppin III yliherkkyyttä, lähetetään koulutusmateriaalissa määritelty immunologisen arvioinnin Ruconest<sup>®</sup>-testipakkaus, jonka sisältö on seuraava:

- 8 etikettiä
- 2 sitraattiputkea
- 4 kryoputkea
- Plasman näytteenotto-ohjeet (ks. alla)
- Faksinumero näytteidenoton ilmoitusta varten

---

#### PLASMAN NÄYTTEENOTTO-OHJEET:

Täytä potilaan tiedot ja päivämäärä etiketin mukaisesti ennen verinäytteen ottamista.

- Ota 4,5 ml verta sitraattiputkeen käyttämällä normaalia laskimonäytetekniikkaa.
- Kiinnitä potilaan tunniste-etiketti sitraattiputkeen vaakasuuntaisesti, ei pituussuuntaisesti.
- Erotta plasma punasoluista sentrifugoimalla näytettä nopeudella 1000 x g (noin 2000 1/min) 10–15 minuuttia huoneenlämmössä.
- Kiinnitä potilaan tunniste-etiketti kryoputkiin vaakasuuntaisesti.
- Ota plasma talteen (supernatantti) ja siirrä 2 x 0,75 ml plasmaa etiketillä varustettuihin kryoputkiin.
- Pakasta plasmanäytteet (2 kryoputkea x 0,75 ml) pystyasennossa -70 °C:een lämpötilaan tai tätä kylmempään mahdollisimman pian.
- Hävitä ylimääräinen plasma paikallisesti noudatettavan toimenpideohjeen mukaan.

#### PLASMANÄYTTEIDEN LÄHETTÄMINEN:

Ilmoita faksinumeroon näytteenotosta, minkä jälkeen kuriiri ottaa yhteyttä ja sopii näytteiden noutamisesta.