



RUCONEST®

IMMUNOLOGISCHE PRÜFUNGEN

WERBUNGSFREIES FORTBILDUNGSMATERIAL FÜR BEHANDELNDE ÄRZTE

Dieses Fortbildungsmaterial zur Anwendung von RUCONEST® wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von RUCONEST® zu verbessern.

Dieses Fortbildungsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung von RUCONEST®, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die RUCONEST® verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten, die RUCONEST® erhalten, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Zusammenfassung

RUCONEST® (Conestat alfa), ein rekombinanter C1-Esterase-Inhibitor (rhC1-INH), wird aus der Milch von transgenen Kaninchen gewonnen, die das Gen exprimieren, welches für das menschliche C1-INH kodiert. Wie bei jedem intravenös verabreichten Proteinprodukt können Überempfindlichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen werden. Es sind daher einige Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, bevor mit der Behandlung mit RUCONEST® begonnen wird oder wenn allergische Reaktionen auftreten oder eine klinische Reaktion nach der Behandlung mit RUCONEST® ausbleibt.

Diese Vorsichtsmaßnahmen sind:

i. Alle Patienten müssen vor Beginn der Behandlung mit RUCONEST® zu einer möglichen Allergie gegen Kaninchen und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome befragt werden. Es ist möglich, dass ein Patient sich nicht an eine frühere Allergie erinnert oder dass ihm eine bestehende Allergie gegen Kaninchenfell nicht bekannt ist. Der Arzt sollte gezielte Fragen stellen, um festzustellen, ob beim betreffenden Patient eine mögliche Allergie gegen Kaninchenfell besteht. Solche Fragen könnten z. B. sein:

a. Hatten Sie in der Vergangenheit Kontakt mit Kaninchen?

b. Hatten Sie nach einem Kontakt mit Kaninchen Symptome wie Juckreiz, Ausschläge, Niesreiz, eine juckende oder laufende Nase, rote und juckende Augen, Husten, Atemnot oder Kurzatmigkeit bzw. fühlten Sie sich auf irgendeine andere Art und Weise unwohl?

Im Falle einer bejahenden Antwort auf die zweite Frage sollten alternative Therapien in Betracht gezogen werden, die nicht auf Kaninchen-Basis entwickelt wurden.

ii. Die Patienten müssen vom behandelnden Arzt eingehend über die Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion oder Allergie aufgeklärt werden und unbedingt darüber Bescheid wissen, dass sie im Falle eines Auftretens dieser Symptome sofort ihren Arzt verständigen müssen.

iii. Die Anweisung, mögliche allergische Reaktionen sofort dem Arzt zu berichten, sollte regelmäßig wiederholt werden.

iv. Wenn dem Patienten/der Patientin RUCONEST® verschrieben wird, sollte ihm/ihr der Beipackzettel übergeben werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel,
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1268
E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de
Website: www.pei.de

oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Tel: +49 30 400456 500
Fax: +49 30 400456 555
E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de
Website: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAWMeldung/index.html>

oder

Pharming Group N.V.
E-Mail: safety.de@pharming.com

Einführung

Der Wirkstoff von RUCONEST® ist eine rekombinante Form des menschlichen C1-Inhibitors (rhC1-INH) (Conestat alfa). Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form ist identisch mit der des endogenen menschlichen C1-INH. RUCONEST® wird aus der Milch von transgenen Kaninchen gewonnen, die das C1-INH kodierende Gen exprimieren. Trotz eines speziellen Reinigungsprozesses zur bestmöglichen Beseitigung von wirtsbedingten Verunreinigungen (host related impurities, HRI) aus der Kaninchenmilch enthält RUCONEST® Spuren von Kaninchenprotein.

Rekombinante Proteinprodukte wie RUCONEST® können Antikörper gegen das rekombinante oder das endogene Protein sowie gegen wirtsbedingte Verunreinigungen (HRI) induzieren.

Wie bei jedem intravenös verabreichten Proteinprodukt können Überempfindlichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen werden. Vor der Behandlung mit RUCONEST® sollten Patienten befragt werden, ob sie an einer tatsächlichen oder möglichen Kaninchenallergie leiden. Ist dies der Fall, so muss eine alternative Therapie, die nicht auf Kaninchen-Basis entwickelt wurde, in Betracht gezogen werden. Die Patienten müssen daher während der gesamten Verabreichungsdauer sowie unmittelbar danach engmaschig überwacht und sorgfältig auf jegliche Symptome einer Überempfindlichkeit beobachtet werden. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion oder eines Schocks müssen entsprechende medizinische Notfallmaßnahmen ergriffen werden.

Die Behandlung mit RUCONEST® muss unter der Anweisung und Aufsicht eines Arztes erfolgen, der entsprechende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von hereditärem Angioödem hat. Die Verabreichung muss durch eine medizinische Fachkraft erfolgen.

Die möglichen immunologischen Reaktionen in Zusammenhang mit RUCONEST® werden in drei Kapiteln behandelt:

1. Typ-I-Überempfindlichkeit (unmittelbare oder anaphylaktische Reaktionen)
2. Neutralisierende Antikörper (mit der Folge einer verminderten Wirksamkeit)
3. Typ-III-Überempfindlichkeit (Überempfindlichkeit durch Immunkomplexe)

In jedem dieser Kapitel werden folgende Punkte erörtert:

- Mechanismen, die an diesen Reaktionen beteiligt sind,
- Fakten und Erkenntnisse, die das Risiko belegen,
- Tests, die zur Vermeidung einer derartigen Reaktion verwendet werden können oder verfügbare Tests zur Untersuchung von Ereignissen mit Verdacht auf eine immunologische Ursache,
- Auswirkungen auf die Behandlung.

1. TYP-I-ÜBEREMPFLINDLICHKEIT (unmittelbare oder anaphylaktische Reaktionen)

Mechanismus:

Die Typ-I-Überempfindlichkeit kann sich in Form von Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis, Dyspnoe und/oder Schock äußern und wird durch IgE-Antikörper vermittelt. Die Typ-I-Überempfindlichkeit lässt sich bisweilen schwer von einem HAE-Angioödem unterscheiden. IgE-Antikörper werden durch eine vorhergehende Exposition gegenüber denselben oder ähnlichen Antigenen wie den Auslösern der Reaktion induziert. Zum Beispiel:

- Bei Patienten mit Kaninchenallergie können bereits IgE-Antikörper vorhanden sein, die auf die Spuren von Kaninchenproteinverunreinigungen in RUCONEST® reagieren könnten.
- Obwohl eine Kreuzreaktivität zwischen Kuhmilch und Kaninchenmilch für unwahrscheinlich erachtet wird, kann die Möglichkeit einer solchen Kreuzreaktivität bei einem Patienten mit nachgewiesener klinischer Allergie gegen Kuhmilch nicht ausgeschlossen werden und der Patient sollte nach der Verabreichung von RUCONEST® auf Zeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden.

Fakten:

Wurden mehr als 500 Dosen an RUCONEST® verabreicht. Bei einem gesunden Probanden im Rahmen des klinischen Studienprogramms mit RUCONEST® trat nach der ersten RUCONEST®-Exposition eine Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktion auf. Die Person hatte eine unbekannte, vorbestehende Kaninchenallergie. In der Zwischenzeit wurden mehr als 1500 Dosen an 268 Personen in klinischen Studien verabreicht, ohne dass dabei über weitere, schwerwiegende Überempfindlichkeiten/anaphylaktische Reaktionen berichtet wurde.

Krankengeschichte:

Aufgrund des Risikos möglicher allergischer Reaktionen ist RUCONEST® bei Patienten mit **bekanntem oder vermuteter Kaninchenallergie** kontraindiziert. Deshalb gilt:

Vor Beginn der Behandlung mit RUCONEST® muss bei allen Patienten die gegenwärtige und vergangene Krankengeschichte sorgfältig auf eine mögliche oder bestehende Kaninchenallergie geprüft werden.

Behandlung:

Patienten, die mit RUCONEST® behandelt werden, müssen während der Verabreichung sowie unmittelbar danach auf klinische Zeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit beobachtet werden.

Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion oder eines Schocks müssen entsprechende medizinische Notfallmaßnahmen zur sofortigen Anwendung bereitstehen.

Die Patienten müssen unbedingt über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, z. B. Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Blutdruckabfall und Anaphylaxie informiert sowie darauf hingewiesen werden, sich im Falle eines Auftretens derartiger Symptome unverzüglich an ihren Arzt zu wenden.

Patienten sind außerdem regelmäßig (z. B. einmal jährlich) dazu anzuhalten, jegliche allergische Reaktionen auf Kaninchen zu berichten.

Ebenso müssen die Patienten unbedingt über den Unterschied zwischen einem Anfall von hereditärem Angioödem und einer Überempfindlichkeitsreaktion aufgeklärt werden.

Besteht Verdacht auf eine Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber RUCONEST® oder treten Symptome einer Allergie auf, so muss die Behandlung mit RUCONEST® abgebrochen werden. In diesem Fall muss eine alternative Therapie, die nicht auf Kaninchen-Basis entwickelt wurde, in Betracht gezogen werden.

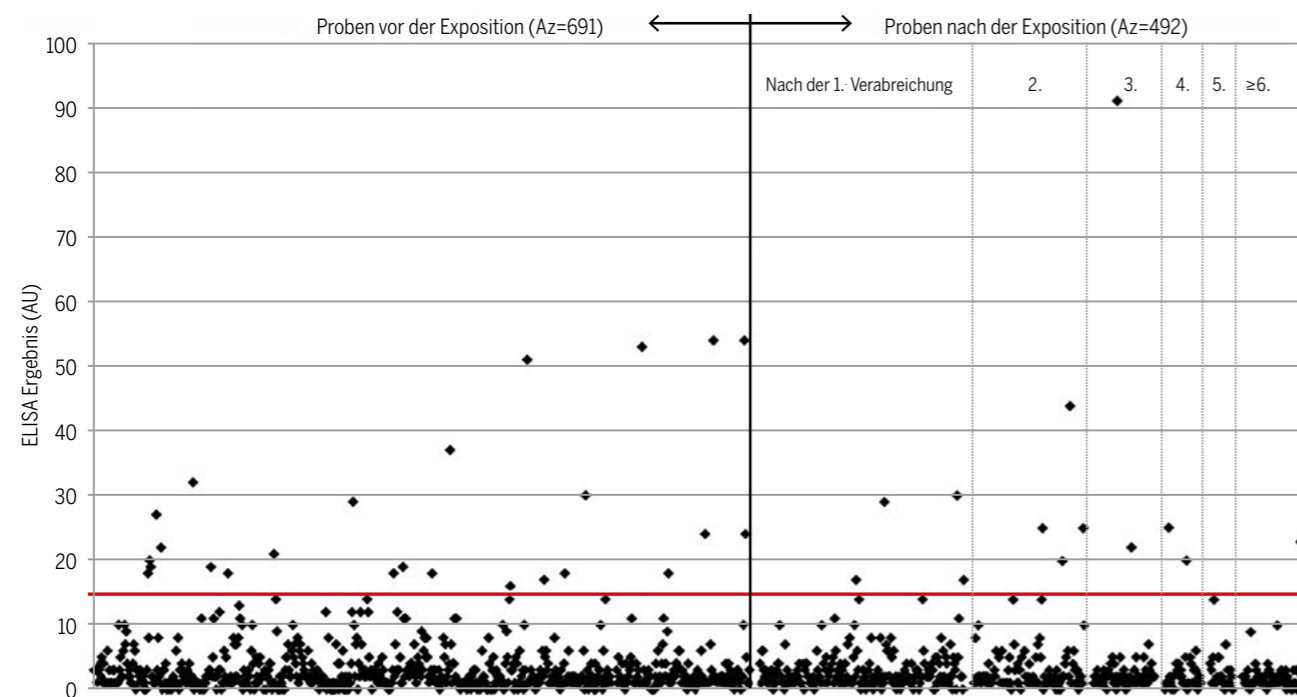
2. NEUTRALISIERENDE ANTIKÖRPER (mit der folge einer verminderten wirksamkeit)

Mechanismus:

Die Bildung neutralisierender Antikörper gegen C1-INH könnte die Konzentration an funktionellem C1-INH reduzieren und zu einer abgeschwächten klinischen Reaktion führen (siehe Kriterien unten, die immunologische Tests erfordern könnten). Wenn Antikörper an den endogenen C1-INH binden, so wäre das klinische Bild mit einem erworbenen Angioödem (AAE) vergleichbar - einer seltenen Erkrankung, die typischerweise durch das Vorhandensein neutralisierender Antikörper gegen endogenen C1-INH verursacht wird. Diese neutralisierenden Antikörper werden häufig von einem Lymphom hervorgerufen oder sind mit einer Autoimmunerkrankung vergesellschaftet.

Fakten:

Während des klinischen Studienprogramms wurden vor und nach der Exposition Plasmaproben entnommen. Die Plasmaproben wurden auf Antikörper gegen C1-INH mit 6 verschiedenen Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISAs) für den Nachweis von IgM-, IgG- und IgA-Antikörpern gegen pdC1-INH und rhC1-INH untersucht (siehe Abbildung mit IgG-Ergebnissen unten).



In der Abbildung sind IgG-spezifische Messungen von Anti-rhC1-INH-Antikörpern in HAE-Patienten vor der ersten rhC1-INH-Behandlung und nach der rhC1-INH-Behandlung dargestellt. Die horizontale rote Linie zeigt den Cut-off-Wert des ELISA. Die letzte Spalte ist eine Aufstellung aller Post-Exposure-Proben von Personen, die zwischen 6 und 26 Verabreichungen erhielten.

Plasmaproben mit Werten über dem Cut-off wurden auf neutralisierende Antikörper gegen C1-INH getestet. Die Ergebnisse sind folgendermaßen zusammengefasst:

- Es wurden keine anhaltenden Antikörperreaktionen gegen pdC1-INH oder rhC1-INH beobachtet.
- Es wurden keine neutralisierenden Antikörper gegen C1-INH nachgewiesen.

Tests:

Ein klinischer Verdacht auf neutralisierende Antikörper kann durch eine abgeschwächte klinische Reaktion ausgelöst werden:

- (a) wenn bei zwei aufeinanderfolgenden akuten Angioödem-Anfällen bei HAE-Patienten, die zuvor auf eine Behandlung mit RUCONEST® 50 E/kg angesprochen haben, zwei RUCONEST®-Dosen zur Behandlung des Anfalls erforderlich sind.

UND/ODER

- (b) wenn HAE-Patienten, die zuvor auf eine Behandlung mit RUCONEST® 50 E/kg angesprochen haben, bei zwei aufeinanderfolgenden akuten Angioödem-Anfällen innerhalb von 4 Stunden trotz angemessener Dosis von 50 E/kg keine Reaktion auf die Behandlung von RUCONEST® zeigen.

Als erster Diagnoseschritt empfiehlt sich die Messung der funktionellen C1-INH-Aktivität 15 Minuten nach der Infusion mit RUCONEST® 50 E/kg. Ein Spiegel von $> 0,7$ E/ml schließt das Vorhandensein klinisch signifikanter neutralisierender Antikörper aus.

Pharming Technologies B.V. bietet ein immunologisches Labortestprogramm für die weitere Vorgehensweise bei einem Verdacht auf neutralisierende Antikörper an. Das Testprogramm sollte bei HAE-Patienten in Betracht

gezogen werden, die o. g. Kriterien (a) oder (b) erfüllen und 15 Minuten nach einer Infusion mit RUCONEST® 50 E/kg keine funktionelle C1-INH-Aktivität $> 0,7$ E/ml erzielen (siehe oben).

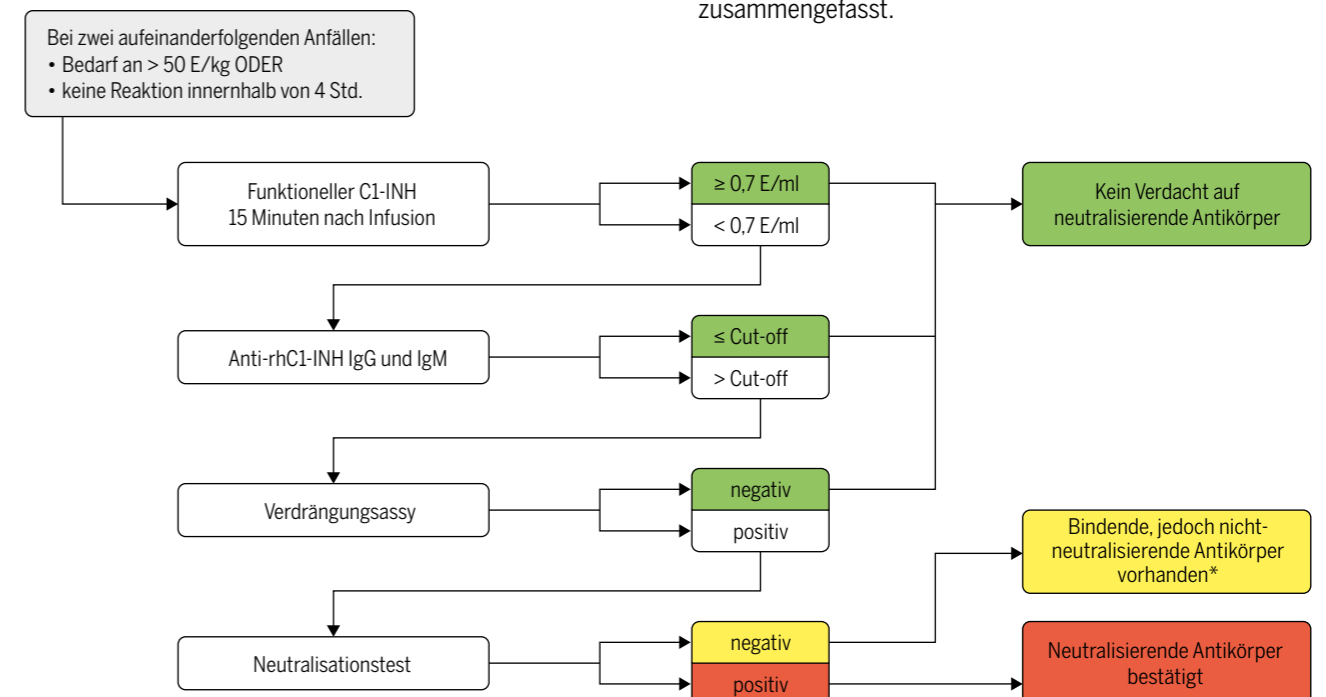
Testkits können per E-Mail über medinfo.de@pharming.com angefordert werden.

Anweisungen zur Entnahme und zum Versand von Plasmaproben sind im ANHANG A zu finden.

Die Proben werden nach folgendem Algorithmus getestet:

- ELISA-Tests weisen IgG- und IgM-Antikörper gegen rhC1-INH nach. Diese Tests basieren auf der Bindung dieser Antikörper an immobilisierten rhC1-INH.
- Wenn einer der Anti-rhC1-INH-Antikörpertests Werte über dem Cut-off liefert, so wird zur Bestätigung ein Verdrängungsassay für die Unterscheidung zwischen spezifischen und nicht-spezifischen Reaktionen durchgeführt.
- Werden spezifische Antikörper bestätigt, so wird anhand eines Neutralisationstests festgestellt, ob diese Antikörper imstande sind, die funktionelle pdC1-INH-Aktivität zu neutralisieren.

Die vollständige Testvorgehensweise bei Verdacht auf neutralisierende Antikörper ist im folgenden Schema zusammengefasst.



* Diese Antikörper können die Clearance des rhC1-INH erhöhen.

Behandlung:

Das Krankheitsbild und die Behandlungsoptionen für Patienten mit neutralisierenden Antikörpern entsprechen jenen bei Patienten mit erworbenem Angioödem (AAE). Bei akuten AAE-Anfällen ist generell eine höhere C1-INH-Dosis als bei HAE-Anfällen nötig. Die Verabreichung von C1-INH stellt im Falle eines lebensbedrohlichen AAE-Anfalls die bevorzugte Behandlungsoption dar. Neben unterstützender Therapie im Falle lebensbedrohlicher Anfälle, wie etwa Intubation, kann auch eine Behandlung mit Icatibant in Erwägung gezogen werden.

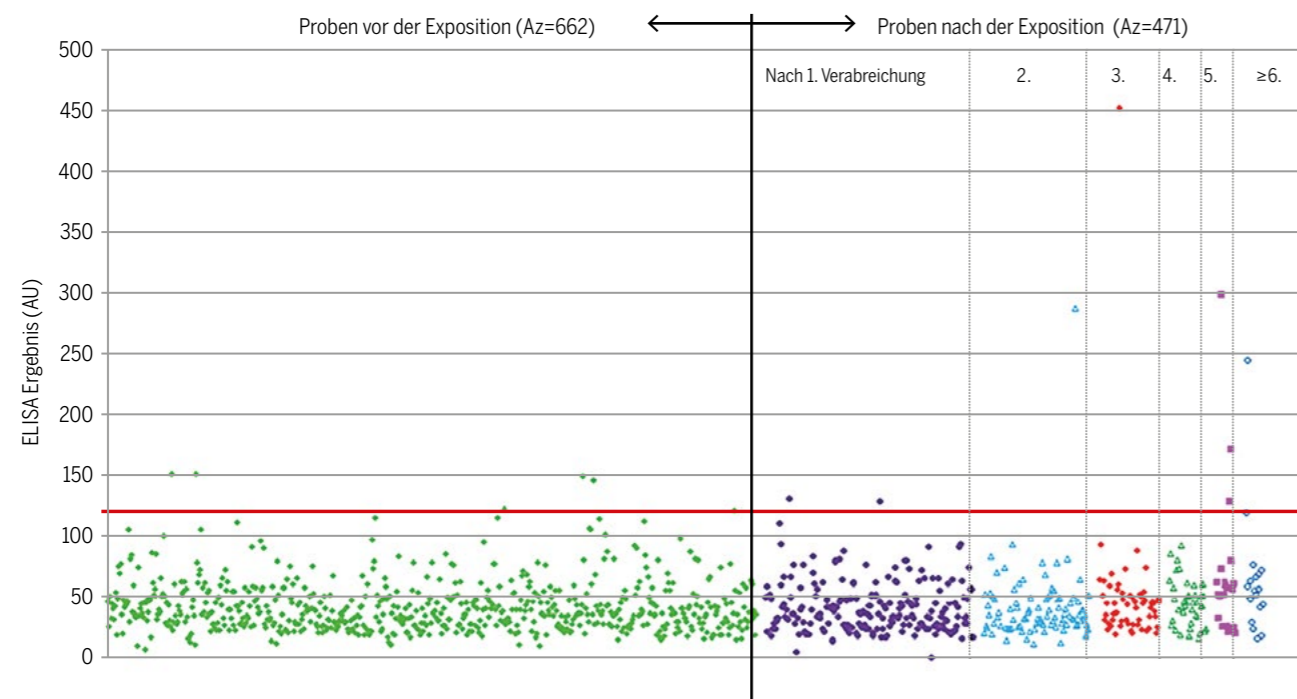
3. TYP-III-ÜBEREMPFLINDLICHKEIT (Überempfindlichkeit durch Immunkomplexe)

Mechanismus:

Die Bildung von Antikörpern gegen C1-INH oder gegen wirtsbedingte Verunreinigungen (HRI) kann zu einer Typ-III-Überempfindlichkeit führen. Die durch Immunkomplexe vermittelte Reaktion kann sich in generalisierter Form manifestieren oder einzelne Organe betreffen (Symptome einer "Transfusionsreaktion" oder "Serumkrankheit").

Fakten:

Während des klinischen Studienprogramms wurden vor und nach der Exposition Plasmaproben entnommen. Neben der o. g. Untersuchung auf Anti-C1-INH-Antikörper wurde ein Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) für den Nachweis von IgM-, IgG- sowie IgA-Antikörpern gegen HRI durchgeführt (siehe Ergebnisse in Abb. unten).



In der Abbildung ist die Untersuchung von Anti-HRI-Antikörpern bei symptomatischen HAE-Patienten nach einer wiederholten Behandlung mit rhC1-INH dargestellt. Die schwarze Linie zeigt den Cut-off-Wert des ELISA. Die letzte Spalte ist eine Aufstellung aller Post-Exposure-Proben von Personen, die zwischen 6 und 26 Verabreichungen erhielten.

Plasmaproben mit positivem Ergebnis beim ELISA wurden zur Bestätigung mit einem Verdrängungsassay getestet. Die Ergebnisse sind folgendermaßen zusammengefasst:

- Es wurden keine anhaltenden Antikörperreaktionen gegen C1-INH beobachtet.
- Bei einigen Patienten wurden Anti-HRI-Antikörper über dem Cut-off-Wert nachgewiesen, jedoch nicht mit klinischen Symptomen einer immunologischen Reaktion assoziiert.

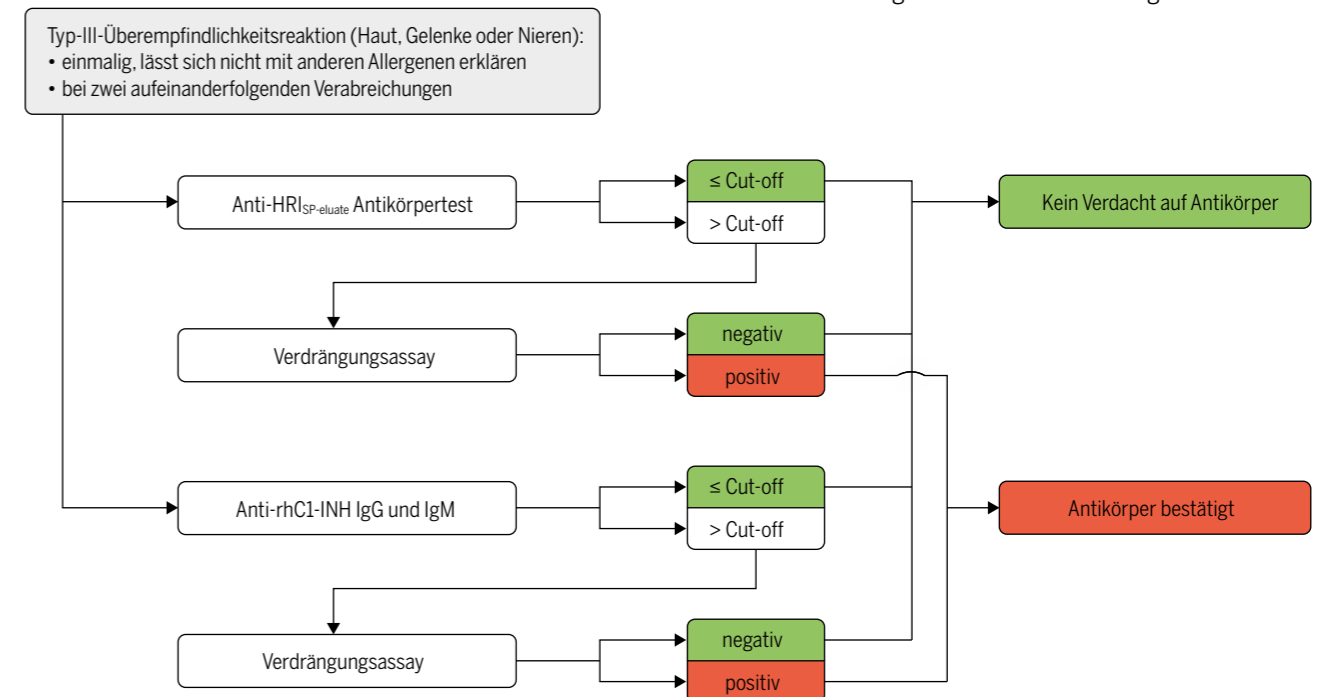
Tests:

Pharming Technologies B.V. bietet ein immunologisches Labortestprogramm für die weitere Vorgehensweise bei vermuteten Überempfindlichkeitsreaktionen an. Das Testprogramm sollte bei HAE-Patienten in Betracht gezogen werden, welche die folgenden Kriterien (c) und/oder (d) erfüllen:

- (c) Typ-III-Überempfindlichkeitsreaktion (Haut-, Gelenk- oder Nierensymptome) in den Tagen oder Wochen nach einer Ruconest®-Verabreichung, die nach Untersuchung anderer Ursachen nicht vollständig mit der Exposition und Reaktion auf andere Antigene erklärt werden kann.
- (d) Zwei aufeinanderfolgende Typ-III-Überempfindlichkeitsreaktionen in den Tagen oder Wochen nach einer RUCONEST®-Verabreichung.

Testkits können per E-Mail über medinfo.de@pharming.com angefordert werden.

Anweisungen zur Entnahme und zum Versand von Plasmaproben sind im ANHANG A zu finden.



Die Proben werden nach folgendem Algorithmus getestet:

- ELISA-Tests weisen IgG- und IgM-Antikörper gegen rhC1-INH nach. Diese Tests basieren auf der Bindung dieser Antikörper an immobilisierten rhC1-INH.
- Wenn einer der Anti-rhC1-INH-Antikörpertests Werte über dem Cut-off ergibt, so wird zur Bestätigung ein Verdrängungsassay für die Unterscheidung zwischen spezifischen und nicht-spezifischen Reaktionen durchgeführt.
- Ein weiterer ELISA weist Gesamt-Ig gegen wirtsbedingte Verunreinigungen (HRI) nach. Dieser Anti-HRI_{SP-eluate}-ELISA misst die Bindung von Antikörpern an Antigene aus dem ersten Reinigungsschritt im Herstellungsprozess (SP-Eluate). Dieser Test zeichnet sich daher durch hohe Spezifität und Sensitivität für HRI in RUCONEST® aus.
- Wenn der Anti-HRI_{SP-eluate}-ELISA Werte über dem Cut-off ergibt, so wird die Probe zur Bestätigung einem Verdrängungsassay für die Unterscheidung zwischen spezifischen und nicht-spezifischen Reaktionen unterzogen.

Die vollständige Testvorgehensweise bei vermuteter Typ-III-Überempfindlichkeit gegenüber RUCONEST® ist im Schema auf der folgenden Seite zusammengefasst.

Behandlung:

Bei einem positiven Ergebnis des Antikörpertests sollte jede weitere Behandlung mit RUCONEST® ausgeschlossen werden. Zur akuten symptomatischen Behandlung von Typ-III-Überempfindlichkeit gehört die Behandlung mit Entzündungshemmern.

Genehmigungsdatum: November 2020

