

Sicherheitsinformationen zu MIRCERA® (Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta)

Leitfaden für Ärzte

*Diagnose und Meldung unerwünschter
Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit MIRCERA®*

*Durch Anti-Erythropoietin-Antikörper
hervorgerufene Erythroblastopenie in Verbindung mit
einer Erythropoiese-stimulierenden Substanz
(Erythropoietin Stimulating Agent ESA)*

Diese Broschüre zur Anwendung von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (**MIRCERA®**) wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels zur Auflage gemacht, um das Risiko des Auftretens der sehr seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) zu minimieren und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta sicherzustellen. Diese Broschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um zu gewährleisten, dass Angehörige der Heilberufe, die Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta verschreiben und zur Anwendung bringen sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Inhaltsverzeichnis

1. MIRCERA® und durch Anti-Erythropoietin-Antikörper (AEAB) hervorgerufene Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA)	3
2. Worüber soll die Broschüre informieren?	3
3. Erforderlichkeit zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	4
4. Was passiert bei einer AEAB-induzierten PRCA?	5
4.1 Ergebnisse der Blut- und Knochenmarkuntersuchungen	5
4.2 Zeitpunkt des Einsetzens einer AEAB-induzierten PRCA	6
4.3 Absetzen von ESA	6
5. Diagnose einer PRCA	6
5.1 Hämoglobinabfall	6
5.2 Antikörper-Testung	7
5.3 Knochenmarkuntersuchung	7
6. Nachbeobachtung nach PRCA-Diagnose	8
7. Fragebogen	8
8. Wirkungsverlust der ESA-Behandlung Was kann ich tun, wenn ein ESA nach anfänglichem Ansprechen bei einem Patienten seine Wirkung verliert?	9
9. Weitere Informationsmöglichkeiten	10
Unterstützende Informationen	11
Notwendigkeit und klinische Bedeutung von Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)	11
Literatur	12
Praktische und grundsätzliche Empfehlungen zur Patientenuntersuchung	12
Weitere Literatur/Literatur, die angefordert werden kann	13
Im Text erwähnte Referenzen	14

2

1. MIRCERA® und durch Anti-Erythropoietin-Antikörper hervorgerufene Erythroblastopenie

MIRCERA® ist eine Erythropoiese-stimulierende Substanz, kurz ESA. Eine sehr seltene Nebenwirkung von ESAs ist die durch Anti-Erythropoietin-Antikörper (AEAB) hervorgerufene Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA), kurz AEAB-induzierte PRCA.

Diese Nebenwirkung ist ein wichtiges, bekanntes und im europäischen Risikomanagement-Plan für **MIRCERA®** beschriebenes Therapierisiko.

2. Worüber soll die Broschüre informieren?

Diese Broschüre und die Sicherheitsinformationen zu diesem Thema dienen dazu:

- eine erhöhte, frühzeitige Aufmerksamkeit für PRCA und die Kenntnis über eine AEAB-induzierte PRCA unter der Behandlung mit ESA zu fördern,
- die Ärzte aufzufordern, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, Nebenwirkungen) unter einer **MIRCERA®** Therapie zu melden, insbesondere eine AEAB-induzierte PRCA,
- die Einsicht über die Notwendigkeit verstärken, detaillierte Informationen über die AEAB-induzierte PRCA mithilfe eines standardisierten Fragebogens zu erheben,
- über das Angebot der Firma Roche Pharma AG zu informieren, eine kostenlose Antikörper-Testung durchführen zu lassen, wenn ein Verdacht auf eine AEAB-induzierte PRCA gemeldet wurde (einschließlich Fälle eines Wirkungsverlustes unbekannter Ätiologie, die mit **MIRCERA®** in Verbindung gebracht werden).

3

Weitere Informationen zu diesem Thema entnehmen Sie bitte der Fachinformation zu MIRCERA® (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), insbesondere dem Abschnitt

- “Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung”, der auf wichtige Fakten zu Erythropoiese-stimulierenden Substanzen/**MIRCERA®** und auf eine AE-AB-induzierte PRCA eingeht.

3. Erforderlichkeit zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Detaillierte Informationen über Verdachtsfälle von AEAB-induzierter PRCA, die möglicherweise mit einer **MIRCERA®** Behandlung assoziiert sein könnten, sind eine der Grundvoraussetzung für das Verständnis dieser Erkrankung.

Wir bitten Sie daher im Interesse aller Patienten, die mit ESA behandelt werden, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu melden, wenn

- ein bestätigter Bericht über eine AEAB-induzierte PRCA vorliegt – z. B. Nachweis von AEAB oder Knochenmarkuntersuchungen mit Nachweis einer PRCA
- *der Verdacht einer AEAB-induzierten PRCA mit unzureichenden oder nicht eindeutigen Ergebnissen besteht. Dazu gehört auch die Nachverfolgung aktuellerer Untersuchungsergebnisse und aktueller Ergebnisse einer kontinuierlichen Überwachung dieser Patienten.*
- *ein unerklärlicher Wirkungsverlust vorliegt, insbesondere:*
- *nach Ausschluss alternativer Ursachen einer PRCA (siehe Abschnitt 5.)*
- *wenn bei einem Patienten früher mit einer **MIRCERA®** Erhaltungsdosis eine stabile Hämoglobinkonzentration eingestellt war (d. h. nicht während der Titrationsphase). Ein Wirkungsverlust kann sich in Form einer “refraktären Anämie”, einer*

*erforderlichen massiven Dosissteigerung der bereits etablierten **MIRCERA®** Dosis oder einer verminderten Arzneimittelwirksamkeit zeigen.*

Ein Verdacht auf AEAB-induzierte PRCA oder ein unerklärlicher Wirkungsverlust sollte durch eine Anti-Erythropoietin-Antikörper-Testung und weitere hämatologische Untersuchungen abgeklärt werden.

4. Was passiert bei einer AEAB-induzierten PRCA?

Epoetin wird zur Behandlung einer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung eingesetzt. Es fördert die Reifung roter Vorläuferzellen (Erythropoiese) und erhöht hierdurch den Hämoglobingehalt des Blutes.

Die AEAB-induzierte PRCA ist eine erworbene Immunerkrankung, bei der die Erythropoiese durch neutralisierende Erythropoietin-spezifische Antikörper inhibiert wird.

4.1 Ergebnisse der Blut- und Knochenmarkuntersuchungen

Die aktuellen diagnostischen Kriterien für eine PRCA lauten:

- Hämoglobinabfall von ca. 0,1 g/dl/Tag
- Retikulozytenzahl unter $20 \times 10^9/l$
- keine wesentlichen Veränderungen der Anzahl der weißen Blutzellen oder im weißen Differenzialblutbild und in der Thrombozytenzahl
- normale Zellularität des Knochenmarks, weniger als 1% Erythroblasten (gelegentlich bis zu 5% Proerythroblasten oder basophile Erythroblasten), normale myeloide Zellen und Megakaryozyten.

4.2 Zeitpunkt des Auftretens von PRCA

Als kürzestes Intervall für das Auftreten einer PRCA nach Behandlungsbeginn wurde ein Zeitraum von 2 Monaten und als längstes Intervall ein Zeitraum von 90 Monaten gemeldet.

4.3 Absetzen von ESA

Die ESA-Behandlung ist bei allen Patienten mit bestätigter AEAB-induzierter PRCA abzubrechen.

Sie sollten:

- das Vorhandensein von Anti-Erythropoietin-Antikörpern überprüfen,
- eine Knochenmarkuntersuchung durchführen.

Aufgrund der bekannten Kreuzreaktivität der Antikörper mit endogenem EPO sowie allen rekombinanten ESA-Molekülen darf die Therapie nicht auf ein anderes rekombinantes ESA umgestellt werden.

5. Diagnose einer PRCA

5.1 Hämoglobinabfall

Die europäischen "Best Practice Guidelines" empfehlen, von einem PRCA-Verdacht auszugehen, wenn Patienten unter einem ESA

- einen plötzlichen, schnellen Abfall der Hb-Konzentration von etwa 0,5 – 1 g/dl/Woche trotz laufender ESA-Behandlung aufweisen oder
- eine Erythrozytentransfusion von 1 bis 2 Einheiten pro Woche benötigen, um die Hb-Konzentration zu erhalten.

Bestimmen Sie in diesem Fall ein vollständiges Differentialblutbild einschließlich einer Retikulozytenzählung. Eine Retikulozytenzahl unter $20 \times 10^9/l$ ist ein eindeutiger Indikator für eine PRCA.

5.2 Antikörper-Testung

Roche bietet jedem Arzt eine kostenlose Testung oder Re-Testung von Serumproben in einem Referenzlabor an. Hierfür ist die Dokumentation folgender Fälle mittels Nebenwirkungsmeldung und Fragebogen erforderlich:

Verdacht auf eine AEAB-induzierte PRCA, bestätigter Fall einer AEAB-induzierten PRCA oder Fall eines unerklärlichen Wirkungsverlustes.

Anleitungen zur Probenentnahme werden Ihnen zugeschickt; Näheres entnehmen Sie bitte dem Abschnitt 9. **“Weitere Informationen”**.

5.3 Knochenmarkuntersuchung

Besteht der klinische Verdacht auf eine AEAB-induzierte PRCA, beispielsweise aufgrund eines raschen Abfalls der Retikulozytenzahl, sollte eine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt werden.

Eine PRCA im Knochenmark ist gekennzeichnet durch:

- normale Zellularität
- $< 1\%$ Erythroblasten
- gelegentlich bis zu 5% Erythroblasten mit Hinweis auf Reifungsstörung der roten Vorläuferzellen
- normale myeloide Zellen und Megakaryozyten

Die Ergebnisse der Knochenmarkuntersuchung dienen der Differenzialdiagnose. Sie grenzen eine PRCA gegenüber einer aplastischen Anämie und einem myelodysplastischen Syndrom ab. Wenn keine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt werden kann, ist die Diagnosesicherheit entsprechend geringer.

6. Nachbeobachtung nach einer PRCA-Diagnose

Während der Nachbeobachtung sollten Sie die Retikulozytenzahl regelmäßig prüfen. Die Retikulozytenzahl gibt Auskunft über die Aktivität des Knochenmarks und die tägliche Produktion roter Blutkörper. Einem Absinken der Hämoglobinkonzentration geht vorab eine Änderung der Produktion roter Blutzellen voraus. Eine unveränderte Retikulozytenzahl deutet auf eine wirksame Behandlung hin.

Jeder Rückgang der Retikulozytenzahl sollte untersucht werden. Eines der empfohlenen Diagnosekriterien für eine AEAB-induzierte PRCA ist eine absolute Retikulozytenzahl unter $20 \times 10^9/l$.

7. Fragebogen

8

Nach Erhalt der Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung bezüglich AEAB-induzierter PRCA oder Wirkungsverlust sendet Roche dem meldenden Arzt einen Fragebogen mit Erläuterungen zu.

Dieser Fragebogen trägt den Titel:

Fragebogen zu Erythropoiese-stimulierende Substanzen [ESAs] und unerwünschten Ereignissen wie durch Anti-Erythropoietin-Antikörper hervorgerufene Erythroblastopenie, mangelhaftes Ansprechen auf die ESA-Behandlung, refraktäre Anämie unter ESA-Behandlung und unerklärlicher Wirkungsverlust während der ESA-Behandlung

Der Fragebogen wird laufend aufgrund bereits eingegangener Informationen aktualisiert. Gegebenenfalls dienen die gesammelten Daten als Grundlage für die Mitteilung einer substanzialen Veränderung, beispielsweise durch Aktualisierung der Produktinformation. Im Fragebogen werden u. a. folgende Daten gesammelt:

- Untersuchungsergebnisse, die die Diagnose oder den klinischen Verdacht bestätigen
- relevante Komorbiditäten oder Begleitmedikamente
- alternative Ursachen für einen plötzlichen Hämoglobinabfall
- Markennamen der Epoetine, die vor Einsetzen der ersten Anzeichen und Symptome, die auf eine AEAB-induzierte PRCA hindeuten, angewendet wurden.

Dieser Fragebogen mit Erläuterungen wird nur eingesetzt, wenn **MIRCERA**[®] außerhalb einer klinischen Studie eingesetzt wird. In klinischen Studien sind Anweisungen für die Verfolgung nach Meldung einer möglichen AEAB-induzierten PRCA oder eines Wirkungsverlustes im Studienplan vorgegeben.

8. Wirkungsverlust der ESA-Behandlung

9

Was kann ich tun, wenn ein ESA nach anfänglichem Ansprechen bei einem Patienten seine Wirkung verliert?

Untersuchen Sie die möglichen Hauptursachen:

- Hämolyse
- Malnutrition
- Eisenmangel
- Aluminiumvergiftung
- chronischer Blutverlust
- inadäquate Dialyse
- entzündliche Erkrankungen
- Myelofibrose

- multiples Myelom
- andere maligne Erkrankungen
- Hyperparathyreoidismus/Osteitis fibrosa
- Vitaminmangelzustände – z. B: Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel
- Hämoglobinopathien – z. B: Alpha- und Beta-Thalassämie oder Sichelzellenanämie
- Nebenwirkungen der Begleitmedikation – z. B. zytotoxische und immunsuppressive Arzneimittel und Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer).

Wenn keine dieser Ursachen festgestellt werden kann, sollte eine weitergehende Untersuchung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 7).

10

9. Weitere Informationen

Für weitere Informationen zum Bericht unerwünschter Arzneimittelwirkungen einschließlich des Fragebogens oder zur Entnahme und dem Versand von Proben für die Antikörpertestung und bei weiteren Fragen zu **MIRCERA®** einschließlich Literaturanfragen wenden Sie sich bitte an:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen

Unterstützende Informationen

Notwendigkeit und klinische Bedeutung von Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

Das Ziel der Pharmakovigilanz ist es, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu entdecken, zu beurteilen und zu verhindern. Um ein Signal zu detektieren bedarf es einer gewissen Anzahl gemeldeter Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Das Erkennen seltener Nebenwirkungen wird verbessert und beschleunigt, wenn mehr Ärzte im sogenannten Spontanmeldesystem für Nebenwirkungsverdachtsfälle einreichen. Die wichtigste Aufgabe des Spontanmeldesystems ist es, aus Erfahrungen nach der Marktzulassung Signale für das Vorkommen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen vom Typ "A" (dosisabhängige pharmakologische Wirkungen des Mittels) und Typ "B" (beispielsweise allergische oder idiosynkratische Reaktionen, AEAB-induzierte PRCA) zu erhalten [Meyboom 1999].

11

Die Meldung von Verdachtsfällen von UAW für Arzneimittel nach ihrer Marktzulassung umfasst nicht nur die Identifizierung und Quantifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Auch die Identifizierung von Subgruppen von Patienten, für die ein besonderes Risiko besteht, beispielsweise aufgrund von Begleiterkrankungen, Alter, Geschlecht und Dosis ist Ziel des Spontanmeldesystems. Nach der Markteinführung eines Arzneimittels wird die Sicherheit eines Arzneimittels weiterhin ständig überwacht, um ein positives Nutzen-Risikoverhältnis zu gewährleisten und um die Angehörigen von Gesundheitsberufen entsprechend zu informieren [Talbot 2004].

Literatur

Eine kurze Zusammenfassung nennt die Hauptaspekte der Publikationen. Diese sind nach praktischen und grundsätzlichen Empfehlungen zur Untersuchung eines Patienten sowie nach detaillierten thematischen Aspekten geordnet. Für jede Publikation sind jeweils Stichpunkte genannt.

Praktische und grundsätzliche Empfehlungen zur Patientenuntersuchung

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section I. Anaemia evaluation) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19 (Suppl. 2): ii2-ii5.
- *Welche Patienten sollten untersucht werden und wann sollte die Abklärung beginnen?*
- *Untersuchungen für eine geeignete Abklärung einer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung.*
- *Diagnose der renalen Anämie.*

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section IV. Failure to respond to treatment) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19 (Suppl 2): ii32-ii36.
- *Nichterreichen des Hämoglobinzielwertes oder Abfall des Hämoglobinwertes.*
- *Kriterien für einen Verdacht auf eine durch Anti-Erythropoietin-Antikörper hervorgerufene Erythroblastopenie (AEAB-induzierte PRCA).*
- *Kriterien zur Bestätigung einer AEAB-induzierten 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.
- *Empfehlungen zur diagnostischen Vorgehensweise einschließlich Diskussion potenzieller Befunde.*

Weitere Literatur/Literatur, die angefordert werden kann

- Bennett CL., Luminari S. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. N. Engl. J. Med., September 30, 2004; 351(14): 1403-1408.
- *Beschreibung der weltweiten Erhebung von Berichten über eine AEAB-induzierte PRCA unter Betonung der Notwendigkeit einer Spontanmeldung durch Ärzte, um die Änderung der Inzidenz dokumentieren zu können.*

- Bennett CL., 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.
- *Information über die Behandlung und die Langzeitbeobachtung von 191 Patienten mit einer AEAB-induzierten 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.
- *Klinische Charakterisierung von 13 Patienten mit einer AEAB-induzierten PRCA.*

- Eckardt K-U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869.

· *Diagnose, Ursachen einer AEAB-induzierten PRCA.*

- Rossert J., Casadevall N. et al. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 398-406.

· *Diagnose, Assays, Epidemiologie, Risikofaktoren.*

- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Suppl 6):vi3-9.

· *Konsequenzen der Antikörperbildung.*

14

- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24:1720-1740.

· *Wirkungen von Antikörpern auf die endogene Proteinproduktion, klinische Wirkungen von Antikörpern, Faktoren mit Einfluss auf die Immunogenität.*

Im Text erwähnte Referenzen

- Meyboom RHB., Egberts AC. et al. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety*, December 1999, 21(6): 429-447.
- Talbot J., Waller P. Steven's Detection of New Adverse Drug Reactions, Chapter 1 Introduction, pp1-2, 5th ed. 2004.

15

Herausgeber

Roche Pharma AG

D-79630 Grenzach-Wyhlen

© 2015

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

www.roche.de