



PROGRAMA EDUCACIONAL

MIRCERA

(metoxipolietilenoglicol-epoetina beta)

Guia do Médico

Diagnóstico e notificação de reações adversas a medicamentos associadas a MIRCERA

Aplasia eritroide pura (AEP) mediada por anticorpos antieritropoietina (ACAE)
associada a agentes estimuladores da eritropoiese



1. MIRCERA E APLASIA ERITROIDE PURA MEDIADA POR ANTICORPOS ANTIERITROPOEITINA (AEP MEDIADA POR ACAE)	4
2. QUAL É O OBJETIVO DESTES PROGRAMAS EDUCACIONAIS?	4
3. PERDA DO EFEITO TERAPÊUTICO DE MIRCERA	5
3.1 Se Mircera perder o seu efeito terapêutico após ter sido eficaz num doente, o que devo fazer?	5
3.2 Quais são as causas mais frequentes?	5
4. O QUE ACONTECE NA AEP MEDIADA POR ACAE?	5
4.1 Resultados de exames do sangue e da medula óssea	6
4.2 Tempo de aparecimento	6
4.3 Interrupção de Mircera	6
5. DIAGNÓSTICO DE AEP	6
5.1 Diminuição da hemoglobina	6
5.2 Testes de anticorpos	7
5.3 Exame da medula óssea	7
6. SEGUIMENTO APÓS DIAGNÓSTICO DE AEP	7
7. NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	8
8. QUESTIONÁRIO	8
9. COMO OBTER INFORMAÇÃO ADICIONAL	9
INFORMAÇÃO DE SUPORTE	11

1. Mircera e aplasia eritroide pura mediada por anticorpos antieritropoetina (AEP mediada por ACAE)

MIRCERA é um agente estimulador da eritropoiese ou AEE.

Uma reação adversa muito rara dos AEE é “aplasia eritroide pura mediada por anticorpos antieritropoietina” ou AEP mediada por ACAE.

Esta reação adversa é um risco importante identificado no plano de gestão do risco (EU-Risk Management Plan) de MIRCERA.

2. Qual é o objetivo deste programa educacional?

Os objetivos deste guia e do programa educacional são:

- Alertar e informar precocemente sobre a AEP mediada por ACAE, associada a AEE;
- Encorajar os médicos a notificarem as reações adversas a medicamentos (RAM) de MIRCERA, particularmente relativas à AEP mediada por ACAE;
- Alertar para a importância da recolha de informação detalhada sobre a AEP mediada por ACAE - através de um questionário a ser completado pelo médico;
- Informar que a Roche disponibiliza gratuitamente os testes de anticorpos, após a receção de uma notificação de um caso suspeito de AEP mediada por ACAE. Inclui também notificações de perda do efeito terapêutico, com etiologia desconhecida, quando associada a MIRCERA.

Para mais informação sobre a AEP mediada por ACAE associada à utilização de MIRCERA, consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM), em particular a secção:

“4.4 Advertências e precauções especiais de utilização” onde refere factos importantes sobre agentes estimuladores da eritropoiese, como MIRCERA, e AEP mediada por ACAE.

3. Perda do efeito terapêutico de Mircera

3.1 Se Mircera perder o seu efeito terapêutico após ter sido eficaz num doente o que devo fazer?

Investigar as principais causas possíveis:

- Hemólise
- Malnutrição
- Deficiência de ferro
- Toxicidade ao alumínio
- Perdas hemáticas crónicas
- Diálise inadequada
- Afeções inflamatórias
- Mieloma múltiplo, mielofibrose
- Outras neoplasias
- Hiperparatiroidismo / osteíte fibrosa
- Deficiências vitamínicas - tais como deficiência em folatos ou vitamina B12
- Hemoglobinopatias - tais como alfa e beta-talassemias ou anemia de células falciformes
- Reações adversas de fármacos concomitantes, tais como agentes citotóxicos e imunossuppressores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

Se não for diagnosticada nenhuma das patologias acima mencionadas, a eventual existência de anemia deve ser completamente investigada (consultar Secção 5).

3.2 Quais são as causas mais frequentes?

As causas mais frequentes da AEP adquirida são as seguintes:

- Doenças linfoproliferativas
- Infecções - tal como parvovírus B19
- Doenças autoimunes sistémicas - tais como lúpus sistémico, artrite reumatoide
- Fármacos - tais como azatioprina, isoniazida, fenitoína
- Timoma - em cerca de 5% dos casos
- Idiopática - em cerca de 50% dos casos.

4. O que acontece na AEP mediada por ACAE?

A epoetina permite a maturação terminal das células precursoras dos eritrócitos e, deste modo, é utilizada no tratamento da anemia associada à doença renal crónica. A AEP mediada por ACAE é uma doença

imunitária adquirida na qual a eritropoiese é inibida por anticorpos neutralizantes específicos para a eritropoietina.

4.1 Resultados de exames do sangue e da medula óssea

Os critérios de diagnóstico da AEP definidos atualmente são os seguintes:

- Diminuição da hemoglobina em cerca de 0,1 g/dL/dia
- Contagem de reticulócitos abaixo de 10 ou $20 \times 10^9/L$
- Ausência de alterações significativas nas contagens de leucócitos e de plaquetas, bem como no leucograma diferencial
- Celularidade normal da medula óssea, eritroblastos inferiores a 1% (por vezes até cerca de 5% de proeritroblastos ou eritroblastos basofílicos), células mieloides e megacariócitos normais.

4.2 Tempo de aparecimento

O período de tempo mais curto notificado para o aparecimento da AEP após o início do tratamento foi de 2 meses e o período mais longo foi de 90 meses.

4.3 Interrupção de Mircera

É consensual que o tratamento com Mircera deve ser interrompido em qualquer doente com AEP mediada por ACAE confirmada. Nestes casos, deve:

- investigar a presença de anticorpos antieritropoietina;
- realizar um exame da medula óssea.

Os doentes não devem ser transferidos para outro AEE recombinante, devido à reatividade cruzada dos anticorpos com a eritropoietina endógena e com todos os outros AEE recombinantes.

5. Diagnóstico de AEP

5.1 Diminuição da hemoglobina

As European Best Practice Guidelines sugerem que existe uma suspeita forte de AEP se um doente tratado com um AEE apresentar:

- uma diminuição rápida e súbita da concentração de Hb, de aproximadamente 0,5 - 1 g/dL/semana, apesar do tratamento contínuo com AEE, ou
- se necessitar de transfusões de 1-2 unidades de eritrócitos por semana para manter o nível de Hb.

Nestes casos, deve-se efetuar uma avaliação completa do hemograma, com exame do esfregaço de sangue periférico e contagem de reticulócitos. Uma contagem de reticulócitos inferior a 10 ou $20 \times 10^9/L$ sugere fortemente a existência de AEP.

5.2 Testes de anticorpos

A pedido do médico, a Roche irá disponibilizar gratuitamente a possibilidade de fazer testes ou re-testes de amostras de sangue num laboratório de referência. Este serviço é gratuito para as suspeitas ou confirmações dos casos de AEP mediada por ACAE ou de perda inexplicável do efeito terapêutico (tal como documentados numa notificação de RAM e no questionário).

As instruções de amostragem serão enviadas ao médico, para mais informações consultar a Secção 9 “Como obter informação adicional”.

5.3. Exame da medula óssea

Se existir uma diminuição rápida e mantida na contagem de reticulócitos, deve ser realizado um exame da medula óssea.

A AEP caracteriza-se por:

- Celularidade normal
- <1% de eritroblastos
- Por vezes, eritroblastos até cerca de 5%, com evidência de um bloqueio na maturação dos precursores dos eritrócitos
- Estirpes mieloides e megacariocíticas normais

Os resultados do exame da medula óssea ajudam a diferenciar a AEP da anemia aplásica e da síndrome mielodisplásica. Se não for possível realizar o exame da medula óssea, pode suspeitar-se de AEP, mas o grau de confiança no diagnóstico pode ser inferior.

6. Seguimento após diagnóstico de AEP

Deve verificar, regularmente, a contagem de reticulócitos durante o seguimento dos doentes uma vez que é o melhor marcador laboratorial da produção de eritrócitos. A contagem de reticulócitos é uma medida da atividade da medula óssea relativamente à produção diária de eritrócitos. A diminuição da hemoglobina é precedida pela alteração da taxa de produção de eritrócitos. Uma contagem de reticulócitos inalterada sugere que o tratamento é eficaz.

Qualquer diminuição na contagem de reticulócitos deve ser investigada. Um dos critérios de diagnóstico proposto para AEP mediada por ACAE é uma contagem absoluta de reticulócitos inferior a 10 ou $20 \times 10^9/L$.

7. Notificação de reações adversas a medicamentos

A notificação de suspeitas de reações adversas, após a autorização do medicamento, é importante uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento de modo a assegurar que esta relação se mantém positiva.

Necessitamos de ter conhecimento da maior informação possível sobre suspeitas de casos de AEP mediada por ACAE potencialmente associados ao tratamento com MIRCERA.

Deve considerar notificar reações adversas a Mircera quando existe:

- AEP mediada por ACAE confirmada - tal como resultados de ACAE positivos ou o exame da medula óssea demonstrar a existência de AEP;
- Suspeita de AEP mediada por ACAE com resultados insuficientes ou inconclusivos, incluindo o seguimento da atualização dos resultados das análises laboratoriais e da monitorização contínua dos doentes;
- Perda **inexplicável** do efeito terapêutico, especialmente:
 - Após terem sido excluídas outras causa de AEP (consultar secção 3)
 - Se um doente tinha anteriormente uma concentração de hemoglobina estável após ter sido estabelecida a dose de MIRCERA (isto é, não durante a titulação). A perda do efeito pode refletir-se em resultados como “anemia refratária”, aumento marcado da dose MIRCERA em relação à dose previamente estabelecida ou diminuição do efeito terapêutico.

A suspeita de AEP mediada por ACAE ou perda inexplicável do efeito terapêutico devem ser posteriormente investigadas através de testes de anticorpos antieritropoietina e em consulta de hematologia.

8. Questionário

Após a receção de uma notificação de reação adversa a medicamentos de AEP mediada por ACAE ou perda do efeito terapêutico, a Roche irá enviar ao médico notificador um questionário orientado.

Este questionário é designado por:

“Agentes Estimuladores da Eritropoiese (AEE) / questionário sobre acontecimentos adversos: aplasia eritroide pura mediada por anticorpos antieritropoietina, resposta inadequada ao tratamento com AEE, anemia refratária ao tratamento com AEE e perda inexplicável do efeito do tratamento com AEE”.

O questionário será atualizado com a informação já recebida.

Os dados recolhidos poderão suportar a comunicação de uma alteração substancial de segurança, com a consequente atualização do Resumo das Características do Medicamento, quando se justificar.

O questionário irá recolher dados como:

- resultados de testes para confirmação do diagnóstico ou da suspeita clínica;
- comorbilidades relevantes ou medicamentos concomitantes;
- outras patologias que expliquem a diminuição súbita da hemoglobina;
- exposição a várias epoetinas e o aparecimento dos primeiros sinais/sintomas sugestivos de AEP mediada por ACAE.

Este questionário orientado é apenas utilizado nos casos em que MIRCERA é utilizado fora dos ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos, o protocolo irá incluir recomendações para seguimento dos potenciais casos de AEP mediada por ACAE ou de perda do efeito terapêutico.

9. Como obter informação adicional

Caso observe qualquer suspeita de reação adversa em doentes a receber tratamento com MIRCERA, por favor notifique imediatamente o INFARMED, I.P. e/ou o Departamento de Farmacovigilância da Roche, utilizando os seguintes contactos:

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Formulário online do Portal RAM disponível no sítio do INFARMED, I.P. em
<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente)
ou para:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, 53
1749-004 Lisboa
Telefone: 21 798 7140/41
Fax: 21 11 7397
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Roche Farmacêutica Química, Lda.
Departamento de Farmacovigilância
Estrada Nacional 249-1
2720-413 Amadora
Telf: 214 257 075
Fax: 214 257 052
e-mail: amadora.farmacovigilancia@roche.com

Para mais informações sobre:

- a notificação de reações adversas a medicamentos;
- a obtenção do respetivo questionário;
- as instruções de amostragem de anticorpos;
- a expedição das amostras de sangue.

por favor contacte:

Roche Farmacêutica Química, Lda.
Departamento de Farmacovigilância
Estrada Nacional 249-1
2720-413 Amadora
Telf.: 214 257 075
Fax: 214 257 052
e-mail: amadora.farmacovigilancia@roche.com

Para mais informações sobre MIRCERA e pedido de bibliografia, por favor contacte:

Roche Farmacêutica Química, Lda.
Serviço de Medical Information
Estrada Nacional 249-1
2720-413 Amadora
Tel: 214 257 007
e-mail: portugal.medinfo@roche.com

Informação de suporte

Factos importantes sobre a AEP mediada por ACAE e AEE

Todas as proteínas exógenas podem ser potencialmente imunogénicas. A incidência da formação de anticorpos com as proteínas terapêuticas varia consideravelmente, dependendo, por exemplo, da base genética do doente, tipo de doença, tipo de proteína, via de administração, frequência de administração e duração do tratamento. Adicionalmente, o fabrico, o manuseamento e a conservação podem introduzir contaminantes ou alterar a estrutura tridimensional da proteína, através da oxidação ou da formação de agregados (Schellekens 2002).

Durante os primeiros dez anos de tratamento com epoetina (1988-1998) foram publicados três casos de AEP mediada por ACAE (Bergrem 1993, Peces 1996, Prabhakar 1997), na sequência do tratamento de vários milhões de doentes. A partir de 1998, verificou-se um aumento súbito das notificações de AEP mediada por ACAE, em doentes com doença renal crónica. A maioria ocorreu em doentes tratados com a formulação para administração subcutânea de epoetina alfa isenta de albumina sérica humana, comercializada fora dos EUA, tendo havido um pico de notificações em 2001 e 2002 (Rossert 2004).

Abordagens de teste

No programa de desenvolvimento clínico de MIRCERA foram utilizadas duas abordagens de teste e estas serão também aplicadas em futuras investigações durante a fase de pós-comercialização.

O primeiro teste é um teste de ligação ELISA, que é o método para a quantificação dos anticorpos anti-EPO e dos anticorpos antimetoxipolietilenoglicol-epoetina beta (anti-MIRCERA).

O segundo é um teste de anticorpos neutralizantes, que é um ensaio funcional baseado no uso de um padrão de ensaio *in vitro* para detetar a atividade da EPO ou da metoxipolietilenoglicol-epoetina beta. Este ensaio mede a proliferação de uma linha celular que expressa o recetor da EPO, quando estimulada pela EPO ou pela metoxipolietilenoglicol-epoetina beta na presença e na ausência de soro do doente. A presença de anticorpos neutralizantes anti-EPO ou antimetoxipolietilenoglicol-epoetina beta reduz ou suprime a proliferação celular. Opcionalmente, este teste pode aplicar-se a amostras de doentes em que existam discrepâncias entre o título de anticorpos determinados por ELISA e o diagnóstico clínico. Contudo, tendo em conta que o teste dos anticorpos ELISA tem uma sensibilidade muito superior ao teste dos anticorpos neutralizantes, não se espera que este último forneça informação adicional clinicamente relevante no caso de amostras com um baixo título de anticorpos ou com AEP confirmada.

Bibliografia

Nesta secção incluem-se as principais publicações científicas, agrupadas de acordo com a orientação prática e básica para avaliação do doente, descrevendo-se num breve resumo os mais relevantes de cada publicação.

Orientação Prática e Básica para a Avaliação do Doente

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Secção I. Avaliação da anemia) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19 (Suppl 2): ii2-ii5
 - Que doentes devem ser avaliados e quando deve começar a avaliação.
 - Análises laboratoriais para a avaliação adequada da anemia na doença renal crónica.
 - Diagnóstico de anemia renal.
- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Secção IV. Falência terapêutica) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19 (Suppl 2): ii32-ii36
 - Falência em atingir ou manter a hemoglobina alvo.
 - Critérios para suspeitar de aplasia eritroide pura mediada por anticorpos antieritropoetina (AEP mediada por ACAE).
 - Critérios para confirmar a AEP mediada por ACAE.
- 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.
 - Recomendações para o diagnóstico e a discussão de potenciais resultados.

Bibliografia Complementar / Estas publicações estão disponíveis mediante pedido

- Bennett CL, Luminari S. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. N. Engl. J. Med., September 30, 2004; 351(14):1403-1408.
 - Descrição da recolha, à escala mundial, de notificações de AEP mediada por ACAE, salientando a necessidade de notificações espontâneas por parte dos médicos de forma a documentar alterações na taxa de ocorrência.
- 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.
 - Informação sobre o tratamento e seguimento a longo prazo de 191 doentes com AEP mediada por ACAE.
- 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.
 - Caracterização clínica de 13 doentes com AEP mediada por ACAE.

- Eckardt K-U and Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869.
- Diagnóstico, causas da AEP mediada por ACAE.
- Rossert J et al. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 398-406.
- Diagnóstico, ensaios laboratoriais, epidemiologia e fatores de risco.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (supp 6): vi3-9.
- Consequências da formação de anticorpos.
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24: 1720-1740
- Efeito dos anticorpos na produção de proteínas endógenas, efeito clínico dos anticorpos e fatores que influenciam a imunogenicidade.

Referências bibliográficas adicionais mencionadas no texto

- Bergrem H. et al. A Case of Antierythropoietin Antibodies Following Recombinant Human Erythropoietin Treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P., Wiecek L, eds. *Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications*. New York: Marcel Dekker. 1993; 265-273.
- Cavill I. and JD Williams. Benefits of recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2002; 360 Nov 16: 1606-1607.
- 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 SS, Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol*. 1997; 47:331-335.
- Weber G et al. Allergic Skin and Systemic Reactions in a Patient with Pure Red Cell Aplasia and Anti-Erythropoietin Antibodies Challenged with Different Epoietins. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2381-2383.

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora

Telf. 214 257 000 - Fax: 214 186 677

www.roche.pt