

PŘÍLOHA 1

(Poznámka pro lékaře)

POSTUP TESTOVÁNÍ PROTILÁTEK PROTI PŘÍPRAVKU INCRELEX

1. Postup, který musí lékaři požadující testování protilátek dodržet:

Pacienti s alergickou reakcí na injekci IGF-1, pacienti s neobvykle vysokou hladinou IGF-1 v krvi po injekci nebo pacienti bez růstové odezvy bez zjištění příčiny mohou mít reakci protilátek na injikovaný IGF-1. Ta může být způsobena tvorbou protilátek proti IGF-1 typu IgE, přetrvávajících protilátek nebo neutralizujících protilátek.

V takových případech se má zvážit testování protilátek. Pokud bude potřebné, postupujte ohledně podrobností o tom, jak lze testování na protilátky provést, podle pokynů uvedených dále:

- lékař musí svůj požadavek zaslat na adresu Increlex.antibodies@ipsen.com, přičemž vysvětlí lékařské důvody testování protilátek.
- Odpovědný zástupce firmy Ipsen bude o zásilce informovat laboratoř, kde byla stanovení validována, a zajistí dohodu o:
 - počtu testovaných vzorků,
 - přibližných termínech provedení analýz,
 - typu matrix (buď sérum/plasma) a objemu,
 - postupu odběru vzorků, jejich identifikace a uchovávání,
 - tom, jak vzorky zasílat (kurýr, teplota a adresa),
 - souvisejících nákladech na tyto testy a služby.V žádném z těchto případů se nebude firma Ipsen účastnit odběru vzorků, ani jí nebudou účtovány náklady za tyto analýzy ani za zásilky.
- Odpovědný zástupce firmy Ipsen zašle všechny požadované informace lékaři.
- Lékař vysvětlí pacientovi, kam má na odběr vzorků krve k testování na protilátky jít (nemocnice nebo externí biologická laboratoř), **s žádankou poskytne podrobnosti o nemocnici nebo externí biologické laboratoři** a bude pacienta informovat o tom, že firma Ipsen nebude za související náklady odpovědná.
- Nemocnice nebo externí biologická laboratoř poté vzorky odešle do příslušné testovací laboratoře za podmínek, které upřesní testovací laboratoř.

2. Strategie, která bude dodržována při stanovení vázajících se protilátek, neutralizujících protilátek a IgE

2.1 Testování na vázající se/přetrvávající protilátky (v případě, kdy jsou po injekci v krevním oběhu vysoké hladiny IGF-1)

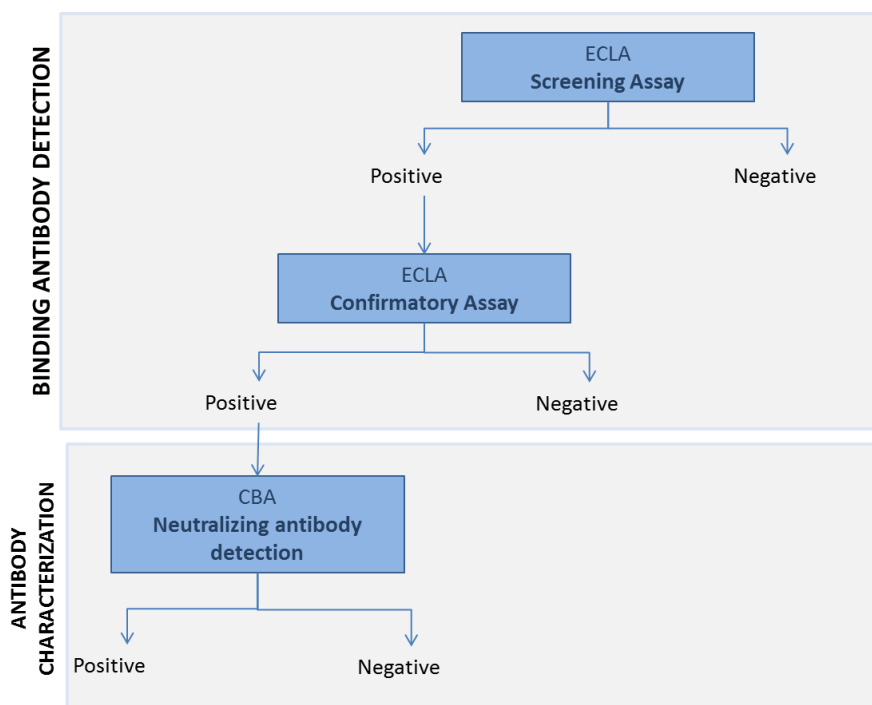
Laboratoří pověřenou stanovením vázajících se/ přetrvávajících protilátek je KYMOS PHARMA SERVICES se sídlem ve Španělsku. Kontakt je uveden v Příloze 2.

Podle doporučení Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) [1] a FDA [2] se použije víceúrovňový přístup (viz Obrázek 1). Stručně řečeno, odebrané vzorky krve budou nejprve podrobeny screeningové ECLA (ElectroChemiluminescent Assay) k detekci vázajících se protilátek proti IGF-1. Vzorky, které ve screeningovém stanovení budou pozitivní, budou podrobeny potvrzující ECLA. Vzorky potvrzené jako pozitivní jak při screeningové, tak při potvrzovací ECLA budou označeny jako pozitivní na vázající se/přetrvávající protilátky a budou u nich stanoveny titry protilátek.

2.2 Testování na neutralizující protilátky (při slabé účinnosti/ztrátě účinnosti)

Laboratoří pověřenou stanovením neutralizujících protilátek je KYMOS PHARMA SERVICES se sídlem ve Španělsku. Kontakt je uveden v Příloze 2.

Jelikož všechny neutralizující protilátky jsou vázajícími se protilátkami, bude k předscreeningovým účelům prvním krokem při stanovování neutralizujících protilátek detekce vázajících se protilátek proti IGF-1 (viz Obrázek 1). Vzorky potvrzené jako pozitivní jak při screeningové, tak při potvrzovací ECLA budou označeny jako pozitivní na vázající se/přetrvávající protilátky a mohou být testovány na přítomnost neutralizujících protilátek pomocí stanovení protilátek na buňkách (cell-based assay - CBA)



Obrázek 1: víceúrovňový přístup k testování na protilátky

2.3 IgE proti IGF-1 (při hypersenzitivní reakci)

Laboratoří pověřenou testováním na IgE proti IGF-1 je THERMO FISHER SCIENTIFIC se sídlem v Dánsku. Kontakt je uveden v Příloze 2.

Při hypersenzitivní příhodě související s přípravkem Increlex® budou vzorky testovány přímo na přítomnost IgE proti IGF-1.

ODKAZY

[1] The European Medicines Agency (EMA) (2007). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Ref. EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 (2007).

[2] Food and Drug Administration (FDA) (2009). Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Draft Guidance (December 2009).

PŘÍLOHA 2

(Poznámka pro nemocnici nebo externí biologickou laboratoř)

TESTOVÁNÍ NA PROTILÁTKY PROTI PŘÍPRAVKU INCRELEX, KTERÉ SE POSKYTNE NA ŽÁDANKU

1. Kontakt na laboratoře

1.1 Vázající se/přetrvávající protilátky proti IGF-1 (vysoké hladiny protilátek proti IGF-1 v krevním oběhu) a/nebo neutralizující protilátky proti IGF-1 (slabá účinnost/ztráta účinnosti)

Kymos Pharma Services S.L.

Adresa: *Parc Tecnològic del Vallès.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès.
Barcelona. Španělsko*
Telefon: +34 935 481 848
Web: www.kymos.com

1.2 IgE proti IGF-1 (hypersenzitivní reakce)

Thermo Fisher Scientific

Adresa: *Phadia ApS
ImmunoDiagnostics
Gydevang 33
DK 3450 Allerød
Dánsko*
Telefon: +45 70 23 33 06
Web: www.thermoscientific.com/phadia

2. Odběr a identifikace biologických vzorků (potvrdí Increlex.antibodies@ipсен.com)

Pokud je pacient stále léčen, je nutno 1 až 2 hodiny před další injekcí přípravku Increlex® odebrat 2ml vzorek celé krve. Vzorky krve budu odebírány do zkumavek s aktivátorem srážení krve. Každý vzorek se nechá stát 30 minut při pokojové teplotě (maximálně 60 minut) a poté se bude centrifugovat 10 minut při 1800 g a při teplotě +4 °C. Bude odebráno sérum a přeneseno do kryozkumavky (např. injekční lahvička Nunc™): 2 alikvotní části – okolo 500 µl séra na alikvotní část budou ihned uchovány při teplotě -22 ±4 °C.

Tyto vzorky budou správně označeny pacientovými iniciálami (první 3 písmena příjmení), datem pacientova narození, pacientovým pohlavím, datem a časem odběru krve a jménem lékaře, názvem nemocnice/laboratoře a země.

3. Podmínky zasílání (potvrdí Increlex.antibodies@ipсен.com)

Vzorky séra budou do testovací laboratoře odeslány v suchém ledu globálním kurýrem (např. se doporučuje použít World Courier), který se může informovat o specifických požadavcích na zásilku u každé země/regionu.