



Ruj.Fail : (25) dlm.BPFK/17/9

Tarikh : 20 JAN 2014

SEPERTI SENARAI EDARAN

Y. Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan,

MAKLUMAN STATUS KESELAMATAN TERKINI BAGI KESAN ADVERS *PURE RED CELL APLASIA (PRCA)* BERKAITAN *ERYTHROPOETIN STIMULATING AGENTS (ESAs)*

Saya dengan segala hormatnya merujuk kepada perkara tersebut di atas.

2. Susulan dari pertanyaan yang diterima berkaitan kesan advers ***Pure Red Cell Aplasia (PRCA)*** yang melibatkan ***Erythropoetin Stimulating Agents (ESAs)*** dari fasiliti Kementerian Kesihatan Malaysia (KKM), bersama ini disertakan lampiran yang mengandungi **makluman status terkini** isu keselamatan tersebut untuk makluman pihak Y. Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan.
3. Seperti pihak Y. Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan sedia maklum, selaku sekretariat kepada Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC), Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan, Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BPFK) menerima dan memantau semua laporan kesan advers ubat (ADR) dari seluruh negara. MADRAC juga bertindak sebagai penasihat kepada Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) bagi isu yang memerlukan tindakan regulatori seperti panggil balik produk, pembatalan atau penggantungan pendaftaran produk serta kemaskini maklumat keselamatan pada sisip bungkusan. Melalui Program Pemantauan Kesan Advers Ubat yang dijalankan secara berterusan, kesemua laporan kesan advers yang diterima oleh BPFK akan dibuat penilaian 'causality' mengikut garis panduan World Health Organization (WHO) dan dibentangkan kepada MADRAC untuk pengesahan sebelum dimajukan ke *WHO Uppsala Monitoring Centre* untuk dimasukkan ke dalam pangkalan data WHO. Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan, BPFK merupakan ahli kepada *WHO Drug Safety Monitoring Programme* sejak tahun 1990.
4. Merujuk kepada pelaporan kesan advers berkaitan ESAs yang diterima, adalah didapati sumber utama (92%) pelaporan adalah daripada pihak syarikat. Pihak kami amat menghargai sekiranya pihak Y. Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan turut melaporkan kepada BPFK supaya siasatan segera dapat dijalankan.

Pelaporan kesan advers ini boleh dijalankan melalui pelbagai saluran yang telah ditetapkan seperti berikut:

- i) Melalui talian: 03-78835400 (ext: 8470/8464/8465)
- ii) Melalui faks: 03-79567151 menggunakan Borang ADR yang dimuatturun dari laman sesawang:
<http://portal.bpfk.gov.my/index.cfm?&menuid=34&parentid=26>
- iii) Melalui pengisian borang secara atas talian menggunakan link:
<https://www.bpfk.gov.my/quest2/madrac%20-%20reporting%20online.htm>
- iv) Melalui pos kepada alamat seperti berikut:

**Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Lot 36, JalanUniversiti,
46730 Petaling Jaya,
Selangor, Malaysia.**

5. Adalah diharapkan pihak Y. Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan dapat memastikan perkara ini disampaikan kepada semua anggota kesihatan di bawah seliaan pihak Y. Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan.

Sekian, terima kasih.

'BERKHIDMAT UNTUK NEGARA'

Saya yang menurut perintah,



(TAN ANN LING)

Pengarah Regulatori Farmasi
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
**Merangkap Pengerusi
Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan(MADRAC)**

s. k 1. Y.Bhg. Datuk Dr. Noor Hisham Bin Abdullah
Ketua Pengarah Kesihatan
Kementerian Kesihatan Malaysia

- 2.Y. Bhg. Dato' Eisah Abdul Rahman
Pegarah Kanan
Bahagian Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
3. Dr. Salmah Bahri
Pegarah Amalan dan Perkembangan Farmasi
Bahagian Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
4. Puan Noorizam Ibrahim
Timbalan Pegarah Pusat Pendaftaran Produk
Biro Pengawasan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
Merangkap Setiausaha
Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD)
5. Cik Sameerah Shaikh Abdul Rahman
Timbalan Pegarah Pusat Pasca Pendaftaran Produk
Biro Pengawasan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
Merangkap Setiausaha
Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan(MADRAC)

vh/ir/ssar

SENARAI EDARAN

Pengarah Perkembangan Perubatan
Bahagian Perkembangan Perubatan, KKM

Pengarah Amalan Perubatan
Bahagian Amalan Perubatan, KKM

Ketua Jabatan dan Pakar Perunding Nefrologi
Hospital Kuala Lumpur
(selaku Ketua Perkhidmatan Nefrologi KKM)

Semua Pengarah Kesihatan Negeri
Jabatan Kesihatan Negeri, KKM

Semua Timbalan Pengarah Kesihatan Negeri (Farmasi)
Jabatan Kesihatan Negeri, KKM

Pengarah Farmasi
Markas Angkatan Tentera Malaysia
Bahagian Perkhidmatan Kesihatan
Kementerian Pertahanan Malaysia

Ketua Eksekutif
Yayasan Buah Pinggang Kebangsaan Malaysia

Pengerusi
Persatuan Nefrologi Malaysia

Pengerusi
Persatuan Hospital Swasta Malaysia (APHM)

MAKLUMAN TERKINI ISU KESELAMATAN

PRODUK ERYTHROPOETIN STIMULATING AGENTS (ESAs): Kesan advers *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA)

1. ISU KESELAMATAN TERKINI

- 1.1 Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BPFK) ingin menasihatkan profesional kesihatan yang terlibat dalam perawatan yang menggunakan ubat Erythropoetin Stimulating Agents (ESAs) untuk memantau kesan advers *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) dan membuat laporan kepada Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan, BPFK sekiranya dikesan berlaku.
- 1.2 PRCA merupakan keadaan anemia teruk yang jarang berlaku, dan dapat dicirikan sebagai kehilangan prekursor sel merah daripada sum-sum tulang yang normal. PRCA boleh berpunca daripada pelbagai keadaan termasuk penyakit *autoimmune*, jangkitan parvovirus B19, masalah *lymphoproliferative*, sesetengah jenis ubat-ubatan, *thymoma* atau secara *idiopathic*. ESAs telah diketahui sebagai punca PRCA sejak tahun 1990-an. Kejadian PRCA yang berpunca daripada administrasi ESAs dapat dikenalpasti melalui ujian antibodi anti-erythropoetin.
- 1.3 Pada 2 Oktober 2013, BPFK telah menerima makluman dari pihak Health Sciences Authority (HSA), Singapura tentang kenyataan bahawa administrasi secara *subcutaneous* (sc) bagi Eprex[®] di Singapura adalah dikontraindikasikan bagi semua pesakit yang mengalami penyakit renal kronik (CKD) termasuk *End Stage Renal Disease* (ESRD). Ini adalah kerana sepanjang tahun 2012 dan 2013, sebanyak 9 kes PRCA dengan ujian sum-sum tulang yang positif telah dilaporkan, di mana 8 daripada 9 kes tersebut berpunca dari satu fasiliti kesihatan dan melibatkan administrasi secara *subcutaneous*. Kes-kes ini telah disahkan positif bagi ujian antibodi anti-erythropoetin. Punca kejadian PRCA ini masih belum dikenalpasti dan pihak HSA sedang menjalankan penyiasatan.

- 1.4 BPFK telah mendapatkan maklumbalas daripada syarikat pemegang pendaftaran produk Eprex® iaitu Janssen Cilag berkaitan masalah di Singapura dan tiada laporan kejadian PRCA diterima daripada kelompok produk yang terlibat di Singapura yang juga diedarkan ke negara-negara lain termasuk Malaysia.
- 1.5 Pihak syarikat juga telah menjalankan penyiasatan kualiti dan pengilangan produk ke atas kelompok produk yang diketahui bagi pesakit yang mengalami PRCA di Singapura dan tiada punca yang berkait dengan produk dapat dikenalpasti.
- 1.6 Sehingga kini, tiada agensi regulatori lain yang telah mengambil tindakan yang sama dengan tindakan HSA, Singapura.

2. MAKLUMAT BERKAITAN PRODUK-PRODUK YANG MENGANDUNGI ERYTHROPOETIN STIMULATING AGENTS (ESAs)

- 2.1 Produk ESAs secara umum adalah produk yang diindikasikan bagi keadaan anemia dalam pesakit dengan masalah renal kronik, pesakit yang menerima rawatan kemoterapi, pesakit Human Immunodeficiency Virus (HIV) yang menerima rawatan dengan zidovudine dan penggalakan erythropoiesis untuk prosedur-prosedur tertentu seperti pendermaan darah secara autologous dan semasa pembedahan.
- 2.2 Di Malaysia terdapat sebanyak **5 jenama** produk ESAs dalam kekuatan yang berlainan didaftarkan dengan Pihak Berkuasa Kawalan Dadah oleh 4 pemegang pendaftaran produk seperti berikut:

No	Jenama	Bahan Aktif	Tahun Pendaftaran pertama oleh PBKD	Nama Pemegang Pendaftaran
1	Eprex	Epoetin alfa	1996	Johnson & Johnson (M) Sdn Bhd
2	Recormon	Epoetin beta	2002	Roche (M) Sdn Bhd
3	Mircera	Methoxy Polyethylene glycol Epoetin beta	2008	Roche (M) Sdn Bhd
4	Binocrit (biosimilar to Eprex)	Epoetin alfa	2011	Novartis (M) Sdn Bhd
5	Nesp	Darbepoetin alfa	2011	Smart Medicine Sdn Bhd

- 2.3 Sejak tahun 2000 sehingga bulan Oktober 2013, sebanyak 51 laporan disyaki PRCA melibatkan dua produk iaitu Eprex[®] dan Recormon[®] telah diterima oleh BPFK. Daripada jumlah 51 kes berkenaan, **27 (52%)** telah menunjukkan **keputusan positif** terhadap ujian *antibody anti-erythropoetin*. Sebanyak 7 laporan (26%) daripada 27 laporan positif PRCA melibatkan Eprex manakala 19 (70%) laporan melibatkan Recormon. Terdapat 1 laporan (4%) yang melibatkan kedua-dua produk. Hampir kesemua kes (24 laporan) melibatkan penggunaan secara administrasi *subcutaneous*, 2 laporan secara intravena manakala 1 laporan cara administrasi tidak diketahui.
- 2.4 Di Malaysia, jumlah penggunaan Eprex dan Recormon pada tahun 2013 dianggarkan dalam nisbah 1:1.2 yang menunjukkan penggunaan Recormon adalah 15-20% lebih tinggi daripada Eprex. Penggunaan Recormon juga adalah lebih tinggi di fasiliti swasta berbanding Eprex.

3. UJIAN ANTIBODY ANTI-ERYTHROPOETIN

- 3.1 Kemudahan bagi menjalankan ujian *antibody anti-erythropoetin* telah disediakan oleh syarikat pemegang pendaftaran produk terlibat sebagai langkah pengurangan risiko. Kos ujian berkenaan ditanggung oleh syarikat dan ia dilakukan di atas permintaan dan pelaporan oleh pakar perubatan. Buat masa ini terdapat prosedur dan senarai semak yang disediakan oleh pihak syarikat dan ia perlu diisi oleh pakar perubatan berkenaan sebelum ujian ke atas sampel dijalankan.
- 3.2 BPFK sedang mengkaji isu keselamatan ini secara menyeluruh untuk memperkukuh langkah pengurangan risiko dan mengemaskinikan proses kerja bagi ujian *antibody anti-erythropoetin* serta pelaporan kesan advers PRCA di fasiliti KKM dan swasta bagi semua produk ESA.

4. NASIHAT KEPADA PROFESIONAL KESIHATAN

- 4.1 Walaupun penggunaan ESAs oleh fasiliti swasta adalah lebih tinggi berbanding di fasiliti KKM, namun peratusan laporan yang diterima dari fasiliti swasta adalah rendah iaitu 27.5% dari jumlah keseluruhan laporan kesan advers yang diterima. BPFK khawatir terdapat *under reporting* bagi kesan advers PRCA. Oleh itu, pengesanan dan pelaporan kes PRCA yang disyaki oleh ahli profesional kesihatan perlu dipertingkatkan lagi.
- 4.2 BPFK ingin **mengingatkan** pengamal kesihatan bahawa kesan advers PRCA perlu disyaki sekiranya pesakit mengalami penurunan paras *haemoglobin* (Hb) secara berterusan walaupun telah menerima rawatan dengan produk-produk ESAs dan penyiasatan lanjut perlu dijalankan.
- 4.3 Ahli profesional kesihatan juga diingatkan supaya **mematuhi panduan penyimpanan bagi produk-produk ESAs** seperti yang disarankan di dalam sisip bungkusan produk iaitu ia perlu disimpan dalam keadaan suhu antara 2-8°C. Pesakit juga perlu diberi penerangan cara yang betul bagi penyimpanan dan pengendalian produk-produk ESAs.
- 4.4 Secara umumnya, cara administrasi secara *subcutaneous* diketahui mempunyai potensi immunogenisiti yang lebih tinggi berbanding cara administrasi *intravenous*. Namun demikian, cara administrasi produk-produk ESAs secara *subcutaneous* adalah pilihan bagi pesakit yang menjalankan *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)* oleh kerana lebih mudah dan juga atas dasar dos administrasi keseluruhan adalah lebih rendah berbanding cara *intravenous* dan seterusnya penjimatan kos. (*Thomas R, Robert A.M. et. al; Current Medical Research and Opinion; VOL. 25, NO. 4, 2009, 961-970*).
- 4.5 Memandangkan terdapat isu keselamatan PRCA berkaitan penggunaan Eprex® secara *subcutaneous* dari pelaporan tempatan dan juga kes di Singapura, sebagai langkah berjaga-jaga demi keselamatan pesakit, **dicadangkan** supaya penggunaan produk ESAs bagi pesakit yang menjalani rawatan hemodialisis perlu diutamakan administrasi melalui **intravena** memandangkan telah terdapat *intravenous access*.

5. CARA MELAPORKAN KESAN ADVERS UBAT

- 5.1 Ahli profesional kesihatan adalah diperingatkan supaya melaporkan sebarang kejadian kesan advers ubat yang berkaitan dengan penggunaan produk ESAs kepada Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan, BPFK secara atas talian atau dengan mengisi borang laporan kesan advers ubat yang boleh diperolehi melalui laman sesawang www.bpfk.gov.my atau melalui talian 03-78835400 (ext. 8464/8462/8460/8470).

Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
20 Januari 2014