

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Beovu ▼ (brolucizumab): posodobljena priporočila za zmanjševanje že znanega tveganja za intraokularno vnetje, vključno z retinalnim vaskulitisom in/ali retinalno vaskularno okluzijo

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas želi družba Novartis obvestiti o naslednjem:

Povzetek

- Do intraokularnega vnetja, ki vključuje retinalni vaskulitis in/ali retinalno vaskularno okluzijo, lahko pride po prvem intravitrealnem injiciranju zdravila Beovu, pa tudi sicer kadarkoli v času zdravljenja, vendar so pojavljanje teh dogodkov opažali pogosteje v začetnem obdobju zdravljenja.
- Pri bolnikih s prisotnimi protitelesi, ki so se razvila zaradi zdravljenja in so usmerjena proti brolucizumabu, so zaznali več dogodkov intraokularnega vnetja. Retinalni vaskulitis in/ali retinalna vaskularna okluzija so imunsko posredovani dogodki.
- Bolnikom, pri katerih pride do razvoja intraokularnega vnetja, kar vključuje retinalni vaskulitis in/ali retinalno vaskularno okluzijo, je treba zdravljenje z zdravilom ukiniti, dogodka pa takoj obravnavati.
- Vzdrževalnih odmerkov zdravila (po začetnih 3 odmerkih) se ne sme dajati v intervalih krajših od 8 tednov, kar je osnovano na izsledkih študije MERLIN (za podrobnosti glejte poglavje Dodatne informacije glede varnosti)
- Bolniki z anamnezo intraokularnega vnetja in/ali retinalne vaskularne okluzije v letu pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Beovu so izpostavljeni tveganju za pojav retinalnega vaskulitisa in/ali retinalne vaskularne okluzije, zato jih je treba skrbno spremljati.
- Kot dodatni dejavnik tveganja je bil ugotovljen ženski spol. Večjo incidence so opažali tudi pri japonskih bolnikih.
- Bolnike je treba poučiti, kako prepoznati zgodnje znake in simptome intraokularnega vnetja, retinalnega vaskulitisa in retinalne vaskularne okluzije ter jim naročiti, da v primeru suma na katerega od naštetih neželenih učinkov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Dodatne informacije glede varnosti

Brolucizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki je indicirano za zdravljenje neovaskularne (vlažne) oblike starostne degeneracije makule (SDM).

Imunsko posredovan dogodek

Rezultati študije mehanizma delovanja BASICHR0049 na osnovi analize krvnih vzorcev petih bolnikov z neovaskularno (vlažno) obliko SDM, pri katerih je po izpostavljenosti zdravilu Beovu prišlo do retinalnega vaskulitisa in/ali retinalne vaskularne okluzije, skupaj z vsemi zbranimi podatki o povezanosti z imunogenostjo, do katere pride po začetku zdravljenja, in intraokularnega vnetja kažejo na vzročno povezanost z zdravljenjem povzročene imunske reakcije proti zdravilu Beovu in z zdravilom povezanima "retinalnim vaskulitisom in/ali retinalno vaskularno okluzijo, ob katerih je običajno prisotno intraokularno vnetje".

V tej študiji so petim obravnavanim bolnikom in šestim kontrolnim bolnikom, ki niso imeli nobenih znakov ali simptomov intraokularnega vnetja, odvzeli krvne vzorce v času, ko so še prejeli zdravilo Beovu. Prisotnost retinalnega vaskulitisa in/ali retinalne vaskularne okluzije je potrdila neodvisna Komisija za pregled podatkov (*Safety Review Committee*), ki jo je ustanovila družba Novartis, ko se je pojavil varnostni signal, ali pa so prisotnost navedenih zapletov dodatno ali samostojno potrdili oftalmologi oziroma specialisti za bolezni mrežnice, ki so zdravili te bolnike.

V navedenih vzorcih so s testnimi metodami iskali morebitno aktivacijo dejavnikov imunskega odziva proti brolucizumabu, kar je vključevalo identifikacijo protiteles proti zdravilu (ADA - *anti-drug antibodies*) in odziv z nevtralizacijskimi protitelesi, izotipizacijo protiteles proti zdravilu in mapiranje epitopov, ugotavljanje T-celičnega imunskega odziva na brolucizumab in *in vitro* stimulacijo agregacije trombocitov v polni krvi v prisotnosti brolucizumaba in VEGF-A. V vzorcih petih bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih dogodkov retinalnega vaskulitisa in/ali retinalne vaskularne okluzije, so ugotavljali humoralni in celični imunski odziv proti brolucizumabu v 3-5 mesecih po zadnjem odmerjanju zdravila Beovu in nastopu dogodka. Podatki kažejo prisotnost visokega titra protiteles proti zdravilu z odzivom s poliklonskimi in različnimi IgG protitelesi, usmerjenimi proti več B-celičnim epitopom na molekuli brolucizumaba, ter aktivacijo spominskih celic T, inducirano v preparatih z brolucizumabom, ki bodisi niso bili izpostavljeni stresnim pogojem ali pa so bili izpostavljeni toplotnemu ali mehanskemu stresu.

V vzorcih bolnikov iz kontrolne skupine je bil v primeru prisotnosti protiteles proti zdravilu (ADA) njihov titer nižji.

Povečano tveganje 4-tedenskih intervalov odmerjanja pri vzdrževalnem zdravljenju

V družbi Novartis smo pred kratkim pripravili tudi prve interpretabilne rezultate študije CRTH258AUS04 (MERLIN).

Študija MERLIN je 2-letna multicentrična, randomizirana, dvojno prikrita študija faze 3a za oceno varnosti in učinkovitosti brolucizumaba z odmerjanjem 6 mg enkrat na 4 tedne v primerjavi z afliberceptom z odmerjanjem 2 mg enkrat na 4 tedne pri bolnikih z neovaskularno (vlažno) obliko SDM s persistentno prisotno tekočino v mrežnici. Študijo so izvajali samo v ZDA, vključevala pa je bolnike z neovaskularno (vlažno) obliko SDM, ki so bili predhodno že zdravljeni in so potrebovali zdravljenje s pogostim odmerjanjem. Poročali so, da je bila pogostnost intraokularnega vnetja, ki vključuje retinalni vaskulitis in retinalno vaskularno okluzijo, v skupini z odmerjanjem brolucizumaba 6 mg enkrat na 4 tedne večja

(9,3 %) kot v skupini z odmerjanjem brolicizumaba 6 mg enkrat na 8/12 tednov (4,4 %) v ključnih kliničnih študijah faze 3, ki je vključevala bolnike z neovaskularno (vlažno) obliko SDM.

Ugotovljeni dejavniki tveganja

Novartis je izvedel neintervencijski retrospektivni študiji na podatkih iz resničnega življenja pri bolnikih z neovaskularno (vlažno) obliko SDM za boljše razumevanje pojavnosti neželenih dogodkov/varnostnega signala v 6 mesecih po začetku zdravljenja z brolicizumabom. Študiji sta bili izvedeni kot retrospektivni analizi podatkov velikih ameriških zbirk podatkov iz resničnega življenja, in sicer registra IRIS Registry® [za študijo HEORUSV201342] in zbirke Komodo Healthcare Map™ [za študijo HEORUSV201368]. Obe ocenjevanji so izvajali vzporedno in na skoraj enak način, kolikor so to dovoljevali uporabljeni podatki.

Rezultati teh retrospektivnih analiz pri bolnikih z neovaskularno (vlažno) obliko SDM kažejo, da je pri bolnikih z anamnezo intraokularnega vnetja in/ali retinalne vaskularne okluzije v letu pred začetkom zdravljenja z zdravilom Beovu verjetnost za razvoj podobnih dogodkov po prejemu injekcije zdravila večja kot pri bolnikih z neovaskularno (vlažno) obliko SDM brez anamneze teh dogodkov.

Poleg tega so v teh dveh retrospektivnih študijah, pa tudi v kliničnih študijah, opažali razliko med spoloma z večjim tveganjem za intraokularno vnetje (vključno z retinalnim vaskulitisom) in/ali retinalno vaskularno okluzijo pri ženskah. Večjo incidenco so opažali tudi pri japonskih bolnikih.

Informacije o zdravilu bodo posodobljene tako, da bodo vsebovale najnovejše rezultate in nova priporočila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z biološkim zdravilom Beovu, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način, naveden na spletni strani JAZMP

[\(www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/poročanje-o-neželenih-ucinkih-zdravil/\)](http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/poročanje-o-neželenih-ucinkih-zdravil/).

Za ugotavljanje sledljivosti zdravila, je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Kontaktne podatke družbe

Novartis Pharma Services Inc.

Podružnica v Sloveniji

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

telefon: 01 300 7550

elektronski naslov: medinfo.slo@novartis.com

S spoštovanjem,

Teja Štupica,
vodja blagovne znamke in terena
M: 040 728 864

Eva Batič Mavri,
medicinska svetovalka/sodelavka za
povezavo z medicinsko znanostjo
M: 030 608 353