

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

Novartis, 28. október 2021

▼ Beovu® (brolocizumab): Aktualizácia odporúčaní na minimalizáciu známeho rizika vnútroočného zápalu, vrátane retinálnej vaskulitídy a/alebo retinálnej vaskulárnej oklúzie

Vážená pani doktorka,
Vážený pán doktor,

po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv si Vás týmto spoločnosť Novartis dovoľuje informovať o:

Súhrn

- Vnútroočný zápal, vrátane retinálnej vaskulitídy a/alebo retinálnej vaskulárnej oklúzie, sa môže objaviť po prvej intravitreálnej injekcii lieku Beovu a kedykoľvek počas liečby. Tieto udalosti boli častejšie pozorované na začiatku liečby.
- Vyšší počet prípadov vnútroočného zápalu bol pozorovaný u pacientov s protilátkami voči brolocizumabu, ktoré sa objavili počas liečby. Retinálna vaskulitída a/alebo retinálna vaskulárna oklúzia sú imunitne sprostredkované reakcie.
- U pacientov, u ktorých dôjde k vnútroočnému zápalu, vrátane retinálnej vaskulitídy a/alebo retinálnej vaskulárnej oklúzie, sa má liečba liekom Beovu ukončiť a tieto stavy sa majú ihneď liečiť.
- Udržiavacie dávky Beovu® (po prvých troch dávkach) majú byť podávané v intervale nie kratšom ako 8 týždňov. Toto je založené na zisteniach zo štúdie MERLIN (ďalšie podrobnosti nájdete v nižšie uvedenej časti Základné informácie o bezpečnostnom probléme).
- Pacienti s vnútroočným zápalom a/alebo retinálnou vaskulárnou oklúziou v anamnéze v priebehu roka pred liečbou Beovu® majú riziko vzniku retinálnej vaskulitídy a/alebo retinálnej vaskulárnej oklúzie a majú byť starostlivo sledovaní.
- Ako ďalší rizikový faktor bolo identifikované ženské pohlavie. Vyšší výskyt bol tiež pozorovaný u pacientov japonského pôvodu.
- Pacienti majú byť informovaní o tom, ako rozpoznať včasné prejavy a príznaky vnútroočného zápalu, retinálnej vaskulitídy a retinálnej vaskulárnej oklúzie, a majú byť poučení, aby v prípade podozrenia na tieto vedľajšie účinky bezodkladne vyhľadali lekársku pomoc.

Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Brolocizumab (Beovu®) je humanizovaná monoklonálna protilátka indikovaná na liečbu neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VVPDM).

Imunitne sprostredkovaná reakcia

Výsledky mechanistickej štúdie BASICHR0049 na základe analýzy vzoriek krvi od piatich pacientov s vVPDM liečených liekom Beovu®, u ktorých sa následne vyvinula retinálna vaskulitída (retinal vasculitis, RV) a/alebo retinálna vaskulárna oklúzia (retinal vascular occlusion, RO), spolu so zhromaždenými údajmi o spojitosti imunogenity vyvolanej liečbou a vnútroočného zápalu (intraocular inflammation, IOI), naznačujú príčinnú súvislosť medzi imunitnou reakciou na Beovu® vyvolanou liečbou a „retinálnou vaskulitídou a/alebo retinálnou vaskulárnou oklúziou, typicky za prítomnosti IOI“ súvisiacou s Beovu®.

V tejto štúdii boli odobraté vzorky krvi od piatich pacientov s príznakmi a od šiestich kontrolných pacientov, ktorí nemali žiadne prejavy/príznaky IOI, zatiaľ čo stále dostávali liečbu Beovu®. Prítomnosť RV a/alebo RO bola potvrdená nezávislou komisiou pre kontrolu bezpečnosti, ktorú zriadil Novartis, keď sa zistil bezpečnostný signál, a/alebo všeobecnými oftalmológmi/retinálnymi špecialistami, ktorí sa starali o týchto pacientov.

Vzorky boli testované na potenciálnu aktiváciu faktorov imunitnej odpovede proti brolocizumabu, vrátane identifikácie protilátok proti lieku (anti-drug antibodies, ADA) a neutralizačnej protilátkovej odpovede, izotypizácie ADA a mapovania epitopu, identifikácie imunitnej odpovede T buniek na brolocizumab a *in vitro* stimulácie agregácie trombocytov v krvi za prítomnosti brolocizumabu a VEGF-A. Vo vzorkách od piatich pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie RV a/alebo RO, bola identifikovaná humorálna a bunková imunitná odpoveď voči brolocizumabu 3-5 mesiacov po poslednej dávke Beovu® a výskytu reakcie. Dáta ukázali prítomnosť vysokých titrov protilátok proti lieku s polyklonálnou a širokou IgG mediovanou odpoveďou B lymfocytov proti mnohopočetným epitopom na povrchu molekuly brolocizumabu ako aj aktiváciou T lymfocytov. Táto imunitná reakcia vznikla bez ohľadu na to, či brolocizumab bol vystavený tepelnej alebo mechanickej záťaži alebo nebol.

Ak boli prítomné ADA vo vzorkách pacientov z kontrolnej skupiny, titer protilátok bol nižší.

Zvýšené riziko pri 4-týždňovom intervale dávok počas udržiavacej fázy

Nedávno sa stali dostupnými aj prvé interpretovateľné výsledky (FIR) štúdie CRTH258AUS04 (MERLIN).

Štúdia MERLIN je 2-ročná multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 3a na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti brolocizumabu 6 mg pri 4 týždňovom intervale v porovnaní s afliberceptom 2 mg pri 4 týždňovom intervale u pacientov s neovaskulárnou vekom podmienenou degeneráciou makuly (vVPDM) s pretrvávajúcou tekutinou v sietnici. Štúdia sa vykonáva iba v USA a zahŕňa už predtým liečených pacientov s vVPDM s častou potrebou liečby. IOI vrátane RV a RO boli hlásené s vyššou frekvenciou v skupine s brolocizumabom 6 mg v 4 týždňovom intervale (9,3 %) v porovnaní s ramenami brolocizumabu 6 mg v 8 týždňovom/12 týždňovom intervale (4,4%) v pivotných klinických štúdiách vVPDM fázy 3.

Identifikované rizikové faktory

Novartis uskutočnil neintervenné retrospektívne štúdie z reálnej klinickej praxe u pacientov s neovaskulárnou (vlhkou) vekom podmienenou degeneráciou makuly (vVPDM) na lepšie pochopenie výskytu nežiaducich udalostí/bezpečnostného signálu po začatí liečby brolocizumabom po dobu až 6 mesiacov. Každá z týchto dvoch štúdií spočívala v retrospektívnej analýze veľkých amerických databáz z klinickej praxe, IRIS Registra® [Štúdia HEORUSV201342] a Komodo Healthcare Map™ [Štúdia

HEORUSV201368]. Obe hodnotenia boli vykonané súbežne a boli v rozsahu povolených údajov takmer identické.

Výsledky tejto retrospektívnej analýzy u pacientov s vVPDM naznačujú, že u pacientov s vnútroočným zápalom a/alebo retinálnou vaskulárnou oklúziou v anamnéze v priebehu roka pred liečbou Beovu® bola väčšia pravdepodobnosť výskytu podobných udalostí po injekcii Beovu® v porovnaní s vVPDM pacientmi bez týchto udalostí v anamnéze.

Okrem toho bol v týchto dvoch retrospektívnych štúdiách, ale aj v klinických štúdiách, pozorovaný rozdiel vo výskyte týchto udalostí medzi pohlaviami s vyšším rizikom IOI (vrátane RV) a/alebo RO u žien. Vyšší výskyt bol tiež pozorovaný u pacientov japonského pôvodu.

Informácie o lieku (SPC, PIL) Beovu® budú aktualizované tak, aby odrážali najnovšie poznatky a nové odporúčania.

Povinnosť nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním lieku Beovu na ŠÚKL:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11
825 08 Bratislava
tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke <https://www.sukl.sk/> v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

▼ Beovu je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.

Kontaktné údaje spoločnosti:

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku Beovu. Ak budete mať ďalšie otázky, alebo potrebovať doplňujúce informácie obráťte sa, prosím, na:

kontaktná osoba spoločnosti: Lenka Dzivá Tinková

lokálna poštová adresa: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava

telefónne číslo: + 421 918 950 627

e-mail: lenka.dziva@novartis.com

S pozdravom

MUDr. Marcela Gavorníková,
vedúca Medicínskeho oddelenia