

VAŽNE INFORMACIJE O LEKU

Januar 2022.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Beovu ▼ (brolucizumab): Ažurirane preporuke za minimizaciju rizika od intraokularnog zapaljenja, uključujući retinalni vaskulitis i/ili retinalnu vaskularnu okluziju

Poštovani,

Predstavništvo Novartis Pharma, Services. Inc. Beograd, nosilac dozvole za lek Beovu (brolucizumab), u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), želi da Vas obavesti o sledećem:

Sažetak:

- **Intraokularno zapaljenje, uključujući retinalni vaskulitis i/ili retinalnu vaskularnu okluziju, se može pojaviti nakon primene prve intravitrealne injekcije leka Beovu kao i u bilo kom trenutku lečenja. Ovi neželjeni događaji su češće primećeni u ranijoj fazi lečenja.**
- **Više slučajeva intraokularnog zapaljenja je primećeno kod pacijenata koji su razvili antitela na brolucizumab tokom lečenja. Retinalni vaskulitis i/ili retinalna vaskularna okluzija su imunski posredovani događaji.**
- **Kod pacijenata kod kojih se razvije intraokularno zapaljenje, uključujući retinalni vaskulitis i/ili retinalnu vaskularnu okluziju, lečenje lekom Beovu treba prekinuti i odmah zbrinuti pacijente.**
- **Doze održavanja leka Beovu (nakon prve 3 doze) se ne smeju primenjivati u intervalima kraćim od 8 nedelja. Navedeno se zasniva na rezultatima ispitivanja MERLIN (videti odeljak *Dodatne informacije*).**

- Pacijenti sa intraokularnim zapaljenjem i/ili retinalnom vaskularnom okluzijom u anamnezi u toku jedne godine pre početka lečenja lekom Beovu su pod rizikom od razvoja retinalnog vaskulitisa i/ili retinalne vaskularne okluzije i potrebno ih je pažljivo pratiti.
- Ženski pol je prepoznat kao dodatni faktor rizika. Veća incidenca je takođe uočena kod pacijenata japanskog porekla.
- Pacijente treba uputiti kako da prepoznaju rane znake i simptome intraokularnog zapaljenja, retinalnog vaskulitisa i retinalne vaskularne okluzije i savetovati da bez odlaganja potraže lekarsku pomoć, ukoliko posumnjaju na navedena neželjena dejstva.

Dodatne informacije

Beovu (brolocizumab) je humanizovano monoklonsko antitelo indikovano za lečenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (nAMD, engl. *neovascular (wet) age-related macular degeneration*).

Imunski posredovan događaj

Rezultati mehanističkog ispitivanja BASICHR0049 na osnovu analize uzoraka krvi pet pacijenata sa nAMD-om koji su primili lek Beovu i naknadno razvili retinalni vaskulitis (RV, engl. *retinal vasculitis*) i/ili retinalnu vaskularnu okluziju (RO, engl. *retinal vascular occlusion*), uzeti zajedno s kumulativnim podacima o povezanosti imunogenosti nastale tokom lečenja i intraokularnog zapaljenja, ukazuju na uzročno-posledičnu povezanost između imunski posredovane reakcije na lek Beovu nastale tokom lečenja i „retinalnog vaskulitisa i/ili retinalne vaskularne okluzije, obično u prisustvu intraokularnog zapaljenja“ povezanih sa lekom Beovu.

U ovom ispitivanju uzorci krvi su bili prikupljeni od pet pacijenata koji su imali RV i/ili RO kao i od šest kontrolnih pacijenata koji nisu imali znake/simptome intraokularnog zapaljenja dok su još uvek primali lek Beovu. Prisustvo RV-a i/ili RO-a potvrdili su nezavisno Telo za proveru bezbednosti (*Safety Review Committee*) koje je osnovao Novartis nakon pojave bezbednosnog signala i oftalmolozi ili stručnjaci za retinu koji su lečili ove pacijente.

Na uzorcima je ispitana potencijalna aktivacija faktora imunskog odgovora na brolocizumab, uključujući identifikaciju antitela na lek (ADA eng. *anti-drug antibodies*) i odgovor neutrališućih antitela, izotipizaciju antitela na lek i mapiranje epitopa, identifikaciju odgovora imunskih T-ćelija na brolocizumab i *in vitro* stimulaciju nakupljanja trombocita u punoj krvi u prisustvu brolocizumaba i VEGF-A. U uzorcima od pet pacijenta kod kojih su se javili retinalni vaskulitis i/ili retinalna vaskularna okluzija, identifikovan je humoralni i ćelijski imunski odgovor na brolocizumab 3-5 meseci nakon poslednje doze leka Beovu i pojave ovih neželjenih dejstava. Podaci su pokazali prisustvo visokog titra antitela na lek, uz poliklonski i raznolik IgG posredovan

odgovor na više epitopa B ćelija na molekulu brolocizumaba, kao i aktivaciju memorijskih T-ćelija indukovanu uzorcima brolocizumaba koji nisu bili izloženi stresu ili su bili izloženi toplotnom ili mehaničkom stresu.

U uzorcima prikupljenim od pacijenata iz kontrolne grupe, antitela na lek, kad su bila prisutna, imala su niže titre.

Povećani rizik uz 4-nedeljne intervale doziranja u toku faze održavanja

Novartis je takođe nedavno prikazao prve rezultate koji se mogu interpretirati iz CRTH258AUS04 (MERLIN) ispitivanja.

Ispitivanje MERLIN je dvogodišnje multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje faze 3a u kojim se ocenjuju bezbednost i efikasnost primene brolocizumaba u dozi od 6 mg svake 4 nedelje u poređenju sa primenom aflibercepta u dozi od 2 mg svake 4 nedelje kod pacijenata s neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom (nAMD, engl. *neovascular age related macular degeneration*) s perzistentnom retinalnom tečnošću. Navedeno ispitivanje se sprovodi samo u SAD-u i uključilo je prethodno lečene pacijente sa nAMD-om, koji imaju potrebu za učestalim lečenjem. Intraokularna zapaljenja, uključujući RV i RO, su sa većom učestalošću bila prijavljena u grupi koja je primala brolocizumab u dozi od 6 mg svake 4 nedelje (9,3%) nego u grupama koje su primale brolocizumab u dozi od 6 mg svakih 8/12 nedelja (4,4%) u pivotalnim kliničkim ispitivanjima nAMD-a faze 3.

Identifikovani faktori rizika

Novartis je sproveo neintervencijska retrospektivna ispitivanja na osnovu podataka iz kliničke prakse kod pacijenata s neovaskularnom (vlažnom) senilnom makularnom degeneracijom (nAMD) radi boljeg razumevanja incidence neželjenih događaja / bezbednosnog signala u periodu od 6 meseci nakon početka lečenja brolocizumabom. Svako od ova dva ispitivanja se sastoji od retrospektivne analize velikih baza podataka iz kliničke prakse u SAD-u, Registra IRIS [ispitivanje HEORUSV201342] odnosno baze podataka Komodo Healthcare Map [ispitivanje HEORUSV201368]. Obe procene su sprovedene uporedo i bile su gotovo identične u meri u kojoj su to podaci dopuštali.

Rezultati ove retrospektivne analize kod pacijenata s nAMD-om upućuju na to da su pacijenti sa intraokularnim zapaljenjem i/ili retinalnom vaskularnom okluzijom u anamnezi, tokom jedne godine pre početka lečenja lekom Beovu imali veću verovatnoću za nastanak sličnih neželjenih dejstava nakon primene injekcije leka Beovu, u poređenju sa pacijentima obolelim od nAMD-a bez navedene anamneze.

Dodatno, uočena je razlika između ženskog i muškog pola, pri čemu su žene bile pod većim rizikom od intraokularnog zapaljenja (uključujući RV) i/ili RO-a u navedenim retrospektivnim

ispitivanjima, ali i u kliničkim ispitivanjima. Veća incidenca je takođe uočena kod pacijenata japanskog porekla.

Informacije o leku Beovu će biti ažurirane kako bi uključivale najnovije dokaze i nove preporuke.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lek nakon njegovog stavljanja na tržište je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Mole se svi zdravstveni radnici da prijave bilo koju sumnju na neželjene reakcije na lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a (www.alims.gov.rs)
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Beovu (brolucizumab) možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek u Republici Srbiji, koristeći kontakt podatke u nastavku.

Kontakt podaci nosioca dozvole za lek:

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd

- telefaksom: **011 31 12 605**
- elektronskom poštom: serbia.drugsafety@novartis.com
- online preko globalne internet stranice <https://www.report.novartis.com/>

S poštovanjem,

Jelena Durković

Odgovorno lice za farmakovigilancu

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd

