

## Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Warszawa, 4 listopad 2021 r.

### **Beovu<sup>®</sup> (brolicizumab): Aktualizacja zaleceń w celu minimalizacji znanego ryzyka wystąpienia zapalenia śródgałkowego, w tym zapalenia naczyń siatkówki i / lub niedrożności naczyń siatkówki**

Szanowni Państwo,

Firma Novartis w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragnie przekazać następujące informacje:

#### ***Podsumowanie***

- Zapalenie śródgałkowe w tym przypadki zapalenia naczyń siatkówki i / lub niedrożności naczyń siatkówki mogą wystąpić po pierwszej iniekcji produktu leczniczego Beovu<sup>®</sup> do ciała szklistego jak również w każdym momencie terapii. Zdarzenia te były obserwowane częściej na wczesnym etapie leczenia.
- Większą liczbę zapaleń śródgałkowych obserwowano wśród pacjentów z przeciwciałami przeciwko brolicizumabowi powstałymi podczas leczenia. Zapalenie naczyń siatkówki i / lub niedrożność naczyń siatkówki są zdarzeniami o podłożu immunologicznym.
- U pacjentów, u których wystąpi zapalenie śródgałkowe, w tym zapalenie naczyń siatkówki i / lub niedrożność naczyń siatkówki, leczenie produktem Beovu<sup>®</sup> należy zakończyć i niezwłocznie rozpocząć leczenie tych zdarzeń.
- Dawki podtrzymujące produktu leczniczego Beovu<sup>®</sup> (po podaniu 3 pierwszych iniekcji) nie powinny być podawane w odstępach mniejszych niż 8 tygodni. Zalecenie to opiera się na wynikach badania MERLIN (więcej informacji, patrz punkt „Dodatkowe informacje” poniżej).
- Pacjenci z wywiadem zapalenia śródgałkowego i / lub niedrożności naczyń siatkówki w roku poprzedzającym leczenie produktem Beovu<sup>®</sup> podlegają ryzyku wystąpienia zapalenia naczyń siatkówki i / lub niedrożności naczyń siatkówki i powinni być ściśle monitorowani.
- Stwierdzono, że płeć żeńska stanowi dodatkowy czynnik ryzyka tych zdarzeń. Większą częstość ich występowania stwierdzono także wśród Japończyków.
- Należy pouczyć pacjentów jak rozpoznawać wczesne przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia śródgałkowego, zapalenia naczyń siatkówki i niedrożności naczyń siatkówki oraz doradzić im, by niezwłocznie zgłaszali się do lekarza w przypadku podejrzenia tych działań niepożądanych.

## ***Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa***

Brolucizumab (Beovu®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wskazanym w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. neovascular (wet) age-related macular degeneration, nAMD).

### Zdarzenie o podłożu immunologicznym

Wyniki badania BASICHR0049 oparte na analizie próbek krwi pochodzących od pięciu pacjentów z nAMD leczonych produktem Beovu®, u których następnie wystąpiło zapalenie naczyń siatkówki (ang. retinal vasculitis, RV) i / lub niedrożność naczyń siatkówki (ang. retinal vascular occlusion, RO), przeanalizowane wraz ze skumulowanymi danymi dotyczącymi związku pomiędzy działaniem immunogennym występującym podczas leczenia a zapaleniem śródgałkowym (ang. intraocular inflammation, IOI), wskazują na związek przyczynowy pomiędzy reakcją immunologiczną skierowaną przeciwko produktowi Beovu® występującą podczas leczenia a „zapaleniem naczyń siatkówki i / lub niedrożnością naczyń siatkówki, zwykle w przebiegu IOI” związanych z leczeniem produktem Beovu®.

W tym badaniu, próbki krwi pobrano od pięciu pacjentów stanowiących grupę badaną oraz od sześciu pacjentów w grupie kontrolnej bez przedmiotowych/podmiotowych objawów IOI podczas kontynuowania leczenia produktem Beovu®. Występowanie RV i / lub RO zostało potwierdzone przez niezależny Komitet ds. oceny bezpieczeństwa powołany przez firmę Novartis po wystąpieniu wspomnianego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa i / lub przez praktykujących okulistów / specjalistów chorób siatkówki prowadzących leczenie tych pacjentów.

Próbki zostały przebadane pod kątem potencjalnej aktywacji czynników odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko brolucizumabowi, w tym identyfikacji przeciwciał przeciwciałekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) oraz odpowiedzi przeciwciał neutralizujących, określenia izotypów ADA i mapowania epitopów, jak również identyfikacji odpowiedzi immunologicznej limfocytów T na brolucizumab oraz stymulacji agregacji płytek krwi w warunkach in vitro we krwi pełnej w obecności brolucizumabu i VEGF-A. W próbkach pobranych od pięciu pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane RV i / lub RO, po 3-5 miesiącach od ostatniej dawki produktu leczniczego Beovu® i wystąpieniu zdarzenia stwierdzono humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną przeciwko brolucizumabowi. Dane wykazały obecność wysokiego miana przeciwciał przeciwciałekowych ADA, z odpowiedzią w postaci obecności poliklonalnych i różnorodnych IgG skierowanych przeciwko licznym epitopom limfocytów B na cząsteczce brolucizumabu, a także aktywację limfocytów T pamięci wywołaną przez brolucizumab niepoddany żadnemu działaniu oraz poddany działaniu ciepła lub działaniu mechanicznemu.

W próbkach pobranych od pacjentów z grupy kontrolnej, przeciwciała ADA jeśli występowały, miały niższe miana.

### Zwiększone ryzyko przy dawkowaniu co 4 tygodnie w fazie leczenia podtrzymującego

Firma Novartis ostatnio wygenerowała również pierwsze możliwe do interpretacji wyniki badania CRTH258AUS04 (MERLIN).

Badanie MERLIN to 2-letnie wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IIIa z podwójnym maskowaniem, prowadzone w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolicizumabu podawanego w dawce 6mg co 4 tygodnie w porównaniu z afliberceptem podawanym w dawce 2 mg co 4 tygodnie u pacjentów z neowaskularną postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) i utrzymywaniem się płynu w obrębie siatkówki. Badanie jest prowadzone wyłącznie w Stanach Zjednoczonych i włączano do niego wcześniej leczonych pacjentów z nAMD wymagających podawania częstych iniekcji . IOI, w tym RV i RO były zgłaszane częściej w grupie leczonej brolicizumabem w dawce 6 mg co 4 tygodnie (9,3%) w porównaniu z grupami otrzymującymi brolicizumab w dawce 6 mg co 8 / 12 tygodni (4,4%) w rejestracyjnych badaniach klinicznych III fazy w nAMD.

### Zidentyfikowane czynniki ryzyka

Firma Novartis przeprowadziła nieinterwencyjne retrospektywne badania z codziennej praktyki klinicznej dotyczące pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD), aby lepiej zrozumieć występowanie zdarzeń niepożądanych/sygnału dotyczącego bezpieczeństwa w okresie od rozpoczęcia leczenia brolicizumabem do upływu maksymalnie 6 miesięcy. Każde z dwóch badań obejmowało retrospektywną analizę dużych baz danych z rzeczywistej praktyki prowadzonych w Stanach Zjednoczonych: odpowiednio IRIS Registry® [badanie HEORUSV201342] oraz Komodo Healthcare Map™ [badanie HEORUSV201368]. Oba rejestry prowadzono równolegle i były one niemal identyczne w zakresie, w jakim umożliwiały to dane.

Wyniki analizy retrospektywnej pacjentów z nAMD sugerują, że u pacjentów z występowaniem w wywiadzie zapalenia śródgałkowego i / lub niedrożności naczyń siatkówki w roku poprzedzającym leczenie produktem Beovu® prawdopodobieństwo wystąpienia podobnych zdarzeń po podaniu produktu Beovu® było większe niż u pacjentów z nAMD bez tych zdarzeń w wywiadzie.

Ponadto, obserwowano różnicę w zależności od płci polegającą na większym ryzyku IOI (w tym RV) i / lub RO u kobiet we wspomnianych dwóch retrospektywnych badaniach, ale także w badaniach klinicznych. Większą częstość występowania tych zdarzeń obserwowano także u Japończyków.

Informacja o produkcie leczniczym Beovu® zostanie zaktualizowana tak, by uwzględniała najnowsze dane i nowe zalecenia.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Beovu® zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny jest na stronie: <http://www.urpl.gov.pl>

lub bezpośrednio do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów

Tel.: +48 22 375 48 80

Faks: +48 22 375 47 50

e-mail: [zdarzenia.niepozadane@novartis.com](mailto:zdarzenia.niepozadane@novartis.com)

Produkt leczniczy Beovu® będzie dodatkowo monitorowany w ramach standardowej praktyki, ponieważ jest to lek biologiczny, który został wprowadzony na rynek UE na początku 2020 r.

#### **Dane kontaktowe podmiotu odpowiedzialnego**

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Prosimy także o podawanie szczegółowych informacji o serii produktu, którego dotyczy zgłoszenie.

W razie potrzeby uzyskania dalszych informacji, prosimy o kontakt.

Z poważaniem,

Piotr Czerkies

Dyrektor Medyczny