

15.03.2022.

**Pismo zdravstvenim radnicima o ažuriranim preporukama za minimizaciju poznatog rizika od intraokularne upale uključujući retinalni vaskulitis i/ili retinalnu vaskularnu okluziju, za lijek Beovu▼ (brolucizumab)**

Poštovani,

U saradnji s Agencijom za lijekove i medicinske sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH) i Evropskom agencijom za lijekove (EMA) nosilac dozvole Novartis BA d.o.o. želi Vas informisati o sljedećem:

**Sažetak:**

- Intraokularna upala, uključujući retinalni vaskulitis i/ili retinalnu vaskularnu okluziju može se javiti nakon prve intravitrealne injekcije lijeka Beovu-a i u bilo kojem trenutku liječenja. Ovi događaji su češće bili primjećeni u ranoj fazi liječenja.
- Više slučajeva intraokularnih inflamacija je uočeno među pacijentima koji su razvili anti-brolucizumab antitijela tokom liječenja. Retinalni vaskulitis i/ili retinalna vaskularna okluzija su imunološki posredovani događaji.
- Kod pacijenata koji razvijaju intraokularnu upalu, uključujući retinalni vaskulitis i/ili okluziju krvnih žila retine, liječenje lijekom Beovu treba prekinuti, a pacijente treba odmah liječiti.
- Doze održavanja Beovu (nakon prve 3 doze) ne treba davati u intervalima manjim od 8 sedmica. Ovo se zasniva na nalazima studije MERLIN (pogledajte dodatne detalje u odjeljku Pozadina zabrinutosti za sigurnost).
- Pacijenti sa anamnezom intraokularne upale i/ili retinalne vaskularne okluzije u godini prije liječenja lijekom Beovu izloženi su riziku od razvoja retinalnog vaskulitisa i/ili retinalne vaskularne okluzije i treba ih pažljivo pratiti.
- Ženski spol je identificiran kao dodatni faktor rizika. Veća incidenca je također uočena kod pacijenata japanskog porijekla.
- Bolesnike treba uputiti kako da prepoznaju rane znakove i simptome intraokularne upale, retinalnog vaskulitisa i retinalne vaskularne okluzije i savjetovati ih da bez odlaganja potraže ljekarsku pomoć, ako se sumnja na ove neželjene reakcije.

## **Pozadina zabrinutosti za sigurnost**

Brolucizumab (Beovu) je humanizirano monoklonsko antitijelo indicirano za liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (*engl. neovascular (wet) age-related macular degeneration, nAMD*).

### Imunološki posredovan događaj

Rezultati mehaničke studije BASICHR0049 zasnovane na analizi uzoraka krvi pet pacijenata sa nAMD izloženih lijeku Beovu koji su kasnije razvili retinalni vaskulitis (RV) i/ili retinalnu vaskularnu okluziju (RO, *engl. retinal vascular occlusion*), uzeti zajedno sa akumuliranim podacima o povezanosti liječenjem nastale imunogenosti i intraokularne upale (IOI), ukazuju na uzročno-posljedičnu vezu između imunološke reakcije nastale tokom liječenja Beovu-om i Beovu povezanog „retinalnog vaskulitisa i/ili retinalne vaskularne okluzije, obično u prisustvu IOI“.

U ovoj studiji, uzorci krvi su uzeti od pet pacijenata i šest kontrolnih pacijenata koji nisu imali znakove/simptome IOI dok su još primali Beovu terapiju. Prisustvo RV i/ili RO potvrđeno je od strane nezavisne komisije za provjeru sigurnosti (*Safety Review Committee*) koju je osnovao Novartis kada se pojavio sigurnosni signal i/ili od strane oftalmologa/retinologa koji su liječili ove pacijente.

Uzorci su testirani na potencijalnu aktivaciju faktora imunog odgovora na brolucizumab, uključujući identifikaciju antitijela na lijek (ADA, *eng. anti-drug antibodies*) i neutralizirajući odgovor antitijela, ADA izotipizaciju i mapiranje epitopa, identifikaciju imunološkog odgovora T ćelija na brolucizumab i in vitro stimulaciju agregacija trombocita u punoj krvi u prisustvu brolucizumaba i VEGF-A. U uzorcima od pet pacijenata koji su imali neželjene reakcije RV i/ili RO, humoralni i ćelijski imuni odgovor na brolucizumab je identifikovan 3-5 mjeseci nakon posljednje doze Beovu i pojave događaja. Podaci su pokazali prisustvo ADA visokog titra, sa poliklonalnim i raznolikim IgG-pokrenutim odgovorom na više epitopa B ćelija na molekulu brolucizumaba, kao i aktivaciju T memorijskih ćelija izazvanu uzorcima brolucizumaba koji nisu bili izloženi stresu ili su bili izloženi toplotnom ili mehaničkom stresu.

U uzorcima pacijenata iz kontrolne grupe, ADA su, kada su bile prisutne, imale niže titre.

### Povećan rizik sa 4-sedmičnim intervalom doziranja tokom faze održavanja

Novartis je nedavno generirao prve interpretabilne rezultate (FIR) studije CRTH258AUS04 (MERLIN).



Studija MERLIN je dvogodišnja multicentrična, randomizirana, dvostruko maskirana studija faze 3a za procjenu sigurnosti i efikasnosti brolocizumaba u dozi od 6 mg svake 4 sedmice u poređenju s afliberceptom u dozi od 2 mg svake 4 sedmice kod pacijenata s neovaskularnom starosnom degeneracijom makule (nAMD, engl. *neovascular age related macular degeneration*) s perzistentnom retinalnom tečnošću. Studija je provedena samo u SAD-u i regrutovala je prethodno liječene pacijente s nAMD-om kojima je često potrebno liječenje. IOI, uključujući RV i RO, prijavljeni su sa većom učestalošću u grupi koja je primala brolocizumab od 6 mg svake 4 sedmice (9,3%) u poređenju sa grupama koje su uzimale brolocizumab 6 mg svakih 8/12 sedmica (4,4%) u ključnim kliničkim studijama faze 3 nAMD-a.

### Identificirani riziko faktori

Novartis je sproveo neinterventne retrospektivne studije dokaza u stvarnom svijetu kod pacijenata s neovaskularnom (vlažnom) senilnom degeneracijom makule (nAMD) kako bi bolje razumio incidencu neželjenih događaja/sigurnosni signal nakon početka liječenja brolocizumabom u trajanju do 6 mjeseci. Svaka od dvije studije sastojala se od retrospektivne analize velikih baza podataka iz stvarnog svijeta Sjedinjenih Država, IRIS Registry® [Studija HEORUSV201342] i Komodo Healthcare Map™ [Studija HEORUSV201368], respektivno. Obje procjene su sprovedene paralelno i bile su skoro identične u mjeri u kojoj su podaci dozvoljavali.

Rezultati ove retrospektivne analize kod pacijenata s nAMD-om sugeriraju da su pacijenti s anamnezom intraokularne upale i/ili retinalne vaskularne okluzije u godini prije liječenja Beovu imali veću vjerovatnoću da će imati slične događaje nakon injekcije Beovu u odnosu na nAMD pacijente bez ovih događaja u anamnezi.

Osim toga, u dvije retrospektivne studije, ali i u kliničkim ispitivanjima, primijećena je razlika u spolovima s većim rizikom za IOI (uključujući RV) i/ili RO kod žena. Veća incidenca je također uočena kod pacijenata japanskog porijekla.

Informacije o proizvodu Beovu će biti ažurirane kako bi odražavale najnovije dokaze i nove preporuke.

### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Traži se od zdravstvenih radnika da prijave bilo koju sumnju na neželjeno dejstvo lijeka.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je važno. Ono omogućava kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik lijeka.

Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

Dodatno, sumnja na neželjena dejstva lijeka se može prijaviti nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Novartis BA d.o.o

Antuna Hangija bb, Sarajevo

- Faksom: +387 33 295 607
- Elektronskom poštom: [bih.drugsafety@novartis.com](mailto:bih.drugsafety@novartis.com)

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije o navedenom ili imate drugih pitanja povezanih sa bezbjednom i efikasnom primjenom lijeka Beovu, molimo Vas da kontaktirate Novartis BA d.o.o. na gore navedene kontakt podatke.

Sa poštovanjem,



Meliha Balić, mr.ph.

Odgovorno lice za farmakovigilansu  
proizvođača Novartis Pharma Services AG