

4. studenog 2021.

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

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelj odobrenja Novartis Europharm Limited želi Vas informirati o sljedećem:

**Sažetak**

- **Intraokularna upala, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili mrežničnu vaskularnu okluziju, može se pojaviti nakon prve intravitrealne injekcije lijeka Beovu te u bilo kojem trenutku liječenja. Predmetni slučajevi češće su bili opaženi u ranijoj fazi liječenja.**
- **Više je slučajeva intraokularne upale bilo zabilježeno u bolesnika koji su razvili protutijela na brolucizumab tijekom liječenja. Vaskulitis mrežnice i mrežnična vaskularna okluzija su imunosno posredovani.**
- **U bolesnika u kojih se razvije intraokularna upala, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili mrežničnu vaskularnu okluziju, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Beovu te odmah zbrinuti bolesnike.**
- **Doze održavanja lijeka Beovu (nakon prve 3 doze) ne smiju se primjenjivati u intervalima kraćima od 8 tjedana. Navedeno se temelji na rezultatima ispitivanja MERLIN (više pojedinosti dostupno je u *Dodatnim informacijama*).**
- **Bolesnici s anamnezom intraokularne upale i/ili mrežnične vaskularne okluzije tijekom jedne godine prije početka liječenja lijekom Beovu pod rizikom su od razvoja vaskulitisa mrežnice i/ili mrežnične vaskularne okluzije te ih je potrebno pažljivo pratiti.**
- **Utvrđeno je da ženski spol predstavlja dodatni čimbenik rizika. Osim u žena, veća je incidencija također uočena u bolesnika japanskog podrijetla.**
- **Bolesnike je potrebno uputiti kako prepoznati rane znakove i simptome intraokularne upale, vaskulitisa mrežnice i mrežnične vaskularne okluzije te savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako posumnjaju na navedene nuspojave.**

**Dodatne informacije**

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

### Imunosno posredovan događaj

Rezultati mehanističkog ispitivanja BASICHR0049 temeljem analize uzoraka krvi od pet bolesnika s nAMD-om koji su primili lijek Beovu i naknadno razvili vaskulitis mrežnice (RV, engl. *retinal vasculitis*) i/ili mrežničnu vaskularnu okluziju (RO, engl. *retinal vascular occlusion*), zajedno s kumulativnim podacima o povezanosti imunogenosti nastale tijekom liječenja i intraokularne upale, ukazuju na uzročno-posljedičnu povezanost između imunogenosti nastale reakcije na lijek Beovu nastale tijekom liječenja i „mrežničnog vaskulitisa i/ili mrežnične vaskularne okluzije, obično u prisutnosti intraokularne upale“ uz lijek Beovu.

U ovom su ispitivanju uzorci krvi bili prikupljeni od pet bolesnika koji su imali RV i/ili RO te šest kontrolnih bolesnika koji nisu imali znakove/simptome intraokularne upale dok su još uvijek primali lijek Beovu. Prisutnost RV-a i/ili RO-a potvrdilo je neovisno Povjerenstvo za provjeru sigurnosti (*Safety Review Committee*) koje je osnovao Novartis kad se pojavio sigurnosni signal i oftalmolozi ili stručnjaci za mrežnicu koji skrbe za ove bolesnike.

Na uzorcima je ispitana potencijalna aktivacija čimbenika imunogenog odgovora na brolicizumab, uključujući identifikaciju protutijela na lijek i odgovor neutralizirajućih protutijela, izotipizaciju protutijela na lijek i mapiranje epitopa, identifikaciju odgovora imunogenih T-stanica na brolicizumab i *in vitro* stimulaciju nakupljanja trombocita u punoj krvi u prisutnosti brolicizumaba i VEGF-A. U uzorcima od pet bolesnika koji su razvili nuspojave, odnosno vaskulitis mrežnice i/ili mrežničnu vaskularnu okluziju, identificiran je humoralni i stanični imunogeni odgovor na brolicizumab 3-5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Beovu i nastanka ovih nuspojava. Podaci su pokazali prisutnost visokog titra protutijela na lijek, uz poliklonski i raznolik IgG-om posredovan odgovor na više B-staničnih epitopa na molekuli brolicizumaba, kao i aktivaciju memorijskih T-stanica induciranu pripravcima brolicizumaba koji nisu bili izloženi stresu ili su bili izloženi toplinskom ili mehaničkom stresu.

U uzorcima prikupljenim u bolesnika iz kontrolne skupine, protutijela na lijek, kad su bila prisutna, imala su niže titre.

### Povećani rizik uz 4-tjedne intervale doziranja tijekom faze održavanja

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

Ispitivanje MERLIN je dvogodišnje multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3a u kojem se ocjenjuju sigurnost i djelotvornost primjene brolicizumaba od 6 mg svaka 4 tjedna u usporedbi s primjenom aflibercepta od 2 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom (nAMD, engl. *neovascular age related macular degeneration*) s perzistentnom retinalnom tekućinom. Navedeno se ispitivanje provodi samo u SAD-u i uključilo je prethodno liječene bolesnike s nAMD-om, koji imaju potrebu za učestalim liječenjem. Intraokularne upale, uključujući RV i RO, bile su zabilježene s većom učestalošću u skupini koja je primala brolicizumab od 6 mg svaka 4 tjedna (9,3%) nego u skupinama koje su primale brolicizumab od 6 mg svakih 8/12 tjedana (4,4%) u pivotalnim kliničkim ispitivanjima nAMD-a faze 3.

### Identificirani čimbenici rizika

Novartis je proveo neintervencijska retrospektivna ispitivanja temeljem podataka iz kliničke prakse u bolesnika s neovaskularnom (vlažnom) senilnom makularnom degeneracijom (nAMD) radi boljeg razumijevanja incidencije nuspojave / sigurnosnog signala tijekom razdoblja od 6 mjeseci nakon početka liječenja brolicizumabom. Svako od ova dva ispitivanja sastoji se od retrospektivne analize velikih baza podataka iz kliničke prakse u SAD-u, Registra IRIS [ispitivanje HEORUSV201342] odnosno baze podataka Komodo Healthcare Map [ispitivanje HEORUSV201368]. Obje su se ocjene provodile usporedno i bile su gotovo identične u mjeri u kojoj su to podaci dopuštali.

Rezultati ove retrospektivne analize u bolesnika s nAMD-om upućuju na to da su bolesnici s anamnezom intraokularne upale i/ili mrežnične vaskularne okluzije tijekom jedne godine prije početka liječenja lijekom Beovu imali veću vjerojatnost za nastanak sličnih nuspojava nakon primjene injekcije lijeka Beovu, u usporedbi s bolesnicima oboljelima od nAMD-a bez navedene anamneze.

Dodatno, opažena je razlika između ženskog i muškog spola, pri čemu su žene bile pod većim rizikom od intraokularne upale (uključujući RV) i/ili RO-a u navedenim retrospektivnim ispitivanjima, ali i u kliničkim ispitivanjima. Veća je incidencija također opažena u bolesnika japanskog podrijetla.

Informacije o lijeku Beovu bit će ažurirane kako bi uključivale najnovije dokaze i novе preporuke.

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste on-line obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

▼ Beovu je lijek pod dodatnim praćenjem kako bi se omogućilo brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Potrebno je navesti zaštićeno ime lijeka i seriju primijenjenog lijeka u prijavi sumnje na nuspojavu.

### **Kontakt podaci predstavnika nositelja odobrenja u RH**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Radnička cesta 37b, 10 000 Zagreb  
Tel.: +385 1 6274 220  
Fax: +385 1 6274 255  
E-mail: [prijava.nuspojave@novartis.com](mailto:prijava.nuspojave@novartis.com)

S poštovanjem,



Ana Džoić, univ. mag. pharm.  
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Novartis Hrvatska d.o.o.