

CAVE !

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

Datum: 5. 11. 2021

Beovu (brolicizumab): Aktualizovaná doporučení k minimalizaci známého rizika nitroočního zánětu včetně retinální vaskulitidy a/nebo retinální vaskulární okluze

Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,

společnost Novartis by Vás po dohodě s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky a Státním ústavem pro kontrolu léčiv chtěla informovat o následujících skutečnostech:

Shrnutí problematiky

- Nitrooční zánět včetně retinální vaskulitidy a/nebo retinální vaskulární okluze se mohou vyskytnout po první intravitreální aplikaci přípravku Beovu a kdykoliv během léčby. Tyto případy byly pozorovány častěji na začátku léčby.
- Více případů nitroočního zánětu bylo pozorováno mezi pacienty, u kterých se během léčby vytvořily protilátky proti brolicizumabu. Retinální vaskulitida a/nebo retinální vaskulární okluze jsou imunitně podmíněné případy.
- U pacientů s projevem nitroočního zánětu včetně retinální vaskulitidy a/nebo retinální vaskulární okluze má být přípravek Beovu vysazen a komplikace mají být ihned řešeny.
- Udržovací dávky přípravku Beovu (po prvních třech dávkách) nemají být podávány v intervalech kratších než 8 týdnů. Toto zjištění vychází z výsledků studie MERLIN (podrobnější informace jsou uvedeny níže v sekci Další informace).
- Pacienti s anamnézou nitroočního zánětu a/nebo retinální vaskulární okluze v posledním roce před léčbou přípravkem Beovu mají zvýšené riziko rozvoje retinální vaskulitidy a/nebo retinální vaskulární okluze a mají být pozorně sledováni.
- Ženské pohlaví bylo identifikováno jako další rizikový faktor. Vyšší výskyt byl rovněž pozorován u japonských pacientů.
- Pacienty je nutno poučit, jak rozpoznat rané známky a příznaky nitroočního zánětu, retinální vaskulitidy a retinální okluze a upozornit, že musejí ihned vyhledat lékařskou péči, jestliže mají podezření na tyto nežádoucí účinky.

Další informace o bezpečnostní otázce a následná doporučení

Brolicizumab (Beovu) je humanizovaná monoklonální protilátka indikovaná k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (nAMD).

Imunitně podmíněná příhoda

Výsledky mechanistické studie BASICHR0049 založené na analýze krevních vzorků pěti nAMD pacientů vystavených Beovu, u kterých následně vznikla retinální vaskulitida (RV) a/nebo

retinální vaskulární okluze (RO), spolu s kumulovanými daty týkajícími se vztahu mezi léčbou vyvolanou imunogenitou a nitroočními záněty (IOI), naznačují kauzální vztah mezi léčbou vyvolanou imunitní reakcí proti Beovu a retinální vaskulitidou a/nebo retinální vaskulární okluzí související s Beovu, typicky za přítomnosti nitroočního zánětu.

V této studii byly krevní vzorky odebrány pěti pacientům, u kterých došlo k rozvoji retinální vaskulitidy (RV) a/nebo retinální vaskulární okluze (RO), a šesti kontrolním pacientům bez známek/příznaků IOI dále léčenými přípravkem Beovu. Přítomnost RV a/nebo RO byla potvrzena nezávislým výborem pro hodnocení bezpečnosti, který byl sestaven společností Novartis při objevení bezpečnostního signálu, a/nebo praktikujícími oftalmology/retinálními specialisty, kteří se starali o tyto subjekty.

Vzorky byly testovány na potenciální aktivaci faktorů imunitní odpovědi proti brolucizumabu včetně identifikace protilátek proti léku (ADA) a neutralizační protilátkové odpovědi, rozlišení ADA izotypů a mapování epitopu, identifikace imunitní odpovědi proti brolucizumabu zprostředkované T lymfocyty a in vitro stimulace agregace krevních destiček v plné krvi za přítomnosti brolucizumabu a VEGF-A. Ve vzorcích pěti pacientů, u kterých došlo k nežádoucím účinkům RV a/nebo RO a k výskytu této příhody, byla identifikována humorální a buněčná imunitní odpověď proti brolucizumabu 3-5 měsíců po poslední aplikaci přípravku Beovu. Data prokázala přítomnost vysokého titru protilátek ADA s polyklonální a různorodou odpovědí zprostředkovanou IgG proti různým epitopům B lymfocytů na molekule brolucizumabu, jakož i aktivaci paměťových T lymfocytů indukovanou roztokem brolucizumabu za běžných podmínek a při tepelném a mechanickém zatížení.

Ve vzorcích pacientů z kontrolní skupiny byly protilátky proti brolucizumabu (ADA) přítomny v nízkém titru nebo vůbec.

Zvýšené riziko při 4týdenním dávkovacím intervalu během udržovací fáze

Společnost Novartis nedávno také připravila první interpretovatelné výsledky (FIR) studie CRTH258AUS04 (MERLIN).

Studie MERLIN je 2letá multicentrická, randomizovaná, dvojitě maskovaná studie fáze 3a, která hodnotí bezpečnost a účinnost brolucizumabu 6 mg/každé 4 týdny ve srovnání s afliberceptem 2 mg/každé 4 týdny u pacientů s neovaskulární (vlhkou) formou věkem podmíněné makulární degenerace (nAMD) s perzistentní retinální tekutinou. Studie probíhala pouze ve Spojených státech amerických a zahrnovala dříve léčené nAMD pacienty s potřebou časté léčby. IOI včetně RV a RO byly častěji hlášeny v rameni s brolucizumabem 6 mg/každé 4 týdny (9,3 %) ve srovnání s ramenem s brolucizumabem 6 mg/každých 8 nebo 12 týdnů (4,4 %) v pivotních nAMD klinických studiích fáze 3.

Identifikace rizikových faktorů

Společnost Novartis provedla neintervenci retrospektivní studie z reálné klinické praxe u pacientů s neovaskulární (vlhkou) formou věkem podmíněné makulární degenerace (nAMD) k objasnění incidence nežádoucích účinků/bezpečnostních signálů po zahájení léčby brolucizumabem po dobu až 6 měsíců. Každá ze dvou studií se skládá z retrospektivní analýzy rozsáhlé databáze z reálné klinické praxe ve Spojených státech amerických, IRIS Registry® [studie HEORUSV201342] a Komodo Healthcare Map™ [studie HEORUSV201368]. Obě analýzy byly provedeny souběžně a byly téměř identické v rozsahu údajů tak, jak to jen bylo možné.

Výsledky této retrospektivní analýzy u nAMD pacientů naznačují, že u pacientů s anamnézou nitroočního zánětu a/nebo retinální vaskulární okluze v posledním roce před léčbou

přípravkem Beovu byla větší pravděpodobnost výskytu podobných příhod po aplikaci Beovu ve srovnání s nAMD pacienty, kteří nemají tyto příhody v anamnéze.

Kromě toho byl ve dvou retrospektivních studiích, ale také v klinických studiích, pozorován genderový rozdíl s vyšším rizikem IOI (včetně RV) a/nebo RO u žen. Vyšší výskyt byl také pozorován u japonských pacientů.

Informace o přípravku Beovu budou aktualizovány tak, aby odrážely nejnovější důkazy a nová doporučení.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, Odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

▼ Přípravek Beovu podléhá dalšímu sledování, které má umožnit rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

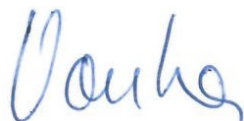
Jelikož se jedná o biologické léčivo, vezměte prosím na vědomí, že je důležité nahlásit číslo šarže.

Nežádoucí účinky lze také hlásit společnosti Novartis na telefonní číslo +420 800 40 40 50 nebo na e-mailovou adresu farmakovigilance.cz@novartis.com.

Kontaktní osoby společnosti Novartis s.r.o.

S případnými dotazy se prosím obračejte na zástupce medicínského oddělení (kontakty viz níže).

S pozdravem,



MUDr. Richard Vonka
Chief Medical Officer
Tel.: +420 225 775 111
richard.vonka@novartis.com



Mgr. Iva Sedláčková
Regulatory Affairs Manager
Tel.: +420 225 775 111
iva.sedlackova@novartis.com