

## Fontos gyógyszerbiztonsági információ

Novartis, 2021. okt. 26.

### **Beovu 120 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben ▼ : Frissített ajánlások az intraokuláris gyulladás – beleértve a retinális vaszkulitist és/vagy retinális érelzáródást – ismert kockázatának minimalizálására**

Tisztelt Doktornő/Doktor Úr!

A Novartis az Európai Gyógyszerügynökséggel (EMA) és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel egyetértésben a következőkről tájékoztatja Önt:

#### **Összefoglalás**

- A Beovu® első intravitrealis beadását követően és a kezelés során bármikor felléphet intraokuláris gyulladás, beleértve a retinális vaszkulitist és/vagy a retinális vaszkuláris érelzáródást. Ezeket gyakrabban figyelték meg a kezelés korai szakaszában.
- Nagyobb számban figyeltek meg intraokuláris gyulladással járó eseményeket azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés következtében brolucizumab elleni antitestek alakultak ki. A retinális vaszkulitisz és/vagy a retinális vaszkuláris érelzáródás immunmediált esemény.
- Azoknál a betegeknél, akiknél intraokuláris gyulladás lépett fel – beleértve a retinális vaszkulitist és/vagy a retinális vaszkuláris érelzáródást –, abba kell hagyni a Beovu®-kezelést, a mellékhatásokat pedig haladéktalanul kezelni kell.
- A Beovu® első három dózisát követő fenntartó adagjait nem szabad 8 hetesnél rövidebb időközökkel beadni! Az adagolásra vonatkozó javaslatot a MERLIN vizsgálat (lásd bővebben alább) eredményei támasztják alá.
- Ha beteg kórelőzményében intraokuláris gyulladás és/vagy retinális vaszkuláris érelzáródás szerepel a Beovu®-kezelést megelőző évben, fennáll a retinális vaszkulitisz és/vagy retina vaszkuláris érelzáródásának kockázata, ezért ezeket a betegeket fokozott megfigyelés alá kell vonni.
- Ha a beteg nő nemű, akkor fokozott kockázatnak van kitéve, illetve magasabb incidenciát figyeltek meg japán betegeknél is.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

- A betegeket tájékoztatni kell arról, hogyan ismerjék fel az intraokuláris gyulladást, a retinális vaszkulitiszt és a retina vaszkuláris elzáródásának korai jeleit és tüneteit, és haladéktalanul forduljanak orvoshoz, ha valamelyik mellékhatás gyanúja felmerül.

## **Háttérinformációk a gyógyszerbiztonsági aggályról**

A brolucizumab (Beovu®) a neovaszkuláris (nedves) időskori makuladegeneráció (nAMD) kezelésére javallott humanizált monoklonális antitest.

### Immunmediált mellékhatások

A BASICHR0049 mechanisztikus vizsgálatban öt olyan nAMD-s beteg vérmintáját tanulmányozták, akiknél a Beovu®-expozíciót követően retinális vaszkulitisz (RV) és/vagy retinális vaszkuláris érelzáródás (RO) lépett fel. A vizsgálat eredményei, illetve a kezelés következtében fellépő immunogenitásról és intraokuláris gyulladásról (IOI) gyűjtött kumulatív adatok ok-okozati összefüggést jeleznek a kezelés következtében a Beovu®-val szemben fellépő immunreakció, valamint a Beovu®-val összefüggő jellemzően IOI jelenlétében fellépő RV és/vagy RVO között.

A BASICHR0049 mechanisztikus vizsgálat során vérmintákat vettek 5, RV-vel és/vagy RO-val érintett betegtől, valamint 6 olyan kontroll betegtől, akiknél nem álltak fenn az IOI jelei/tünetei a Beovu® alkalmazása mellett. Az RV és/vagy RO fennállását a Novartis által a gyógyszerbiztonsági szignál azonosításakor felállított, független Gyógyszerbiztonsági Felülvizsgáló Testület és/vagy a résztvevőket ellátó gyakorló szemészorvosok / retinaspecialisták igazolták.

A mintákban a brolucizumabra adott immunválasz lehetséges indikátorait mérték beleértve a gyógyszer elleni antitestek (ADA) és a neutralizálóantitest-válasz azonosítását, az ADA izotipizálást és az epitópok feltérképezését, a brolucizumabra adott T-sejtes immunválasz azonosítását, valamint a vérlemezke-aggregáció in vitro stimulálását teljes vérben brolucizumab és VEGF-A jelenlétében. Az RV és/vagy RO nemkívánatos eseményt tapasztaló öt beteg mintájában a brolucizumab elleni humorális és celluláris immunválaszt azonosítottak 3-5 hónappal a Beovu® utolsó dózisa és az esemény bekövetkezése után. Az adatok a gyógyszer elleni antitestek (ADA) magas titerét mutatták a brolucizumab molekuláján megtalálható több B-sejt-epitóp elleni poliklonális és változatos IgG-vezérelte válasszal, valamint memória T-

sejtek aktiválódását mutatták, amelyet stressznek ki nem tett, valamint hő- vagy mechanikai stressznek kitett brolocizumab készítmények indukáltak.

A kontrollcsoport betegeitől származó mintákban az esetleges ADA-k alacsonyabb mennyiségben voltak megtalálhatók.

Fokozott kockázat a 4 hetes időközökkel beadott fenntartó adagokkal

A Novartis a közelmúltban összeállította a CRTH258AUS04 (MERLIN) vizsgálat első értelmezhető eredményeit (FIR) is.

*A MERLIN vizsgálat egy 2 éves multicentrikus, randomizált, kétszeresen maszkírozott III.a fázisú vizsgálat a 4 hetenként alkalmazott 6 mg brolocizumab biztonságosságának és hatásosságának tanulmányozására 4 hetenként alkalmazott 2 mg aflibercepttel összehasonlítva olyan neovaszkuláris időskori makuladegenerációval (nAMD) érintett betegeknél, akiknél tartósan jelen van retinális folyadék. A vizsgálatot az Egyesült Államokban végzik, amelybe gyakran kezelendő, előzetes kezelésben részesült nAMD-s betegeket toboroztak.*

Nagyobb gyakorisággal észleltek IOI-t – beleértve az RV-t és RO-t – a 4 hetenként 6 mg brolocizumabot kapó vizsgálati karon (9,3%), mint a 6 mg brolocizumabot 8/12 hetenként kapóknál (4,4%) a pivotális III. fázisú klinikai vizsgálatokban.

#### Azonosított kockázati tényezők

A Novartis beavatkozással nem járó, retrospektív, a valós alkalmazásra alapuló vizsgálatokat végzett neovaszkuláris (nedves) időskori makuladegenerációban (nAMD) szenvedő betegeken, hogy feltérképezze a nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát a brolocizumab kezelés megkezdésétől egészen 6 hónapig. Két retrospektív elemzést (IRIS Registry® [HEORUSV201342] és Komodo Healthcare Map™ [HEORUSV201368]) végeztek, mindkettőt nagy, a valós felhasználás során keletkezett adatokat tartalmazó amerikai adatbázisokban. A két értékelés párhuzamosan és közel azonosan zajlott.

A nAMD-s betegeken végzett retrospektív elemzés eredményei arra utalnak, hogy azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében a Beovu®-kezelést megelőző évben intraokuláris gyulladás és/vagy retinális vaszkuláris érelzáródás szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordultak elő hasonló események a Beovu injekció után, mint azokban, akiknek a kórelőzményében nem volt ilyen esemény.

Ezenkívül a két retrospektív vizsgálatban, és a klinikai vizsgálatokban is megfigyeltek nemek közötti különbséget, amely alapján nagyobb az IOI (beleértve az RV-t

és/vagy a RO-t) kockázata nőknél. Illetve japán betegeknél is magasabb incidenciát figyeltek meg.

A legújabb bizonyítékoknak és az új ajánlásoknak megfelelően frissítjük/frissítettük a Beovu® kísérőiratait.

### **Felhívás mellékhatás bejelentésre**

Kérjük, hogy jelentsen bármilyen feltételezett mellékhatást az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI):

- online bejelentőlapon, vagy
- letölthető bejelentőlapon.

### **Online bejelentőlap**

A [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu) honlapon megtalálható on-line bejelentőlap elektronikusan kitölthető, és egy kattintással egyszerűen továbbítható az OGYÉI részére.

Amennyiben lehetősége van rá, kérjük, ezt a bejelentési módot válassza (további tudnivalók: [https://www.ogyei.gov.hu/egeszsegugyi\\_szakemberek](https://www.ogyei.gov.hu/egeszsegugyi_szakemberek)).

### **Letölthető bejelentőlap**

A bejelentőlap elektronikusan vagy kinyomtatás után kézzel is kitölthető, és az OGYÉI részére e-mailben, faxon vagy postai úton küldhető vissza az alábbi elérhetőségek valamelyikére:

E-mail: [adr.box@ogyei.gov.hu](mailto:adr.box@ogyei.gov.hu)

Fax: +36-1-886-9472

Levelezési cím: 1372, Pf. 450

Kérjük, a mellékhatások bejelentésekor adjon annyi információt, amennyit csak lehetséges, beleértve a kórelőzményt, a vizsgálati eredményeket, minden, egyidejűleg alkalmazott gyógyszert, a megjelenés és a kezelés dátumát is.

### **Elérhetőségek**

Amennyiben további kérdései vannak, vagy még több információra van szüksége a készítményekkel kapcsolatban, kérjük, vegye fel a kapcsolatot a cég helyi képviselőjével:

Novartis Hungária Kft.,  
1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.

Tel: +36-1-457-6500

Fax: +36-1-457-6600

e-mail: [infoph.hungary@novartis.com](mailto:infoph.hungary@novartis.com)

Tisztelettel:



Dr. Földesi Csenge

Orvosigazgató

Novartis Hungária Kft.