

Ohutuslane teabekiri

20.10.2021

Beovu® (brolutsizumab): kaasajastatud soovitus silmasisese põletiku, kaasa arvatud võrkkesta veresoonte põletiku ja/või võrkkesta veresoonte oklusiooni teadaoleva riski vähendamiseks

Lugupeetud tervishoiutöötaja,

Müügiloa hoidja Novartis Europharm Limited kokkuleppel Euroopa Ravimiameti ja Eesti Ravimiametiga soovib teid teavitada järgmisest:

Kokkuvõte

- **Silmasisene põletik, kaasa arvatud võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon võivad tekkida Beovu süstimisel klaaskehasisesel esimesel korral või hiljem ravi jooksul.**
- **Silmasisese põletiku juhte täheldati rohkem patsientidel, kellel tekkisid ravi ajal brolutsizumabi-vastased antikehad. Võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon on immuunvahendatud reaktsioonid.**
- **Patsientidel, kellel tekib silmasisene põletik, kaasa arvatud võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon, tuleb ravi Beovuga katkestada ja alustada kiiresti asjakohast ravi.**
- **Beovu säilitusannuseid (mis järgnevad esimesele kolmele annusele) tuleb manustada vähemalt 8-nädalase vahega. See otsus põhineb MERLIN-uuringu tulemustel (vt lisaandmeid lõigust *Ohutusprobleemi taust ja täpsemad asjaolud*).**
- **Patsientidel, kellel on ühe aasta jooksul enne ravi Beovuga diagnoositud silmasisene põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon, on tõusnud risk võrkkesta veresoonte põletiku ja/või võrkkesta veresoonte oklusiooni tekkimiseks, mistõttu neid peab hoolikalt jälgima.**
- **Naistel esineb silmasisese põletiku juhte rohkem kui meestel. Esinemus oli kõrgem ka jaapanlastest patsientide seas.**
- **Patsiente tuleb õpetada, kuidas ära tunda silmasisese põletiku, võrkkesta veresoonte põletiku ja võrkkesta veresoonte oklusiooni varajasi sümptomeid ja nähte ning et nende kõrvaltoimete kahtlusel tuleb viivitamatult meditsiinilist abi otsida.**

Ohutusprobleemi taust ja täpsemad asjaolud

Immuunvahendatud kõrvaltoime

Brolutsizumab (Beovu) on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on näidustatud ealise neovaskulaarse (märja) maakula degeneratsiooni (neovascular age-related macular degeneration; nAMD) raviks.

Mehhanistliku uuringu BASICHR0049 tulemused, mis põhinesid viie nAMD patsiendi vereproovide analüüsimisel, kellel pärast ravi Beovuga arenes võrkkesta veresoonte põletik (VVP) ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon (VVO), viitavad koos ravist tingitud immunogeensuse ja silmasisese põletiku andmetega põhjuslikule seosele Beovu vastu tekkinud ravist tuleneva immuunreaktsiooni ja Beovuga seotud võrkkesta veresoonte põletiku ja/või võrkkesta veresoonte oklusiooni, tavaliselt koos silmasisese põletikuga (IOI), vahel.

Selles uuringus koguti vereanalüüsid viielt kõrvaltoimega patsiendilt ja kuult Beovuga ravi saavalt kontrollrühma patsiendilt, kellel puudusid IOI sümptomid ja tunnused. VVP ja/või VVO teket kinnitas sõltumatu Ohutussignaali Läbivaatamise komitee, mille kutsus kokku Novartis pärast ohutussignaali ilmumist ja/või praktiseerivad silmaarstid/võrkkesta spetsialistid, kes olid nende patsientide raviarstid.

Neid vereproove uuriti potentsiaalse brolutsizumabi vastase immuunvastuse aktiveerumise suhtes, teostades järgmised analüüsid: ravimivastaste antikehade (ADA) ja neutraliseeriva antikeha vastuse määramine, ADA isotüübi määramine ja epitoobi kaardistamine, T-lümfotsüütide brolutsizumabivastase reaktsiooni määramine ja *in vitro* trombotsüütide agregatsiooni stimuleerimine täisveres brolutsizumabi ja VEGF-A juuresolekul. VVP ja/või VVO kõrvaltoimet kogunud patsientide vereanalüüsides leidis tõestust humoraalne ja rakuline immuunvastus brolutsizumabile 3-5 kuud pärast viimast Beovu annust ja kõrvaltoime avaldumist. Andmetest ilmnis ADA kõrges tiitris koos polükloonaalse ja mitmekesise IgG-juhitud reaktsiooniga paljude B-rakuliste epitoopide vastu brolutsizumabi molekulil, samuti Treg- ja mälu rakkude aktivatsioon, mille tingis brolutsizumabi preparaadi kasutamine nii muutumatul kujul kui kuumusega või mehhaaniliselt töödelduna.

Kontrollrühma patsientide vereanalüüsides, milles ADA oli positiivne, leiti ADA madalamas tiitris.

Riski tõus seoses neljanädalase annusevahemikuga säilitusfaasis

Novartis on saanud ka esimesed tulemused CRTH258AUS04 (MERLIN) kliinilisest uuringust.

MERLIN-uuring on kaheaastane mitmekeskuseline randomiseeritud topeltlimitatsiooniga III a faasi uuring, et võrrelda brolutsizumabi (manustatuna annuses 6 mg iga 4 nädala tagant) ohutust ja efektiivsust aflibertseptiga (manustatuna annuses 2 mg iga 4 nädala tagant) nAMD patsientidel, kellel esineb

pidev vedeliku leke võrkkesta. Uuring viidi läbi ainult USA-s, sellesse kaasati eelnevalt ravitud, kuid sagedase ravi vajadusega nAMD patsiendid. nAMD III faasi kliinilistes uuringutes teatati IOI-st, sealhulgas VVP ja VVO, brolutsizumabi annuses 6 mg iga 4 nädala tagant saavas rühmas sagedamini (9,3%) võrreldes brolutsizumabi annuses 6 mg iga 8/iga 12 nädala tagant saava rühmaga (4,4%).

Kindlakstehtud riskitegurid

Novartis viis läbi kaks mittesekkuvat retrospektiivset päriselu andmetel põhinevat uuringut nAMD patsientidel, et saada rohkem teavet kõrvaltoimete/ohutuslaste signaalide esinemise kohta brolutsizumabiga tehtud ravi esimese kuue kuu jooksul. Uuringutes analüüsiti tagasivaateliselt kahte USA päriselu andmekogu, esimeses IRIS registrit (uuringu nr. HEORUSV201342) ja teises Komodo Healthcare Map'i (uuringu nr. HEORUSV201368). Analüüsid teostati paralleelselt ja andmevalim, mida analüüsiti, olid uuringutes peaaegu identne.

Retrospektiivse analüüsi tulemustest nAMD patsientide kohta ilmneb, et patsientidel, kellel on ühe aasta jooksul enne ravi Beovuga diagnoositud silmasisene põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon, on tõusnud risk samade juhtude tekkimiseks pärast Beovu süsti, võrreldes nAMD patsientidega, kellel enne ravi selliseid juhtumeid ei esinenud.

Lisaks leiti kahes retrospektiivses uuringus ja kliinilistes uuringutes, et IOI (k.a. VVP) ja/või VVO tekke risk on suurem naiste kui meeste seas. Esinemus oli kõrgem ka jaapanlastest patsientide seas.

Beovu ravimi omaduste kokkuvõtet kaasajastatakse kõige uuema teabe ja uute soovitusetega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Palun teatage kõigist brolutsizumabi kasutamisel ilmnenud kõrvaltoimetest Ravimiametile või müügiloa hoidja kohalikule esindajale. Palun lisage teatisele kõrvaltoimega seotud ravimi partii number.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada **kõigist** võimalikest kõrvaltoimetest Ravimiametit või müügiloa hoidjat.

Ravimiamet: kasutage ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt: <http://www.ravimiamet.ee>).

Müügiloa hoidja nimi:

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal, Pärnu mnt 141, 11314, Tallinn, tel 6630 810.
Kõrvaltoimetest teatamiseks kasutage e-posti aadressi:
drugsafety.estonia@novartis.com