

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

4 novembre 2021

Beovu (brolucizumab): Raccomandazioni aggiornate per ridurre al minimo il rischio noto di infiammazione intraoculare, compresa la vasculite retinica e/o l'occlusione vascolare retinica

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Novartis desidera informarla in merito a quanto segue:

Sintesi

- L' infiammazione intraoculare, compresa la vasculite retinica e/o l'occlusione vascolare retinica può verificarsi dopo la prima iniezione con Beovu e in qualsiasi momento del trattamento. Questi eventi sono stati osservati più frequentemente all'inizio del trattamento.
- Un numero maggiore di eventi di infiammazione intraoculare è stato osservato tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-brolucizumab durante il trattamento. La vasculite retinica e/o l'occlusione vascolare retinica sono eventi immunomediati.
- Nei pazienti che sviluppano infiammazione intraoculare, inclusa vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica, il trattamento con Beovu deve essere interrotto e gli eventi devono essere gestiti prontamente.
- Le iniezioni di mantenimento di Beovu (dopo le prime 3 iniezioni) non devono essere somministrate ad intervalli inferiori a 8 settimane. Ciò si basa sui risultati dello studio MERLIN (vedere ulteriori dettagli nella sezione *Informazioni sul problema di sicurezza* di seguito).
- Pazienti con anamnesi di infiammazione intraoculare e/o occlusione vascolare retinica nell'anno precedente al trattamento con Beovu sono a rischio di sviluppare vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica e devono essere monitorati attentamente.
- L'appartenenza al sesso femminile è stata identificata come un ulteriore fattore di rischio. Una maggiore incidenza è stata osservata anche nei pazienti giapponesi.
- I pazienti devono essere istruiti su come riconoscere i primi segni e sintomi di infiammazione intraoculare, vasculite retinica e occlusione vascolare retinica e devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico se si sospettano queste reazioni avverse.

Informazioni sul problema di sicurezza

Brolucizumab (Beovu) è un anticorpo monoclonale umanizzato indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD).

Eventi immuno-mediati

I risultati dello studio meccanicistico BASICHR0049 basato sull'analisi di campioni di sangue di cinque pazienti con nAMD esposti a Beovu che hanno successivamente sviluppato vasculite retinica (RV) e/o occlusione vascolare retinica (RO), assieme ai dati accumulati sull'associazione tra immunogenicità emergente dal trattamento e infiammazione intraoculare (IOI), indicano un nesso causale tra la reazione immunitaria in risposta al trattamento con Beovu e la "vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica, tipicamente in presenza di IOI" correlate a Beovu.

In questo studio, sono stati raccolti campioni di sangue dai 5 pazienti caso e da 6 pazienti controllo che non presentavano segni/sintomi di IOI mentre erano ancora in trattamento con Beovu. La presenza di RV e/o RO è stata confermata dal *Comitato indipendente di revisione della sicurezza* che era stato istituito da Novartis quando è emerso il segnale di sicurezza e dagli oftalmologi/specialisti della retina che avevano in cura i pazienti.

I campioni sono stati testati per la potenziale attivazione di fattori di risposta immunitaria contro brolucizumab, compresa l'identificazione di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies* - ADA) e di anticorpi neutralizzanti, isotipizzazione degli ADA e mappatura degli epitopi, identificazione di una risposta immunitaria mediata da cellule T a brolucizumab e stimolazione in vitro dell'aggregazione piastrinica nel sangue intero in presenza di brolucizumab e VEGF-A. Nei campioni dei cinque pazienti che hanno manifestato gli eventi avversi RV e/o RO è stata identificata una risposta immunitaria umorale e cellulare contro brolucizumab 3-5 mesi dopo l'ultima dose di Beovu ed il verificarsi dell'evento. I dati hanno mostrato la presenza di ADA ad alto titolo, con una risposta policlonale e diversificata guidata dalle IgG contro più epitopi sulla molecola di brolucizumab per le cellule B, nonché l'attivazione di cellule T della memoria indotte da preparazioni di brolucizumab sia sollecitate termicamente o meccanicamente che non sollecitate.

Nei campioni di pazienti del gruppo di controllo, gli ADA, quando presenti, avevano titoli più bassi.

Aumento del rischio con intervalli di trattamento di 4 settimane nella fase di mantenimento

Novartis ha anche recentemente generato i primi risultati interpretabili (FIR - first interpretable results) dello studio CRTH258AUS04 (MERLIN).

Lo studio MERLIN è uno studio di Fase 3a multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 2 anni, per valutare la sicurezza e l'efficacia di brolucizumab 6 mg ogni 4 settimane rispetto ad aflibercept 2 mg ogni 4 settimane in pazienti con degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (nAMD) con fluido retinico persistente. Lo studio è stato condotto solo negli Stati Uniti e ha reclutato pazienti con nAMD già trattati e con necessità di trattamento frequente. IOI, incluse RV e RO, sono state riportate con una frequenza maggiore nel braccio brolucizumab 6 mg ogni 4 settimane

(9,3%) rispetto ai bracci brolucizumab 6 mg ogni 8/12 settimane (4,4%) degli studi clinici pivotali di fase 3 in nAMD.

Fattori di rischio identificati

Novartis ha condotto studi retrospettivi non interventistici basati su dati di pratica clinica in pazienti con degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (nAMD) per comprendere meglio l'incidenza di effetti indesiderati/segnali di sicurezza dopo l'inizio del trattamento con brolucizumab fino a 6 mesi. Ciascuno dei due studi consisteva in un'analisi retrospettiva di grandi database contenenti dati di pratica clinica degli Stati Uniti: l'IRIS Registry® [Studio HEORUSV201342] e il Komodo Healthcare Map™ [Studio HEORUSV201368], rispettivamente. Entrambe le analisi sono state condotte in parallelo ed erano quasi identiche nella quantità di dati valutabili.

I risultati dell'analisi retrospettiva nei pazienti con nAMD suggeriscono che pazienti con anamnesi di infiammazione intraoculare e/o occlusione vascolare retinica nell'anno precedente al trattamento con Beovu hanno maggiori probabilità di presentare eventi simili dopo l'iniezione di Beovu, rispetto ai pazienti con nAMD senza storia di questi eventi.

Inoltre, nei due studi retrospettivi, ma anche negli studi clinici, è stata osservata una differenza di genere con un rischio più elevato di IOI (inclusa RV) e/o RO nelle donne. Una maggiore incidenza è stata osservata anche nei pazienti giapponesi.

Le informazioni sul prodotto di Beovu saranno aggiornate per riflettere le evidenze più recenti e le nuove raccomandazioni.

Invito alla segnalazione

Novartis desidera ricordarle di continuare a segnalare qualsiasi reazione avversa in conformità con il sistema nazionale di segnalazione a:

Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

▼ Beovu è sottoposto a monitoraggio aggiuntivo come da pratica standard in quanto è un medicinale biologico e recentemente immesso sul mercato dell'UE all'inizio del 2020.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino