



SCHEMA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLA MACULOPATIA LEGATA ALL'ETA' MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE di BROLUCIZUMAB (BEOVU®, Novartis)

Approvato da AIMO (Associazione Italiana Medici Oculisti) – Ottobre 2020

Gentile sig./sig.ra

Lo scopo di questo documento è spiegarle la procedura chirurgica che le sta per essere praticata in relazione alla sua patologia.

Inquadramento della patologia

Lei è affetto/a da una malattia della vista definita MACULOPATIA che colpisce la regione centrale della retina, chiamata macula lutea, responsabile della visione distinta, in particolare della lettura. Infatti i primi sintomi delle maculopatie sono rappresentati da disturbi nelle attività da vicino, quali la difficoltà a leggere o il vedere le righe distorte (metamorfopsia); successivamente compare un generale calo visivo, non migliorabile con occhiali, che colpisce sia la visione per lontano che quella da vicino. La maculopatia non rende mai ciechi, ma può limitare fortemente l'autonomia dell'individuo e la sua vita sociale.

Le maculopatie possono essere di diverso tipo ed avere molteplici cause.

La forma più frequente è la maculopatia legata all'età (AMD = Age related Macular Degeneration): questo significa che l'età è il principale fattore di rischio, non è nota però fino ad oggi una causa specifica, né di tipo genetico-ereditario, né ambientale o dovuta al comportamento della persona.

La maculopatia legata all'età può essere di tipo atrofico (la maggior parte dei casi) o di tipo umido. La forma atrofica consiste in un assottigliamento/atrofia della regione centrale. La forma umida consiste nella comparsa di liquido (edema) o dentro la retina centrale o al di sotto, fra retina e coroide, dovuto generalmente alla comparsa di neovascolarizzazione, cioè di piccoli vasi capillari neoformati che normalmente non sono presenti. Solo le forme umide, cioè con edema, sono trattabili con farmaci inibitori del VEGF, come Brolocizumab (BEOVU®).

In generale la maculopatia atrofica in assenza di neovasi o di edema non va mai trattata con farmaci inibitori del VEGF.



Caratteristiche di Brolocizumab (BEOVU® Novartis)

Brolocizumab è una molecola in grado di inibire il VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) a sua volta responsabile della crescita di neovasi retinici e sottoretinici. Brolocizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale a catena singola Fv (scFv) umanizzato prodotto nelle cellule di Escherichia coli tramite tecnologia di DNA ricombinante. Brolocizumab è un inibitore del fattore di crescita endoteliale vascolare umano (VEGF). Brolocizumab si lega alle tre principali isoforme di VEGF-A (p. Es., VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenendo così l'interazione con i recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Inibendo VEGF-A, brolocizumab sopprime la proliferazione delle cellule endoteliali, la neovascolarizzazione e la permeabilità vascolare

BEOVU® è indicato negli adulti per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD).

Vantaggi (come questo farmaco può aiutare).

L'obiettivo di utilizzare BEOVU® per problemi agli occhi è quello di prevenire le riduzioni della vista. Tuttavia BEOVU® potrebbe non essere in grado di determinare un miglioramento della visione persa prima del trattamento

Regime di fornitura:

Farmaco di nuova registrazione, il medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP), autorizzato secondo Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 22 aprile 2020.

La posologia, cioè le dosi e la frequenza di somministrazione, nonché della necessità di continuare o sospendere la terapia sono riportate nella scheda tecnica del prodotto.

Confezioni autorizzate:

120 mg/ml - soluzione iniettabile - uso intravitreale - siringa preriempita (vetro) 0,165 ml - 1 siringa preriempita;

120 mg/ml - soluzione iniettabile - uso intravitreale - flaconcino (vetro) 0,230 ml - 1 flaconcino + 1 ago.

Siringa preriempita

La siringa preriempita è solo monouso. Ogni siringa preriempita deve essere usata solo per il trattamento di un singolo occhio.

Poiché il volume contenuto nella siringa preriempita (0,165 ml) è maggiore della dose raccomandata (0,05 ml, equivalente a 50 µl, cioè 6 mg di brolocizumab), una parte del volume contenuto nella siringa preriempita deve essere eliminata prima della somministrazione.



L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita può causare sovradosaggio.

Flaconcino

Il flaconcino è solo monouso. Ogni flaconcino deve essere usato solo per il trattamento di un singolo occhio. Poiché il volume contenuto nel flaconcino (0,23 ml) è maggiore della dose raccomandata (0,05 ml, equivalente a 50 µl, cioè 6 mg di brolocizumab), una parte del volume contenuto nel flaconcino deve essere eliminata prima della somministrazione. L'iniezione dell'intero volume del flaconcino può causare sovradosaggio.

Adulti

La dose raccomandata è 6 mg di brolocizumab (0,05 ml di soluzione) somministrata mediante iniezione intravitreale ogni 4 settimane (un mese) per le prime 3 dosi. Successivamente, il medico può individualizzare gli intervalli di trattamento in base all'attività della malattia valutata mediante acuità visiva e/o parametri anatomici. Si consiglia di valutare l'attività della malattia 16 settimane (4 mesi) dopo l'inizio del trattamento. In pazienti senza attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 12 settimane (3 mesi). In pazienti con attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 8 settimane (2 mesi). Il medico può ulteriormente individualizzare gli intervalli di trattamento in base all'attività di malattia.

Se i parametri anatomici e visivi indicano che il paziente non trae beneficio dalla continuazione del trattamento, la somministrazione dovrebbe essere interrotto.

Tecnica dell'iniezione intravitreale

L'iniezione intravitreale può essere eseguita in una sala operatoria ambulatoriale o in un ambulatorio chirurgico dedicato. Prima della procedura si instillano gocce di collirio midriatico in fialetta preferibilmente monodose nell'occhio da trattare (procedura facoltativa ma consigliata, per una miglior visione del fundus

oculi in caso di necessità). L'occhio da trattare deve essere marcato con penna dermatografica cutanea o con altro metodo sulla regione sovra orbitaria. Dopo aver fatto distendere il paziente sul lettino /poltrona chirurgici verrà instillato un anestetico monodose nell'occhio. L'assistente del medico prepara il campo chirurgico disinfettando la cute periorbitaria e il sopracciglio con iodopovidone 10%, successivamente appone un telo chirurgico sterile con foro. Per eseguire la prestazione intravitreale non è necessario l'utilizzo di un microscopio operatorio e non sono indispensabili l'accesso venoso (consigliato però in pazienti in cui si prevede una leggera sedazione ad esempio perché claustrofobici o per altri motivi clinici), il monitoraggio della pressione arteriosa (consigliato però in quei pazienti che presentano nell'anamnesi alterazioni pressorie significative soprattutto se

associate a rischio trombo embolico) e la misurazione della saturazione di ossigeno con saturimetro. Si posiziona il blefarostato e si effettua disinfezione del bulbo e del sacco congiuntivale con iodopovidone 5% (o clorexidina 0,1% in soluzione acquosa, in caso di allergia allo iodio) per 2-3 minuti prima di lavare con soluzione fisiologica. Con un compasso si marca il punto di ingresso per l'ago della siringa, che potrà essere da 3,5 a 4 mm dal limbus nel temporale inferiore (se il paziente è operato di cataratta sarà 3,5 mm, altrimenti 4 mm) , cercando di variare il sito nelle iniezioni successive. Si userà normalmente un ago da 30G. In qualche preparato potrà essere necessario utilizzare aghi di calibro maggiore per evitarne l'occlusione .

Il paziente viene fatto guardare in direzione opposta al sito dell'iniezione, mentre l'oftalmologo verifica il giusto dosaggio nella siringa. L'ago va inserito perpendicolarmente alla sclera, dirigendo la punta verso il centro del bulbo. Il farmaco va introdotto nel bulbo lentamente. Successivamente la siringa va rimossa

delicatamente e la sede di ingresso tamponata con un asciughino sterile.

Dopo l'iniezione, va testata la percezione luce per escludere la possibilità di un'occlusione dell'arteria centrale della retina, si instilla quindi del collirio antibiotico preferibilmente monodose . Può essere coperto l'occhio trattato con una compressa oculare adesiva per alcune ore.

Decorso post-operatorio

Nei 30 minuti successivi all'iniezione intravitreale con inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), incluso brolocizumab, sono stati osservati aumenti transitori della pressione intraoculare. Dopo aver eseguito l'iniezione intravitreale si può misurare il tono oculare in quei pazienti che presentano un aumentato rischio di rialzo pressorio, ad esempio in persone in cura per glaucoma o in occhi con angolo irido corneale stretto e/o camera anteriore di profondità ridotta.

Dopo un breve periodo di osservazione nella struttura sanitaria (circa 30 minuti) potrà ritornare al suo domicilio, sempre accompagnato da un'altra persona. Le verrà d'abitudine consegnata una lettera per il medico curante dove è indicato il tipo di procedura eseguita, il farmaco utilizzato e la terapia antibiotica da eseguirsi nei successivi giorni. Sarà anche indicato il controllo successivo che dovrà avvenire

preferibilmente entro 72 -96 ore dalla dimissione, nella struttura sanitaria che ha praticato l'iniezione intravitreale.

Recupero visivo

Il recupero visivo dipende da molti fattori, fra cui il tipo di maculopatia, la sede e l'estensione della lesione e nella maculopatia legata all'età dal tempo trascorso fra l'insorgenza dei primi sintomi e la procedura chirurgica.

In generale è bene discutere con il medico che le propone l'intervento e che le consegna la scheda



informative quali sono le sue prospettive di recupero visivo o di mantenimento del suo attuale stato visivo, tenendo presente che le maculopatie hanno sovente un decorso non prevedibile per cui non è facile fare ipotesi prognostiche.

Comunque BEOVU® ha dimostrato negli studi clinici effettuati prima dell'immissione in commercio guadagni di acuità visiva che sono stati raggiunti nel 56% e nel 51% dei pazienti trattati con BEOVU® 6 mg con un intervallo di dosaggio di 12 settimane alla settimana 48, e nel 45% e nel 39% dei pazienti alla settimana 96 in HAWK e HARRIER rispettivamente. Tra i pazienti identificati come idonei al regime di trattamento ogni 12 settimane durante il primo intervallo di 12 settimane, l'85% e l'82% ha mantenuto tale intervallo di 12 settimane fino alla settimana 48. Tra i pazienti in trattamento con intervallo ogni 12 settimane fino alla settimana 48, l'82% e il 75% ha mantenuto lo stesso intervallo fino alla settimana 96.

L'obiettivo di utilizzare BEOVU® per problemi agli occhi è quello di prevenire più riduzioni della vista. BEOVU® potrebbe non essere in grado di determinare un miglioramento della visione persa prima del trattamento

Reazioni correlate all'iniezione intravitreale

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con BEOVU®, sono state associate ad endoftalmite, infiammazione intraoculare, cataratta traumatica e distacco retinico. Con l'uso di BEOVU® è stata riportata occlusione dell'arteria retinica. Per la somministrazione di BEOVU® devono sempre essere usate idonee tecniche di iniezione in asepsi.

Trattamento bilaterale simultaneo

La sicurezza e l'efficacia di brolucizumab somministrato in entrambi gli occhi simultaneamente non sono state studiate. Se la patologia è bilaterale, cautelativamente si può considerare la somministrazione intravitreale alternata ogni 15 giorni.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con età di 65 anni e oltre



Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale

Compromissione epatica

Brolucizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di brolucizumab nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con brolucizumab e per almeno un mese dopo l'ultima dose quando si interrompe il trattamento con brolucizumab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di brolucizumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva. Sebbene l'esposizione sistemica dopo la somministrazione oculare sia molto bassa, brolucizumab non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio non superi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se brolucizumab sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Brolucizumab non è raccomandato durante l'allattamento e l'allattamento non deve essere iniziato per almeno un mese dopo l'ultima dose quando si interrompe il trattamento con brolucizumab. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con brolucizumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità o sulla riproduzione. L'inibizione del VEGF ha dimostrato di influenzare lo sviluppo follicolare, la funzione del corpo luteo e la fertilità. Sulla base del meccanismo d'azione degli inibitori del VEGF, vi è un rischio potenziale per la riproduzione femminile e lo sviluppo embriofetale.



Interruzione del trattamento

Nei trattamenti intravitreali con anti-VEGF, la dose non sarà somministrata e il trattamento non sarà ripreso prima di quello successivo programmato in caso di:

- diminuzione della migliore acuità visiva corretta (BCVA) ≥ 30 lettere rispetto all'ultima valutazione di acuità visiva;
- rottura della retina;
- emorragia sottoretinica estesa al centro della fovea o se l'estensione dell'emorragia è $\geq 50\%$ dell'area totale della lesione;
- intervento chirurgico intraoculare effettuato o pianificato entro i precedenti o i successive 28 giorni.

Uso concomitante con altri anti-VEGF

Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di BEOVU® con altri medicinali anti-VEGF nello stesso occhio. Brolocizumab non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali anti-VEGF (sistemici od oculari).

Effetti collaterali e possibili complicanze

Effetti sistemici

Esiste un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi, inclusi ictus e infarto del miocardio, a seguito dell'uso intravitreale di inibitori del VEGF. Un basso tasso di incidenza di eventi tromboembolici arteriosi è stato osservato negli studi clinici su brolocizumab in pazienti con AMD. Non vi sono state differenze sostanziali evidenti tra i gruppi di trattamento con brolocizumab e il confronto.

Non è possibile correlare in modo certo e assoluto tali eventi all'uso del farmaco. I pazienti con diabete possono avere questi problemi più spesso. Informa il tuo oftalmologo se hai avuto un infarto o un ictus. Quando si trattano questi pazienti si deve usare cautela.

I problemi agli occhi da BEOVU® possono comparire giorni, settimane, mesi o anche anni dopo l'iniezione.

Complicanze Locali

Si potrebbero avere alcuni problemi minori subito dopo l'iniezione.

La vista potrebbe essere sfuocata subito dopo l'iniezione. Non guidi e non usi macchinari fino a quando la sua vista non migliora.

L'occhio potrebbe essere irritato e/o lacrimare per alcune ore.



La parte bianca dell'occhio potrebbe diventare rosso vivo. Questo è dovuto a una piccola quantità di sanguinamento sulla superficie dell'occhio. Questo non influirà sulla vista e si risolverà in pochi giorni o in circa una settimana.

Potrebbe vedere piccoli granelli chiamati floaters. Molte persone hanno già floaters. Questi nuovi floaters potrebbero scomparire in pochi giorni o lei potrebbe smettere di notarli.

Informi immediatamente l' oftalmologo se nota altri problemi dopo l'iniezione come:

- dolore, visione offuscata o ridotta, sensibilità extra alla luce, arrossamento degli occhi e pus o altra secrezione proveniente dall'occhio.
- nuovi o grandi corpi mobili che non vanno via.
- luci lampeggianti o visione laterale ridotta.

Lei può aiutare a prevenire o a ridurre questi problemi. E' importante non strofinare gli occhi e non venire a contatto con agenti potenzialmente nocivi per almeno 3 giorni dopo ogni iniezione. Contatti subito il suo oftalmologo se presenta uno di questi problemi. Mantenga tutti gli appuntamenti con il suo oftalmologo.

Complicanze relative all'iniezione intravitreale

Come con tutti i farmaci, ci sono rischi derivanti da iniezioni di antiVEGF negli occhi. Questi rischi possono causare perdita della vista o cecità. Sebbene il suo oftalmologo non possa parlarle di ogni rischio, consideri i seguenti come eventi avversi gravi:

Le iniezioni intravitreali possono causare:

- infezione oculare
- distacco di retina (la parte fotosensibile della parte posteriore dell'occhio potrebbe staccarsi)
- cataratta (opacità del cristallino)
- glaucoma (aumento della pressione oculare)
- ipotonia (riduzione della pressione oculare)
- danni alla retina o alla cornea
- sanguinamento all'interno dell'occhio
- Infiammazione all'interno dell'occhio che può causare perdita della vista, dolore o arrossamento
- Blocco nelle arterie dell'occhio che potrebbe causare una perdita permanente della vista



Rischi (problemi che questo farmaco può causare).

Come con tutti i farmaci, ci sono rischi derivanti da iniezioni di BEOVU® negli occhi.

Con l'uso di Brolocizumab sono state riportate vasculite retinica e occlusione vascolare retinica, tipicamente in presenza di infiammazione intra oculare. Nei pazienti che sviluppano questi eventi, il trattamento con BEOVU® sarà sospeso e gli eventi gestiti prontamente.

Segnali tempestivamente ogni sintomo indicativo degli eventi sopra citati.

Alternative (scelte e opzioni).

BEOVU® non è l' unica opzione. Le altre scelte di trattamento possono includere :

- Nessun trattamento. Se decide di non farsi curare , i suoi problemi agli occhi possono peggiorare rapidamente. Potrebbe avere una maggiore perdita della vista centrale.
- Altre medicazioni approvate dai vari enti regolatori per il trattamento del suo tipo di problema agli occhi.
- Altri farmaci approvati dai vari enti regolatori per una condizione diversa . Gli oftalmologi usano questi farmaci " off-label " perché possono aiutare a rallentare la crescita dei vasi sanguigni oculari nocivi e ridurre il gonfiore (edema retinico) che riduce la vista.

Il suo oftalmologo le parlerà dei rischi e dei benefici di questi farmaci .

Per il suo particolare caso è inoltre importante segnalare queste ulteriori problematiche:

.....
.....
.....
.....
.....
.....



Il sottoscritto paziente/tutore (cognome e nome in stampatello)

.....
.....

Dichiara di aver letto e compreso pienamente questa scheda informativa

Data

Firma leggibile

.....
Cognome e nome del medico che ha fornito le informazioni

Firma leggibile del medico

.....