

20 gennaio 2021

A tutti i soggetti interessati/coinvolti

Oggetto: Comunicazione relativa a prodotti per uso oftalmico Novartis associati all'Avviso di sicurezza (FSN, *Field Safety Notice*) emesso da Becton Dickinson (BD, MPS-18-1209-AII.1).

Egregio Dottore/Dottoressa,

siamo stati recentemente informati tramite un *Avviso di sicurezza* (MPS-18-1209) emesso da Becton Dickinson (BD) relativo ad alcune delle loro siringhe e aghi utilizzati per la preparazione e la somministrazione intravitreale o sottoretinica di prodotti oftalmici. Sulla base delle informazioni a disposizione di Novartis, questo Avviso è stato per ora emesso in pochi mercati, ma potrebbe essere rilasciato anche in altri. Tra le specialità medicinali per uso oftalmico di Novartis sono direttamente interessati ⁽²⁾ i medicinali brolocizumab ranibizumab e voretigene neparovec, nonché il dispositivo medico Visisure⁽¹⁾.

Inoltre, potrebbero essere impattati anche i prodotti per la preparazione e la somministrazione intraoculare utilizzati negli studi clinici attualmente in corso con ranibizumab, brolocizumab, voretigene neparovec, CPK850, LKA651 e MHU650⁽²⁾.

L'*Avviso di sicurezza* è stato emesso da BD nell'ambito della gestione continuativa del ciclo di vita dei loro dispositivi e della revisione delle indicazioni ad essi associate. L'Avviso informa che l'uso intraoculare non è validato da BD e indica l'importanza della somministrazione di farmaci intraoculari secondo le indicazioni specifiche del prodotto.

Novartis ha immediatamente preso contatto con BD per uno scambio di informazioni e per avviare una collaborazione volta a determinare le raccomandazioni necessarie, nonché la linea di condotta da seguire.

La recente comunicazione di BD non è correlata ad alcuna modifica al design, alle specifiche, ai materiali o ai processi di produzione dei dispositivi. Inoltre, l'aggiornamento delle indicazioni per i prodotti BD non è correlato ad alcun segnale tecnico o di sicurezza, nuovo o accresciuto, rilevato dalla stessa BD.

La responsabilità di confermare che le siringhe e gli aghi sono appropriati e validati per la somministrazione intraoculare spetta al produttore del medicinale, in questo caso Novartis.

Novartis ha sviluppato e specificamente progettato ed richiesto l'approvazione dei suoi farmaci intraoculari (brolocizumab ranibizumab e voretigene neparovec) e dei suoi dispositivi (Visisure) – usati per lo scopo previsto (cioè la somministrazione intraoculare di farmaci) – in linea con la pratica clinica corrente e con i relativi requisiti regolatori. Novartis conferma che le siringhe e gli aghi BD elencati continuano a essere appropriati per l'iniezione intraoculare dei suoi prodotti oftalmici presenti sul mercato, nonché di quelli utilizzati nell'ambito di studi clinici.

Ranibizumab è stato registrato da Novartis nella UE nel 2007. Al 5 ottobre 2020, l'esposizione a ranibizumab era stimata in 7.330.000 anni-paziente. Ranibizumab è attualmente registrato in oltre 120 Paesi. Il profilo beneficio/rischio per ranibizumab continua a essere positivo, con un'efficacia e una sicurezza nei pazienti dimostrate in diverse indicazioni oftalmiche.

Brolocizumab è stato registrato negli Stati Uniti nel 2019, ed è attualmente registrato in oltre 55 Paesi in tutto il mondo per la nAMD. Si stima che la sua esposizione sia superiore a 30.000 anni-paziente. Brolocizumab è in fase di studio per diverse indicazioni terapeutiche nell'ambito

di studi clinici globali e locali. Il profilo beneficio/rischio per brolocizumab continua a essere positivo sia negli studi clinici sia nel contesto post-marketing.

Voretigene neparvovec è stato registrato nella UE nel 2018. Novartis è attualmente il titolare dell'*Autorizzazione all'Immissione in Commercio* per voretigene neparvovec in oltre 30 Paesi in tutto il mondo (esclusi gli USA). Data la natura di questo trattamento (terapia genica somministrata tramite iniezione sottoretinica) e il suo utilizzo in una malattia rara, l'esposizione globale è limitata a circa 200 pazienti in tutto. Il profilo beneficio/rischio per voretigene neparvovec continua a essere positivo, con un'efficacia e una sicurezza dimostrate in pazienti pediatrici e adulti con perdita della vista dovuta a distrofia retinica associata alla mutazione biallelica del gene *RPE65* e in possesso di una conta sufficiente di cellule retiniche vitali.

Dall'inizio dello sviluppo clinico, e per tutta la durata delle indagini cliniche e della fase di commercializzazione dei prodotti oftalmici Novartis interessati, non sono state apportate modifiche alle specifiche dei dispositivi medici utilizzati per la preparazione e la somministrazione dei medicinali. Le valutazioni del profilo beneficio/rischio per ciascun prodotto prendono in considerazione i rischi inerenti al medicinale, agli eccipienti e ai dispositivi medici utilizzati per la loro preparazione e somministrazione oculare.

I profili di sicurezza di ranibizumab, brolocizumab e voretigene neparvovec sono stati inizialmente stabiliti sulla base dei dati degli studi clinici, e questi dati sono riassunti nelle indicazioni approvate e nei piani di gestione del rischio (*Risk Management Plan*); inoltre, la sicurezza dei pazienti nel contesto post-marketing viene attentamente monitorata durante l'intero ciclo di vita di ogni prodotto. Il rilevamento dei segnali di sicurezza e le analisi delle tendenze vengono eseguiti su base continuativa, e vengono redatte relazioni aggregate che ne riassumono i risultati emersi. Ogni sei mesi vengono preparati e inviati alle Autorità Sanitarie rapporti periodici di valutazione del profilo beneficio/rischio (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) per brolocizumab e voretigene neparvovec, e ogni anno lo stesso accade per ranibizumab. A oggi, per nessuno dei prodotti oftalmici commercializzati da Novartis è stato identificato alcun segnale di sicurezza inatteso che potrebbe essere potenzialmente correlato a un qualsiasi dispositivo utilizzato per la preparazione e la somministrazione oculare di tali prodotti. Inoltre, nessun segnale tecnico, di qualità o di sicurezza inatteso è stato finora identificato nei rapporti di sorveglianza post-marketing (*Post-Marketing Surveillance Report*) per alcuno dei dispositivi distribuiti da Novartis per questi prodotti oftalmici.

Sono state infine completate da Novartis anche le appropriate valutazioni tecniche, di qualità e di sicurezza per le terapie sperimentali soggette a somministrazione intraoculare: CPK850, LKA651 e MHU650. Questi risultati sono riassunti nelle rispettive *Investigator's Brochure*, a supporto del loro uso sperimentale come delineato nei protocolli di sperimentazione clinica approvati.

In conclusione, le valutazioni del profilo beneficio-rischio per ranibizumab, brolocizumab e voretigene neparvovec sono state effettuate in modo continuativo, e rimangono positive. Questi dati supportano l'uso continuativo dei dispositivi medici BD indicati nell'Avviso di sicurezza emesso dalla stessa azienda, nonché quello di Visisure⁽¹⁾ per la preparazione e la somministrazione dei prodotti oftalmici Novartis secondo le indicazioni autorizzate e i protocolli di sperimentazione clinica approvati. Non viene ritenuto necessario applicare alcuna restrizione o modifica nel loro utilizzo.

Nota⁽¹⁾: Visisure è un dispositivo medico di erogazione corredato del marchio CE e usato per la somministrazione di Lucentis ai neonati. La valutazione complessiva della sicurezza di Lucentis include anche Visisure.

Nota⁽²⁾: i prodotti sono interessati dall'Avviso se confezionati e distribuiti da Novartis sia come prodotto commercializzato che come prodotto medico sperimentale (*Investigational Medical Product*), nonché se acquistati e distribuiti separatamente o ottenuti presso il luogo in cui il prodotto viene somministrato.

Distinti saluti.

Jochen Probst
Global Quality Head
Large Molecules External Supply Operations

Hanna Piper-Lepoutre
Head Patient Safety
Ophthalmology, Medical Safety Optha