

Przewodnik dla hematologa/onkologa

Ważne informacje o bezpieczeństwie pacjentów leczonych preparatem **BLNREP▼** (belantamab mafodotin) w celu minimalizacji ryzyka działań niepożądanych w obrębie rogówki

Zgłaszanie działań niepożądanych

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 492-13-01, faks: +48 22 492-13-09, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu GSK Services Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel.: + 48 22 576-90-00, faks: + 48 22 576-92-81, formularz na stronie GSK: pl.gsk.com

Spis treści

Wprowadzenie	3
Omówienie leku BLENREP	4
Działania niepożądane w obrębie rogówki oka obserwowane w badaniu klinicznym DREAMM-2 (Badanie 205678)	6
Anatomia i fizjologia oka	8
MONITOROWANIE, MINIMALIZOWANIE, MODYFIKOWANIE: Zasada 3M - postępowanie w związku z działaniami niepożądanymi w obrębie rogówki oka	10
Często zadawane pytania	20
Referencje	23

Wprowadzenie

Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa.

Podczas stosowania leku BLENREP (belantamab mafodotin) zgłaszano występowanie działań niepożądanych w obrębie rogówki.

W niniejszym materiale umieszczono podstawowe informacje na temat działań niepożądanych stwierdzonych w trakcie badania klinicznego, ich objawy oraz strukturę anatomiczną rogówki.

Przewodnik ma na celu dostarczenie wskazówek dotyczących leczenia wspomagającego oraz modyfikacji dawkowania w związku z występowaniem działań niepożądanych w obrębie rogówki.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Blenrep muszą otrzymać od lekarza hematologa/onkologa „Przewodnik dla pacjenta” oraz „Kartę z danymi kontaktowymi zespołu terapeutycznego”.

Aby uzyskać egzemplarze: „Przewodnika dla pacjenta” oraz „Karty z danymi kontaktowymi zespołu terapeutycznego”, należy skontaktować się z przedstawicielem firmy GSK lub pobrać je ze strony pl.gsk.com.

Pozostałe działania niepożądane są omówione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.¹

Omówienie leku BLENREP

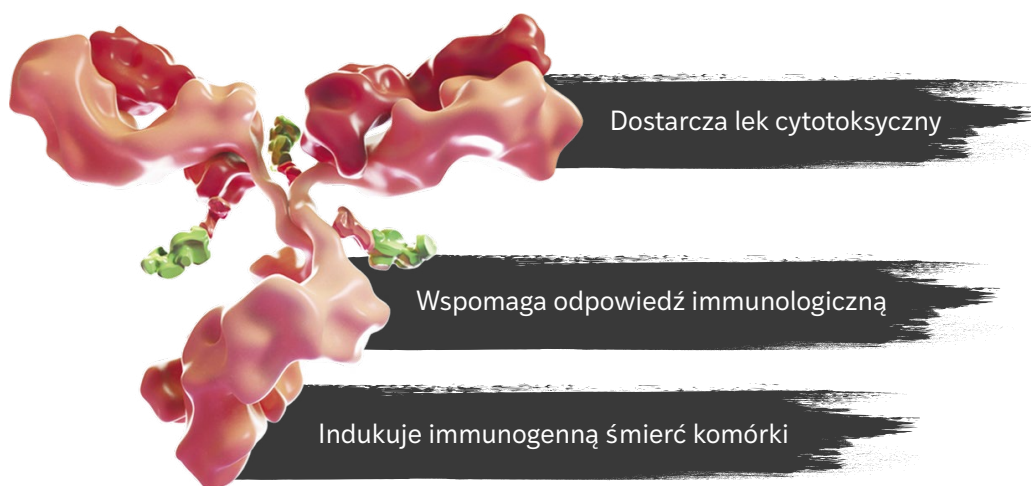
BLENREP jest pierwszym przeciwciałem skoniugowanym z lekiem, skierowanym przeciwko antygenowi BCMA, wskazanym w leczeniu nawrotowego opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.

BLENREP jest przeznaczony do stosowania w monoterapii szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali, co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na, co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38 oraz u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.¹

Belantamab mafodotin wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (B cell maturation antigen, BCMA) na powierzchni komórki i szybko ulega internalizacji. Wewnątrz komórki nowotworowej uwalniany jest produkt cytotoksyczny, który zakłóca funkcjonowanie sieci mikrotubul, prowadząc tym samym do zatrzymania cyklu komórkowego, a następnie do apoptozy.¹⁻³

Poprzez zależną od przeciwciała cytotoksyczność komórkową i fagocytozę, przeciwciało zwiększa rekrutację i aktywację komórek efektorowych, tym samym doprowadzając do śmierci komórki guza. Procesowi apoptozy, która została wyindukowana przez belantamab mafodotin, towarzyszą markery immunogennej śmierci komórki, które mogą wspomagać adaptacyjną odpowiedź immunologiczną na komórki nowotworu.¹⁻³

Wiele mechanizmów działania¹



Belantamab mafodotin może wywierać wpływ na zdrowe komórki.⁴

Omówienie projektu badania DREAMM-2

DREAMM-2 (Badanie 205678) było otwartym, prowadzonym w 2 grupach wieloośrodkowym badaniem fazy 2, w którym oceniano zastosowanie belantamabu mafodotin w monoterapii u wcześniej intensywnie leczonych pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego.¹

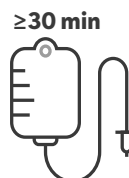
Populacja objęta badaniem^{1,5}



- Pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, N=97
- Chorzy, u których zastosowano wcześniej ≥ 3 schematy leczenia^a i którzy wykazywali oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomów i przeciwciało skierowane przeciwko CD38 pojedynczo, jak i w skojarzeniu
- Pacjenci, których wcześniej poddano autologicznemu przeszczepowi szpiku kostnego (HSCT) lub uznano za niekwalifikujących się do przeszczepu
- Z badania nie wykluczano pacjentów z wcześniej występującymi chorobami oczu, w tym łagodną punktową keratopatią, z wyjątkiem pacjentów z obecną chorobą nabłonka rogówki.

Dawkowanie^{1,5}

- 2,5 mg/kg belantamabu mafodotin podawanego pojedynczo w postaci infuzji dożyłnej
- Podawanie przez co najmniej 30 minut, co 3 tygodnie
- Kontynuacja leczenia do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
- W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych dawkę modyfikowano lub przerywano leczenie



Pierwszorzędowy punkt końcowy^{1,5}

- Całkowity odsetek odpowiedzi

Drugorzędowe punkty końcowe⁵

- Czas trwania odpowiedzi
- Czas do pierwszej odpowiedzi
- Czas przeżycia wolny od progresji
- Czas przeżycia całkowitego
- Bezpieczeństwo

^a Wskazanie do stosowania leku BLENREP wymaga zastosowania co najmniej 4 wcześniejszych terapii¹

HSCT=przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation).

Działania niepożądane w obrębie rogówki obserwowane w badaniu klinicznym DREAMM-2 (Badanie 205678)¹

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to keratopatia lub zmiany przypominające mikrocysty występujące w obrębie nabłonka rogówki, opisywane jako zmiany w nabłonku rogówki (obserwowane podczas badania oka) z towarzyszącą lub nie zmianą ostrości wzroku, niewyraźne widzenie i objawy zespołu suchego oka



- Zaburzenia w obrębie oka (w dowolnym stopniu nasilenia) zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniu klinicznym to keratopatia (71%), przypadki niewyraźnego widzenia (25%), przypadki zespołu suchego oka (15%), światłowstręt (4%) i podrażnienie oka (3%)



- Pacjenci z zespołem suchego oka w wywiadzie byli bardziej podatni na wystąpienie zmian w obrębie nabłonka rogówki
- Pogorszenie widzenia (wynik wg tablic Snellena gorszy niż 20/50) w oku lepiej widzącym obserwowano u 18%, a ciężką utratę widzenia (20/200 lub gorzej) w oku lepiej widzącym obserwowano u 1% pacjentów
- Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych w obrębie rogówki w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (najlepsza skorygowana ostrość wzroku lub badanie w lampie szczelinowej) wynosiła 36 dni (zakres: 19 do 143 dni). Mediana czasu do ustąpienia tych objawów rogówkowych wyniosła 91 dni (zakres: 21 do 201 dni)



- Działania niepożądane w obrębie rogówki prowadziły do opóźnienia podania dawki u 47% pacjentów i redukcji dawki u 27% pacjentów. U 3% pacjentów odstawiono leczenie z powodu zaburzeń w obrębie oka
- Zgłaszano przypadki owrzodzenia rogówki (wrzodziejące lub infekcyjne zapalenie rogówki). W tych przypadkach należy pilnie wdrożyć leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pod nadzorem okulisty. Leczenie lekiem BLENREP należy przerwać do czasu ustąpienia owrzodzenia rogówki.

BLNREP jest przeciwciałem skoniugowanym z lekiem i stanowi połączenie przeciwciała monoklonalnego z lekiem o działaniu cytotoksycznym (mafodotin) o znanych działaniach niepożądanych występujących w obrębie rogówki^{3, 6-8}

W badaniach nieklinicznych belantamab mafodotin był wchłaniany przez komórki w całym organizmie, w tym przez ludzkie komórki nabłonka rogówki, w mechanizmie niezwiązanym z ekspresją receptora BCMA na błonie komórkowej.¹

W badaniu klinicznym przewidywano i monitorowano działania niepożądane w obrębie rogówki.

Aby we właściwy sposób postępować w związku z działaniami niepożądanymi w obrębie rogówki, związanymi ze stosowaniem leku BLNREP, należy przestrzegać zasady 3M: Monitorowanie, Minimalizowanie i Modyfikowanie (patrz strony 10-11)



MONITOROWANIE



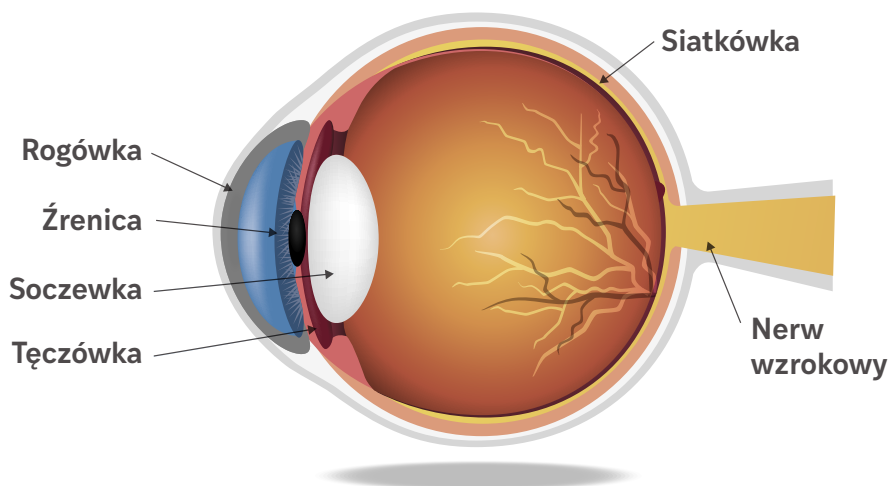
MINIMALIZOWANIE



MODYFIKOWANIE

Anatomia i fizjologia oka

Omówienie budowy oka pozwala lepiej zrozumieć działania niepożądane.



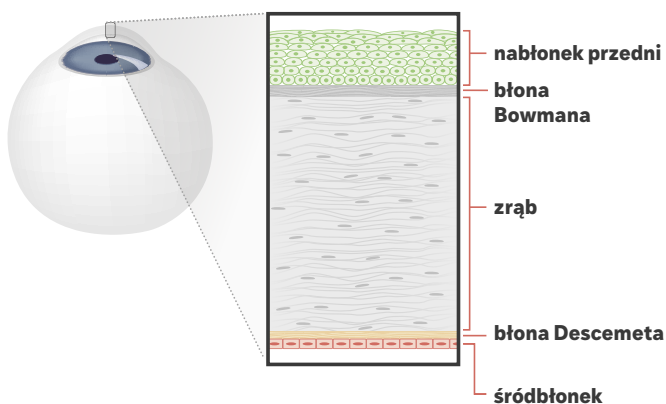
Oko to złożony narząd składający się z wielu struktur, które współpracują ze sobą, aby umożliwić widzenie ⁹

- **Rogówka** pokrywająca tęczówkę i źrenicę jest odpowiedzialna za skupianie większości światła wpadającego do oka⁹
- **Żrenica** w środku tęczówki pozwala światłu padać na siatkówkę⁹
- **Tęczówka**, która tworzy kolorową część oka, kontroluje wielkość źrenicy, a ta, z kolei, kontroluje ilość światła wpadającego do oka⁹
- **Soczewka** jest przezroczystą strukturą w oku, która w połączeniu z rogówką pomaga załamywać światło i skupiać je na siatkówce⁹
- **Siatkówka** to najbardziej wewnętrzna warstwa oka zawierająca komórki wrażliwe na światło, których zadaniem jest, poprzez nerw wzrokowy, przekazywanie sygnałów elektrochemicznych do mózgu⁹
- **Nerw wzrokowy** składa się z włókien nerwowych, które przenoszą bodźce wzrokowe z siatkówki do mózgu⁹

Stosowanie leku BLENREP związane jest z występowaniem działań niepożądanych w obrębie rogówki ¹

Rogówka

Rogówka zbudowana jest z 5 warstw: nabłonek przedni, błona Bowmana, istota właściwa (zrąb), błona Descemeta i śródbłonek⁹



Warstwy komórkowe nabłonka rogówki regenerują się, umożliwiając odbudowę po urazie, zazwyczaj bez pozostawienia blizn⁹

Keratopatia (lub zmiany nabłonkowe przypominające mikrocysty) zaliczana jest do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania leku BLENREP. Keratopatia charakteryzuje się zmianami w nabłonku rogówki (obserwowanymi w badaniu oka) z towarzyszącymi zmianami ostrości wzroku, niewyraźnym widzeniem, a także objawami zespołu suchego oka lub bez tych objawów.¹

MONITOROWANIE, MINIMALIZOWANIE, MODYFIKOWANIE

Zasada 3M - postępowanie w związku z działaniami niepożądanymi w obrębie rogówki

Aby zapewnić optymalną opiekę pacjentom leczonym lekiem BLENREP, należy przestrzegać 3 zasad postępowania: **monitorować** wzrok pacjentów pod kątem zmian w rogówce, **minimalizować** wszelkie działania niepożądane, które mogą wystąpić, a w razie potrzeby **modyfikować** leczenie, dostosowując dawkę.

Zalecana dawka leku **BLENREP** to 2,5 mg/kg podawane w postaci infuzji dożylniej, co **3 TYGODNIE** do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.¹

Należy zalecić pacjentowi:



Stosowanie kropli do oczu typu sztuczne łzy, bez konserwantów, co najmniej 4 razy dziennie, zaczynając od dnia pierwszej infuzji i kontynuując przez cały okres leczenia, ponieważ może to złagodzić objawy rogówkowe.

U pacjentów z zespołem suchego oka należy rozważyć dodatkowe leczenie, zgodnie z zaleceniami okulisty.



Należy unikać stosowania soczewek kontaktowych aż do zakończenia leczenia



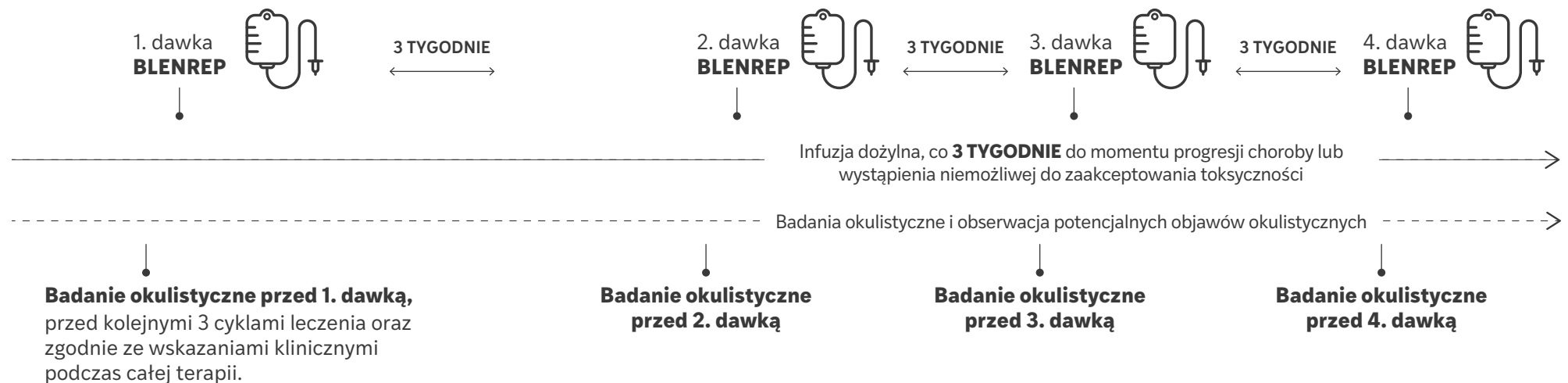
Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn



Należy kontynuować monitorowanie pod kątem działań niepożądanych w obrębie rogówki podczas leczenia i skontaktować się z hematologiem/onkologiem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki, w tym przerwanie leczenia (zob. modyfikacja dawki na stronie 19)



Badanie ostrości wzroku oraz badanie z użyciem lampy szczelinowej przeprowadzone przez okulistę



MONITOROWANIE, MINIMALIZOWANIE, MODYFIKOWANIE

Zasada 3M - postępowanie w związku z działaniami niepożądanymi w obrębie rogówki



MONITOROWANIE

Badanie okulistyczne

Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej, należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, a także przed każdym z trzech kolejnych cykli leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podczas całej terapii.¹

Pacjenci otrzymają „Formularz konsultacji okulistycznej”, który zawiera kluczowe dane kontaktowe ułatwiające komunikację pomiędzy lekarzem okulistą a hematologiem/ onkologiem stosującym u pacjenta leczenie lekiem BLENREP.



Zmiany ostrości wzroku, jak pokazano na skali ocen na stronie 19, mogą wskazywać zasadność kliniczną wprowadzenia modyfikacji dawki podczas leczenia lekiem BLENREP

Ocena ostrości wzroku

Ostrość wzroku, „parametr życiowy” funkcjonowania oka, jest miarą zdolności narządu wzroku do dostrzeżenia subtelnych różnic w polu widzenia.¹⁰

BCVA odnosi się do ostrości wzroku z korekcją (taką, jak okulary), mierzoną z zastosowaniem tablic Snellena.¹¹

Co jest badane?

- Funkcjonowanie wzroku pacjenta bada się, oceniając jego zdolność rozróżniania drobnych szczegółów z soczewkami korekcyjnymi i bez nich, jednoocześnie i obuocześnie¹²

Jak wykonuje się badanie?

- Pacjent odczytuje najmniejsze litery, które może zidentyfikować na tablicy (zwykle na tablicy Snellena) znajdującej się w odległości 6 metrów lub, jeśli tablicy nie można ustawić w odległości 6 metrów, wysokość liter jest skalibrowana do odpowiedniego rozmiaru.¹²⁻¹⁴

Co oznaczają wyniki badania?

- Wzrok „prawidłowy”, wynik uzyskany na skali ostrości wzroku 20/20 lub lepszy, wskazuje na prawidłową refrakcję, przezierność struktur oka, prawidłowe funkcjonowanie siatkówki, w pełni sprawne nerwy wzrokowe i korę wzrokową.^{10, 12, 13}
- Wynik uzyskany na skali ostrości wzroku niższy niż 20/20 może wskazywać na konieczność korekcji wzroku przy pomocy nowych okularów korekcyjnych lub na chorobę oczu, taką jak infekcja oka, uraz lub inne zaburzenie.^{14, 15}

Badanie z użyciem lampy szczelinowej

Badanie z użyciem lampy szczelinowej dostarcza szczegółowych informacji na temat budowy anatomicznej oka. Może ono pomóc wykryć szereg schorzeń, w tym zespół suchego oka.^{16, 17}

Badanie powierzchni oka prowadzone jest za pomocą lampy szczelinowej. Może ono pomóc wykryć powierzchowne punktowe nadżerki nabłonka lub powierzchownie uszkodzone komórki.^{17, 18}

MONITOROWANIE, MINIMALIZOWANIE, MODYFIKOWANIE

Zasada 3M - postępowanie w związku z działaniami niepożądanymi w obrębie rogówki



MONITOROWANIE

Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia lekiem BLENREP mogą wystąpić działania niepożądane w obrębie rogówki.¹

Należy także poinformować pacjentów, że będą poddawani badaniom okulistycznym przed rozpoczęciem leczenia, przed kolejnymi 3 cyklami leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podczas całego okresu leczenia.¹

Kontakt lekarza z pacjentem

Ocena możliwych działań niepożądanych w obrębie rogówki przed rozpoczęciem i podczas leczenia lekiem BLENREP może pomóc zidentyfikować pacjentów, którzy wymagają dodatkowego monitorowania i/lub leczenia przez okulistę.¹ Pytania pomocne w rozpoznaniu objawów znajdują się na stronie 15.

Należy przeszkolić pacjentów i opiekunów w zakresie potencjalnych działań niepożądanych w obrębie rogówki.



Działania niepożądane w obrębie rogówki można ocenić za pomocą pytań dotyczących objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak¹:

- Czy wystąpiły u Pani/ Pana zmiany widzenia?
- Czy w przeszłości występowały u Pani/ Pana problemy ze wzrokiem?
- Czy wystąpiły u Pani/ Pana zaczerwienienie, suchość, łzawienie, uczucie pieczenia oczu, uczucie piasku lub ciała obcego w oku?
- Czy odczuwa Pani/ Pan nadwrażliwość na światło?
- Czy kiedykolwiek występuje u Pani/ Pana niewyraźne widzenie?
- Czy odczuwa Pani/ Pan ból oczu?
- Czy występuje u Pani/ Pana nadmierne łzawienie?
- Czy problemy dotyczące Pani/ Pana widzenia lub oczu zmieniły się po rozpoczęciu leczenia lekiem BLENREP? (nastąpiła poprawa, utrzymują się, pogorszyły się w stosunku do poprzedniego badania)?
- Czy stosuje Pani/ Pan krople do oczu typu sztuczne łzy, bez konserwantów, zgodnie z zaleceniami?

MONITOROWANIE, MINIMALIZOWANIE, MODYFIKOWANIE

Zasada 3M - postępowanie w związku z działaniami niepożądanymi w obrębie rogówki

Pacjentów zgłaszających objawy w obrębie rogówki należy skierować do okulisty¹:

- *suchość i swędzenie oczu*
- *łzawienie i podrażnienie oczu*
- *światłowstręt*
- *niewyraźne widzenie*
- *ból oczu*



MINIMALIZOWANIE



Należy poinformować pacjentów o znaczeniu stosowania, **co najmniej 4 razy dziennie kropli do oczu typu sztuczne łzy, bez konserwantów**, począwszy od pierwszego dnia infuzji aż do zakończenia leczenia, ponieważ może to zmniejszyć objawy niepożądane w obrębie rogówki.¹



Pacjentom należy zalecić **unikanie stosowania soczewek kontaktowych** do zakończenia leczenia.¹



Należy również poinformować pacjentów, aby **zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ stosowanie BLENREP może wpłynąć na ich zdolność widzenia**.¹



Należy przypomnieć pacjentom, aby **natychmiast skontaktowali się z hematologiem/onkologiem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy dotyczące widzenia/oczu**.¹



W przypadku pacjentów z objawami zespołu suchego oka należy rozważyć dodatkowe leczenie, zgodnie z zaleceniami okulisty.¹

Podczas każdej wizyty u lekarza należy zachęcać pacjentów do przekazywania informacji na temat leków, które przyjmują, a także podania danych kontaktowych do hematologa/onkologa, okulisty, lekarza pierwszego kontaktu i każdego innego lekarza specjalisty.

MONITOROWANIE, MINIMALIZOWANIE, MODYFIKOWANIE

Zasada 3M - postępowanie w związku z działaniami niepożądanymi w obrębie rogówki



MODYFIKOWANIE

W tabeli na stronie nr 19 podsumowano zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w obrębie rogówki.

Może być konieczna modyfikacja dawkowania leku BLENREP w celu opanowania działań niepożądanych w obrębie rogówki¹

Działania niepożądane w obrębie rogówki mogą być ujawnione w trakcie badania okulistycznego i/lub objawiać się zmianami ostrości wzroku. Lekarz prowadzący i jego zespół powinni zapoznać się z wynikami badania okulistycznego pacjenta przed podaniem leku i ustalić dawkę leku BLENREP zgodnie z zaleceniami dla stwierdzonych w badaniu objawów zakwalifikowanych jako najcięższe i zaobserwowanych w bardziej dotkniętym zmianami oku. Nasilenie zmian może być różne w obu oczach.

Podczas badania okulistycznego okulista powinien dokonać oceny:

- Wyników badania rogówki i pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA)
- Jeśli nastąpi pogorszenie BCVA, należy określić związek pomiędzy wynikami badania rogówki a zastosowaniem BLENREP
- Objawy stwierdzone w badaniu rogówki i BCVA skategoryzowane jako najcięższe należy zgłosić lekarzowi prowadzącemu



Kategoria ciężkości i zalecana modyfikacja dawkowania

Działanie niepożądane ^{a, b}	Wynik badania	Zalecana modyfikacja dawki
Łagodne	<p>Wyniki badania rogówki</p> <p>Łagodna powierzchniowa keratopatia^c</p> <p>Zmiana w BCVA</p> <p>Pogorszenie o 1 linię na tablicach Snellena w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kontynuowanie leczenia w tej samej dawce
Umiarkowane	<p>Wyniki badania rogówki</p> <p>Umiarkowana powierzchniowa keratopatia^d</p> <p>Zmiana w BCVA</p> <p>Pogorszenie o 2 lub 3 linie na tablicach Snellena w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia (ostrość wzroku w skali Snellena nie gorsza niż 20/200).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów stwierdzonych w badaniu i zmian w BCVA do łagodnego lub ich ustąpienia. • Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce wynoszącej 1,9 mg/kg mc
Ciężkie	<p>Wyniki badania rogówki</p> <p>Ciężka powierzchniowa keratopatia^e</p> <p>Uszkodzenie nabłonka rogówki^f</p> <p>Zmiana w BCVA</p> <p>Pogorszenie o więcej niż 3 linie na tablicach Snellena w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów stwierdzonych w badaniu i zmian w BCVA do łagodnego lub ich ustąpienia. • W razie ulegających nasileniu objawów niepoddających się odpowiedniemu postępowaniu, należy rozważyć odstawienie leczenia

^a Uwaga: W niniejszym przewodniku nie opisano wszystkich potencjalnych działań niepożądanych i zalecanych modyfikacji dawek.

^b Kategoria nasilenia objawów określana jest na podstawie bardziej dotkniętego oka, ponieważ nasilenie objawów może być różne w obu oczach.

^c Łagodna powierzchniowa keratopatia (stwierdzone pogorszenie w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia), z objawami lub bezobjawowa.

^d Umiarkowana powierzchniowa keratopatia z występującymi równocześnie lub nie złogami przypominającymi mikrocysty, podnabłonkowe przymglenie rogówki (obwodowe) lub nowe obwodowe zmętnienia miąższu rogówki.

^e Ciężka powierzchniowa keratopatia z występującymi równocześnie lub nie złogami przypominającymi mikrocysty, obejmująca centralną część rogówki, podnabłonkowe przymglenie rogówki (centralne) lub nowe centralne zmętnienia miąższu rogówki.

^f Uszkodzenie rogówki może prowadzić do owrzodzeń rogówki. Należy pilnie wdrożyć leczenie pod nadzorem okulisty.

Często zadawane pytania

Q: Jakiego rodzaju badań wzroku będzie potrzebował mój pacjent przed rozpoczęciem leczenia lekiem BLENREP i kiedy będą one przeprowadzane?

A: Badania okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej, powinny być wykonywane przez okulistę przed rozpoczęciem leczenia, przed kolejnymi 3 cyklami leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podczas leczenia.¹

Q: Jaki rodzaj kropli do oczu powinien stosować mój pacjent?

A: Pacjent powinien stosować krople do oczu typu sztuczne łzy, bez konserwantów, dostępne bez recepty, co najmniej 4 razy dziennie począwszy od pierwszego dnia infuzji i kontynuować do zakończenia leczenia lekiem BLENREP, aby zmniejszyć objawy w obrębie rogówki. W przypadku pacjentów z objawami zespołu suchego oka należy rozważyć dodatkowe leczenie zgodnie z zaleceniami okulisty.¹

Q: Jakiego rodzaju zmiany w obrębie oczu mogą wystąpić podczas leczenia i po zakończeniu leczenia lekiem BLENREP?

A: Zaburzenia w obrębie oka (w dowolnym stopniu nasilenia) zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniu klinicznym to keratopatia (71%), przypadki niewyraźnego widzenia (25%), przypadki zespołu suchego oka (15%), światłowstręt (4%) i podrażnienie oka (3%). Keratopatia lub zmiany w obrębie nabłonka rogówki przypominające mikrocysty, opisywane były jako zmiany w nabłonku rogówki (obserwowane w badaniu oka) z towarzyszącą lub nie zmianą ostrości wzroku, niewyraźne widzenie i objawy zespołu suchego oka. Pacjenci z zespołem suchego oka w wywiadzie byli bardziej podatni na wystąpienie zmian w nabłonku rogówki. Pogorszenie widzenia (wynik wg tablic Snellena gorszy niż 20/50) w oku lepiej widzącym obserwowano u 18%, a ciężką utratę widzenia (20/200 lub gorzej) w oku lepiej widzącym obserwowano u 1% pacjentów.¹ Odnotowano przypadki owrzodzenia rogówki (wrzodziejące bądź infekcyjne zapalenie rogówki).¹

Q: Co to jest keratopatia lub zmiany nabłonkowe przypominające mikrocysty?

A: Keratopatia lub zmiany w obrębie nabłonka rogówki przypominające mikrocysty, opisywane były jako zmiany w nabłonku rogówki (obserwowane w badaniu oka) z towarzyszącą lub nie zmianą ostrości wzroku, niewyraźne widzenie i objawy zespołu suchego oka.¹

Często zadawane pytania (*ciąg dalszy*)

Q: Czy pacjenci uczestniczący w badaniu klinicznym DREAMM-2 (Badanie 205678) kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli mieli wcześniej występujące choroby oczu?

A: Z badania nie wykluczano pacjentów z wcześniej występującymi chorobami oczu, w tym łagodną punktową keratopatią, z wyjątkiem pacjentów z obecną chorobą nabłonka rogówki.⁵

Q: Kiedy wystąpiły objawy niepożądane w obrębie rogówki u pacjentów leczonych lekiem BLENREP?

A: W badaniu klinicznym DREAMM-2 (Badanie 205678) mediana czasu do wystąpienia objawów w obrębie rogówki (BCVA lub badanie rogówki) w stopniu od umiarkowanych do ciężkich wyniosła 36 dni (zakres: od 19 do 143 dni).¹

Q: Jak długo utrzymywały się objawy w obrębie rogówki u pacjentów leczonych lekiem BLENREP?

A: W badaniu klinicznym DREAMM-2 (Badanie 205678) mediana czasu do ustąpienia tych objawów w obrębie rogówki wyniosła 91 dni (zakres: od 21 do 201 dni).¹

Q: Czy wszyscy pacjenci doświadczyli związanych z oczami działań niepożądanych po zastosowaniu BLENREP?

A: Keratopatię odnotowano u 71% pacjentów w badaniu klinicznym DREAMM-2 (Badanie 205678). Wyniki badania rogówki nie zawsze odpowiadały objawom zgłaszanym przez pacjentów. W badaniu klinicznym DREAMM-2 (Badanie 205678) nie odnotowano trwałej utraty wzroku.^{1,5}

Q: Czy pacjenci mogą stosować soczewki kontaktowe podczas leczenia lekiem BLENREP?

A: Pacjentom należy poradzić, aby unikali stosowania soczewek kontaktowych do końca leczenia.¹

Często zadawane pytania (*ciąg dalszy*)

Q: Czy są jakieś ograniczenia po rozpoczęciu leczenia lekiem BLENREP dotyczące niektórych codziennych czynności związanych z widzeniem?

A: Pacjentom należy doradzić, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ stosowanie leku BLENREP może wpłynąć na ich wzrok.¹

Q: Dlaczego leczenie lekiem BLENREP ma wpływ na oczy?

A: W badaniach nieklinicznych BLENREP był wchłaniany przez komórki, w tym komórki nabłonka rogówki, poprzez mechanizm niezwiązany z ekspresją receptora BCMA na błonie komórkowej.¹

Q: Jak należy postępować w związku z działaniami niepożądanymi?

A: Należy pamiętać o zasadzie 3M: Monitorowanie, Minimalizowanie, Modyfikowanie.

- Aby **monitorować** działania niepożądane w obrębie rogówki, należy wykonywać badania okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej, przed rozpoczęciem leczenia, przed kolejnymi 3 cyklami leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podczas leczenia.¹
- Aby **minimalizować** objawy w obrębie rogówki, należy podawać krople do oczu typu sztuczne łzy, bez konserwantów, co najmniej 4 razy dziennie, począwszy od pierwszego dnia infuzji i kontynuować do zakończenia leczenia. W przypadku pacjentów z objawami zespołu suchego oka, należy rozważyć dodatkowe leczenie zgodnie z zaleceniami okulisty.¹
- W celu opanowania działań niepożądanych w obrębie rogówki może być konieczna modyfikacja dawkowania leku BLENREP, w tym przerwanie leczenia. Zalecane **modyfikacje** dawkowania znajdują się na stronie 19.¹

Q: Z kim powinni skontaktować się pacjenci w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych?

A: Jeśli wystąpią działania niepożądane w obrębie rogówki, pacjenci powinni skonsultować się z hematologiem/onkologiem, a także z okulistą.

Referencje

1. BLENREP (Belantamab mafodotin) Charakterystyka Produktu Leczniczego, 2020
2. Tai Y-T, et al. *Blood*. 2014;123(20):3128-3138.
3. Trudel S, et al. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1641-1653.
4. Cho S-F, et al. *Front Immunol*. 2018;9:1821.
5. Lonial S, et al. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-221.
6. Trudel S, et al. *Blood Cancer J*. 2019;9(4):37.
7. Eaton JS, et al. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(10):589-604.
8. Donaghy H. *mAbs*. 2016;8(4):659-671.
9. Shea C. Anatomy and physiology of the eye. BSM Consulting. 2010-2012.
10. Levenson JH, et al. Chapter 115 In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. 1990.
11. Segre L. <https://www.allaboutvision.com/eye-test>. Accessed 12 February 2020.
12. Elliott DB. *Clinical Procedures in Primary Eye Care*. 2007.
13. Mayo Clinic Eye exam. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/eye-exam/about/pac-20384655>. Accessed 8 April 2020.
14. Table: Different notations of visual acuity values as decimal values, Snellen fractions, MAR and LogMAR. <http://www.lea-test.fi/en/vistests/instruct/contrast/lowsymbo/Snellen.pdf>. Accessed 19 March 2020.
15. European Council of Optometry and Optics (ECOO). Visual Standards for Driving in Europe. A consensus paper. January 2017.
16. What is a slit lamp exam? *Medical News Today*. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/322267.php>. Accessed 15 January 2020.
17. Elhusseiny AM, et al. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(10):1618-1628.
18. Messmer EM. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(5):71-82.

Notatki

