

4. november 2021

## **Beovu<sup>®</sup> (brolucizumab): Opdaterede anbefalinger for at minimere den kendte risiko for intraokulær inflammation, herunder nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden**

Til læger og sundhedspersonale,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen vil Novartis gerne informere jer om følgende:

### **Resumé**

- Intraokulær inflammation, herunder tilfælde af nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden, kan forekomme efter første intravitreale injektion med Beovu<sup>®</sup>, og når som helst under behandling. Disse tilfælde blev observeret hyppigere tidligt i behandlingen.
- Flere tilfælde af intraokulær inflammation blev set hos patienter, der udviklede antibrolucizumab-antistoffer under behandling. Nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden er immunmedierede hændelser.
- Hos patienter, der udvikler intraokulær inflammation, herunder nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden, bør behandlingen med Beovu<sup>®</sup> seponeres, og tilfældene bør håndteres omgående.
- Vedligeholdelsesdoser af Beovu<sup>®</sup> (efter de første tre doser) må ikke administreres med kortere intervaller end 8 uger. Dette er baseret på resultater fra MERLIN-studiet (se flere detaljer i baggrundsafsnittet nedenfor).
- Patienter med intraokulær inflammation og/eller vaskulær okklusion i nethinden i anamnesen i det seneste år før opstart af behandling med Beovu<sup>®</sup> er i risiko for at udvikle nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden, og skal monitoreres nøje.
- Der er yderligere observeret kønsforskel med en højere risiko hos kvinder. En højere incidens blev også observeret hos japanske patienter.
- Patienter skal instrueres i at genkende tidlige tegn og symptomer på intraokulær inflammation, nethinde vaskulit og vaskulær okklusion i nethinden, og rådes til straks at søge lægehjælp, hvis der er mistanke om disse bivirkninger.

### **Baggrund for sikkerhedsinformationen**

Brolucizumab (Beovu<sup>®</sup>) er et humaniseret monoklonalt antistof indiceret til behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret maculadegeneration (nAMD).

### Immunmedieret hændelse

Resultaterne fra det mekanistiske studie BASICHR0049, som er baseret på en analyse af blodprøver fra 5 patienter med nAMD, der fik Beovu®, og efterfølgende udviklede nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden, taget sammen med akkumuleret data for sammenhængen mellem behandlingsrelateret immogenicitet og intraokulær inflammation, indikerer en årsagssammenhæng mellem behandlingsrelateret immunreaktion mod Beovu® og Beovu®-relateret "nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden typisk under tilstedeværelse af intraokulær inflammation".

I dette studie blev der indsamlet blodprøver fra 5 *berørte* patienter og fra 6 kontrolpatienter, som ikke havde nogen tegn/symptomer på intraokulær inflammation, mens de stadig fik behandling med Beovu®. Tilstedeværelsen af nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden blev bekræftet af den uafhængige sikkerhedsgennemgangskomiteé (Safety Review Committee), som blev oprettet af Novartis, da sikkerhedssignalet opstod og/eller af de praktiserende øjenlæger/retinalspecialister, der behandlede disse patienter.

Prøverne fra disse patienter blev testet for potentiel aktivering af immunresponsfaktorer mod brolocizumab, herunder identifikation af anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) og neutraliserende antistofrespons, ADA-isotypebestemmelse og epitop-mapping, identifikation af immun-T-cellerrespons på brolocizumab og in vitro-stimulering af trombocyttaggregation i fuldblod ved tilstedeværelse af brolocizumab og VEGF-A. I prøver fra de 5 patienter, som oplevede bivirkningerne nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden, blev der identificeret et humoralt og cellulært immunrespons mod brolocizumab 3-5 måneder efter den sidste dosis med Beovu® og forekomst af bivirkningen. Data viste forekomst af høj titer af ADA med et polyklonalt og forskelligartet IgG-drevet respons mod multiple B-celleepitoper på brolocizumabmolekylet samt aktivering af hukommelsesrelaterede T-celler induceret af ikke-belastede og varmebelastede eller mekanisk belastede brolocizumabpræparater.

I prøver fra patienter fra kontrolgruppen havde ADA'er, når de forekom, lavere titre.

### Øget risiko ved doseringsintervaller på 4 uger under vedligeholdelsesfasen

Novartis har for nylig genereret de første fortolkelige resultater fra studiet CRTH258AUS04 (MERLIN).

MERLIN-studiet er et 2-årigt, randomiseret, dobbelt-blindet fase 3a-multicenterstudie til vurdering af sikkerheden og virkningen ved brolocizumab 6 mg hver 4. uge sammenlignet med aflibercept 2 mg hver 4. uge hos patienter med neovaskulær aldersrelateret maculadegeneration (nAMD) med persisterende retinavæske. Studiet udføres kun i USA og har rekrutteret tidligere behandlede nAMD-patienter med behov for hyppig behandling.

Intraokulær inflammation, herunder nethinde vaskulit og vaskulær okklusion i nethinden blev rapporteret med en hyppigere frekvens ved 6 mg brolocizumab hver 4. uge (9,3 %) sammenlignet med 6 mg brolocizumab hver 8./hver 12. uge (4,4 %) i de pivotale fase 3-nAMD kliniske studier.

#### Identificerede risikofaktorer

Novartis har udført ikke-interventionel, retrospektive *real-world evidence*-studier hos patienter med neovaskulær (våd) aldersrelateret maculadegeneration (nAMD) for bedre at forstå incidensen af bivirkninger/sikkerhedssignaler efter opstart af behandling med brolocizumab i op til 6 måneder. Begge studier består hver af retrospektiv analyse af henholdsvis store *USA-real-world* databaser, IRIS Registry® [HEORUSV201342-studiet] og Komodo Healthcare Map™ [HEORUSV201368-studiet]. Begge vurderinger blev udført parallelt, og var tæt på identiske til den grad data tillod det.

Resultaterne af denne retrospektive analyse hos patienter med nAMD antyder, at patienter med intraokulær inflammation og/eller vaskulær okklusion i nethinden i anamnesen i det seneste år før opstart af behandling med Beovu® var mere tilbøjelige til at vise tegn på lignende hændelser efter injektion med Beovu®, sammenlignet med patienter med nAMD uden en anamnese med sådanne tilfælde.

Dertil blev der i de to retrospektive studier observeret en kønsforskel med en højere risiko for intraokulær inflammation (herunder nethinde vaskulit) og/eller vaskulær okklusion i nethinden hos kvinder. Dette blev også set i kliniske studier. En højere incidens blev også observeret hos japanske patienter.

Produktinformationen for Beovu® vil blive opdateret for at reflektere den seneste evidens og de nyeste anbefalinger.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Novartis vil gerne minde dig om fortsat at indberette bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
Telefon: +45 44 88 95 95

Du kan også indberette bivirkninger til Novartis Healthcare A/S, Edvard Thomsens Vej 14, DK-2300 København S, elektronisk via <https://psi.novartis.com>.

▼ Beovu® er underlagt supplerende overvågning som standardpraksis, da det er et biologisk lægemiddel og nyligt placeret på EU-markedet i starten af 2020.

**Kontaktoplysninger**

Har du spørgsmål eller brug for yderligere information vedrørende brugen af Beovu<sup>®</sup>, bedes du henvende dig til vores medicinske information på telefonnummer 39 16 84 00.

Novartis Healthcare A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S

Tel: +45 39168400

Fax: +45 3916 8401

e-mail: [lise.warming@novartis.com](mailto:lise.warming@novartis.com)

Du bedes også indberette batchoplysningerne for det pågældende produkt.

Hvis du har brug for yderligere oplysninger, er du velkommen til at kontakte os.

Med venlig hilsen

**Novartis Healthcare A/S**



Lise Warming  
Country medical manager

 **NOVARTIS**