

Til alle landets øyeleger

▼ Beovu® (brolucizumab) – Oppdaterte anbefalinger for å redusere den kjente risikoen for intraokulær inflammasjon, inkludert retinal vaskulitt og/eller retinal vaskulær okklusjon

Kjære helsepersonell,

I samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk ønsker Novartis å informere om følgende:

Oppsummering

- Intraokulær inflammasjon, inkludert retinal vaskulitt og/eller retinal vaskulær okklusjon, kan oppstå etter den første intravitreale injeksjonen med Beovu og når som helst i løpet av behandlingen. Disse hendelsene ble observert oftere i begynnelsen av behandlingen.
- Et høyere antall tilfeller av intraokulær inflammasjon har blitt observert blant pasienter som utviklet anti brolucizumab-antistoffer i løpet av behandlingen. Retinal vaskulitt og/eller retinal vaskulær okklusjon er immunmedierte hendelser.
- Hos pasienter som utvikler intraokulær inflammasjon, inkludert retinal vaskulitt og/eller retinal vaskulær okklusjon, bør behandlingen med Beovu avbrytes og hendelsene håndteres umiddelbart.
- Vedlikeholdsdoser av Beovu (etter de tre første dosene) bør ikke gis i intervaller på mindre enn 8 uker. Dette er basert på funn i MERLIN-studien (se ytterligere informasjon i bakgrunnsavsnittet nedenfor).
- Pasienter som har hatt intraokulær inflammasjon og/eller retinal vaskulær okklusjon i løpet av året før behandling med Beovu har en risiko for å utvikle retinal vaskulitt og/eller retinal vaskulær okklusjon. Disse pasientene skal overvåkes nøye.
- Kvinner har en høyere risiko. En høyere forekomst har også blitt observert hos japanske pasienter.
- Pasienter skal instrueres i hvordan de kan kjenne igjen tidlige tegn og symptomer på intraokulær inflammasjon, retinal vaskulitt og retinal vaskulær okklusjon. De skal oppfordres til å oppsøke lege umiddelbart hvis disse bivirkningene mistenkes.

Bakgrunn

Brolucizumab (Beovu) er et humanisert monoklonalt antistoff indisert for behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).

Immunmedierte hendelser

Resultater fra den mekanistiske studien BASICHR0049, basert på blodprøver fra fem pasienter med våt AMD eksponert for Beovu, som senere utviklet retinal vaskulitt (RV) og/eller retinal vaskulær okklusjon (RO), og akkumulerte data med hensyn til sammenheng av behandlingsindusert immunogenitet og intraokulær inflammasjon (IOI), tyder på en årsakssammenheng mellom den behandlingsinduserte immunreaksjonen mot Beovu og Beovu relatert RV og/eller RO, vanligvis sett sammen med IOI.

I denne studien ble blodprøver tatt av fem «case»-pasienter og av seks kontrollpasienter som ikke hadde tegn/symptomer på IOI, mens de fortsatt fikk behandling med Beovu. Forekomsten av RV og/eller RO ble bekreftet av en uavhengig «Safety Review Committee» opprettet av Novartis da sikkerhetssignalet oppsto og/eller av de praktiserende oftalmologene som behandlet pasientene.

Blodprøvene ble undersøkt for potensiell aktivering av immunresponsfaktorer mot brolucizumab. Dette inkluderte identifisering av anti-drug antistoffer (ADA) og nøytraliserende antistoffrespons, ADA isotyping og epitopkartlegging, identifisering av immun T-cellerespons på brolucizumab og in vitro-stimulering av blodplateaggregering i fullblod i nærvær av brolucizumab og VEGF-A. I blodprøvene fra de fem pasientene som opplevde bivirkningene RV og/eller RO, ble det identifisert en humoral og cellulær immunrespons mot brolucizumab 3-5 måneder etter siste dose av Beovu. Data viste tilstedeværelse av en høy ADA titer med en polyklonal og mangfoldig IgG drevet respons mot flere B-celleepitoper på brolucizumabmolekylet, samt aktivering av hukommelses T-celler induert av ikke-stresset og varme- eller mekanisk stresset brolucizumabpreparater.

I prøvene fra pasienter i kontrollgruppen var ADA titeren lavere, når tilstedeværende.

Økt risiko med 4-ukers doseringsintervall i vedlikeholdsfasen

Novartis har også nylig generert de første tolkbare resultatene (FIR) fra CRTH258AUS04 (MERLIN)-studien.

MERLIN-studien er en 2-års multisenter, randomisert, dobbeltblindet fase IIIa studie som undersøkte sikkerhet og effekt av brolucizumab 6 mg hver 4. uke sammenlignet med aflibercept 2 mg hver 4. uke hos pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) med vedvarende retinalvæske. Studien er kun utført i USA og rekrutterte pasienter med våt AMD som tidligere hadde fått behandling og som hadde et hyppig behandlingsbehov. I den kliniske pivotale fase III våt AMD-studien ble IOI, inkludert RV og RO, rapportert med en høyere frekvens i gruppen med brolucizumab 6 mg hver 4. uke (9,3 %) sammenlignet med gruppen med brolucizumab 6 mg hver 8. eller 12. uke (4,4 %).

Identifiserte risikofaktorer

Novartis gjennomførte ikke-intervensjonelle retrospektive «real-world evidence» studier hos pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) for bedre å forstå forekomsten av bivirkninger/sikkerhetssignaler etter oppstart av behandling med brolucizumab i opptil 6 måneder. Hver av de to studiene besto av retrospektiv analyse av store amerikanske «real world» databaser, henholdsvis the IRIS Registry® [studie HEORUSV201342] og Komodo Healthcare Map™ [studie HEORUSV201368]. Begge studiene ble gjort parallelt og var nesten identiske i den utstrekning dataene tillot det.

Resultatene av denne retrospektive analysen hos pasienter med våt AMD tyder på at pasienter med tidligere intraokulær inflammasjon og/eller retinal vaskulær okklusjon i året før behandling med Beovu hadde større risiko for å få lignende hendelser etter injeksjon med Beovu, sammenlignet med pasienter med våt AMD uten slike hendelser i anamnesen.

I tillegg ble det observert en kjønnsforskjell med en høyere risiko for IOI (inkludert RV) og/eller RO hos kvinner i de to retrospektive studiene, men også i kliniske studier. En høyere forekomst ble også observert hos japanske pasienter.

Produktinformasjonen for Beovu vil oppdateres for å gjenspeile de nyeste funnene og de nye anbefalingene.

Oppfordring om bivirkningsrapportering

Rapporter enhver mistenkt bivirkning forbundet med bruk av brolocizumab i henhold til nasjonale krav via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Det er også ønskelig at du rapporterer batchnummeret for det aktuelle produktet.

Dersom du skulle ha behov for ytterligere opplysninger, vennligst ta kontakt med medisinsk sjef i Novartis Norge AS, Kim Stiberg eller Nicolas Vaugelade-Baust (tlf. 23 05 20 00).

Med vennlig hilsen
Novartis Norge AS

Kim Stiberg
Medisinsk rådgiver

Nicolas Vaugelade-Baust
Medisinsk sjef