

2021-11-02

Beovu® (brolucizumab): Uppdaterade rekommendationer för att minimera den kända risken för intraokulär inflammation, inklusive näthinnevaskulit och/eller retinal vaskulär ocklusion

Till hälso- och sjukvårdspersonal:

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket vill Novartis informera om följande:

Sammanfattning

- Intraokulär inflammation inklusive näthinnevaskulit och/eller retinal vaskulär ocklusion kan inträffa efter den första intravitreal injektionen med Beovu och vid vilken tidpunkt av behandlingen som helst. Händelserna observerades oftare i början av behandlingen.
- Fler fall av intraokulär inflammation sågs bland patienter som hade utvecklat antikroppar mot brolucizumab under behandlingen. Näthinnevaskulit och/eller retinal vaskulär ocklusion är immunorsakade biverkningar.
- Hos patienter som utvecklar intraokulär inflammation inklusive näthinnevaskulit och/eller retinal vaskulär ocklusion bör behandlingen med Beovu avbrytas och biverkningarna omedelbart omhändertas.
- Underhållsdoser av Beovu (efter de tre första doserna) ska inte administreras med intervall kortare än 8 veckor. Detta är baserat på resultat från MERLIN -studien (se ytterligare detaljer i avsnittet Bakgrund nedan).
- Patienter som drabbats av intraokulär inflammation och/eller retinal vaskulär ocklusion inom 12 månader före den första Beovuinjektionen löper risk att utveckla näthinnevaskulit och/eller retinal vaskulär ocklusion och bör övervakas noggrant.
- Kvinnligt kön har identifierats som en ytterligare riskfaktor. En högre incidens observerades också hos japanska patienter.
- Patienter bör instrueras i hur man känner igen tidiga tecken och symtom på intraokulär inflammation, näthinnevaskulit och retinal vaskulär ocklusion och uppmanas att omedelbart söka läkarvård om dessa biverkningar misstänks.

Bakgrund

Brolucizumab (Beovu) är en humaniserad monoklonal antikropp avsedd till vuxna för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (nAMD).

Immunorsakade händelser

Resultat från den mekanistiska studien BASICHR0049, där blodprov från fem nAMD-patienter som exponerats för Beovu och som därefter har utvecklat näthinnevaskulit (retinal vaskulit, RV) och/eller retinal vaskulär ocklusion (RO), tillsammans med ackumulerade data om kopplingen mellan behandlingsframkallad immungenicitet och intraokulär inflammation (IOI), indikerar ett orsakssamband mellan den behandlingsuppkomna immunreaktionen mot Beovu och den Beovu-relaterade "näthinnevaskuliten och/eller retinala vaskulära ocklusionen som är typiska vid IOI".

I studien togs blodprov från 5 patienter med RV och/eller RO i samband med IOI samt från 6 kontrollpatienter som inte hade några tecken/symtom på IOI medan de fortfarande fick Beovu - behandling. Diagnosen av RV och/eller RO bekräftades av den oberoende säkerhetsgranskningkommittén som upprättades av Novartis när säkerhetssignalen framkom och/eller av de praktiserande ögonläkarna/näthinnespecialisterna som behandlade dessa patienter.

Provena testades för potentiell aktivering av immunsvarfsfaktorer mot brolucizumab, inklusive identifiering av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) och neutraliserande antikroppssvar, ADA-isotypning och epitopmappning, identifiering av T-cells-immunrespons mot brolucizumab och in vitro-stimulering av trombocyttaggregation i helblod i närvaro av brolucizumab och VEGF-A. I proverna från de fem patienterna som fått RV- och/eller RO-biverkningarna identifierades ett humoralt och cellulärt immunsvår mot brolucizumab 3-5 månader efter den sista Beovu-dosen och biverkningen hade inträffats. Data visade hög titer av anti-läkemedelsantikroppar (ADA), med ett polyklont och mångsidigt IgG-drivet svar mot flera B-cellsepitoper på brolucizumabmolekylen, samt minnes-T-cellaktivering framkallat av obelastade, och värme-eller mekanisk belastade brolucizumab-beredningar.

Provena från patienter från kontrollgruppen där ADA detekterades, hade lägre titrar av dessa antikroppar.

Ökad risk vid 4-veckorsintervaller vid underhållsbehandling

Novartis har också nyligen fått fram de första tolkningsbara resultaten (first interpretable results) från CRTH258AUS04 (MERLIN) -studien.

MERLIN-studien är en 2-årig multicenter, randomiserad, dubbelmaskerad fas 3a-studie för att bedöma säkerheten och effekten av brolucizumab 6 mg var 4:e vecka jämfört med aflibercept 2 mg var 4:e vecka hos patienter med neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration (nAMD) med kvarstående retinal vätska. Studien genomfördes endast i USA och rekryterade förbehandlade nAMD-patienter med frekvent behandlingsbehov. IOI inklusive RV och RO rapporterades med en högre frekvens i brolucizumab 6 mg var 4:e veckas-armen (9,3%) jämfört med armen brolucizumab 6 mg var 8:e- var 12:e vecka (4,4%) vid de pivotala nAMD kliniska fas 3-studierna.

Risikfaktorer identifierade

Novartis genomförde icke-interventionella retrospektiva real world evidence-studier på patienter med neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (nAMD) för att bättre förstå incidensen av biverkningar/säkerhetssignaler efter påbörjad behandling med brolocizumab i upp till 6 månader. Var och en av de två studierna bestod av retrospektiv analys av stora US-amerikanska databaser: IRIS Registry® [Studie HEORUSV201342] respektive Komodo Healthcare Map™ [Studie HEORUSV201368]. Båda analyserna genomfördes parallellt och var nästan identiska i den omfattning som datan tillät.

Resultaten av denna retrospektiva analys av nAMD -patienter tyder på att patienter med sjukdomshistoria av intraokulär inflammation och/eller retinal vaskulär ocklusion året före behandling med Beovu var mer benägna att uppvisa liknande händelser efter Beovu -injektion jämfört med nAMD patienter utan någon sjukdomshistoria av dessa händelser.

Dessutom har en könsskillnad observerats, med en högre risk för IOI (inklusive RV) och/eller RO hos kvinnor i de två retrospektiva studierna men också i kliniska prövningar. En högre incidens observerades också hos japanska patienter.

Produktinformationen för Beovu kommer att uppdateras för att återspegla de senaste fynden och de nya rekommendationerna.

Rapportering av biverkningar

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning i samband med användning av Beovu till Läkemedelsverket (rapporteras via det nationella rapporteringssystemet; blankett och adresser finns på Läkemedelsverkets hemsida www.lakemedelsverket.se).

Beovu är föremål för utökad övervakning som standardpraxis eftersom det är ett biologiskt läkemedel och nyligen godkänt och börjat marknadsföras på EU -marknaden i februari 2020.

Ytterligare information

Om du har frågor eller önskar ytterligare information rörande användningen av Beovu, vänligen kontakta Caroline Fluor, Medical Franchise Head Nordics Ophthalmology, Novartis Sverige AB, tel.nr: 08-732 32 00 (adresser finns även på företagets hemsida www.novartis.com).

Med vänliga hälsningar

Caroline Fluor,
Medical Franchise Head Nordics Ophthalmology
Novartis Sverige AB