



4 november 2021

Belangrijke risico-informatie: Beovu (brolocizumab) - Bijgewerkte aanbevelingen om de bekende risico's van intraoculaire ontsteking, waaronder retinale vasculitis, en/of retinale vaatocclusie, te minimaliseren

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese Medicijnagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) informeert Novartis u over het volgende:

Samenvatting

- **Intraoculaire ontsteking, waaronder retinale vasculitis, en/of retinale vaatocclusie, kunnen op elk moment tijdens de behandeling met Beovu optreden. Deze bijwerkingen zijn vaker waargenomen aan het begin van de behandeling en kunnen ook al na de eerste injectie optreden.**
- **Intraoculaire ontsteking is vaker waargenomen bij patiënten die anti-brolocizumab antilichamen ontwikkelden tijdens de behandeling. Retinale vasculitis en retinale vaatocclusie zijn immuungemedieerde bijwerkingen.**
- **Bij patiënten die deze bijwerkingen ontwikkelen moet de behandeling met Beovu worden stopgezet en moeten de bijwerkingen direct worden behandeld.**
- **Tijdens de onderhoudsbehandeling met Beovu (na de eerste 3 doses) mag het interval tussen 2 doses niet minder dan 8 weken bedragen. Dit is gebaseerd op resultaten uit de MERLIN-studie (zie hieronder bij "aanvullende informatie" voor meer details).**
- **Patiënten met een medische voorgeschiedenis van intraoculaire ontsteking en/of retinale vaatocclusie in de 12 maanden vóór de eerste Beovu behandeling moeten nauwlettend worden gevolgd, aangezien deze patiënten een hoger risico hebben op het ontwikkelen van retinale vasculitis en/of retinale vaatocclusie.**
- **Een hogere incidentie van deze bijwerkingen werd ook waargenomen bij vrouwen en bij Japanse patiënten.**
- **Leg patiënten uit hoe ze vroege tekenen en symptomen van intraoculaire ontsteking, retinale vasculitis en retinale vaatocclusie kunnen herkennen. Adviseer patiënten om direct medische hulp in te roepen als deze bijwerkingen worden vermoed.**

Aanvullende informatie

Brolocizumab (Beovu®) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geïndiceerd voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD).

Retinale vasculitis (RV) en retinale vaatocclusie (RVO) zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van Beovu. Uit recent afgeronde studies is nieuwe informatie beschikbaar gekomen over het onderliggende mechanisme en risicofactoren voor deze bijwerkingen.

Immuungemedieerde bijwerking

In de mechanistische studie BASICHR0049 zijn bloedmonsters verzameld van vijf patiënten die na behandeling met Beovu RV en/of RVO ontwikkelden en van zes controle-patiënten die deze bijwerkingen niet hadden ervaren tijdens behandeling met Beovu. De aanwezigheid van RV en/of RVO werd bevestigd door een onafhankelijke "Safety Review Committee".

De bloedmonsters werden getest op een potentiële activering van factoren indicatief voor een immuunrespons tegen brolocizumab, waaronder de aanwezigheid van anti-drug antilichamen (ADA) en neutraliserende antilichamen, ADA isotypering en epitooop mapping, het aantonen van een immunogene T-celrespons op brolocizumab en *in vitro* stimulatie van bloedplaatjesaggregatie in de bloedmonsters in aanwezigheid van brolocizumab en VEGF-A.

In de bloedmonsters van de vijf patiënten die RV en/of RVO ontwikkelden werd 3-5 maanden na de laatste Beovu dosis en het optreden van de bijwerking, een humorale en cellulaire immuunreactie tegen brolocizumab gezien. De gegevens toonden een hoge titer van ADA's aan, met een polyklonale en diverse IgG-gemedieerde reacties tegen meerdere B-cel epitopen op het brolocizumab molecuul, evenals activatie van T-geheugencellen in brolocizumab preparaten die al dan niet aan hitte of mechanische stress werden blootgesteld.

In de bloedmonsters van patiënten uit de controlegroep hadden ADA's, indien aanwezig, lagere titers.

De resultaten van onderzoek BASICHR0049, ondersteund met aanvullende data uit klinische studies waarin vaker bijwerkingen zoals intraoculaire ontsteking werden gezien bij patiënten met aan de behandeling gerelateerde antilichamen, wijzen op een causaal verband tussen de immuunreactie op Beovu en de aan het middel gerelateerde bijwerkingen "RV en/of RVO, doorgaans in aanwezigheid van intraoculaire ontsteking".

Verhoogd risico op intraoculaire ontsteking (waaronder RV) en RVO, bij doseringsintervallen van 4 weken tijdens onderhoudsbehandeling

Novartis heeft onlangs de "*First interpretable results*" (FIR) van de CRTH258AUS04 (MERLIN) studie geanalyseerd:

De MERLIN studie is een twee jaar durende multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde fase IIIa-studie in de Verenigde Staten (VS) naar de veiligheid en werkzaamheid van brolocizumab 6 mg, gedoseerd in een 4-weeks interval (q4w) in vergelijking met aflibercept 2 mg in een 4-weeks interval (q4w). De studie werd uitgevoerd bij nLMD-patiënten met persistent retinaal vocht die eerder behandeld waren met anti-VEGF's en die een hoge injectiefrequentie nodig hadden. Intraoculaire ontstekingen (IOI, waaronder RV) en RVO werden vaker gerapporteerd in de brolocizumab 6 mg q4w-groep in de MERLIN studie (9,3%) dan in de brolocizumab 6 mg q12w/q8w groep in de klinische fase III registratie studies HAWK en HARRIER (4,4%). Het interval tussen 2 Beovu doses tijdens de onderhoudsbehandeling (na de eerste 3 doses) mag daarom niet minder dan 8 weken bedragen.

Geïdentificeerde risicofactoren voor intraoculaire ontsteking (waaronder RV) en RVO

Novartis heeft twee niet-interventionele, retrospectieve real-world evidence studies uitgevoerd in nLMD-patiënten om de incidentie van bijwerkingen gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling met brolocizumab beter te begrijpen. Beide studies bestonden uit een retrospectieve analyse van een grootschalig Amerikaans register: respectievelijk de IRIS

Registry® [HEORUSV201342 studie] en de Komodo Healthcare Map™ [HEORUSV201368 studie].

De resultaten van deze retrospectieve analyses tonen aan dat nLMD-patiënten met een medische voorgeschiedenis van IOI en/of RVO in het jaar voorafgaand aan de behandeling met Beovu, meer kans hadden om soortgelijke bijwerkingen te vertonen tijdens behandeling met Beovu, in vergelijking met nLMD-patiënten zonder voorgeschiedenis van deze bijwerkingen.

Daarnaast bleek dat vrouwen een hoger risico op IOI (waaronder RV) en/of RVO hadden dan mannen; dit verschil werd niet alleen gezien in de 2 registers, maar ook in de klinische fase III registratie studies HAWK en HARRIER (5,3% vrouwen versus 3,2% mannen). Een hogere incidentie van deze bijwerkingen werd ook waargenomen bij Japanse patiënten.

De productinformatie van Beovu wordt bijgewerkt op basis van de meest recente bevindingen en de nieuwe aanbevelingen. Deze worden online beschikbaar op www.novartis.nl/medicijnen/beovu.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Beovu, kunt u contact opnemen met de Medische Informatiedienst van Novartis, te bereiken via telefoonnummer 088-0452111, of via info.farma@novartis.com.

Met vriendelijke groeten,

Novartis Pharma B.V.



R. Henderik
Chief Scientific Officer



J.D. van Hes
Head Regulatory Affairs

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: oogartsen (i.o.) en ziekenhuisapothekers (i.o.).