

## Bréf til heilbrigðisstarfsmanna

3 nóvember 2021

### **Beovu (brolucizumab): Uppfærðar leiðbeiningar til þess að lágmarka þekkta hættu á bólgu inni í auga (intraocular inflammation), að meðtalinni bólgu í sjónuæðum og/eða stíflu í sjónuæðum**

Ágæti heilbrigðisstarfsmáður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun kemur Novartis eftirfarandi upplýsingum á framfæri:

#### ***Samantekt***

- Bólga inni í auga, að meðtalinni bólgu í sjónuæðum og/eða stíflu í sjónuæðum, getur myndast eftir fyrstu inndælingu í glerhlaup með Beovu og hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur. Þessar aukaverkanir komu oftast fyrir í upphafi meðferðar.
- Bólga inni í auga sást oftast hjá sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn brolucizumabi meðan á meðferðinni stóð. Bólga í sjónuæðum og/eða stíflu í sjónuæðum eru ónæmismiðlaðar aukaverkanir.
- Hjá sjúklingum sem fá bólgu inni í auga, að meðtalinni bólgu í sjónuæðum og/eða stíflu í sjónuæðum, skal hætta meðferð með Beovu og meðhöndla aukaverkanirnar strax.
- Tími milli viðhaldsskammta af Beovu (eftir fyrstu 3 skammtana) á ekki að vera styttri en 8 vikur. Þetta byggist á niðurstöðum úr MERLIN rannsókninni (sjá nánar í kaflanum „Forsaga“ hér á eftir).
- Sjúklingar með sögu um bólgu inni í auga og/eða stíflu í sjónuæðum árið fyrir meðferð með Beovu eru í hættu á að fá bólgu í sjónuæðum og/eða stíflu í sjónuæðum svo hafa skal náið eftirlit með þessum sjúklingum.
- Konur eru í meiri áhættu en karlar. Hærrí tíðni sást einnig hjá japönskum sjúklingum.
- Upplýsa skal sjúklinga um hvernig hægt er að greina snemmkomin teikn og einkenni bólgu inni í auga, bólgu í sjónuæðum og stíflu í sjónuæðum og ráðleggja þeim að leita tafarlaust læknaaðstoðar ef grunur vaknar um þessar aukaverkanir.



## ***Forsaga öryggisvandans***

Brolucizumab (Beovu) er mannaðлагаð einstofna mótefni ætlað til meðferðar við nýæðamyndandi (votri) aldurstengdri hrörnun í augnbotnum.

### Ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Niðurstöður rannsóknarinnar BASICHR0049 sem gerð var á verkunarmáta lyfsins og byggist á greiningum á blóðsýnum frá fimm sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum sem fengu meðferð með Beovu og fengu í kjölfarið bólgu í sjónuæðar og/eða stíflu í sjónuæðar, teknar saman með heildarupplýsingum um tengsl ónæmissvörunar vegna meðferðarinnar og bólgu inni í auga, benda til orsakatengsla milli ónæmissvörunar vegna meðferðarinnar gegn Beovu og Beovu-tengdrar „bólgu í sjónuæðum og/eða stíflu í sjónuæðum, venjulega með bólgu inni í auga til staðar“.

Í rannsókninni voru blóðsýni fengin hjá ofangreindum fimm sjúklingum og frá sex viðmiðunarsjúklingum sem höfðu engin teikn/einkenni bólgu inni í auga meðan þeir voru enn á meðferð með Beovu. Bólga í sjónuæðum og/eða stífla í sjónuæðum var staðfest af óháðri öryggisskoðunarnefnd sem Novartis hafði skipað þegar váboð komu fram og/eða af starfandi augnlæknum sem sáu um meðferð þessara einstaklinga.

Sýnin voru skoðuð með tilliti til hugsanlegrar virkjunar ónæmissvörunarpátta gegn brolucizumabi, þar með talið staðfesting á mótefnum gegn lyfinu og svörun hlutleysandi mótefna, kortlagning samsætugerða mótefna gegn lyfinu og mótefnavísa (epitope), staðfesting á T-frumu ónæmissvörun við brolucizumabi og *in vitro* örvun blóðflagnasamloðunar í heilblóði þegar brolucizumab og VEGF-A eru til staðar. Í sýnunum frá sjúklingunum fimm sem fengu aukaverkanirnar bólgu í sjónuæðum og/eða stíflu í sjónuæðum greindist vessa- og frumubundið ónæmissvar gegn brolucizumabi 3-5 mánuðum eftir síðasta skammt af Beovu og að aukaverkunin átti sér stað. Niðurstöðurnar sýndu að til staðar var hár títri mótefna gegn lyfinu með fjöklóna og fjölbreytilegri IgG drifinni svörun gegn margskonar B frumu mótefnavísu á brolucizumab-sameindinni sem og virkjun minnis T-frumna af völdum brolucizumabs (unstressed and heat- or mechanically-stressed brolucizumab preparations).

Í sýnunum frá sjúklingunum í viðmiðunarhópnum var mótefnatítur gegn lyfinu lágur ef mótefni voru til staðar.



### Aukin hættu af skömmtum á 4 vikna fresti á viðhaldstímanum

Novartis hefur einnig nýlega skilað fyrstu túlkanlegu niðurstöðum úr CRTH258AUS04 (MERLIN) rannsókninni.

MERLIN rannsóknin er 2 ára, fjölsetra, slembuð, tvíblinduð fasa 3a rannsókn þar sem lagt var mat á öryggi og verkun brolocizumabs 6 mg sem gefið er á 4 vikna fresti samanborið við aflibercept 2 mg sem gefið er á 4 vikna fresti, hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum með þrálátan vökva í sjónu. Rannsóknin er einungis gerð í Bandaríkjunum og tekur til sjúklinga með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum sem höfðu fengið meðferð áður og þurftu á tíðri meðferð að halda. Oftar var greint frá bólgu inni í auga, að meðtalinni bólgu í sjónuæðum og stíflu í sjónuæðum, hjá hópnum sem fékk brolocizumab 6 mg á 4 vikna fresti (9,3%) en hjá hópnum sem fengu brolocizumab 6 mg á 8 vikna fresti/12 vikna fresti (4,4%) í klínísku fasa 3 lykilorannsóknunum á nýæðamyndandi aldurstengdri hrörnun í augnbotnum.

### Áhættuþættir skilgreindir

Novartis gerði afturskyggjar rannsóknir án inngrips á klínískri notkun (real-world evidence) hjá sjúklingum með nýæðamyndandi (vota) aldurstengda hrörnun í augnbotnum til að skilja betur nýngengi aukaverkana/váboða frá því að meðferð með brolocizumabi er hafin og í allt að 6 mánuði. Báðar rannsóknirnar samanstóðu af afturskyggjari greiningu á stórum gagnabönkum um klínísku notkun í Bandaríkjunum, annars vegar IRIS Registry® [Rannsókn HEORUSV201342] og hins vegar Komodo Healthcare Map™ [Rannsókn HEORUSV201368]. Greiningarnar voru gerðar samhliða og voru því sem næst samhljóða að svo miklu leyti sem gögnin leyfðu.

Niðurstöður þessara afturskyggju greininga hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum benda til þess að sjúklingar með sögu um bólgu inni í auga og/eða stíflu í sjónuæðum árið fyrir meðferð með Beovu séu líklegri til að fá svipaðar aukaverkanir eftir inndælingu með Beovu samanborið við sjúklinga með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum sem ekki eru með sögu um slík tilvik.

Að auki kom fram munur á milli kynja þar sem aukin hættu á bólgu inni í auga (að meðtalinni bólgu í sjónuæðum) og/eða stíflu í sjónuæðum hjá konum kom fram í báðum afturskyggju rannsóknunum sem og í klínískum rannsóknum. Einnig kom fram hærrí tíðni hjá japönskum sjúklingum.

Lyfjaupplýsingar fyrir Beovu verða uppfærðar til þess að endurspeglu nýjustu upplýsingarnar og þessar nýju leiðbeiningar.



### Tilkynning aukaverkana

Tilkynnið aukaverkanir sem grunur er um að tengist notkun Beovu til Lyfjastofnunar: [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is). Einnig má tilkynna aukaverkanir til Vistor hf. umboðsmanns Novartis á Íslandi í síma 535 7000 eða á tölvupóstfangið [safety@vistor.is](mailto:safety@vistor.is).

▼ Beovu er undir sérstöku eftirliti samkvæmt viðtekinni venju þar sem það er líffræðilegt lyf og nýlega komið á markað í Evrópu.

Bréfið er sent til augnlækna og sjúkrahúsapóteka.

Viðtakendur bréfsins eru hvattir til að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.

### Aðrar upplýsingar

Ef óskað er frekari upplýsinga má hafa samband við umboðsmann Novartis á Íslandi hjá Vistor hf.

Virðingarfyllst,

F.h. Novartis á Íslandi



Eydis Erla Rúnarsdóttir, viðskiptastjóri

Novartis/Vistor hf.

Hörgatúni 2, 210 Garðabæ

Sími 535 7000

[eydis@vistor.is](mailto:eydis@vistor.is)