

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



Novartis Pharma nv/sa
Mediaaan 40, bus 1
B-1800 Vilvoorde
Belgium

Vilvoorde, 25 oktober 2021

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Beovu® (brolocizumab): Bijgewerkte aanbevelingen om het gekende risico van intraoculaire ontsteking, waaronder retinale vasculitis en/of retinale vaatocclusie, te minimaliseren.

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

Zoals overeengekomen met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wil Novartis u informeren over het volgende:

Samenvatting

- **Een intraoculaire ontsteking (IOI), waaronder een retinale vasculitis (RV) en/of een retinale vaatocclusie (RO), kan optreden na de eerste intravitreale injectie met Beovu® en op elk moment tijdens de behandeling. Deze bijwerkingen werden vaker waargenomen bij het begin van de behandeling.**
- **Er werden meer voorvallen van IOI opgemerkt bij patiënten die anti-brolocizumab antilichamen ontwikkelden tijdens de behandeling. RV en/of RO zijn immuungemedieerde bijwerkingen.**
- **Bij patiënten die IOI ontwikkelen, waaronder RV en/of RO, moet de behandeling met Beovu® worden stopgezet en moeten deze bijwerkingen onmiddellijk worden behandeld.**
- **Onderhoudsdoses van Beovu® (na de eerste 3 doses) mogen niet worden toegediend met doseringsintervallen van minder dan 8 weken. Deze gegevens zijn gebaseerd op bevindingen uit de MERLIN-studie (zie rubriek "Algemene informatie omtrent het veiligheidsprobleem" voor meer details)**
- **Patiënten met een medische voorgeschiedenis van IOI en/of RO, in het jaar voorafgaand aan de behandeling met Beovu®, lopen een risico op het ontwikkelen van een RV en/of een RO en moeten nauwlettend worden opgevolgd.**

Page 2 of 4

- **Vrouwelijke patiënten hebben een hoger risico op het ontwikkelen van deze bijwerkingen. Een hogere incidentie werd ook waargenomen bij Japanse patiënten.**
- **Patiënten dienen te worden geïnformeerd om vroege tekenen en symptomen van IOI, RV en RO te herkennen, en dienen te worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien er een vermoeden is van deze bijwerkingen.**

Algemene informatie omtrent het veiligheidsprobleem

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

Imuungemedieerde bijwerking

Resultaten van de mechanistische studie BASICHR0049, gebaseerd op de analyse van bloedstalen van vijf nLMD-patiënten die aan Beovu® werden blootgesteld en die vervolgens een RV en/of een RO hebben ontwikkeld, samen met de geaccumuleerde gegevens over het verband tussen behandelingsgerelateerde immunogeniciteit en IOI, wijzen op een oorzakelijk verband tussen de behandelingsgerelateerde immuunreactie tegen Beovu® en de met Beovu® verband houdende "RV en/of RO in aanwezigheid van IOI".

In deze studie werden bloedstalen verzameld van vijf patiënten en van zes controlepatiënten die geen tekenen/symptomen van IOI vertoonden terwijl ze nog met Beovu® werden behandeld. De aanwezigheid van RV en/of RO werd bevestigd door het onafhankelijke 'Safety Review Committee' die door Novartis was ingesteld toen het veiligheidssignaal naar voren kwam en/of door de praktiserende oogartsen/retinaspecialisten die deze patiënten behandelden.

De stalen werden getest op de potentiële activering van immuunresponsfactoren tegen brolucizumab, waaronder de identificatie van anti-drug antilichamen (ADA: anti-drug antibodies) en van een neutraliserende antilichamen respons, ADA isotypering en epitooop mapping, identificatie van een immuun T-celrespons op brolucizumab en in vitro stimulatie van bloedplaatsjesaggregatie in volledig bloed in aanwezigheid van brolucizumab en VEGF-A. In de stalen van vijf patiënten die RV en/of RO hebben gehad, werd 3-5 maanden na de laatste Beovu® dosis en het optreden van de bijwerking een humorale en cellulaire immuunrespons tegen brolucizumab vastgesteld. Data toonden een hoge titer van ADA aan, met een polyklonale en verschillende IgG-gemedieerde respons tegen meerdere B-celepitopen op het brolucizumab molecuul, evenals activatie van memory T-cellen geïnduceerd door zowel intacte brolucizumab preparaten als preparaten die aan thermische of mechanische spanning werden blootgesteld.

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

Page 3 of 4

Verhoogd risico bij toedieningsintervallen van 4 weken tijdens de onderhoudsbehandeling

Novartis heeft onlangs de eerste interpreteerbare resultaten (*first interpretable results "FIR"*) van de CRTH258AUS04 (MERLIN) studie gegenereerd.

De MERLIN-studie is een 2-jaar multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3a studie naar de veiligheid en werkzaamheid van brolocizumab 6mg q4 week in vergelijking met aflibercept 2mg q4 week bij patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD) met persisterend retinaal vocht. De studie werd uitsluitend in de VS uitgevoerd bij reeds behandelde nLMD patiënten die een zeer frequente behandeling nodig hadden. Gevallen van IOI, inclusief een RV en een RO, werden met een hogere frequentie gerapporteerd in de 6 mg q4 week arm (9,3%) in vergelijking met de brolocizumab 6 mg q8/q12 week armen (4,4%) van de pivotale fase 3 nLMD klinische studie.

Geïdentificeerde risicofactoren

Novartis voerde niet-interventionele, retrospectieve, real-world evidence studies uit bij patiënten met nLMD om een beter inzicht te verkrijgen omtrent de incidentie van bijwerkingen/veiligheidssignalen vanaf het starten van de behandeling met brolocizumab tot 6 maanden na de start van de behandeling. Elk van de twee studies bestond uit een retrospectieve analyse van grote real-world databases uit de Verenigde Staten, respectievelijk IRIS Registry® [studie HEORUSV201342] en Komodo Healthcare Map™ [studie HEORUSV201368]. Beide evaluaties werden in parallel uitgevoerd en waren, voor zover de data dit toeliet, vrijwel identiek.

De resultaten van deze retrospectieve analyse bij nLMD-patiënten suggereren dat patiënten met een medische voorgeschiedenis van IOI en/of RV in het jaar voorafgaand aan behandeling met Beovu®, een grotere kans hadden op soortgelijke bijwerkingen na injectie met Beovu, vergeleken met nLMD-patiënten zonder deze medische voorgeschiedenis.

Bovendien werd, zowel in de twee retrospectieve studies als in de klinische studies, een hoger risico op IOI (inclusief RV) en/of RO waargenomen bij vrouwen. Een hogere incidentie werd eveneens waargenomen bij Japanse patiënten.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van Beovu® zullen worden bijgewerkt op basis van de meest recente informatie en de nieuwe aanbevelingen.

Melding van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Beovu® te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03– 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be

Page 4 of 4

Bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Beovu® kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Novartis Pharma NV op het telefoonnummer 0800 94 368 of per fax op het nummer +32 2 246 17 00 of per e-mail naar drug.safety_belgium@novartis.com.

Vraag voor bijkomende informatie

Indien u verdere vragen hebt of informatie nodig heeft, kunt u contact opnemen met Novartis Pharma NV, Medisch Departement, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde, op het telefoonnummer +32 2 246 16 11.

Hoogachtend,

DocuSigned by:

A0B4CFFC77CC497...

Joachim Vandepitte
Verantwoordelijke geneesmiddelenbewaking