



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärztchammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 08.11.2021
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über aktualisierte Empfehlungen zur Verringerung des bekannten Risikos einer intraokularen Entzündung einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss bei der Anwendung von Beovu

Beovu 120 mg/ml Injektionslösung

Zulassungsnummer: EU/1/19/1417/002

Beovu 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Zulassungsnummer: EU/1/19/1417/001

Zulassungsinhaber: Novartis

Wirksamer Bestandteil: Brolucizumab

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

Zusammenfassung:

- Intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss können nach der ersten intravitrealen Injektion mit Beovu und zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Sie wurden häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet.
- Eine höhere Anzahl intraokularer Entzündungsereignisse wurde bei Patienten mit behandlungsbedingten Anti-Brolucizumab-Antikörpern beobachtet. Die retinale Vaskulitis und/oder der retinale Gefäßverschluss sind immunvermittelte Ereignisse.



- Bei Patienten, bei denen intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss auftreten, soll die Behandlung mit Beovu abgebrochen und die Ereignisse umgehend behandelt werden.
- Während der Erhaltungsphase (nach den ersten 3 Dosen) soll Beovu nicht in kürzeren Abständen als 8 Wochen verabreicht werden. Dies beruht auf den Ergebnissen der MERLIN-Studie (weitere Einzelheiten siehe unten im Abschnitt „Hintergrund“).
- Patienten, bei denen im Jahr vor der ersten Beovu-Behandlung eine intraokulare Entzündung und/oder ein retinaler Gefäßverschluss aufgetreten sind/ist, sollten engmaschig überwacht werden, da bei ihnen ein Risiko für die Entwicklung einer retinalen Vaskulitis und/oder eines retinalen Gefäßverschlusses besteht.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken:

Brolucizumab (Beovu) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der für die Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) angezeigt ist.

Immunvermitteltes Ereignis

- In der mechanistischen Studie BASICHR0049 wurden Blutproben von 5 nAMD-Patienten untersucht, die mit Beovu behandelt worden waren und daraufhin eine retinale Vaskulitis (RV) und/oder einen retinalen Gefäßverschluss (RO) ausgebildet hatten. Die Studienergebnisse und die gesammelten Daten über den Zusammenhang zwischen behandlungsbedingter Immunogenität und intraokularer Entzündung (IOI) deuten auf einen kausalen Zusammenhang zwischen einer behandlungsbedingten Immunreaktion gegen Beovu und der Beovu-bedingten „retinalen Vaskulitis und/oder dem retinalen Gefäßverschluss, typischerweise bei Vorliegen einer IOI“ hin.
- In dieser Studie wurden von den 5 Patienten und von 6 Kontrollpatienten, die während der Behandlung mit Beovu keine Anzeichen/Symptome einer IOI aufwiesen, Blutproben entnommen. Das Auftreten einer RV und/oder eines RO wurde durch ein unabhängiges Komitee zur Bewertung von Sicherheitsdaten bestätigt, das von Novartis beim Auftreten des Sicherheitssignals eingerichtet wurde, und/oder durch die behandelnden Augenärzte/Retinaspezialisten, die diese Patienten betreuten.
- Die Patientenproben wurden auf Faktoren hin untersucht, die eine immunologische Antwort gegen Brolucizumab auslösen können. Dies beinhaltete die Messung von ADAs (Anti-Drug-Antibodies) und neutralisierenden Antikörpern, die Identifikation der Isotypenverteilung und das Mapping der verschiedenen Epitope der ADAs, einer immunbedingten T-Zell-Antwort auf Brolucizumab und eine *In-vitro*-Thrombozytenaggregation im Vollblut bei Zugabe von Brolucizumab und VEGF-A.



- In den Proben der Patienten, die eine RV und/oder eine RO als unerwünschtes Ereignis aufwiesen, konnte 3 bis 5 Monate nach der letzten Beovu-Dosis und dem Auftreten des Ereignisses eine humorale und zelluläre Antwort auf Brolocizumab identifiziert werden. Die Untersuchungen zeigten das Vorhandensein hoher ADA-Titer mit einer polyklonalen und diversen IgG-vermittelten Immunantwort gegen mehrere B-Zell-Epitope auf dem Brolocizumab-Molekül, sowie die Aktivierung von Gedächtnis-T-Zellen durch unbelastete und hitze- oder mechanisch belastete Brolocizumab-Präparate.
- In den Proben der Patienten aus der Kontrollgruppe wiesen ADAs, sofern vorhanden, niedrigere Titer auf.

Erhöhtes Risiko bei 4-wöchigen Dosisintervallen während der Erhaltungsphase

- Novartis hat kürzlich auch die ersten interpretierbaren Ergebnisse (FIR, first interpretable results) der Studie CRTH258AUS04 (MERLIN) vorgelegt.
- Bei der MERLIN-Studie handelt es sich um eine zweijährige multizentrische, randomisierte, doppelt-maskierte Phase-3a-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von 6 mg Brolocizumab alle 4 Wochen im Vergleich zu 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen bei nAMD-Patienten mit persistierender Netzhautflüssigkeit. Die Studie wird nur in den USA durchgeführt und es werden nur vorbehandelte nAMD-Patienten mit hochfrequentem Behandlungsbedarf rekrutiert. IOI, einschließlich RV und RO, wurde häufiger in der Gruppe mit 6 mg Brolocizumab alle 4 Wochen (9,3 %) berichtet als in den Gruppen mit 6 mg Brolocizumab alle 8/12 Wochen (4,4 %) aus den klinischen Phase-III-Zulassungsstudien zu nAMD.

Identifizierte Risikofaktoren

- Der Zulassungsinhaber führte nicht-interventionelle, retrospektive Studien unter realen Gegebenheiten (real world evidence) bei nAMD-Patienten durch, um das Auftreten von unerwünschten Ereignissen/Sicherheitssignalen nach Beginn der Behandlung mit Brolocizumab über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten besser zu verstehen. Beide Studien bestanden aus einer retrospektiven Analyse großer US-amerikanischer Praxisdatenbanken, dem IRIS-Register [Studie HEORUSV201342] und der Komodo Healthcare Map [Studie HEORUSV201368]. Beide Auswertungen wurden parallel durchgeführt und waren, im Rahmen der verfügbaren Daten, nahezu identisch.
- Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analysen bei nAMD-Patienten deuten darauf hin, dass bei Patienten mit einer Vorgeschichte von intraokularen Entzündungen und/oder retinalem Gefäßverschluss im Jahr vor der Behandlung mit Beovu die Wahrscheinlichkeit höher war, dass nach der Beovu-Injektion ähnliche Ereignisse auftraten, als bei nAMD-Patienten ohne eine solche Vorgeschichte.
- Darüber hinaus wurde in den beiden retrospektiven Studien, aber auch in klinischen Studien, ein geschlechtsspezifischer Unterschied mit einem höheren Risiko für IOI



(einschließlich RV) und/oder RO bei Frauen beobachtet. Eine höhere Inzidenz wurde auch bei japanischen Patienten beobachtet.

Die Produktinformation von Beovu wird entsprechend aktualisiert, um die neuesten Erkenntnisse und die neuen Empfehlungen zu berücksichtigen.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Beovu dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 8.11.2021

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert.</p> <p>Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>
--	---