

**Renseignements importants sur l'innocuité
BEOVU (brolucizumab) – Risque d'inflammation intraoculaire,
de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne**



Le 3 février 2022

Destinataires

Professionnels de la santé, y compris les ophtalmologistes (spécialistes de la rétine et ophtalmologistes généraux) et les pharmaciens spécialistes

Messages clés

- **Dans le cadre de l'étude MERLIN, les cas d'inflammation intraoculaire, y compris la vascularite rétinienne et l'occlusion vasculaire rétinienne, ont été plus fréquents chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide) qui ont reçu BEOVU à 6 mg toutes les 4 semaines après les 3 premières doses que chez ceux qui ont reçu l'aflibercept à 2 mg toutes les 4 semaines.**
- **D'autres cas d'inflammation intraoculaire ont été observés chez des sujets porteurs d'anticorps anti-brolucizumab apparus en cours de traitement. La vascularite rétinienne et l'occlusion vasculaire rétinienne sont des événements indésirables d'origine immunitaire (étude BASICHR0049).**
- **Les professionnels de la santé doivent être informés de ce qui suit :**
 - **Le traitement par BEOVU est contre-indiqué chez les patients atteints d'inflammation intraoculaire active.**
 - **Après les 3 premières doses, l'intervalle entre deux doses de BEOVU à 6 mg ne doit pas être inférieur à 8 semaines.**
 - **Le traitement par BEOVU doit être interrompu chez les patients qui développent une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne.**
 - **D'après les études cliniques, les événements indésirables liés à l'inflammation intraoculaire, y compris la vascularite rétinienne et l'occlusion vasculaire rétinienne, ont été signalés plus fréquemment chez les femmes traitées par BEOVU que chez les hommes.**
 - **Les patients qui ont présenté une inflammation intraoculaire et/ou une occlusion vasculaire rétinienne dans l'année précédant le traitement par BEOVU courent un risque accru de telles manifestations et doivent faire l'objet d'un suivi étroit.**

- **La monographie de BEOVU sera mise à jour pour tenir compte des données les plus récentes et des nouvelles recommandations.**

Quel est le problème?

Dans le cadre de l'étude MERLIN, les cas d'inflammation intraoculaire, y compris la vascularite rétinienne et l'occlusion vasculaire rétinienne, ont été plus fréquents chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide) qui ont reçu BEOVU à 6 mg toutes les 4 semaines après les 3 premières doses que chez ceux qui ont reçu l'aflibercept à 2 mg toutes les 4 semaines.

Un lien causal a été observé entre la réponse immunitaire contre BEOVU en cours de traitement et l'apparition « d'une vascularite rétinienne et/ou d'une occlusion vasculaire rétinienne, généralement en présence d'une inflammation intraoculaire », lors de l'emploi du médicament (étude BASICHR0049).

Produit visé

BEOVU, injection de brolocizumab, solution à 6 mg / 0,05 mL pour injection intravitréenne. Numéro d'identification du médicament (DIN): 02496976

Contexte

BEOVU est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé de type Fv à chaîne unique (scFv) dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain (VEGFh) et est indiqué pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide).

Risque accru associé à des intervalles posologiques de 4 semaines durant la phase d'entretien

Au cours d'une étude clinique de phase IIIa (MERLIN), les cas d'inflammation intraoculaire (y compris la vascularite rétinienne) et d'occlusion vasculaire rétinienne observés après un an de traitement ont été plus fréquents chez les patients atteints de DMLA néovasculaire qui ont reçu une dose d'entretien de BEOVU à 6 mg toutes les 4 semaines que chez ceux qui ont reçu l'aflibercept à 2 mg toutes les 4 semaines (cas d'inflammation intraoculaire : 9,3 % vs 4,5 %, y compris des cas de vascularite rétinienne [0,8 % vs 0,0 %] et d'occlusion vasculaire rétinienne [2,0 % vs 0,0 %]). La fréquence des cas d'inflammation intraoculaire et d'occlusion vasculaire rétinienne était également plus élevée que chez les patients qui ont reçu une dose d'entretien de BEOVU toutes les 8 ou 12 semaines au cours des études déterminantes de phase III (HAWK et HARRIER).

Pendant le traitement d'entretien (après les 3 premières doses), l'intervalle entre deux doses de BEOVU ne doit pas être inférieur à 8 semaines.

Événements d'origine immunitaire

Dans le cadre de l'étude mécanistique BASICHR0049, des échantillons sanguins ont

été recueillis chez 5 patients atteints de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne confirmées par une évaluation indépendante et chez 6 sujets témoins qui n'avaient présenté aucun signe ni symptôme d'inflammation intraoculaire pendant leur traitement par BEOVU.

Dans les échantillons prélevés chez les 5 patients atteints de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne, une réponse immunitaire humorale et cellulaire contre le brolucizumab a été détectée de 3 à 5 mois après l'administration de la dernière dose de BEOVU et la survenue de l'événement. Les données recueillies ont révélé la présence de titres élevés d'anticorps antimédicament (AAM), associée à une réponse polyclonale et diversifiée déclenchée par les IgG contre de multiples épitopes de lymphocytes B sur la molécule de brolucizumab, ainsi qu'une activation de lymphocytes T mémoire induite par des préparations de brolucizumab intactes ou soumises à un stress thermique ou mécanique. Une augmentation de l'agrégation plaquettaire in vitro a été observée en présence du brolucizumab et du VEGF-A.

Dans les échantillons prélevés chez les sujets témoins, les AAM (lorsqu'ils étaient présents) affichaient des titres plus faibles, et seules des réponses marginales ont été détectées suivant le déclenchement de l'activation des lymphocytes T. L'agrégation plaquettaire observée in vitro était également moins marquée chez ces sujets que chez les patients qui avaient présenté une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne.

Jumelés aux données recueillies sur l'association entre l'immunogénicité et la survenue d'une inflammation intraoculaire durant le traitement, ces résultats montrent un lien causal entre la réponse immunitaire contre BEOVU observée en cours de traitement et l'apparition « d'une vascularite rétinienne et/ou d'une occlusion vasculaire rétinienne, généralement en présence d'une inflammation intraoculaire », lors de l'emploi de ce médicament.

Ces observations mettent en relief la nécessité de cesser l'administration de BEOVU chez les patients qui présentent ces événements indésirables.

Autres facteurs de risque

Deux études rétrospectives non interventionnelles consistant en l'analyse de deux bases de données américaines recueillies en contexte réel, respectivement l'IRIS Registry® [étude HEORUSV201342] et la Healthcare Map™ de Komodo Health [étude HEORUSV201368], ont été menées auprès de patients atteints de DMLA néovasculaire pendant une période pouvant atteindre 6 mois afin de mieux comprendre la fréquence des événements indésirables survenant après le début d'un traitement par le brolucizumab. Les résultats de cette analyse laissent croire que la survenue d'inflammation intraoculaire et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne était plus probable chez ceux qui avaient déjà subi de telles manifestations dans l'année précédant le traitement par BEOVU, par comparaison avec les patients atteints de DMLA néovasculaire qui n'en avaient pas subies.

Un risque accru d'inflammation intraoculaire (y compris la vascularite rétinienne) et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne a également été observé chez les femmes

durant les deux études rétrospectives, mais également au cours des essais cliniques (p. ex., 5,3 % chez les femmes contre 3,2 % chez les hommes dans les études de HAWK et HARRIER).

Bien que certains de ces renseignements aient été ajoutés à la monographie de BEOVU, d'autres mises à jour seront effectuées pour tenir compte des données les plus récentes et des nouvelles recommandations.

Information à l'intention des consommateurs

BEOVU est un médicament utilisé pour traiter la forme néovasculaire (humide) d'une maladie oculaire appelée *dégénérescence maculaire liée à l'âge* chez les adultes. La dose recommandée est de 6 mg de BEOVU administrée par injection dans l'œil toutes les 4 semaines (1 fois par mois) pour les 3 premières doses. Par la suite, le patient pourrait recevoir 1 injection toutes les 12 semaines (tous les 3 mois) ou toutes les 8 semaines (tous les 2 mois). Le médecin déterminera l'intervalle entre les traitements selon l'état de l'œil. L'intervalle thérapeutique entre deux doses de BEOVU ne doit pas être inférieur à 8 semaines (2 mois).

Après avoir reçu une injection de BEOVU, les patients qui constatent l'apparition ou l'aggravation d'une rougeur de l'œil, une douleur à l'œil, un malaise croissant, une perte de vision soudaine, une vision trouble ou réduite, un plus grand nombre de petites particules visibles dans le champ de vision ou une sensibilité accrue à la lumière doivent en informer leur médecin sans tarder. Ces signes et symptômes peuvent indiquer un effet secondaire grave et pourraient amener le médecin à mettre fin au traitement par BEOVU.

Information à l'intention des professionnels de la santé

Les professionnels de la santé doivent être informés de ce qui suit :

- Le traitement par BEOVU est contre-indiqué chez les patients atteints d'inflammation intraoculaire active.
- Après les 3 premières doses, l'intervalle entre deux doses de BEOVU à 6 mg ne doit pas être inférieur à 8 semaines.
- Le traitement par BEOVU doit être interrompu chez les patients qui développent une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne.
- D'après les études cliniques, les événements indésirables liés à l'inflammation intraoculaire, y compris la vascularite rétinienne et l'occlusion vasculaire rétinienne, ont été signalés plus fréquemment chez les femmes traitées par BEOVU que chez les hommes (p. ex., 5,3 % chez les femmes contre 3,2 % chez les hommes dans les études de HAWK et HARRIER).
- Les patients qui ont présenté une inflammation intraoculaire et/ou une occlusion vasculaire rétinienne dans l'année précédant le traitement par BEOVU courent un risque accru de telles manifestations et doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Bien que certains de ces renseignements aient été ajoutés à la monographie de BEOVU, d'autres mises à jour seront effectuées pour tenir compte des données les

plus récentes et des nouvelles recommandations.

Mesures prises par Santé Canada

Santé Canada, en collaboration avec Novartis Pharma Canada inc., procède à la mise à jour de la monographie de BEOVU.

Santé Canada communique ces renseignements importants en matière d'innocuité aux professionnels de la santé et à l'ensemble de la population canadienne par l'entremise de son [site Web Rappels et avis de sécurité \(https://recalls-rappels.canada.ca/fr\)](https://recalls-rappels.canada.ca/fr). Cette mise à jour sera également communiquée au moyen du système d'avis électronique par courriel MedEffet^{MC}, de même que dans les canaux de médias sociaux, tels que LinkedIn et Twitter.

Pour rapporter un problème lié à la santé ou à l'innocuité

La gestion des effets secondaires liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Tout cas d'inflammation intraoculaire, de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne, ou de tout autre événement indésirable grave ou inattendu associé à l'utilisation de BEOVU doit être déclaré à Novartis Pharma Canada inc. ou à Santé Canada.

Novartis Pharma Canada inc.

385, boul. Bouchard
Dorval, Québec
Canada H9S 1A9
Courriel : drug.safety@novartis.com
Téléphone : 1 877 631-6775, poste 3425
Télécopieur : 1 877 636-3175

<https://www.novartis.ca/fr/nos-produits/pharmaceutique>

Pour corriger votre adresse postale ou votre numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec Novartis Pharma Canada inc.

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Composez sans frais le 1 866 234-2345; ou
- Consultez la page Web MedEffet Canada sur la déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour d'autres renseignements sur les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada:

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd-dpsc@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613 954-6522
Télécopieur : 613 952-7738

DocuSigned by:

Luis Henrique Barbosa Boechat

319470929D09430...

Original signé par

Luis Boechat

Vice-président et chef, Affaires scientifiques

Novartis Pharma Canada inc.