



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

Vilvoorde, 25 octobre 2021

Information transmise sous l'autorité de la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments

Communication directe aux professionnels de la santé

Beovu® (brolucizumab) – Mise à jour des recommandations afin de réduire le risque connu d'inflammation intraoculaire, incluant vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM), Novartis souhaite vous informer de ce qui suit:

Résumé

- **Une inflammation intraoculaire (IIO), incluant une vascularite rétinienne (VR) et/ou une occlusion vasculaire rétinienne (OVR), peut survenir après la première injection intravitréenne de Beovu® et à tout moment durant le traitement. Ces événements ont été observés plus fréquemment au début du traitement.**
- **Un nombre plus élevé d'événements d'IIO a été observé chez les patients ayant développé des anticorps anti-brolucizumab pendant le traitement. Les vascularites rétiniennes et/ou les occlusions vasculaires rétiniennes sont des événements à médiation immunitaire.**
- **Chez les patients développant une IIO, y compris une VR et/ou une OVR, le traitement par Beovu® doit être interrompu et ces événements doivent être pris en charge rapidement.**
- **Les doses d'entretien de Beovu® (après les 3 premières doses) ne peuvent pas être administrées à des intervalles inférieurs à 8 semaines. Ceci est basé sur les résultats de l'étude MERLIN (voir plus de détails dans la section « Informations générales sur la problématique de sécurité » ci-dessous).**
- **Les patients ayant des antécédents médicaux d'IIO et/ou d'OVR au cours de l'année précédant le traitement par Beovu® sont à risque**

Page 2 of 4

de développer une VR et/ou une OVR et doivent être étroitement surveillés.

- **Le sexe féminin a été identifié comme un facteur de risque supplémentaire. Une incidence plus élevée a également été observée chez les patients japonais.**
- **Les patients doivent être informés sur la manière de reconnaître les premiers signes et symptômes d'IIO, de VR et d'OVR et doivent être invités à consulter un médecin sans délai si ces effets indésirables sont suspectés.**

Informations générales sur la problématique de sécurité

Le brolucizumab (Beovu®) est un anticorps monoclonal humanisé indiqué pour le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Événement à médiation immunitaire

Les résultats de l'étude mécanistique BASICHR0049 basés sur une analyse d'échantillons sanguins de cinq patients atteints de DMLA néovasculaire exposés à Beovu® et ayant développé par la suite une VR et/ou une OVR, combinés aux données accumulées concernant l'association de l'immunogénicité émergente du traitement et de l'IIO, indiquent un lien de causalité entre la réaction immunitaire émergente du traitement contre Beovu® et l'événement « VR et/ou OVR, généralement en présence d'IIO » lié à Beovu®.

Dans cette étude, des échantillons sanguins ont été prélevés sur les cinq cas patients et sur six patients témoins qui ne présentaient aucun signe ni symptôme d'IIO alors qu'ils étaient traités par Beovu®. La présence de VR et/ou OVR a été confirmée par le Comité indépendant de ré évaluation de la sécurité qui avait été mis en place par Novartis lorsque le signal de sécurité est apparu et/ou par les ophtalmologistes/spécialistes de la rétine qui s'occupaient de ces patients.

Les échantillons ont été testés pour l'activation potentielle des facteurs de réponse immunitaire contre le brolucizumab, comprenant l'identification des anticorps anti-médicament (ADA: anti-drug antibodies) et des anticorps neutralisants, l'isotypage des ADA et la cartographie des épitopes, l'identification d'une réponse immunitaire des lymphocytes T au brolucizumab et la stimulation in vitro de l'agrégation plaquettaire dans le sang total en présence de brolucizumab et de VEGF-A. Dans les échantillons provenant des cinq patients ayant développé les événements indésirables VR et/ou OVR, une réponse immunitaire humorale et cellulaire contre le brolucizumab a été observée 3 à 5 mois après la dernière dose de Beovu® et la survenue de l'événement. Les données ont montré la présence de titres élevés d'ADA, avec une réponse polyclonale et diversifiée induite par les IgG contre plusieurs épitopes de lymphocytes B sur la molécule de brolucizumab, ainsi qu'une activation des lymphocytes T mémoires induite par des préparations de brolucizumab intactes et soumises à un stress thermique ou mécanique.

Page 3 of 4

Dans les échantillons provenant des patients du groupe témoin, les ADA, lorsqu'ils étaient présents, avaient des titres plus faibles.

Risque augmenté avec des intervalles d'administration de 4 semaines pendant la phase d'entretien

Novartis a également généré récemment les premiers résultats interprétables (PRI) de l'étude CRTH258AUS04 (MERLIN).

L'étude MERLIN est une étude de Phase 3a multicentrique, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 2 ans, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du brolocizumab 6 mg toutes les 4 semaines par rapport à l'aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines chez des patients atteints de DMLA néovasculaire présentant un fluide rétinien persistant. L'étude est menée uniquement aux États-Unis et a recruté des patients atteints de DMLA néovasculaire prétraités ayant besoin d'un traitement fréquent. Des cas d'IIO, incluant une VR et une OVR, ont été signalés avec une fréquence plus élevée dans le bras brolocizumab 6 mg toutes les 4 semaines (9,3%) par rapport aux bras brolocizumab 6 mg toutes les 8 ou 12 semaines (4,4%) dans les études cliniques pivots de phase 3 sur la DMLA néovasculaire.

Facteurs de risque identifiés

Novartis a mené des études rétrospectives non interventionnelles sur les données collectées en conditions de vie réelle chez des patients atteints de DMLA néovasculaire (humide) afin de mieux comprendre l'incidence des événements indésirables/signaux de sécurité après le début d'un traitement par brolocizumab sur une durée de 6 mois. Chacune des deux études consistait en une analyse rétrospective de grandes bases de données de vie réelle aux États-Unis, respectivement IRIS Registry® [étude HEORUSV201342] et Komodo Healthcare Map™ [étude HEORUSV201368]. Les deux évaluations ont été menées en parallèle et de façon presque identique dans la mesure où les données le permettaient.

Les résultats de cette analyse rétrospective chez les patients atteints de DMLA néovasculaire suggèrent que les patients ayant des antécédents médicaux d'IIO et/ou d'OVR au cours de l'année précédente le traitement par Beovu® étaient plus susceptibles de présenter des événements similaires après l'injection de Beovu, par rapport aux patients atteints de DMLA néovasculaire n'ayant pas d'antécédents de ces événements.

De plus, une différence entre les sexes avec un risque plus élevé d'IIO (incluant la VR) et/ou d'OVR chez les femmes a été observée dans les deux études rétrospectives, mais aussi dans les essais cliniques. Une incidence plus élevée a également été observée chez les patients japonais.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice de Beovu® seront mis à jour pour refléter les informations les plus récents et ces nouvelles recommandations.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Beovu® à :

Page 4 of 4

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB),
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan,
F -54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX,
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments,
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 247-85592
Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu,

Lien pour le formulaire:

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Beovu® peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Novartis Pharma SA, par tél. au 0800 94 368, par fax au +32 2 246 17 00 par e-mail à drug.safety_belgium@novartis.com.

Demande d'informations complémentaires

Pour toutes questions ou informations complémentaires, vous pouvez contacter Novartis Pharma SA, Département Médical, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde ou par téléphone au +32 2 246 16 11.

Cordialement,

DocuSigned by:

A0B4CFFC77CC497...

Joachim Vandepitte
Responsable de la pharmacovigilance