

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**BEOVU^{MD}**

injection de brolocizumab

Seringues préremplies à usage unique

Flacons à usage unique

Solution à 6 mg / 0,05 mL pour injection intravitréenne

Agent d'ophtalmologie/antinéovascularisation

Code ATC : S01LA06

Novartis Pharma Canada inc.

385, boul. Bouchard

Dorval, Québec

H9S 1A9

Date d'approbation initiale :
2020, MR, 12

Date de révision :
2021, AU, 18

Numéro de contrôle de la présentation : 251156

BEOVU est une marque déposée.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|--|---------|
| 8 Effets indésirables, 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché | 2021-02 |
|--|---------|

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLEAU DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique..... | 4 |
| 4.4 Administration | 5 |
| 4.5 Dose oubliée | 10 |
| 5 SURDOSAGE | 10 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 11 |
| 7.1 Populations particulières..... | 12 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 12 |
| 7.1.2 Allaitement | 12 |
| 7.1.3 Enfants..... | 12 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 12 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 13 |
| 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques | 13 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques | 15 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres | |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| | données quantitatives..... | 15 |
| 8.5 | Effets indésirables observées après la mise en marché | 15 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 16 |
| 10.1 | Mode d'action | 16 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 16 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 16 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 17 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 17 |
| | PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | 19 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES | 19 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 19 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 19 |
| 14.2 | Résultats de l'étude..... | 21 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 23 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 24 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 25 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BEOVU^{MD} (brolucizumab) est indiqué pour :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée dans cette population et, par conséquent, n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster le schéma posologique chez les personnes âgées (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à tout constituant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients atteints d'une infection oculaire ou périoculaire active ou soupçonnée.
- Patients atteints d'inflammation intraoculaire active.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La seringue préremplie à **usage unique** ou le flacon à **usage unique*** sont réservés aux injections par voie intravitréenne.
- Chaque seringue préremplie ou flacon doit servir à traiter un seul œil.
- BEOVU doit être administré par un médecin qualifié et ayant acquis de l'expérience avec les injections intravitréennes.
- L'efficacité et l'innocuité du traitement par BEOVU administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées.

* Le flacon à usage unique n'est pas offert au Canada.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

• Traitement de la DMLA néovasculaire

La dose recommandée de BEOVU est de 6 mg (0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (1 fois par mois) pour les 3 premières doses. Par la suite, le médecin peut individualiser les intervalles de traitement selon l'activité de la maladie, évaluée en fonction de l'acuité visuelle et/ou d'autres paramètres anatomiques. Il est suggéré d'évaluer l'activité de la maladie 16 semaines (4 mois) après le début du traitement et périodiquement par la suite. Les traitements peuvent être administrés à intervalles de 12 semaines (3 mois) aux patients dont la maladie ne montre aucune activité. Dans le

cas contraire, ils peuvent être espacés de 8 semaines (2 mois) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Populations particulières

Insuffisance rénale

(Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#))

Insuffisance hépatique

Brolucizumab n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Enfants (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de BEOVU chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée dans cette population.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Au cours des études cliniques HAWK et HARRIER, environ 90 % des patients (978/1088) affectés aléatoirement au traitement par BEOVU étaient âgés d'au moins 65 ans et 60 % (648/1088), de 75 ans ou plus. Il n'est pas nécessaire d'ajuster le schéma posologique chez les personnes âgées (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

Comme tous les médicaments à usage intravitréen, BEOVU doit être inspecté visuellement avant d'être administré (voir [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

L'injection doit être réalisée dans des conditions d'asepsie, ce qui comprend la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles et l'utilisation d'un champ et d'un blépharostat (ou l'équivalent) stériles. Le matériel nécessaire pour pratiquer une paracentèse stérile doit être à portée de la main, par mesure de précaution. L'injection ne doit se faire qu'après l'obtention d'une anesthésie adéquate et la désinfection de la peau périoculaire, de la paupière et de la surface oculaire à l'aide d'un microbicide topique à large spectre.

Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être évalués avec soin avant l'injection intravitréenne (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Tout de suite après l'injection intravitréenne, il faut s'assurer que la pression intraoculaire des patients n'augmente pas. Un bon moyen de la surveiller consiste à vérifier la perfusion de la papille du nerf optique ou à procéder par tonométrie.

Il faut demander aux patients venant de recevoir une injection intravitréenne de signaler sans attendre le moindre symptôme évoquant une endophtalmie, un décollement ou une déchirure de la rétine, une cataracte ou une augmentation de la pression intraoculaire (p. ex., douleur ou rougeur oculaire, photophobie, vision trouble).

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la préparation de BEOVU, voir le mode d'emploi ci-dessous.

Il faut introduire l'aiguille à injection de 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrénne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 mL peut alors être injecté lentement; un point d'injection sclérale différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Mode d'emploi de la seringue préremplie de BEOVU

Conservation et inspection



BEOVU doit être réfrigéré (de 2 à 8 °C), mais pas congelé. La seringue préremplie doit être laissée dans son emballage-coque et dans sa boîte afin de la protéger de la lumière.



Avant usage, l'emballage-coque intact contenant la seringue préremplie de BEOVU peut être laissé à la température ambiante (à moins de 25 °C) pendant un laps de temps pouvant aller jusqu'à 24 heures. Assurez-vous que la boîte contient bien une seringue préremplie stérile présentée dans un emballage-coque scellé. Une fois que l'emballage-coque a été ouvert, poursuivre les opérations dans des conditions d'asepsie.



BEOVU est une solution aqueuse translucide ou légèrement opalescente et incolore ou d'un jaune brunâtre.



Il faut inspecter visuellement la solution à sa sortie du réfrigérateur et avant son administration. Si vous voyez des particules ou constatez qu'elle est opaque, abstenez-vous d'utiliser la seringue préremplie et respectez la marche à suivre pour la remplacer.

La seringue préremplie est stérile et ne doit être utilisée qu'une seule fois. Ne vous en servez pas si la seringue ou son emballage sont endommagés ou si la date de péremption est échue.

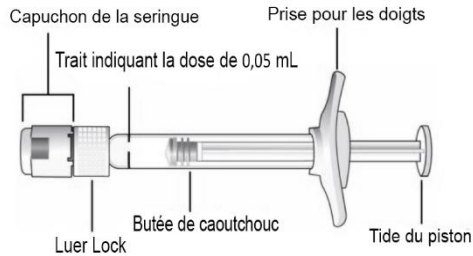
Comment préparer et administrer BEOVU

L'injection intravitréenne doit être réalisée dans des conditions d'asepsie, ce qui comprend la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ et d'un blépharostat (ou l'équivalent) stériles et l'accessibilité du matériel nécessaire pour pratiquer une paracentèse stérile (au besoin). L'injection ne doit se faire qu'après l'obtention d'une anesthésie adéquate et la désinfection de la peau périoculaire, de la paupière et de la surface oculaire à l'aide d'un microbicide topique à large spectre.

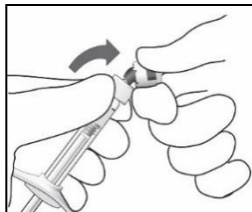
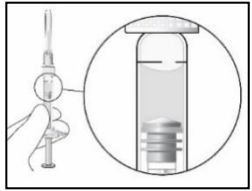
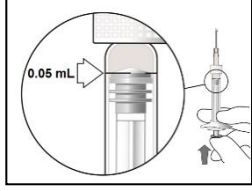
Pour l'injection intravitréenne, utiliser une aiguille à injection de calibre 30 et de 13 mm (½ po) de long, stérile. L'aiguille à injection n'est pas incluse dans l'emballage de BEOVU.

Remarque : La dose doit être réglée à 0,05 mL. Comme la seringue préremplie renferme plus de solution (0,165 mL) que nécessaire pour administrer la dose recommandée (0,05 mL), il faut en jeter une partie avant l'administration. L'injection de toute la solution contenue dans la seringue préremplie pourrait donner lieu à une surdose.

Il faut veiller à injecter la dose immédiatement après l'avoir préparée (étape 5).



Méthode d'injection

| | | |
|---|---|--|
| 1 | | Retirer la pellicule du plateau de la seringue et, à l'aide d'une technique aseptique, sortir la seringue. |
| 2 |  | Détacher d'un coup sec le capuchon de la seringue (sans le tourner ni le tordre). |
| 3 | | De façon aseptique, fixer fermement à la seringue une aiguille à injection de calibre 30 et de 13 mm (½ po) de long. |
| 4 |  | Pour vérifier la présence de bulles d'air, tenir la seringue en plaçant l'aiguille vers le haut. S'il y a des bulles d'air, tapoter doucement la seringue avec le doigt jusqu'à ce que les bulles montent à la surface. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille en tirant tout droit vers le haut. |
| 5 |  | Tenir la seringue au niveau des yeux et pousser délicatement le piston jusqu'à ce que le rebord situé sous le dôme de la butée de caoutchouc soit aligné avec le trait indiquant la dose de 0,05 mL . La seringue est prête pour l'injection. |
| 6 | | Injecter lentement jusqu'à ce que la butée de caoutchouc atteigne le bout de la seringue pour administrer le volume de 0,05 mL. Confirmer l'administration de la pleine dose en vérifiant que la butée de caoutchouc est au bout du corps de la seringue. Remarque : Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur. |

Question fréquente et réponse

Q : Que faire si je n'arrive pas à enlever toutes les bulles d'air du liquide?

R : Il est important que le liquide soit exempt d'air. Toutefois, de minuscules bulles d'air qui sont fixées à la butée de caoutchouc ne se détachent généralement pas de celui-ci pendant l'injection et ne modifient donc pas le volume de la dose.

Mode d'emploi de la trousse de flacons* de BEOVU

Conservation et inspection



BEOVU doit être réfrigéré (de 2 à 8 °C), mais pas congelé. Le flacon doit être laissé dans sa boîte afin de le protéger de la lumière.



Avant usage, le flacon intact de BEOVU peut être laissé à la température ambiante (à moins de 25 °C) pendant un laps de temps pouvant aller jusqu'à 24 heures. Une fois que le flacon a été ouvert, poursuivre les opérations dans des conditions d'asepsie.



BEOVU est une solution aqueuse translucide ou légèrement opalescente et incolore ou d'un jaune brunâtre.



Il faut inspecter visuellement la solution à sa sortie du réfrigérateur et avant son administration. Si vous voyez des particules ou constatez qu'elle est opaque, abstenez-vous d'utiliser le flacon et respectez la marche à suivre pour le remplacer.

Le contenu du flacon et l'aiguille-filtre sont stériles et ne doivent être utilisés qu'une seule fois. Si le flacon, l'aiguille-filtre ou l'emballage sont endommagés ou si la date de péremption est échue, ne vous en servez pas.

Comment préparer et administrer BEOVU

L'injection intravitréenne doit être réalisée dans des conditions d'asepsie, ce qui comprend la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ et d'un blépharostat (ou l'équivalent) stériles et l'accessibilité du matériel nécessaire pour pratiquer une paracentèse stérile (au besoin). L'injection ne doit se faire qu'après l'obtention d'une anesthésie adéquate et la désinfection de la peau périoculaire, de la paupière et de la surface oculaire à l'aide d'un microbicide topique à large spectre.

Pour la préparation et l'injection intravitréenne, les dispositifs médicaux à usage unique suivants sont requis :

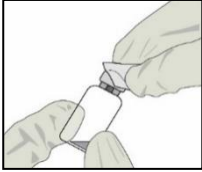
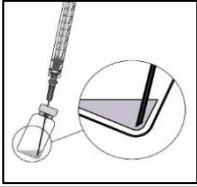

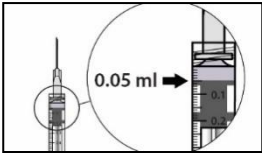
- Une aiguille stérile à injection de calibre 30 et de 13 mm (½ po) de long;
- Une seringue stérile de 1 mL avec trait indiquant une dose de 0,05 mL;
- Une aiguille-filtre non pointue stérile de 5 µm (calibre 18 et 1½ po [1,2 mm et 40 mm]).

L'aiguille à injection et la seringue ne sont pas incluses dans la trousse de flacons de BEOVU.

Remarque : La dose doit être réglée à 0,05 mL. Comme le flacon renferme plus de solution (0,23 mL) que nécessaire pour administrer la dose recommandée (0,05 mL), il faut en jeter une partie avant l'administration. L'injection de toute la solution contenue dans le flacon pourrait donner lieu à une surdose.

S'assurer que l'injection se fait immédiatement après la préparation de la dose (étape 8).

Méthode d'injection

| | | |
|---|---|--|
| 1 |  | <p>Enlever le capuchon du flacon et nettoyer le bouchon de caoutchouc (p. ex., avec un tampon imbibé d'alcool à 70 %).</p> |
| 2 | | <p>Fixer l'aiguille-filtre sur une seringue de 1 mL en utilisant une technique aseptique.</p> |
| 3 | | <p>Pousser l'aiguille-filtre au centre du bouchon de caoutchouc jusqu'à ce qu'elle touche le fond du flacon.</p> |
| 4 |  | <p>Pour retirer le liquide, tenir le flacon dans une position légèrement inclinée et aspirer lentement tout le liquide du flacon et de l'aiguille-filtre.</p> <p>Pendant le retrait, s'assurer que le piston est suffisamment tiré pour vider complètement l'aiguille-filtre.</p> |
| 5 | | <p>Détacher l'aiguille-filtre de la seringue de façon aseptique et la jeter.</p> <p>L'aiguille-filtre ne doit pas servir à l'injection intravitréenne.</p> |
| 6 | | <p>De façon aseptique, fixer solidement une aiguille à injection de calibre 30 et de 13 mm (½ po) de long sur la seringue.</p> |
| 7 |  | <p>Pour vérifier la présence de bulles d'air, tenir la seringue en plaçant l'aiguille vers le haut. S'il y a des bulles d'air, tapoter doucement la seringue avec le doigt jusqu'à ce que les bulles montent à la surface.</p> |
| 8 |  | <p>Tenir la seringue au niveau des yeux et expulser délicatement l'air de la seringue et régler la dose au trait de 0,05 mL sur la seringue. La seringue est prête pour l'injection.</p> |
| 9 | | <p>Injecter lentement jusqu'à ce que la butée de caoutchouc atteigne le bout de la seringue pour administrer le volume de 0,05 mL. Confirmer l'administration de la pleine dose en vérifiant que la butée de caoutchouc est au bout du corps de la seringue.</p> <p>Remarque : Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.</p> |

Questions fréquentes et réponses

Q : Que faire si j'ai de la difficulté à retirer suffisamment de liquide du flacon?

R : N'agitez pas le flacon avant le retrait, mais laissez le liquide se déposer au fond. Assurez-vous que le flacon est dans une position verticale, légèrement incliné. **Tirez lentement** le piston et attendez que le liquide apparaisse dans le corps de seringue. Continuez de tirer lentement pour vider complètement le flacon et l'aiguille-filtre.

Q : Que faire si je n'arrive pas à enlever toutes les bulles d'air du liquide?

R : Il est important que le liquide soit exempt d'air. Toutefois, de minuscules bulles d'air qui sont fixées à la butée de caoutchouc ne se détachent généralement pas de celui-ci pendant l'injection et ne modifient donc pas le volume de la dose.

* Le flacon à usage unique n'est pas offert au Canada.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une injection planifiée de BEOVU, fixer un nouveau rendez-vous pour une injection aussitôt que possible. Revoir le calendrier de traitement pour l'administration de la dose séquentielle subséquente après l'injection de la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Un surdosage par injection d'un volume plus grand que celui qui est recommandé peut accroître la pression intraoculaire. Par conséquent, en cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et, si l'ophtalmologiste le juge nécessaire, un traitement approprié doit être instauré.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|--------------------------|---|---|
| Injection intravitréenne | Solution / 6 mg / 0,05 mL | citrate de sodium, eau pour injection, polysorbate 80, saccharose |

Description

BEOVU est offert en seringue préremplie à usage unique ou en flacon à usage unique*.

Un millilitre de la solution pour injection contient 120 mg de brolocizumab.

Seringue préremplie

Solution aqueuse claire à légèrement opalescente et incolore à légèrement brunâtre-jaune, sans agent de conservation, stérile.

Chaque seringue préremplie contient 19,8 mg de brolocizumab dans 0,165 mL de solution, soit une quantité utilisable pour l'administration d'une dose unique de 0,05 mL renfermant 6 mg de brolocizumab.

Flacon*

Solution aqueuse claire à légèrement opalescente et incolore à légèrement brunâtre-jaune, sans agent de conservation, stérile.

Chaque flacon contient 27,6 mg de brolocizumab dans 0,23 mL de solution, soit une quantité utilisable pour l'administration d'une dose unique de 0,05 mL renfermant 6 mg de brolocizumab.

* Le flacon à usage unique n'est pas offert au Canada.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Accidents thromboemboliques

Les accidents thromboemboliques artériels sont des effets indésirables qui pourraient avoir un lien avec l'inhibition du VEGF dans la grande circulation. L'administration d'inhibiteurs du VEGF, dont BEOVU, par voie intravitréenne s'accompagne d'un risque d'accidents thromboemboliques artériels ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Parmi les accidents thromboemboliques artériels, on trouve les AVC et les infarctus du myocarde non mortels ainsi que la mort d'origine vasculaire (y compris la mort de cause inconnue).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après une injection intravitréenne par BEOVU et l'examen ophtalmologique qui y est associé, les patients pourraient éprouver des troubles visuels passagers et doivent donc être avertis de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines avant d'avoir retrouvé une fonction visuelle suffisante.

Ophtalmologique

Endophtalmie, décollement ou déchirure de la rétine, vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne et cataracte traumatique

Les injections intravitréennes, y compris celles de BEOVU, ont été associées à une endophtalmie, à un décollement ou à une déchirure de la rétine et à des cataractes traumatiques ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de BEOVU.

Des cas de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne, généralement en présence d'une inflammation intraoculaire, ont été signalés lors de l'emploi de BEOVU ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les patients doivent être informés de signaler sans délai tout symptôme évocateur des effets mentionnés ci-dessus et doivent être pris en charge comme il convient.

Élévations de la pression intraoculaire

Des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été notées dans les 30 minutes suivant l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, dont BEOVU. Des élévations soutenues de la pression intraoculaire ont aussi été signalées ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La pression intraoculaire ainsi que le débit sanguin de la tête du nerf optique doivent être surveillés et pris en charge de manière appropriée.

BEOVU n'a pas été étudié chez des patients atteints d'un glaucome mal maîtrisé. Il ne faut pas injecter BEOVU à un patient s'il a une pression intraoculaire de 30 mmHg ou plus.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant qu'elles reçoivent BEOVU et pendant au moins 1 mois après la dernière dose lorsqu'elles cessent leur traitement par BEOVU.

- **Fertilité**

Il est démontré que l'inhibition du VEGF modifie le développement folliculaire, le fonctionnement du corps jaune et la fertilité. Compte tenu du mode d'action des inhibiteurs du VEGF, il existe un risque pour la fonction reproductrice féminine et le développement embryofœtal.

Sensibilité/résistance

Comme c'est le cas de toutes les protéines utilisées en thérapeutique, BEOVU pourrait en théorie provoquer des réactions d'hypersensibilité, notamment une anaphylaxie. Les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester par une éruption cutanée, du prurit, de l'urticaire, de l'érythème, des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves, ou une inflammation intraoculaire grave. Il faut inciter les patients à signaler le moindre symptôme d'anaphylaxie, de réaction allergique ou d'inflammation intraoculaire (p. ex., rougeur ou douleur oculaire, photophobie).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas eu d'étude comparative bien conçue sur l'administration de BEOVU chez des femmes enceintes. Le risque associé à l'emploi de BEOVU pendant la grossesse est inconnu. Toutefois, comme il agit en inhibant le VEGF, le brolocizumab doit être considéré comme ayant un potentiel tératogène et embryo/fœtotoxique. Par conséquent, BEOVU ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que les bienfaits possibles du traitement pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le brolocizumab passe dans le lait humain après l'administration de BEOVU. Il n'existe pas de données sur les effets de BEOVU chez le nourrisson ou sur la lactation. En raison du risque de réactions indésirables au médicament chez l'enfant nourri au sein, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par BEOVU ni pendant au moins 1 mois après l'injection de la dernière dose à l'arrêt du traitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée dans cette population et, par conséquent, n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 1088 patients traités par BEOVU ont formé la population de l'analyse de l'innocuité pendant les deux études de phase III HAWK et HARRIER, l'exposition cumulative à BEOVU ayant été de 96 semaines et la dose recommandée de 6 mg ayant été administrée à 730 patients.

Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent chez $\geq 5\%$ des patients traités par BEOVU à 6 mg ont été une baisse de l'acuité visuelle (7 %), une cataracte (7 %), une hémorragie conjonctivale (6 %), des corps flottants (5 %) et une douleur oculaire (5 %).

Les effets indésirables graves rares signalés chez moins de 1 % des patients traités par BEOVU à 6 mg ont été une endophtalmie, la cécité, une occlusion de l'artère rétinienne et un décollement de la rétine.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés qui ont mené à l'abandon définitif du traitement par BEOVU ont été l'endophtalmie, l'uvéite et l'occlusion de l'artère rétinienne.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le Tableau 2 énumère les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients des études HAWK et HARRIER.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés fréquemment ($\geq 1\%$ des sujets) au cours des études HAWK et HARRIER sur la DMLA néovasculaire

| Système, organe ou appareil Terme privilégié | BEOVU (n = 730) | Aflibercept (n = 729) |
|--|---------------------------|---------------------------------|
| Troubles oculaires | | |
| Baisse de l'acuité visuelle | 7 % | 8 % |
| Cataracte | 7 % | 11 % |
| Hémorragie conjonctivale | 6 % | 7 % |
| Corps flottants | 5 % | 3 % |
| Douleur oculaire | 5 % | 6 % |
| Inflammation intraoculaire ^{a)} | 4 % | 1 % |
| Hémorragie rétinienne | 4 % | 3 % |
| Décollement du vitré | 4 % | 3 % |
| Élévation de la pression intraoculaire | 4 % | 5 % |
| Conjonctivite | 3 % | 2 % |
| Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien | 3 % | 1 % |
| Vision trouble | 2 % | 2 % |
| Abrasion cornéenne | 2 % | 2 % |
| Déchirure de la rétine | 1 % | 1 % |
| Kératite ponctuée | 1 % | 2 % |
| Hyperémie conjonctivale | 1 % | 1 % |
| Sécrétion lacrymale accrue | 1 % | 1 % |
| Sensation anormale dans l'œil | 1 % | 2 % |
| Cécité | 1 % | 0 % |
| Occlusion de l'artère rétinienne | 1 % | 0 % |
| Endophtalmie | 1 % | 0 % |
| Décollement de la rétine | 1 % | 0 % |
| Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien | 1 % | 0 % |
| Troubles du système immunitaire | | |
| Hypersensibilité ^{b)} | 2 % | 1 % |

^{a)} Y compris des cellules, un érythème et de l'inflammation dans la chambre antérieure, une chorioretinite, une inflammation oculaire, une iridocyclite, une iritis, une uvéite, une humeur vitrée trouble, une hyalite.

^{b)} Comprend l'urticaire, l'éruption cutanée, le prurit et l'érythème.

Accidents thromboemboliques artériels

Pendant les 96 semaines des études HAWK et HARRIER, 4,5 % de tous les sujets traités par BEOVU (33 des 730 sujets) et 4,7 % de ceux ayant reçu l'aflibercept (34 des 729 sujets) ont subi un accident thromboembolique artériel.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réaction immunitaire chez les patients traités par BEOVU. L'immunogénicité de BEOVU a été évaluée dans des échantillons de sérum.

Les données sur l'immunogénicité reflètent le pourcentage de patients ayant eu des résultats considérés comme étant positifs aux immunodosages d'anticorps anti-brolucizumab. La détection d'une réaction immunitaire dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité des méthodes utilisées, de la manipulation des échantillons, du moment de prélèvement de ceux-ci, des médicaments pris en concomitance et de la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison des fréquences de formation d'anticorps anti-brolucizumab et d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait mener à des conclusions erronées.

Des anticorps dirigés contre le brolucizumab ont été décelés chez de 36 à 52 % des sujets jamais traités auparavant, à partir de l'échantillon de sang prélevé avant le traitement. De tels anticorps ont été détectés au moins une fois chez de 53 à 67 % des sujets ayant entrepris leur traitement par BEOVU.

Une inflammation intraoculaire a été observée chez 6 % des sujets porteurs d'anticorps anti-brolucizumab apparus en cours de traitement par BEOVU comparativement à 1 % de ceux qui n'en étaient pas porteurs. La signification clinique de la présence d'anticorps anti-brolucizumab en ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité cliniques est encore incertaine.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu courants signalés chez moins de 1 % des patients traités par BEOVU à 6 mg sont énumérés ci-dessous.

Troubles oculaires : luminescence diffuse (*flare*) de la chambre antérieure, inflammation de la chambre antérieure, œdème cornéen, iridocyclite, hémorragie vitréenne, hyalite.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Il n'y a eu aucun résultat laissant croire à un lien entre BEOVU et l'apparition d'anomalies importantes sur le plan clinique dans les études de phase III HAWK et HARRIER.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants, signalés après la commercialisation de BEOVU, sont tirés de déclarations spontanées et d'études de cas. Comme il s'agit de déclarations volontaires provenant d'une population de taille incertaine, on ne peut pas en évaluer précisément la fréquence, qui demeure donc inconnue. Les effets indésirables sont énumérés par système ou appareil suivant la terminologie MedDRA, en ordre décroissant de gravité.

Troubles oculaires : occlusion vasculaire rétinienne, vascularite rétinienne.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Inflammation intraoculaire

D'après les résultats d'une analyse rétrospective de deux bases de données américaines en contexte réel menée auprès de patients atteints de DMLA néovasculaire, évalués pendant une période pouvant atteindre 6 mois suivant l'amorce du traitement par BEOVU, 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses n'ont fait l'objet d'aucune étude.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le brolucizumab, un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humanisé, se lie aux isoformes du VEGF-A (p. ex., VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), empêchant ainsi le VEGF-A de se lier à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. L'inhibition de la liaison du VEGF-A par le brolucizumab supprime la prolifération des cellules endothéliales in vitro, atténue la néovascularisation et réduit la perméabilité vasculaire.

10.2 Pharmacodynamie

La forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est caractérisée par la prolifération de vaisseaux sanguins anormaux dans la choroïde (néovascularisation choroïdienne [NVC]). Un écoulement de sang et de liquide provenant de la NVC peut entraîner un épaississement ou un œdème de la rétine.

Des réductions de l'épaisseur du sous-champ central (ESC) ont été observées chez des patients atteints de DMLA néovasculaire traitée par BEOVU. Pendant les études HAWK et HARRIER, la variation moyenne de l'ESC par rapport aux valeurs initiales (BEOVU vs aflibercept) s'élevait à -161 vs -134 microns (HAWK) et à -174 vs -134 microns (HARRIER) à la 16^e semaine, à -173 vs -144 microns (HAWK) et à -194 vs -144 microns (HARRIER) à la 48^e semaine et à -175 vs -149 microns (HAWK) et à -198 vs -155 microns (HARRIER) à la 96^e semaine.

10.3 Pharmacocinétique

BEOVU est administré directement dans le vitré de manière à exercer des effets locaux dans l'œil.

Absorption et distribution : Après l'administration intravitréenne d'une seule dose de 6 mg de brolucizumab par œil à des patients atteints de DMLA néovasculaire, la moyenne géométrique de la concentration sérique maximale (C_{max}) de brolucizumab libre a été de 49,0 ng/mL (plage de 8,97 à 548 ng/mL) et a été obtenue en 1 jour.

Au terme du schéma posologique proposé pour les injections intravitréennes, les concentrations de brolucizumab étaient généralement voisines ou sous le seuil de quantification (< 0,5 ng/mL) environ 4 semaines après l'administration de cet agent qui d'ailleurs ne s'est pas accumulé dans le sérum de la plupart des patients.

Métabolisme et élimination : Aucune étude sur la biotransformation et l'excrétion du brolucizumab n'a été effectuée. En tant que fragment d'anticorps à chaîne unique, le brolucizumab libre devrait subir à la fois une biotransformation par protéolyse et une élimination à médiation par la cible ou une élimination passive par les reins.

Selon les estimations, après une seule injection intravitréenne, le brolucizumab a été éliminé avec une demi-vie générale moyenne (\pm écart-type) de 4,3 jours (\pm 2,2 jours).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** L'emploi du brolucizumab n'a pas été étudié pour examiner la pharmacocinétique de BEOVU chez les enfants.

- **Personnes âgées** : Les caractéristiques pharmacocinétiques générales du brolocizumab recensées chez les sujets plus âgés (50 ans et plus) n'étaient pas significativement différentes de celles des sujets plus jeunes.
- **Insuffisance hépatique** : L'emploi du brolocizumab n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Consécutivement à l'administration de doses de BEOVU par voie intravitréenne, la clairance générale moyenne du brolocizumab était de 15 et 30 % plus faible respectivement chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (de 50 à 79 mL/min; n = 13) ou modérée (de 30 à 49 mL/min; n = 3) que chez les patients ayant une fonction rénale normale (80 mL/min et plus; n = 25). Cela dit, ces patients n'étaient pas assez nombreux pour que des conclusions définitives puissent en être tirées. Aucun patient atteint d'insuffisance rénale grave (moins de 30 mL/min) n'a participé aux études.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Seringue préremplie

Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C).

Ne PAS congeler.

Avant l'utilisation, la coque non entamée peut être gardée à la température ambiante (25 °C) durant tout au plus 24 heures.

Conserver la seringue préremplie à l'abri de la lumière dans sa coque scellée et dans sa boîte.

La date de péremption est inscrite sur la seringue préremplie.

BEOVU doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

Flacon*

Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C).

Ne PAS congeler.

Avant l'utilisation, le flacon non entamé peut être gardé à la température ambiante (25 °C) durant tout au plus 24 heures. Après l'ouverture du flacon, des conditions d'asepsie doivent être respectées.

Conserver le flacon dans sa boîte, à l'abri de la lumière.

La date de péremption est inscrite sur le flacon.

BEOVU doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

* Le flacon à usage unique n'est pas offert au Canada.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Seringue préremplie

Une fois sortie du réfrigérateur, la solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée. Si des particules ou des opacités sont visibles, la seringue préremplie ne doit pas être utilisée et des méthodes de remplacement adéquates doivent être suivies.

La seringue préremplie est stérile et est destinée à un usage unique seulement. Ne pas utiliser si l'emballage ou la seringue préremplie sont endommagés ou périmés.

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Flacon*

Une fois sortie du réfrigérateur, la solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée. Si des particules ou des opacités sont visibles, le flacon ne doit pas être utilisé et des méthodes de remplacement adéquates doivent être suivies.

Le contenu du flacon et l'aiguille-filtre sont stériles et sont destinés à un usage unique seulement. Ne pas utiliser si l'emballage, le flacon ou l'aiguille-filtre sont endommagés ou périmés.

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

* Le flacon à usage unique n'est pas offert au Canada.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|--|---|
| Dénomination commune : | brolocizumab |
| Nom chimique : | fragment d'anticorps monoclonal humanisé de type Fv à chaîne unique (scFv) dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain (VEGFh) |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | $C_{1164}H_{1768}N_{310}O_{372}S_8$ 26 kDa |
| Formule développée : | Le brolocizumab est une protéine de fusion des régions variables des chaînes légère et lourde d'une immunoglobuline, reliées par un court peptide de liaison à 21 acides aminés. Le peptide de liaison est riche en glycine et en sérine, qui assurent respectivement la flexibilité et la solubilité. Le brolocizumab conserve la spécificité de l'immunoglobuline d'origine, malgré la suppression des régions constantes et l'insertion du peptide de liaison. |
| Propriétés physicochimiques : | Le brolocizumab est une solution aqueuse claire à légèrement opalescente et incolore à légèrement brunâtre-jaune, sans agent de conservation, stérile. Le pH de la solution aqueuse de brolocizumab se situe entre 6,4 et 7,2. |

Caractéristiques du produit :

Le brolocizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé de type Fv à chaîne unique (scFv) qui se lie au VEGFh-A. Le brolocizumab est produit dans des cellules d'*Escherichia coli* au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de BEOVU ont été évaluées dans le cadre de deux études de non-infériorité de phase III multicentriques, menées à double insu, avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif (études HAWK et HARRIER) chez des patients atteints de DMLA néovasculaire (humide). Au total, 1817 patients se sont prêtés au processus de répartition aléatoire et ont été traités (1088 par BEOVU et 729 par l'aflibercept). Le Tableau 3 est un résumé du plan de ces deux études et des caractéristiques des participants.

Tableau 3 – Résumé du plan des études sur la DMLA néovasculaire et des données démographiques des patients y ayant participé

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|-----------------------------|--|---|--|---------------------|------------------------------------|
| Étude RTH258-C001 (HAWK) | Étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par agent actif | BEOVU à 3 mg/50 µl, injection intravitréenne, 3 x toutes les 4 semaines + toutes les 12 semaines/ 8 semaines BEOVU à 6 mg/50 µl, injection intravitréenne, 3 x toutes les 4 semaines + toutes les 12 semaines/ 8 semaines Aflibercept à 2 mg/50 µl, injection intravitréenne, 3 x toutes les 4 semaines + toutes les 8 semaines | BEOVU à 3 mg : n = 360 BEOVU à 6 mg : n = 361 Aflibercept à 2 mg : n = 361 | 76,6 (50-97 ans) | Hommes : 43,4 % Femmes : 56,6 % |
| Étude RTH258-C002 (HARRIER) | Étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par agent actif | BEOVU à 6 mg/50 µl, injection intravitréenne, 3 x toutes les 4 semaines + toutes les 12 semaines/ 8 semaines Aflibercept à 2 mg/50 µl, injection intravitréenne, 3 x toutes les 4 semaines + toutes les 8 semaines | BEOVU à 6 mg : n = 372 Aflibercept à 2 mg : n = 371 | 75,2 (50-95 ans) | Hommes : 42,9 % Femmes : 57,1 % |

Les patients de l'étude HAWK ont été affectés de façon aléatoire, dans un rapport 1:1:1, à l'un des schémas posologiques suivants :

- BEOVU à 3 mg administré toutes les 12 ou 8 semaines après les 3 premières doses mensuelles;
- BEOVU à 6 mg administré toutes les 12 ou 8 semaines après les 3 premières doses mensuelles;
- aflibercept à 2 mg administré toutes les 8 semaines après les 3 premières doses mensuelles.

Les patients de l'étude HARRIER ont été affectés de façon aléatoire, dans un rapport 1:1, à l'un des schémas posologiques suivants :

- BEOVU à 6 mg administré toutes les 12 ou 8 semaines après les 3 premières doses mensuelles;
- aflibercept à 2 mg administré toutes les 8 semaines après les 3 premières doses mensuelles.

Après l'administration des 3 premières doses mensuelles (semaines 0, 4 et 8), les médecins traitants des deux études ont dû décider si les patients poursuivraient leur traitement à intervalles de 8 ou de 12 semaines d'après les mesures visuelles et anatomiques témoignant de l'activité de leur maladie. Cette dernière a été évaluée aux 16^e et 20^e semaines, puis à chacune des visites de traitement subséquentes espacées de 12 semaines. L'intervalle de traitement était ajusté à 8 semaines et le restait jusqu'à la fin de l'étude chez les patients qui, à l'une ou l'autre de ces visites, présentaient une activité de la maladie (p. ex., perte d'acuité visuelle, augmentation de l'ESC et/ou présence de liquides rétiens [LIR/LSR, sous-EPR]).

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité pour ces études était la variation, par rapport à la valeur initiale, de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée à la 48^e semaine au moyen du score de lettres à l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), l'objectif principal étant de démontrer la non-infériorité de BEOVU par rapport à l'aflibercept en appliquant une marge de non-infériorité de 4 lettres.

14.2 Résultats de l'étude

L'efficacité de BEOVU (administré toutes les 12 semaines ou toutes les 8 semaines) ne s'est pas révélée inférieure à celle de l'aflibercept à 2 mg (administré toutes les 8 semaines) pour ce qui est de la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre le début et la 48^e semaine des deux études.

Les résultats obtenus à la 48^e semaine des deux études sont décrits en détail au Tableau 4 et à la Figure 1 ci-dessous.

Tableau 4 – Résultats obtenus pour l'efficacité à la 48^e semaine des études de phase III HAWK et HARRIER

| Mesure de l'efficacité | Sem | HAWK | | | HARRIER | | |
|---|-----|------------------------|------------------------------|---|------------------------|------------------------------|---|
| | | BEOVU à 6 mg (n = 360) | Aflibercept à 2 mg (n = 360) | Différence (IC à 95 %) brolucizumab moins aflibercept | BEOVU à 6 mg (n = 370) | Aflibercept à 2 mg (n = 369) | Différence (IC à 95 %) brolucizumab moins aflibercept |
| MAVC moyenne initiale | - | 60,8 (é.-t. = 13,7) | 60,0 (é.-t. = 13,9) | - | 61,5 (é.-t. = 12,6) | 60,8 (é.-t. = 12,9) | - |
| Variation moyenne (E.-T.) de la MAVC par rapport à la valeur initiale (mesurée par le score de lettres à l'échelle ETDRS) | 48 | 6,6 (0,71) | 6,8 (0,71) | -0,2 (-2,1 à 1,8) <i>p</i> < 0,0001 ^{a)} | 6,9 (0,61) | 7,6 (0,61) | -0,7 (-2,4 à 1,0) <i>p</i> < 0,0001 ^{a)} |

| Mesure de l'efficacité | Sem | HAWK | | | HARRIER | | |
|--|-----|------------------------|------------------------------|---|------------------------|------------------------------|---|
| | | BEOVU à 6 mg (n = 360) | Aflibercept à 2 mg (n = 360) | Différence (IC à 95 %) brolucizumab moins aflibercept | BEOVU à 6 mg (n = 370) | Aflibercept à 2 mg (n = 369) | Différence (IC à 95 %) brolucizumab moins aflibercept |
| % de patients ayant gagné au moins 15 lettres de vision ou dont la MAVC était d'au moins 84 lettres à la 48 ^e semaine | 48 | 33,6 | 25,4 | 8,2 (2,2 à 15,0) | 29,3 | 29,9 | -0,6 (-7,1 à 5,8) |
| % de patients ayant eu une perte d'acuité visuelle (perte de MAVC ≥ 15 lettres) | 48 | 6,4 | 5,5 | 0,9 (-2,7 à 4,3) | 3,8 | 4,8 | -1,0 (-3,9 à 2,2) |

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. -T. : erreur-type; é.-t. : écart-type; ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IC : intervalle de confiance ; Sem : semaine

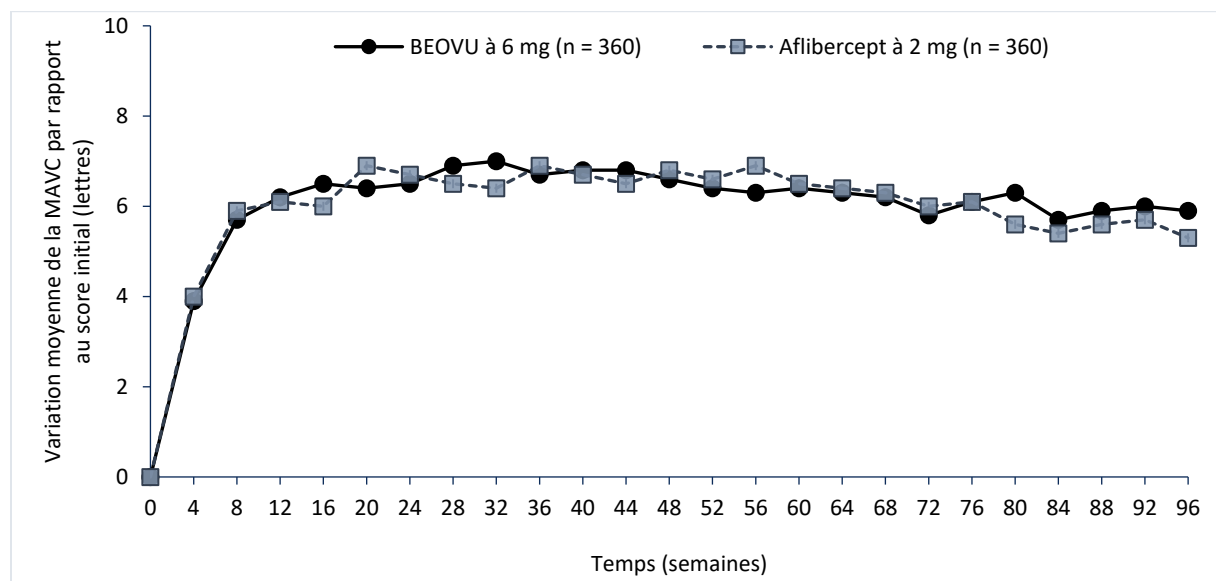
Les mesures de la MAVC prises après l'instauration d'un traitement par un autre inhibiteur du VEGF dans l'œil étudié sont censurées et la dernière mesure enregistrée avant le début de cet autre traitement a été prise en compte dans ces analyses. Imputation des données manquantes au moyen de la dernière mesure enregistrée auparavant.

^{a)} Valeur de p s'appliquant à l'hypothèse de non-infériorité, la marge de non-infériorité étant de 4,0 lettres, d'après un modèle d'analyse de variance, où les catégories de MAVC établies à ≤ 55, entre 56 et 70 et à ≥ 71 lettres, les catégories d'âges (< 75 ans et ≥ 75 ans) et le traitement tenaient lieu de facteurs à effet fixe.

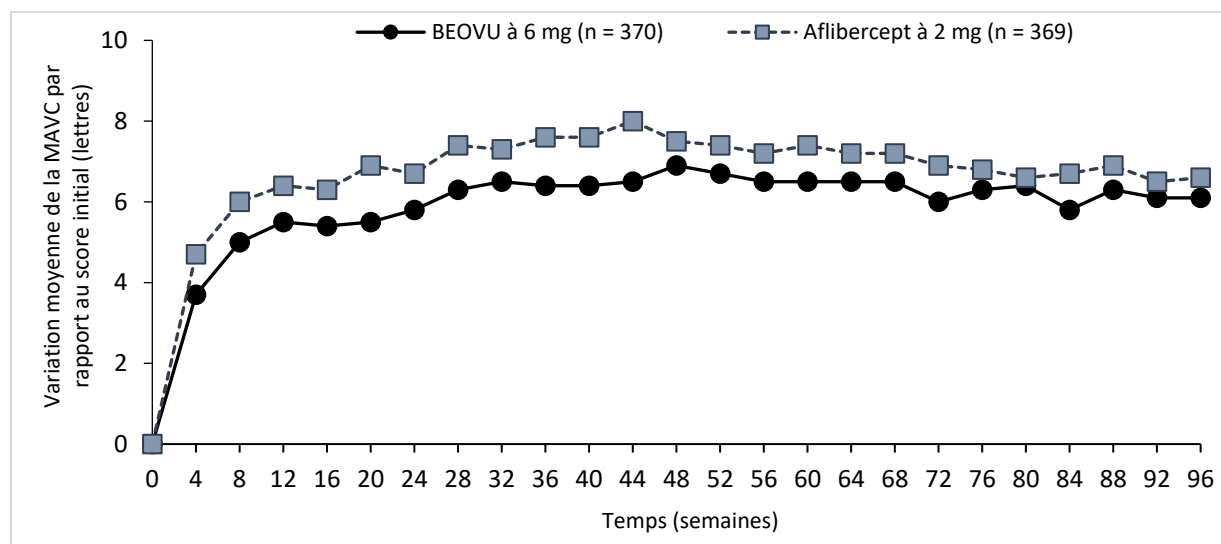
À la 96^e semaine des études HAWK et HARRIER, la variation moyenne de la MAVC (mesurée au moyen du score de lettres à l'échelle ETDRS) enregistrée par rapport aux valeurs initiales se chiffrait à 5,9 et à 6,1 pour le brolucizumab à 6 mg, alors qu'elle s'inscrivait à 5,3 et à 6,6 pour l'aflibercept, respectivement. Toujours à la 96^e semaine de ces études, le pourcentage de patients dont la vision s'était améliorée d'au moins 15 lettres ou dont la MAVC était égale ou supérieure à 84 lettres s'élevait à 34,2 % et à 29,1 % pour le brolucizumab à 6 mg, et à 27,0 % et à 31,5 % pour l'aflibercept. Par ailleurs, à ce même intervalle de mesure des deux études, le pourcentage de patients dont l'acuité visuelle avait diminué (≥ 15 lettres) s'établissait à 8,1 % et à 7,1 % pour le brolucizumab à 6 mg, alors qu'il se chiffrait à 7,4 % et à 7,5 % pour l'aflibercept.

Figure 1 – Variation moyenne de l’acuité visuelle entre le début et la 96^e semaine des études HAWK et HARRIER

HAWK



HARRIER



À la 48^e semaine, 56 % (HAWK) et 51 % (HARRIER) des patients recevant BEOVU à 6 mg suivaient toujours leur traitement à intervalles de 12 semaines; à la 96^e semaine, ils étaient 45 % et 39 %, respectivement. Chez les patients jugés admissibles au traitement toutes les 12 semaines pendant le premier intervalle de 12 semaines, 85 % (HAWK) et 82 % (HARRIER) ont continué de recevoir une dose toutes les 12 semaines jusqu’à la 48^e semaine.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Une étude toxicologique de 6 mois a été menée avec chez des macaques de Buffon (3 animaux des deux sexes par groupe) ayant reçu dans un œil des doses répétées de brolocizumab (0, 1, 3 ou 6 mg/mL [50 µL]) administré à raison d'une injection intravitréenne toutes les 4 semaines pendant 26 semaines. Les évaluations comprenaient les suivantes : vérifications quotidiennes de la morbidité et de la mortalité, observations cliniques (dont une respiration et un comportement anormaux), prise du poids corporel, examens ophtalmoscopiques indirects et biomicroscopiques, mesures de la pression intraoculaire, électrorétinogrammes, pathologie clinique, analyse de la toxicocinétique et des anticorps anti-médicament du sérum et du vitré de même qu'examens macroscopiques et microscopiques. Une inflammation intraoculaire minime et passagère imputée à la méthode d'injection a été observée chez les sujets de tous les groupes, y compris chez les témoins. Même si cette inflammation s'est aggravée chez quelques singes ayant reçu le brolocizumab (1 ayant reçu la dose de 3 mg et 2, celle de 6 mg), aucun effet toxique oculaire ou général n'a été observé.

La dose sans effet nocif observable (DSENO) oculaire et général du brolocizumab à 6 mg par œil toutes les 4 semaines fournit une marge d'innocuité oculaire du double (basée sur le volume oculaire comparatif) par rapport à la dose recommandée chez l'être humain. Une exposition générale a été observée suivant l'administration intravitréenne.

Cancérogénicité : Aucune étude servant à déterminer le pouvoir carcinogène du brolocizumab n'a été menée.

Génotoxicité : Aucune étude servant à déterminer le pouvoir génotoxique du brolocizumab n'a été menée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Compte tenu du mode d'action des inhibiteurs du VEGF, le brolocizumab est considéré comme possiblement tératogène, embryotoxique et fœtotoxique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrBEOVU^{MD}

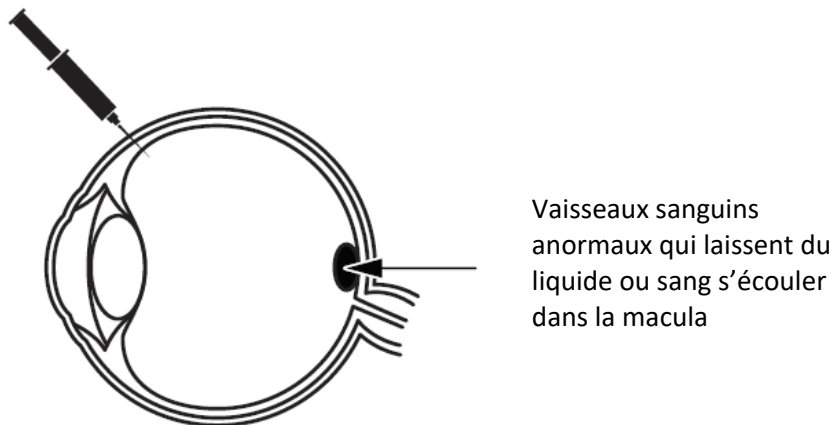
Injection de brolucizumab

Solution pour injection intravitréenne

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **BEOVU^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BEOVU**.

Pour quoi BEOVU est-il utilisé?

- BEOVU est un médicament qui est injecté dans l'œil par un médecin pour traiter la forme néovasculaire (humide) d'une maladie oculaire appelée *dégénérescence maculaire liée à l'âge* (DMLA).
- Le principe actif contenu dans BEOVU est le brolucizumab, qui appartient à un groupe de médicaments appelés *agents antinéovascularisation* (« anti-VEGF », voir « Comment BEOVU agit-il? » ci-dessous).
- BEOVU est employé pour traiter la DMLA humide, qui survient lorsque des vaisseaux sanguins anormaux se forment et se développent sous la macula. La macula est située à l'arrière de l'œil, et son rôle est d'assurer une vision claire. Ces vaisseaux sanguins anormaux peuvent être faibles et laisser du liquide ou du sang s'écouler dans l'œil, ce qui peut nuire au fonctionnement de la macula et affaiblir la vision.



Comment BEOVU agit-il?

Une substance appelée *facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A* (VEGF-A) provoque la formation de vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil. En se fixant à cette substance, BEOVU (agent anti-VEGF) ralentit la formation de ces vaisseaux sanguins anormaux, ce qui réduit les fuites de liquide ou de sang dans l'œil.

Quels sont les ingrédients dans BEOVU?

Ingrédient médicamenteux : brolucizumab

Ingrédients non médicamenteux : citrate de sodium, eau pour injection, polysorbate 80, saccharose

BEOVU est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection intravitréenne dosée à 6 mg / 0,05 mL présentée en seringues préremplies ou en flacons*

* Le flacon à usage unique n'est pas offert au Canada.

Ne prenez pas BEOVU si vous :

- **êtes allergique** (hypersensible) au brolocizumab ou à l'un des autres ingrédients de BEOVU;
- **avez** une infection évolutive ou soupçonnée dans l'œil ou autour de l'œil;
- **avez** une douleur ou une rougeur dans l'œil.

Si c'est votre cas, **dites-le à votre médecin. Vous ne devez pas recevoir BEOVU.**

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BEOVU, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez de glaucome (une maladie des yeux qui se produit habituellement quand la pression trop élevée dans l'œil);
- si vous avez déjà vu des éclairs lumineux (« flash ») ou des corps flottants (points foncés qui flottent) et si la taille et le nombre de corps flottants augmentent soudainement;
- si une intervention chirurgicale dans votre œil a été effectuée dans les 4 dernières semaines;
- si une intervention chirurgicale dans votre œil est prévue dans les 4 prochaines semaines;
- si vous avez déjà eu des maladies oculaires ou reçu des traitements pour vos yeux.

Consultez votre médecin immédiatement si vous avez n'importe lequel des symptômes suivants **après une injection de BEOVU :**

- apparition ou aggravation d'une rougeur de l'œil, douleur à l'œil, malaise croissant, perte de vision soudaine, vision trouble ou réduite, plus grand nombre de petites particules visibles dans votre champ de vision, sensibilité accrue à la lumière. Ces symptômes peuvent indiquer un trouble oculaire grave;
- signes d'une réaction allergique possible (p. ex., pouls rapide, pression artérielle basse, transpiration, réactions allergiques cutanées telles qu'une éruption cutanée, des démangeaisons ou une sensation de brûlure).

Il est également important que vous sachiez que :

- l'efficacité et l'innocuité de BEOVU lorsqu'il est administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. L'utilisation de BEOVU de cette façon pourrait augmenter le risque d'effets secondaires;
- les injections de BEOVU peuvent entraîner une hausse de la pression dans l'œil (pression intraoculaire), ce qui peut se produire en 30 minutes à peine chez certains patients. Votre médecin vérifiera votre pression intraoculaire après chaque injection;
- votre médecin vérifiera si vous présentez d'autres facteurs de risque susceptibles de provoquer une déchirure ou un décollement d'une membrane située au fond de l'œil (déchirure ou décollement de la rétine, déchirure ou décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien). En pareil cas, BEOVU doit être administré avec prudence.

L'utilisation de substances semblables à celles contenues dans BEOVU pourrait avoir été liée à un risque de formation de caillots de sang bloquant des vaisseaux sanguins (thromboembolie artérielle),

ce qui peut provoquer une crise cardiaque ou un AVC. L'injection de BEOVU dans un œil pourrait s'accompagner d'un tel risque.

Autres mises en garde à connaître :

Enfants et adolescents (< 18 ans)

BEOVU N'EST PAS utilisé chez les enfants et les adolescents, car la DMLA humide touche seulement les adultes.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

BEOVU peut être administré aux personnes âgées sans ajustement de la dose.

Grossesse et allaitement

Informez votre médecin :

- si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir. Votre médecin vous indiquera si BEOVU peut vous être administré pendant votre grossesse.

Vous ne devez pas allaiter votre enfant :

- pendant que vous recevez BEOVU;
- ni pendant au moins 1 mois après la dernière injection lorsque vous arrêtez votre traitement par BEOVU.

Femmes aptes à procréer

Les femmes qui pourraient tomber enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace :

- pendant qu'elles reçoivent BEOVU; et
- pendant au moins 1 mois après la dernière injection lorsqu'elles arrêtent leur traitement par BEOVU.

Si vous tombez ou croyez être enceinte, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Après une injection de BEOVU, vous pourriez avoir des problèmes visuels passagers (par exemple, une vision floue). Évitez de conduire un véhicule et d'utiliser des machines tant que ces problèmes n'auront pas disparu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Comment prendre BEOVU :

- Un médecin dûment formé injectera BEOVU dans votre œil.

Dose habituelle :

La dose recommandée est de 6 mg de BEOVU (brolucizumab).

- Vous recevrez 1 injection par mois pendant les 3 premiers mois.
- Par la suite, vous pourriez recevoir 1 injection toutes les 12 semaines (tous les 3 mois) ou toutes les 8 semaines (tous les 2 mois). Votre médecin déterminera l'intervalle entre vos traitements selon l'état de votre œil.

Les 3 premiers mois



1 injection par mois



Par la suite,



ou



1 injection tous les 3 ou 2 mois
selon la recommandation de
votre médecin

Une fois que vous avez commencé à recevoir BEOVU, il est important de suivre le calendrier de traitement recommandé par votre médecin. Vous aurez ainsi plus de chances de retirer tous les bienfaits possibles de BEOVU.

Comment BEOVU est-il administré?

BEOVU se donne sous forme d'injection dans l'œil (injection intravitréenne).

Avant l'injection, votre médecin :

- va nettoyer votre œil au moyen d'une douche oculaire désinfectante, afin de prévenir l'infection;
- va également vous administrer des gouttes oculaires (anesthésiant local) pour insensibiliser l'œil et réduire ou prévenir toute douleur pouvant survenir pendant l'injection.

Combien de temps le traitement par BEOVU dure-t-il?

La DMLA humide est une maladie chronique. Au cours de vos visites régulières planifiées, votre médecin vérifiera si le traitement produit l'effet recherché. Il pourrait aussi vérifier vos yeux durant une visite sans injection. **Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par BEOVU, parlez-en à votre médecin.**

Avant d'arrêter votre traitement par BEOVU

Ne cessez pas le traitement sans d'abord consulter votre médecin. L'arrêt du traitement pourrait accroître votre risque de perte de vision et inverser l'amélioration de la vision que vous avez connue.

Si vous avez d'autres questions sur l'emploi de ce médicament, **consultez votre médecin.**

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de BEOVU, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

L'oubli d'une injection pourrait inverser l'amélioration de la vision que vous avez connue. Si vous manquez un rendez-vous pour un traitement par BEOVU, communiquez avec votre médecin dès que possible. Votre médecin décidera du moment où vous devriez recevoir votre prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BEOVU?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez BEOVU. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Si ces effets secondaires s'aggravent, veuillez le dire à votre médecin.

Fréquents : *peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10*

- inflammation de la couche intermédiaire du tissu de la paroi oculaire (uvéite);
- décollement de l'une des couches situées au fond de l'œil (décollement du vitré);
- séparation de la rétine située au fond de l'œil (déchirure rétinienne);
- baisse de l'acuité visuelle;
- saignement dans la rétine (hémorragie rétinienne);
- inflammation de l'iris (iritis);
- opacification du cristallin (cataracte);
- saignement provenant de petits vaisseaux sanguins dans le blanc de l'œil (hémorragie conjonctivale);
- taches mouvantes dans le champ visuel (corps flottants);
- douleur oculaire;
- hausse de la pression dans l'œil (augmentation de la pression intraoculaire);
- rougeur dans le blanc de l'œil (conjonctivite);
- déchirure de l'une des couches situées à l'arrière de l'œil (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien);
- vision trouble ou floue;
- égratignure de la cornée, lésions à la couche claire du globe oculaire qui couvre l'iris (abrasion cornéenne);
- lésions de la couche claire du globe oculaire qui couvre l'iris (kératite ponctuée);
- réaction allergique (hypersensibilité).

Rares : *peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100.*

- inflammation grave à l'intérieur de l'œil (endophtalmie);
- cécité;
- perte de vision soudaine due au blocage d'une artère dans l'œil (occlusion d'une artère rétinienne);
- séparation de l'une des couches situées au fond de l'œil (décollement de la rétine);
- rougeur de l'œil (hyperémie conjonctivale);
- production accrue de larmes (larmolement);
- sensation anormale dans l'œil;
- séparation de l'une des couches situées au fond de l'œil (décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien);
- inflammation du gel qui remplit le centre du globe oculaire (hyalite);
- inflammation de l'avant de l'œil (inflammation de la chambre antérieure ou traînée lumineuse « flare »);

- inflammation dans l'iris et ses tissus adjacents dans l'œil (iridocyclite);
- enflure de la cornée, la couche claire du globe oculaire (œdème cornéen);
- saignement dans l'œil (hémorragie vitréenne).

Fréquence inconnue : *qui ne peut être estimée à partir des données disponibles.*

- perte de vision soudaine due au blocage de vaisseaux sanguins au fond de l'œil (occlusion vasculaire rétinienne);
- inflammation des vaisseaux sanguins situés au fond de l'œil (vascularite rétinienne).

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|--------------------------|--|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| RARES | | | |
| Inflammation ou infections (rougeur de l'œil, douleur à l'œil, malaise plus marqué, baisse de la vision ou vision trouble, augmentation du nombre de petites particules dans le champ de vision, plus grande sensibilité à la lumière) | | ✓ | |
| Décollement ou déchirure d'une couche de tissu située à l'arrière de l'œil (baisse soudaine ou altération de la vision, éclairs lumineux, taches noires) | | ✓ | |
| Cataracte (vision floue, trouble ou obscurcie) | | ✓ | |
| Hausse de la pression dans l'œil | | ✓ | |
| Réactions allergiques (pouls rapide, tension artérielle basse, transpiration, réaction allergique cutanée comme une éruption cutanée, des démangeaisons ou une sensation de brûlure) | | ✓ | |
| Signes d'AVC (faiblesse, ou paralysie des membres ou des muscles de la face, difficulté d'élocution ou de compréhension, vision floue ou perte soudaine de la vision)* | | ✓ | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Perte de vision soudaine due au blocage de vaisseaux sanguins au fond de l'œil | | ✓ | |
| Inflammation des vaisseaux sanguins situés au fond de l'œil | | ✓ | |

* L'injection de BEOVU dans un œil comporte un risque d'accident thromboembolique artériel, dont un AVC.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Les renseignements sur la façon de conserver BEOVU sont destinés à votre médecin, qui est celui qui va garder, manipuler et injecter BEOVU.

Seringue préremplie

- Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C).
- Ne PAS congeler.
- Avant l'utilisation, la coque non entamée peut être gardée à la température ambiante (25 °C) durant tout au plus 24 heures.
- Conserver la seringue préremplie à l'abri de la lumière dans sa coque scellée et dans sa boîte.
- Ne pas utiliser si l'emballage ou la seringue préremplie sont endommagés ou périmés.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Flacon*

- Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C).
- Ne PAS congeler.
- Avant l'utilisation, le flacon non entamé peut être gardé à la température ambiante (25 °C)

durant tout au plus 24 heures.

- Conserver le flacon dans sa boîte, à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser si l'emballage, le flacon ou l'aiguille-filtre sont endommagés ou périmés.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

* Le flacon à usage unique n'est pas offert au Canada.

Pour en savoir davantage au sujet de BEOVU:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.novartis.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision 2021, AU, 18

BEOVU est une marque déposée.