



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 juin 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen - Modification des conditions d'inscription BEOVU 120 mg/ml (DMLA) (brolucizumab) (CT-20239)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à BEOVU.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Je vais faire rentrer l'expert sur ce dossier. Il n'y a pas de déport et de lien susceptible de placer le Docteur Mayeul Chaperon en situation de conflit d'intérêts.

(Mayeul Chaperon rejoint la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Merci d'être présente. Excusez-nous de notre retard. Nous allons évaluer BEOVU. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole pour nous dire ce que vous pensez de ce dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous examinez BEOVU dont le principe actif est le brolucizumab, un anti-VEGF administré par voie intravitréenne, pour une nouvelle demande d'inscription en ville et à l'hôpital dans l'indication de la DMLA néovasculaire.

Pour rappel, le produit avait initialement obtenu une AMM dans la DMLA en 2020 et la commission de la transparence s'était prononcée pour un avis défavorable au remboursement. Dans ce dossier, le brolucizumab avait montré sa non-infériorité par rapport à l'aflibercept, EYLEA, dans deux études HAWK et HARRIER, mais la tolérance était moins bonne, avec des effets indésirables oculaires graves, 3,4 % versus 1,5 %, des inflammations intraoculaires 4,4 % versus 0,8 % et des vascularites ou occlusions vasculaires rétinienues, 0,8 % versus 0,1 %, ces effets pouvant conduire à une cécité.

À noter que dans ces études, l'aflibercept avait été utilisée avec un schéma fixe toutes les huit semaines, alors qu'il existait un schéma variable de type *treat-and-extend* qui était possible aussi. Il n'y avait pas de données en deuxième ou troisième ligne de traitement.

Par la suite, BEOVU a obtenu une extension d'indication dans l'œdème maculaire diabétique en 2022. La commission avait considéré que son service médical rendu était favorable. La non-infériorité avait été également démontrée versus aflibercept administré toutes les huit semaines. Mais les données de pharmacovigilance fournies étaient rassurantes, après deux ans d'utilisation, avec la diminution des cas d'inflammation intraoculaire de vascularite ou occlusion vasculaire rétinienne, et ce après la mise en place de mesures de minimisation des risques qui comportaient des documents éducationnels et des précautions d'emploi dans le RCP.

Pour les comparateurs cliniquement pertinents, on a d'autres anti-VEGF qui sont disponibles, LUCENTIS, EYLEA et une dernière spécialité que vous avez examinée récemment, en janvier 2023, le VABYSMO, dont le principe actif est le faricimab, avec une activité anti-VEGF, mais aussi anti-angiopoïétine 2.

À noter que pour toutes ces spécialités, la Commission a considéré que le SMR était important dans une sous-population de l'AMM limitée aux formes rétrofovéolaires. À noter également que le bévacizumab AVASTIN est disponible par la voie de RTU depuis septembre 2015.

Pour ce dossier, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques, d'une part chez le patient naïf d'anti-VEGF, soit en première ligne de traitement, et d'autre part chez le patient déjà pré-traité par anti-VEGF. Pour les naïfs d'anti-VEGF, l'étude principale du dossier, l'étude TALON versus aflibercept. Cette fois-ci, les deux traitements ont été utilisés avec des schémas d'administration variables. Cette étude visait à démontrer la supériorité sur la distribution du dernier intervalle de traitement, et la non-infériorité sur la variation de la meilleure acuité visuelle.

Il y a ensuite une étude OCTOPUS non comparative sur un critère anatomique, une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau qui a comparé l'ensemble des anti-VEGF.

Chez les patients pré-traités, il y a une étude clinique versus aflibercept, mais un schéma d'administration fixe, intensive toutes les quatre semaines a été utilisée à la demande de la FDA, mais n'a pas été retenue par l'AMM, car la tolérance était très mauvaise.

Il y a ensuite l'étude SWIFT, encore une étude non comparative sur un critère de contrôle d'activité de la maladie.

À noter parmi les études observationnelles, le programme de mise à disposition gracieuse post-AMM chez les patients en impasse thérapeutique ou issus des études cliniques.

Pour ce qui est de la tolérance, un volet important avec les résultats des six PSUR disponibles depuis la commercialisation.

Je vais passer sur cette diapositive, ce sera être détaillé par le Docteur Mayeul Chaperon.

Pour ce qui est des revendications du laboratoire, ils revendiquent un SMR important dans l'indication de l'AMM, pas d'ISP, une ASMR V par rapport à EYLEA, et une place dans la stratégie thérapeutique en première ou deuxième intention.

Nous avons fait appel au Docteur Mayeul Chaperon, ophtalmologue au CHU de Lyon. Il y a également une contribution patients avec l'association DMLA. Je laisse la parole.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - On commence par l'association ou par l'autre expert. On n'avait pas demandé les contributions, d'abord ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - C'est ce qu'on avait dit.

M^{me} BARKA, membre de la CT. - Oui, c'est ce qu'on avait dit et c'est moi qui vais vous la présenter.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Allez-y.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est la contribution de l'association DMLA, qui est une association non agréée et qui recense à peu près 1 500 adhérents et proches de l'association des personnes qui participent à divers ateliers et groupes de réflexion.

En ce qui concerne l'impact de la maladie sur le quotidien du patient, ils indiquent que la DMLA exsudative a souvent une progression rapide et avec plusieurs incidences sur la vie quotidienne, qui dépend du niveau de la déficience. Ils notent deux étapes importantes : la perte de la conduite automobile et la perte de la lecture, même avec les corrections adaptées. Chacune de ces étapes entraîne souvent des pressions, d'autant plus que le handicap ressenti est plus important au début de la maladie.

La vie quotidienne est impactée par ces aspects matériels, mais aussi par des conséquences importantes sur la vie sociale et la vie familiale, dans la mesure où les patients souvent s'isolent dès l'annonce de la maladie.

Même s'ils sont aujourd'hui mieux acceptés, les rendez-vous réguliers sont souvent mensuels et sont des sources de stress puisque les patients sont en attente perpétuelle d'information sur l'évolution de la maladie, avec souvent une différence entre le ressenti du patient et le constat fait par le médecin au vu du résultat des examens. La prescription éventuelle d'une IVT est également source d'angoisse.

La mise en place d'un rendez-vous annuel avec l'ophtalmologiste traitant, qui commence à se mettre en place, apporte des réponses plus complètes aux patients, sachant qu'ils commencent à bénéficier d'ateliers d'éducation thérapeutique qui démarrent de plus en plus au sein des centres de référence. Ils devraient permettre de réduire le stress et leur permettre également d'avoir une meilleure compréhension de la maladie, des soins et une meilleure autonomie dans le cadre de leur prise en charge.

En ce qui concerne les traitements actuels utilisés en dehors de la photothérapie dynamique, qui n'est utilisée que rarement sur les cas spécifiques, ils indiquent qu'aujourd'hui, en France, plusieurs types d'anti-VEGF, avec ou non des biosimilaires, sont utilisés. Ces produits sont prescrits par l'ophtalmologiste en fonction de l'état de la maladie, du patient et de l'évolution également.

En dehors de l'AVASTIN, soumis à une procédure spéciale assez lourde, deux spécialités sont aujourd'hui largement utilisées. Cela a été mentionné, le LUCENTIS et EYLEA. Les études non inférieures utiles du BEOVU, brolucizumab ont été faites par rapport à l'EYLEA. C'est ce qu'ils indiquent.

En ce qui concerne les inconvénients par rapport au traitement actuel, ils indiquent que la fréquence des injections intravitréennes est un inconvénient important. Depuis quelque temps, elles ont été réduites avec la mise en place de protocoles tels que les *treat-and-extend*. Néanmoins, la répétition indispensable des IVT reste un des soucis majeurs pour les patients, tant en raison du stress important généré par chaque injection que les problèmes de déplacement, parce qu'au vu de la cécité des patients, ce sont les proches qui les accompagnent systématiquement.

En ce qui concerne le médicament évalué, ils expriment certaines craintes, car ils indiquent avec les anti-VEGF actuels LUCENTIS et EYLEA, de même qu'avec le faricimab, les cas d'effets secondaires conséquents sont rapportés. Ils sont rares, mais ils le notent tels que des exemples avec des inflammations à répétition.

En ce qui concerne le BEOVU, le pourcentage d'effets secondaires important, ils le disent également, mérite une attention particulière. Là, ils citent les différentes inflammations qu'ils craignent.

Voilà en ce qui concerne cette contribution. Ils indiquent juste de définir, en cas de traitement projeté par du BEOVU, de bien préciser les examens préalables à la décision et au suivi après injection pour permettre une réaction rapide en cas d'apparition de certains effets secondaires.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci Fatiha. Docteur Chaperon, vous avez la parole.

M. Le Dr CHAPERON, Vice-Président.- Bonjour à tous. Je suis assistant dans le service d'ophtalmologie à l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon. Je vais vous présenter le rapport sur le BEOVU dans la DMLA.

Je fais un bref rappel pour la DMLA. C'est une maladie multifactorielle, évolutive et invalidante. Elle débute après 50 ans et touche jusqu'à 30 % des plus de 75 ans. C'est la première cause de handicap visuel chez les patients de plus de 50 ans dans les pays industrialisés. Le brolucizumab, c'est un fragment d'anticorps de petite taille. Il est plus petit que le ranibizumab, l'aflibercept et le bevacizumab avec une pénétration qui est censée être plus importante dans la rétine.

L'AMM a été obtenue en février 2020. La Commission de la transparence de fin 2020 a reconnu l'efficacité du brolucizumab dans la DMLA, mais le rapport bénéfice-risque était mal établi, notamment en raison d'événements indésirables graves. Aujourd'hui, de nouvelles données sont disponibles.

Au niveau de la stratégie thérapeutique dans la DMLA exsudative, actuellement, c'est le traitement anti-VEGF par injection intravitréenne qui est réalisée en première intention. Depuis 2006, cela a permis de réduire de moitié le taux de cécité légale dans la DMLA exsudative dans le monde.

Trois molécules sont disponibles en France, le ranibizumab, l'aflibercept et le bevacizumab. Mais qui est lui en RTU. Il y a eu récemment le faricimab qui a eu un accord de la Commission de transparence, mais actuellement, il n'est pas encore disponible. Aucune étude n'a montré une supériorité d'une molécule par rapport à une autre.

Pour une prise en charge optimale de la DMLA exsudative, nous, ophtalmologistes, ce que l'on cherche, c'est à assécher complètement les fluides rétiens, que ce soient les fluides sous-rétiens ou les fluides intra-rétiens. Les critères anatomiques, à notre sens, sont les critères les plus importants, parce que ce sont eux qui guident le traitement. Quand on voit un patient

pour une DMLA, on fait l'OCT. S'il y a du liquide, on injecte. S'il n'y a pas de liquide, on n'injecte pas. De façon un peu grossière, mais c'est comme ça. On ne se base pas sur les critères d'acuité visuelle, puisque la récurrence de tous les fluides au niveau de la rétine précède de plusieurs mois, voire année, la baisse d'acuité visuelle. Si on attend une baisse d'acuité visuelle pour traiter un patient, on a perdu plusieurs mois.

Enfin, la couverture du besoin médical. Actuellement, il existe principalement deux besoins non couverts en termes d'efficacité, avec des patients qui sont dits « insuffisamment répondeurs ». L'étude RIVAL a montré qu'il y avait 40 % des patients qui avaient du fluide persistant à deux ans.

S'il y a du fluide persistant, il y a une apoptose des photorécepteurs, donc une baisse d'acuité visuelle à prévoir dans les mois à venir. Un tiers des patients avaient des intervalles d'injection inférieurs à huit semaines, dans l'étude FRB, qui est une étude française. C'était ranibizumab et aflibercept. On estime que la qualité de vie des patients est correcte quand les patients sont injectés toutes les huit semaines ou plus, surtout à partir de dix semaines. On fait de deux semaines en deux semaines. À un intervalle de moins de huit semaines, on considère que c'est trop lourd pour le patient.

Ensuite, l'autre besoin, c'est justement lié à l'observance avec le nombre élevé d'injections qui est un fardeau thérapeutique trop lourd. Le taux de perte de vue et de mauvaise observance est important, surtout dans les six à douze premiers mois.

Ensuite, je vais vous parler des nouvelles données disponibles. Je vais parler dans un premier temps des données d'efficacité avec l'étude TALON qui est une étude prospective, comparative, contrôlée et randomisée. C'est la première étude de supériorité qui va comparer deux anti-VEGF. Ce qui est intéressant, c'est qu'il y a le même schéma de traitement, c'est le fameux *treat-and-extend* qu'on utilise aujourd'hui pour toutes les molécules. C'est le schéma qui a montré la meilleure efficacité en termes d'acuité visuelle. Il a comparé le brolucizumab et l'aflibercept. C'est la première fois qu'il y avait le même schéma de traitement en comparant deux anti-VEGF. C'est une étude à fort impact. Il n'y a pas de biais majeurs. Le comparateur, c'est l'aflibercept. C'est le dernier anti-VEGF qui a eu l'AMM dans l'indication, et qui est très largement utilisé en France, aujourd'hui.

Les conclusions de cette étude. J'ai mis les deux premières flèches sur le critère de jugement principal. C'était un critère double avec une supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept, en termes d'intervalle de réinjection. Le *treat-and-extend*, on voit le patient avant l'injection, on l'injecte systématiquement, après on lui dit : on se revoit dans 4, 6, 8, 12 jusqu'à 16 semaines. On essaye d'espacer le plus possible. Dans le bras brolucizumab, 38 % des patients ont atteint un intervalle d'au moins 12 semaines versus moins de 20 % dans le bras aflibercept. Ce résultat a été significatif. On a mieux réussi à étendre l'intervalle des injections dans le bras brolucizumab.

Dans l'autre critère de jugement principal, il y avait une non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept, cette fois-ci dans un critère qu'on dit « fonctionnel », c'est l'acuité visuelle. L'acuité visuelle était aussi bonne dans les deux groupes. Le brolucizumab n'est pas inférieur à l'aflibercept en termes d'efficacité fonctionnelle sur l'acuité visuelle.

En plus petit, j'ai mis, parce que c'était un critère de jugement secondaire, qu'on a une supériorité du brolucizumab sur l'ensemble des paramètres anatomiques, c'est-à-dire notamment sur l'épaisseur maculaire centrale. C'est un critère secondaire, mais qui, à mon sens, est important étant donné que nous, ophtalmologistes, on se base sur ces critères anatomiques pour décider de la réinjection. Encore une fois, des études ont montré que se baser sur l'acuité visuelle uniquement pour réinjecter un patient, c'est une erreur, on a plusieurs mois de retard. On se base sur l'OCT, il y a du fluide, on injecte ; il n'y a pas de fluide, on n'injecte pas. Le fait que le brolucizumab soit plus efficace sur les paramètres anatomiques a son importance.

Les résultats de l'étude TALON, ce sont les mêmes conclusions que les études *princeps* qui avaient été réalisées Hawk et Harrier.

Ensuite, pour parler de tolérance, c'est ce qui va surtout être important aujourd'hui. Je veux juste revenir sur ces inflammations oculaires. L'inflammation intraoculaire, ça part de la petite cellule inflammatoire qu'on voit dans le vitré ou dans la chambre antérieure, à une inflammation qui peut perdurer et être plus sévère, qui va amener la fameuse vascularite veineuse ou artérielle de la rétine. Jusque-là, on n'a pas de baisse d'activité visuelle irréversible. La vascularité peut dans de rares cas se compliquer d'une inclusion vasculaire sur une vascularite. Quand la vascularité est très importante, elle limite le passage soit artériel, soit veineux. Si cette occlusion vasculaire a lieu dans un territoire maculaire, c'est là où on aura des baisses d'acuité visuelle qui seront plus persistantes. Si l'occlusion est artérielle sur la macula, c'est dans ce cas que l'on aura une baisse d'acuité visuelle dite irréversible. C'est vraiment un continuum. L'inflammation intraoculaire est très majoritairement bénigne. La vascularite, c'est une information plus profonde, plus sérieuse, mais qui n'entraîne pas de baisse d'acuité visuelle irréversible. L'occlusion vasculaire, c'est le stade maximum où là, il peut y avoir des baisses d'acuité irréversibles.

Le taux d'inflammation intraoculaire était identique dans l'étude TALON, l'étude Hawk et Harrier dans le bras brolucizumab évidemment, avec des taux d'inflammation aux alentours de 4,4 %. Cependant, le taux d'occlusion vasculaire, les formes qui sont graves et potentiellement cécitantes, étaient inférieures dans TALON à Hawk et Harrier, avec un taux de 1,4 % versus 3 % dans Hawk et Harrier, il me semble.

Les explications à cette différence, c'est essentiellement que dans l'étude TALON, vu qu'ils savaient, ce potentiel effet indésirable, ils ont interdit d'injecter à moins de huit semaines d'intervalle pour le brolucizumab. Cela a été une modification faite dans la RCP du produit à la suite de Hawk et Harrier. Si on injecte après la fameuse dose de charge de trois injections à un mois d'intervalle, quand on n'injecte pas à moins de huit semaines, on a l'air d'avoir moins de formes graves d'occlusion vasculaire.

La deuxième explication, c'est qu'on avait une contre-indication à la réinjection de brolucizumab chez les patients qui ont présenté les premiers signes d'inflammation intraoculaire.

Enfin, le taux de baisse d'acuité visuelle profonde, on parle de trois lignes d'acuité visuelle, soit 15 lettres, était comparable dans les deux groupes, entre le groupe brolucizumab et

aflibercept, qui était respectivement de 6,6 % dans le bras brolucizumab et 5,4 % dans le bras aflibercept.

Je n'ai pas parlé d'OCTOPUS et de SWIFT, dans les études, en termes d'efficacité, c'était l'étude qui était non comparative. J'ai mis tout le détail de ces études dans mon rapport écrit. Je voulais surtout parler de la tolérance, parce qu'il y a eu beaucoup de patients qui ont été injectés, donc c'est intéressant d'analyser les données de tolérance dans ces deux études, qui restent des études prospectives. Dans OCTOPUS et SWIFT, les résultats étaient équivalents. Le taux d'inflammation intraoculaire était supérieur dans ces études aux études Hawk et Harrier.

Dans l'étude Octopus, on a eu jusqu'à 11 % d'inflammation intraoculaire. C'était aux alentours de 9 % dans l'étude SWIFT. La principale raison, c'est qu'il y avait eu une mise en place avec les différentes alertes sur ces inflammations. Du coup dans ces deux études, ils ont mis en place un comité de relecture qui recherchait uniquement toutes les inflammations. Il y avait un dépistage systématique à chaque visite pour rechercher une inflammation. On en a donc trouvé plus que dans les études *princeps*.

Le taux d'occlusion vasculaire était également inférieur aux études *princeps* Hawk et Harrier, ce taux était de 1,9 %. La différence s'explique par, par exemple, les intervalles d'injection qui étaient limités à huit semaines et plus ; une contre-indication à la réinjection du brolucizumab chez les patients qui ont présenté des premiers d'inflammation ; et grâce au dépistage précoce des inflammations intraoculaires, on n'a pas réinjecté les patients et on a pu traiter rapidement de façon ciblée cette inflammation. Un autre message important, c'est que la majorité des inflammations intraoculaires a eu lieu pendant la phase d'induction du traitement. C'était 87 % des inflammations qui ont eu lieu pendant les trois premiers mois du traitement.

En conclusion, par rapport au bénéfice, on a une non-infériorité du brolucizumab en termes d'acuité visuelle par rapport à l'aflibercept, une supériorité du brolucizumab en *treat-and-extend* sur la proportion de patients avec un intervalle de traitement étendu à 12 semaines par rapport à l'aflibercept, et une supériorité du brolucizumab sur les paramètres anatomiques par rapport à l'aflibercept. Ces éléments permettent d'apporter un bénéfice concernant l'efficacité, le fardeau du traitement et l'observance, avec un meilleur assèchement de la rétine et espérer une meilleure activité visuelle à long terme.

Concernant les risques, le taux d'inflammation intraoculaire est variable dans les études prospectives de 4 % jusqu'à 10 %, avec un maximum qui est lié à un dépistage précis et rigoureux et également systématique de l'inflammation intraoculaire ; la diminution des taux de complications graves des inflammations entre 1,4 à 2 % dans les dernières études, et suite à la contre-indication de toute réinjection du brolucizumab en cas de présence d'une inflammation et à la mise en place d'un traitement rapide et ciblé de cette inflammation. On a également une diminution de la perte fonctionnelle consécutive à l'inflammation et une majorité, 85 %, des inflammations qui surviennent dans les trois mois du traitement.

Enfin, l'analyse de ces éléments et des données de littérature, notamment avec le type dans vraie vie parce que le produit disponible dans de nombreux pays, permet d'avoir une meilleure connaissance de ces inflammations sous brolucizumab. On a pu identifier les facteurs de

risque qui permettent d'identifier les populations qui sont éligibles à ce produit, et d'exclure les populations à risque, comme les populations qui ont les antécédents d'uvéïte ou d'inflammation intraoculaire, des antécédents d'occlusion ou de pathologie systémique pro-inflammatoire ; de proposer une recherche systématique par un examen clinique avec, à l'anamnèse, c'est la recherche des fameuses myiodésopsies, ce sont les mouches volantes. Cette inflammation est très bien décrite par les patients. Elle donne la sensation d'avoir des mouches volantes. Et l'examen à la lampe à fente, c'est l'examen physique, c'est la recherche d'une inflammation dans la période des trois premiers mois.

Il s'agit aussi de mettre en place des mesures d'éducation des patients, notamment sur la conduite à tenir avant chaque injection et en cas d'inflammation intraoculaire, d'adapter la prise en charge précoce des inflammations intraoculaires, et donc de diminuer le risque de complications graves de ces inflammations, donc d'avoir moins de vascularites, et moins d'occlusions.

L'ensemble des éléments est, à mon sens, rassurant, par rapport aux premières données qui étaient disponibles fin 2020. Ils permettent de mieux établir la balance bénéfice-risque du produit, qui semble dorénavant favorable à une utilisation avec plus de sécurité par les ophtalmologistes. Il pourrait constituer une alternative dans la pharmacopée actuelle qui reste insuffisante pour un nombre important de patients aujourd'hui en France.

Je suis disponible pour répondre à vos questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci beaucoup, votre présentation a été très claire. Y a-t-il des questions ? Je me souviens effectivement de la première présentation que nous avons eue de BEOVU. Lorsque les effets indésirables et les risques nous avaient été présentés, il y a maintenant effectivement beaucoup plus de données, et surtout que vous avez identifié les facteurs qui permettent de pouvoir, en prévention, minimiser ces risques. C'est tout à fait important. Nous avons compris également que vous recherchiez tout particulièrement les traitements qui peuvent être utilisés avec des intervalles d'injection les plus longs possible.

Il y a une question que je voulais vous poser, c'est que dans tous les cas des anti-VEGF, nous avons toujours restreint le périmètre à la forme rétrofovéolaire. Est-ce pertinent ou pas ?

M. Le Dr CHAPERON, Vice-Président. - En général, on se base effectivement sur l'acuité visuelle pour une décision de traitement, et si l'acuité est baissée pour indiquer un traitement par anti-VEGF, c'est que c'est une forme parafovéolaire, qui a une répercussion sur la fovéola elle-même. Oui, je pense que si le brolocizumab était accepté, il devrait être, comme les autres, injecté dans les formes rétrofovéolaires. De toute façon, la DMLA est une maladie maculaire, donc dans l'immense majorité des cas, la DMLA, par définition, est une atteinte maculaire, donc ce sont des formes fovéolaires, oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - C'est donc pertinent. Très bien. Je ne vois pas de questions. S'il n'y en a pas, c'est que vous nous avez convaincus et que les éléments sont à peu près clairs. Nous allons vous remercier de votre présentation, et nous allons délibérer. Merci à vous. Bonne fin de journée.

(Mayeul Chaperon quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. La cheffe de projet peut-elle nous rappeler effectivement la demande ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est un SMR important, une ASMR V versus EYLEA et pas d'ISP.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Et une demande de place dans la stratégie en deuxième ligne, pour lequel la démonstration est un peu plus fragile.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La première ligne, c'est quoi ? Pourquoi uniquement la deuxième ligne ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ils demandent chez les patients naïfs en première ligne, mais aussi chez les patients en échec d'un autre anti-VEGF. Sachant que pour les patients en échec, c'est l'étude Merlin qui n'était pas... La cheffe de projet peut peut-être commenter.

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'étude Merlin, ils l'utilisaient avec un schéma intensif. Ils ont fourni l'étude Merlin qui était une étude de non-infériorité versus aflibercept. La non-infériorité a été démontrée, mais c'est un schéma intensif, toutes les quatre semaines, qui a été utilisé et qui n'est pas autorisé par l'AMM. Sinon, il y avait une étude non comparative et des études observationnelles.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous n'avons pas donné effectivement. La deuxième ligne est-elle à conserver, ou pas ? Faut-il restreindre à aussi à la première ligne pour les formes rétrofovéolaires, et SMRI pour le reste ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut peut-être mettre traitement de première intention comme pour les autres, sachant que dans la pratique, ils vont pour faire tourner les molécules.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va le prendre en première ligne dans les formes rétrofovéolaires, et SMRI à partir du moment où on n'est pas là.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Cela me semble raisonnable de faire comme ça.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord, on vote.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y a une question de Hugues.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pardon, je ne voyais pas Hugues, excuse-moi. Vas-y Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est pour le SMR, je vois que c'est versus aflibercept. Finalement, sur une étude que l'on n'a pas retenue, est-ce vraiment versus aflibercept qu'il faut donner l'ASMR ou versus tous les anti-VEGF ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- On a retenu l'étude TALON, oui c'était versus aflibercept et dans cette étude, les schémas d'administration étaient corrects, validés par l'AMM.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord. OK.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, celle qu'on ne retient pas, c'est plutôt celle qui est faite pour les patients en échec d'un autre anti-VEGF.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est donc recevable de le faire versus aflibercept ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est recevable.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais que chez les naïfs.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui l'étude TALON était chez les naïfs.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Chez les naïfs et chez les rétrofovéolaires. D'accord. Donc : ISP, SMR, ASMR.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Là, il faudrait voter le SMRI. Pour les formes extrafovéolaires, il faut le SMR insuffisant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas de demande d'ISP, excusez-moi.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et à l'unanimité, vous avez voté un SMR important, une ASMR et insuffisant en miroir.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.

Une cheffe de projet pour la HAS.- BEOVU a le statut de médicament d'exception, la FIT sera actualisée en conséquence.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci.