



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 16 DECEMBRE 2020

#### *brolocizumab*

**BEOVU 120 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**BEOVU 120 mg/ml, solution injectable en flacon**

**Première évaluation**

#### ► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), chez les adultes.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Actuellement, le traitement de la DMLA exsudative repose sur des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF qui permettent de stabiliser ou d'améliorer la vision des patients, mais ne permettent pas de guérir la maladie. Deux anti-VEGF disposant déjà d'une AMM dans cette indication sont utilisés en France : le ranibizumab (LUCENTIS) et l'aflibercept (EYLEA). Un autre anti-VEGF est disponible dans cette indication, le bevacizumab (AVASTIN), il fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM dans la DMLA.

Il existe différents schémas de traitement de la DMLA par anti-VEGF, comme notamment le schéma d'injections à intervalle fixe (injections mensuelles ou bimestrielles selon la molécule utilisée), ou des schémas individualisés comme le schéma « Treat and Extend » dont l'objectif est de réduire la fréquence des injections et des visites de suivi selon l'activité de la maladie, ou encore le schéma IOI (injection – observation – individualisation) proposé par la Fédération France Macula.

#### **Place du médicament**

En traitement de première ligne de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, prenant en compte les éléments suivants :

- la non-infériorité démontrée du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle (marge de non-infériorité de -4 lettres) et
- sa supériorité démontrée sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (épaisseur centrale de la rétine, présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens et activité de la maladie selon l'investigateur),

mais également :

- son profil de tolérance oculaire marquée par une fréquence plus importante d'événements indésirables (EI) graves oculaires par rapport à l'aflibercept (3,4 % versus 1,5 %), et surtout
- un risque supplémentaire de vascularites rétiniennes et/ou d'occlusions vasculaires rétiniennes constituant des EI graves car pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère, non caractérisés à ce jour avec les autres anti-VEGF disponibles,

la Commission de la Transparence considère que BEOVU (brolucizumab) n'a pas de place dans le traitement de première ligne de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

En traitement de deuxième ligne ou plus, malgré un besoin médical identifié en cas d'échec des anti-VEGF déjà disponibles (échappement thérapeutique, intolérance, contre-indication), l'absence de données disponibles ne permet pas de déterminer la place de BEOVU (brolucizumab) dans cette situation.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), chez les adultes.
<b>SMR</b>	<b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM au regard des alternatives disponibles.
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet</b>
<b>ISP</b>	<b>BEOVU (brolucizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>En traitement de première ligne de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, prenant en compte les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la non-infériorité démontrée du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle (marge de non-infériorité de -4 lettres) et</li> <li>- sa supériorité démontrée sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (épaisseur centrale de la rétine, présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens et activité de la maladie selon l'investigateur),</li> </ul> <p>mais également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- son profil de tolérance oculaire marqué par une fréquence plus importante d'événements indésirables (EI) graves oculaires par rapport à l'aflibercept (3,4 % versus 1,5 %), et surtout</li> <li>- un risque supplémentaire de vascularites rétiniennes et/ou d'occlusions vasculaires rétiniennes constituant des EI graves car pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère, non caractérisés à ce jour avec les autres anti-VEGF disponibles,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que BEOVU (brolucizumab) n'a pas de place dans le traitement de première ligne de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.</p> <p>En traitement de deuxième ligne ou plus, malgré un besoin médical identifié en cas d'échec des anti-VEGF déjà disponibles (échappement thérapeutique, intolérance, contre-indication), l'absence de données disponibles ne permet pas de déterminer la place de BEOVU (brolucizumab) dans cette situation.</p>
<b>Population cible</b>	<b>Sans objet</b>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de BEOVU 120 mg/ml (brolocizumab), solution injectable en flacon et en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). BEOVU (brolocizumab) a obtenu une AMM dans cette indication le 13 février 2020.

BEOVU (brolocizumab) est le troisième anti-VEGF disposant d'une AMM dans le traitement de la DMLA en Europe, après LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept). Concernant ces deux derniers, les avis favorables à leur prise en charge rendus par la Commission de la Transparence<sup>1,2</sup> avaient été restreints aux formes rétrofovéolaires (néovaisseaux localisés au niveau de la zone avasculaire fovéolaire de la rétine) de la DMLA néovasculaire. Cette restriction avait été décidée compte tenu de l'absence de données dans les autres formes de la DMLA néovasculaire. En effet, les critères d'éligibilité dans les principales études de LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept) ne permettaient pas l'inclusion de patients ayant d'autres formes de DMLA<sup>3</sup>. La demande d'inscription de BEOVU (brolocizumab), quant à elle, n'est pas restreinte aux formes rétrofovéolaires conformément aux critères d'inclusion des études cliniques (cf. 07. Analyse des données disponibles).

Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation commune, dans l'indication de ce présent avis, au sein du réseau EUnetHTA<sup>4</sup>.

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

Beovu est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

## 03 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée de brolocizumab est de 6 mg (0,05 ml de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuellement) pour les 3 premières doses. Ensuite, le médecin peut individualiser les intervalles de traitement selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Une évaluation de l'activité de la maladie est suggérée 16 semaines (4 mois) après le début du traitement. Chez les patients sans activité de la maladie, un traitement toutes les 12 semaines (3 mois) doit être envisagé. Chez les patients présentant une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) doit être considéré. Les intervalles de traitement peuvent ensuite être individualisés par le médecin en se basant sur l'activité de la maladie.

Si les critères visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Beovu doit être arrêté. »

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité LUCENTIS. Avis du 28 mars 2007

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité EYLEA. Avis du 3 avril 2013

<sup>3</sup> Ce choix de restriction dans les critères d'inclusion des études cliniques comparatives de LUCENTIS avait été justifié par le fait que le comparateur de l'étude, la photothérapie dynamique par VISUDYNE (vertéporfine), était indiquée uniquement dans les formes rétrofovéolaires. Dans la continuité, les études pivotales de EYLEA avaient également restreint les inclusions aux formes rétrofovéolaires.

<sup>4</sup> EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Brolocizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Project PTJA09. Version 1.0 du 12/03/2020

## 04 BESOIN MEDICAL

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie maculaire chronique d'origine multifactorielle, qui entraîne un vieillissement anormalement rapide et important de la partie centrale de la rétine, appelée macula, sur laquelle se forme l'image que l'œil voit. La DMLA correspond à la dégénérescence des cellules visuelles rétiniennes à l'origine de la transmission de l'information, ce qui se traduit par une perte progressive de la vision centrale.

Dans les formes sévères, l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 1/20, ce qui correspond à la définition de la cécité. Bien que très invalidante, la DMLA n'entraîne pas une absence totale de vision car la vision périphérique reste conservée et permet de garder une certaine autonomie de vie. Sa fréquence augmente avec l'âge : elle touche 1 % des personnes de 50 à 55 ans, environ 10 % des 65-75 ans et de 25 à 30 % des plus de 75 ans. La DMLA est la première cause de handicap visuel en France chez les patients de plus de 50 ans<sup>5</sup>.

La mesure de l'acuité visuelle de loin est un des premiers examens réalisés en vue d'établir le diagnostic de DMLA. La HAS recommande l'utilisation de l'échelle ETDRS (échelle visuelle « Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ») s'exprimant en nombre de lettres lues, reconnue comme une échelle de bonne précision pour les basses acuités visuelles et assurant une bonne reproductibilité<sup>6</sup>.

La DMLA évolue vers deux formes tardives :

- la DMLA atrophique (ou sèche), la plus fréquente, correspondant à une atrophie de la macula avec dégénérescence progressive de l'épithélium pigmentaire et de la rétine neurosensorielle.
- la DMLA néovasculaire (ou exsudative, ou humide) qui représente la forme la plus agressive de la maladie avec une perte de la vision centrale en quelques semaines voire quelques jours. Elle est caractérisée par la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien. L'examen clinique et angiographique permet d'identifier des néovaisseaux choroïdiens visibles, occultes ou mixtes accompagnés d'éventuels décollement séreux rétiens (DSR), d'hémorragies sous rétiniennes et de décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP). L'évolution ultime est l'apparition d'une cicatrice fibreuse dite « disciforme ». La néovascularisation répond à un phénomène d'angiogénèse pour lequel le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) joue un rôle important. Il a été établi que le VEGF A, sécrété par l'épithélium pigmentaire rétinien, est surexprimé chez les patients atteints de DMLA. La compréhension du rôle de l'angiogénèse dans la progression de la DMLA néovasculaire est à l'origine du développement de traitements anti-VEGF ophtalmiques, conçus pour être injectés dans le vitré.

Les néovaisseaux et les lésions maculaires sont caractérisés par leur localisation par rapport à la zone avasculaire centrale (ou fovéolaire) de la rétine :

- extrafovéolaire (plus de 200 µm du centre) ;
- juxta-fovéolaire (moins de 200 µm du centre et excluant la zone avasculaire centrale) ;
- rétrofovéolaire (incluant la zone avasculaire centrale).

Actuellement, le traitement de la DMLA exsudative repose sur des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF qui permettent de stabiliser ou d'améliorer la vision des patients, mais ne permettent pas de guérir la maladie. Avant l'arrivée du brodalumab (BEOVU), deux anti-VEGF disposaient d'une AMM en France : le ranibizumab (LUCENTIS) et l'aflibercept (EYLEA). Un autre anti-VEGF, le bevacizumab (AVASTIN), fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM dans la DMLA<sup>7</sup>.

Il existe différents schémas de traitement de la DMLA par anti-VEGF, comme notamment le schéma d'injections à intervalle fixe (injections mensuelles ou bimestrielles selon la molécule utilisée), ou

<sup>5</sup> INSERM. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Accessible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/degenerescence-maculaire-liee-age-dmla> [accédé le 13/02/2020]

<sup>6</sup> Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012)

<sup>7</sup> ANSM. Liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU. Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

des schémas individualisés comme le schéma « *Treat and Extend* » dont l'objectif est de réduire la fréquence des injections et des visites de suivi avec un intervalle entre les injections qui s'allonge progressivement par pallier de 2 semaines (de 4 semaines initialement et jusqu'à 12) à partir de la stabilisation de la maladie et en l'absence de signe d'activité de la maladie ; ou encore le schéma IOI (injection – observation – individualisation) proposé par la Fédération France Macula<sup>8</sup>.

La photothérapie dynamique par injection de vertéporphine (VISUDYNE) induisant la destruction des néovaisseaux est recommandée seulement en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques (vasculopathie polypoïdale par exemple) en combinaison aux anti-VEGF<sup>6,9</sup>.

La photocoagulation par laser est une technique qui pourra être envisagée uniquement pour les formes extrafovéolaires de DMLA. Elle est utilisée dans des situations cliniques spécifiques, en deuxième intention après les anti-VEGF<sup>6,9</sup>.

Malgré les traitements anti-VEGF déjà disponibles, il persiste des cas d'échappement voire d'impasse thérapeutique en cas d'intolérance ou de contre-indication. De plus, les contraintes liées à la fréquence des IVT constituent un poids significatif dans la prise en charge de cette maladie.

**Dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, à savoir les anti-VEGF déjà disponibles (le ranibizumab, l'aflibercept et le bevacizumab). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements permettant aux patients de conserver leur acuité visuelle voire de l'améliorer tout en maintenant ou améliorant leur qualité de vie. Il est notamment identifié un besoin spécifique à disposer de traitements de recours efficaces et bien tolérés en cas d'échappement thérapeutique, d'intolérance ou de contre-indication avec les traitements déjà disponibles.**

---

<sup>8</sup> Semoun O. et al. Prise en charge individualisée des patients atteints de DMLA exsudative, le protocole IOI injection – observation – individualisation. Journal français d'ophtalmologie 2017;40 :169-176

<sup>9</sup> Tick S et al. Actualisation de la Fédération France Macula : prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative. Journal français d'ophtalmologie (2018)

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de BEOVU (brolocizumab) sont les traitements utilisés en première intention dans la prise en charge de la forme néovasculaire de la DMLA. Actuellement, le traitement de première intention repose sur des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF.

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>LUCENTIS (ranibizumab)</b> <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	19/09/2018 (renouvellement de l'inscription)	<u>Important</u> dans le traitement de la DMLA exsudative avec une néovascularisation choroïdienne <u>rétrofovolaire</u>	<u>ASMR II</u> dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne <u>rétrofovolaire</u>	Oui (SS et Coll)
<b>EYLEA (aflibercept)</b> <i>Bayer Healthcare</i>	Oui	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	03/04/2013 (inscription)	<u>Important</u> dans le traitement de la DMLA exsudative <u>rétrofovolaire</u>	<u>ASMR V</u> par rapport à LUCENTIS	Oui (SS et Coll)

\*classe pharmaco-thérapeutique

Un autre anti-VEGF, le bevacizumab (AVASTIN), fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM dans la DMLA néovasculaire<sup>7</sup>. Ainsi, le bevacizumab, dans le cadre d'une prise en charge à titre dérogatoire, peut être prescrit dans le traitement de la DMLA néovasculaire (humide) sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Toutefois, le bevacizumab n'a pas d'AMM dans cette indication. Il est retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

La vertéporfine (VISUDYNE), utilisée en photothérapie dynamique, dispose d'une AMM dans le traitement de la DMLA néovasculaire avec néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire à prédominance visible. Elle n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où elle constitue un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne recommandé uniquement en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF ou dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple)<sup>6,9</sup>.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

La photocoagulation par laser est une technique qui pourra être envisagée pour le traitement des formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative<sup>6,9</sup>. Compte tenu du fait qu'il s'agit d'un traitement de deuxième intention après les anti-VEGF et recommandée uniquement dans certaines situations, elle n'est pas retenue comme comparateur cliniquement pertinent de BEOVU (brolucizumab).

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de BEOVU (brolucizumab) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus ainsi que le bevacizumab (AVASTIN).**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire a mentionné les informations ci-dessous (informations disponibles à la date du 16/09/2020) :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Allemagne	Oui depuis mars 2020	Celle de l'AMM (EMA)
Pays-Bas	Oui depuis mai 2020	Celle de l'AMM (EMA)
Belgique	Evaluation en cours	
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	

Aux Etats-Unis, BEOVU (brolucizumab) est autorisé depuis le 7 octobre 2019 dans le traitement de la DMLA néovasculaire (humide).

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BEOVU (brolucizumab) dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA repose essentiellement sur les résultats de deux études cliniques de phase III, comparatives versus comparateur actif, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des patients atteints de DMLA néovasculaire naïfs de traitement. Leur objectif principal était de démontrer la non-infériorité du brolucizumab en comparaison à l'aflibercept en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 48 semaines par rapport à l'inclusion :

- étude HAWK (3 groupes de traitement) ayant comparé le brolucizumab aux doses de 3 mg et 6 mg à l'aflibercept 2 mg
- étude HARRIER (2 groupes de traitement) ayant comparé le brolucizumab 6 mg à l'aflibercept 2 mg.

Ces deux études ont été réalisées selon des protocoles similaires. Le dosage validé par l'AMM de BEOVU (brolucizumab) et faisant l'objet du présent avis est celui à 6 mg (120 mg/ml). Seules les données relatives à ce dosage seront donc présentées.

Le laboratoire a également fourni les données d'une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, comparative versus aflibercept, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept en termes de MAVC à 12 semaines de traitement



par rapport à la valeur initiale. Cette étude a inclus 90 patients atteints de DMLA néovasculaire naïfs de traitement. Les résultats de cette étude ne seront pas présentés dans la mesure où les données des deux études de phase III apportant un meilleur niveau de preuve sont disponibles.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Protocole des études de phase III HAWK et HARRIER

<b>Référence</b>	<b>Dugel PU, et al. HAWK and HARRIER : Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2020 Jan;127(1):72-84.</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement de l'étude HAWK : NCT02307682 N° d'enregistrement de l'étude HARRIER : NCT02434328
<b>Objectif principal des études</b>	Démontrer la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 48 semaines par rapport à l'inclusion.
<b>Type d'études</b>	Etude de phase III, de non-infériorité versus aflibercept, randomisée sans stratification, en double aveugle, multicentrique en 3 groupes parallèles pour l'étude HAWK et en 2 groupes parallèles pour l'étude HARRIER
<b>Date et durée des études</b>	Etude HAWK : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Début du recrutement (1<sup>er</sup> patient inclus) : 08/12/2014</li> <li>- Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19/12/2018</li> <li>- Etude conduite dans 212 centres dans 11 pays (aucun centre en France)</li> </ul> Etude HARRIER : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Début du recrutement (1<sup>er</sup> patient inclus) : 28/07/2015</li> <li>- Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20/12/2018</li> <li>- Etude conduite dans 147 centres dans 29 pays (dont 16 centres en France ayant inclus 83 patients)</li> </ul>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age &gt; 50 ans</li> <li>▪ Caractéristiques de l'œil étudié :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- lésions liées à une néovascularisation choroïdienne active secondaire à une DMLA néovasculaire affectant le champ central de la rétine (y compris les anastomoses chorioretiniennes)</li> <li>- néovascularisation choroïdienne (incluant les néovaisseaux classiques et occultes) sur au moins 50 % de la surface totale de la lésion</li> <li>- liquide intra et/ou sous-rétinien affectant le champ central de la rétine</li> <li>- MAVC comprise entre 78 et 23 lettres incluses selon l'échelle ETDRS</li> </ul> </li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement ou antécédent de traitement de la DMLA néovasculaire dans l'œil étudié</li> <li>▪ Infection oculaire ou péri-oculaire, inflammation intraoculaire dans l'un des yeux à l'inclusion</li> <li>▪ Fibrose ou atrophie géographique dans le champ central de la rétine ou fibrose affectant au moins 50 % de la surface totale de la lésion dans l'œil étudié lors de l'inclusion</li> <li>▪ Hémorragie sous-rétinienne sous-fovéolaire et/ou dans au moins 50 % de la lésion de l'œil étudié</li> <li>▪ Décollement / déchirement de l'épithélium pigmentaire dans l'œil étudié ou présence ou antécédent d'hémorragie vitréenne dans l'œil étudié au cours des 4 semaines précédant l'inclusion</li> </ul>
<b>Schéma des études</b>	Après l'inclusion (jour 0), les patients ont été randomisés dans un des groupes de traitement et des visites mensuelles de suivi étaient prévues de la semaine 4 à la semaine 96 (fin de l'étude). L'activité de la maladie a été évaluée par l'investigateur en phase d'entretien aux visites prédéfinies suivantes : semaines 16, 20, 32, 44, 56, 68, 80 et 92. L'étude HARRIER comportait des visites supplémentaires aux semaines 28, 40, 52, 64, 76 et 88.

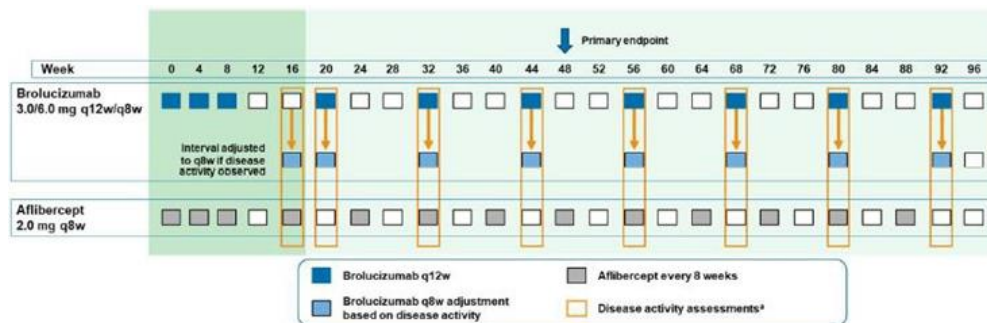


Figure 1 : schéma de l'étude HAWK

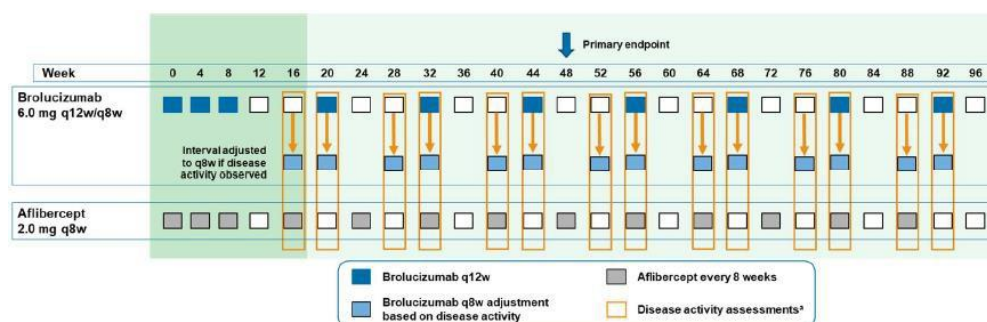


Figure 2 : schéma de l'étude HARRIER

Traitements étudiés

**Etude HAWK :**

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir :

Groupe brolocizumab 6 mg :

- brolocizumab 6 mg, en injections intravitréennes (IVT), 1 injection toutes les 4 semaines pendant 3 mois (phase d'induction) puis 1 injection toutes les 12 semaines (schéma d'administration en Q12) et, en cas d'activité de la maladie détectée lors d'une visite de suivi, 1 injection toutes les 8 semaines (schéma d'administration en Q12/Q8) jusqu'à la fin de l'étude (phase de d'entretien)

Groupe brolocizumab 3 mg (dosage non retenu par l'AMM) :

- brolocizumab 3 mg, en IVT, 1 injection toutes les 4 semaines pendant 3 mois (phase d'induction) puis 1 injection toutes les 12 semaines (schéma d'administration en Q12) et, en cas d'activité de la maladie détectée lors d'une visite de suivi, 1 injection toutes les 8 semaines (schéma d'administration en Q12/Q8) jusqu'à la fin de l'étude (phase d'entretien)

Groupe aflibercept :

- aflibercept 2 mg, en IVT, 1 injection toutes les 4 semaines pendant 3 mois (phase d'induction) puis 1 injection toutes les 8 semaines (schéma d'administration en Q8) jusqu'à la fin de l'étude (phase d'entretien)

**Etude HARRIER :**

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

Groupe brolocizumab 6 mg :

- brolocizumab 6 mg, en IVT, 1 injection toutes les 4 semaines pendant 3 mois (phase d'induction) puis 1 injection toutes les 12 semaines (schéma d'administration en Q12) et, en cas d'activité de la maladie détectée lors d'une visite de suivi, 1 injection toutes les 8 semaines (schéma d'administration en Q12/Q8) jusqu'à la fin de l'étude (phase d'entretien)

Groupe aflibercept :

- aflibercept 2 mg, en IVT, 1 injection toutes les 4 semaines pendant 3 mois (phase d'induction) puis 1 injection toutes les 8 semaines (schéma d'administration en Q8) jusqu'à la fin de l'étude (phase d'entretien)

	<p>Dans le cas où les schémas d'administration étaient différents entre les groupes de traitement, les études ont pu être menées en aveugle pour le patient en réalisant de fausses injections intravitréennes à l'aide de seringues sans aiguilles.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre l'inclusion et la 48<sup>ème</sup> semaine</b>, évaluée par les investigateurs et mesurée sur l'échelle ETDRS<sup>10</sup>.</p> <p>L'analyse était prévue sur la population ITT modifiée.</p>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <p><b>1. Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période [semaines 36 à 48]</b></p> <p>L'analyse était prévue sur la population ITT modifiée. L'évaluation de ce critère avait pour objectif de prendre en compte les fluctuations de la MAVC au cours d'une période de 3 mois et de s'affranchir de la date de dernier traitement (qui varie selon le schéma Q8 ou Q12).</p> <p><b>2. Etude HAWK uniquement :</b></p> <p><b>Variations de :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'épaisseur centrale de la rétine (ECR)</li> <li>- la présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens</li> <li>- l'activité de la maladie</li> </ul> <p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires :</u></p> <p>De nombreux critères de jugement secondaires exploratoires étaient prévus aux protocoles, parmi lesquels le pourcentage de patients ayant maintenu un traitement toutes les 12 semaines à la 48<sup>ème</sup> semaine (uniquement dans le groupe brolocizumab – critère non comparatif), la qualité de vie appréciée à l'aide du questionnaire évaluant la vision fonctionnelle (VFQ-25). En raison de leur nombre important (plus de 30 critères pour l'étude HARRIER et plus de 10 critères pour l'étude HAWK) et du caractère exploratoire de ces critères, ils ne sont pas détaillés dans le présent avis.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Afin de démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité = 4 lettres<sup>11</sup>) du brolocizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept 2 mg en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5 % (test bilatéral), le nombre de sujets nécessaire a été évalué à 297 dans chaque groupe.</p> <p>Afin de prendre en compte un taux d'arrêt d'étude de 10 %, un total de 330 patients devait être randomisé dans chaque groupe de traitement, c'est-à-dire un total de 990 patients randomisés dans l'étude HAWK et 660 patients randomisés dans l'étude HARRIER.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Populations d'analyse</b></p> <p><u>Population « ITT modifiée » :</u> ensemble des patients randomisés dans l'étude qui ont reçu au moins une injection. L'analyse de l'efficacité a été réalisée sur cette population.</p> <p><u>Population de tolérance :</u> ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une injection (même composition que la population ITT modifiée). L'analyse de la tolérance a été réalisée sur les données combinées des deux études.</p> <p>Le double aveugle concernait l'investigateur et le patient.</p> <p><b>Analyses du critère de jugement principal et du 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé</b></p> <p>Deux hypothèses de <b>non-infériorité</b> ont été testées sur le critère de jugement principal et sur le 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé selon la séquence hiérarchique suivante :</p>

<sup>10</sup> **L'échelle ETDRS** est caractérisée par une progression géométrique (logarithmique) de la taille des lettres, de ligne en ligne, chaque ligne comportant 5 lettres. Le patient doit lire toutes les lettres en commençant par la ligne du haut. L'examineur cote ensuite l'acuité visuelle lettre par lettre plutôt que ligne par ligne. Cette échelle comporte cinq lettres sur chaque ligne. Une progression de trois lignes dans les tables de l'ETDRS correspond à un doublement de l'angle visuel.

<sup>11</sup> Cette marge de non-infériorité de 4 lettres a été définie selon les recommandations de la FDA et du CHMP en amont de la conduite des études et se basant sur le fait qu'une variation de la MAVC est cliniquement significative au-delà de 5 lettres.

1. Analyse sur le critère principal (test unilatéral,  $\alpha = 0,025$ )
2. Analyse sur le 1<sup>er</sup> critère secondaire hiérarchisé (test unilatéral,  $\alpha = 0,025$ )

Ces critères hiérarchisés ont été analysés par un modèle d'analyse de variance (ANOVA) ajusté selon le traitement, les valeurs initiales de MAVC et l'âge, afin d'estimer la différence entre les groupes de traitement brolucizumab et aflibercept. Les intervalles de confiance à 95 % (IC<sub>95 %</sub>) ont été dérivés des modèles ajustés. La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -4 lettres<sup>11</sup>.

### Analyse des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude HAWK uniquement)

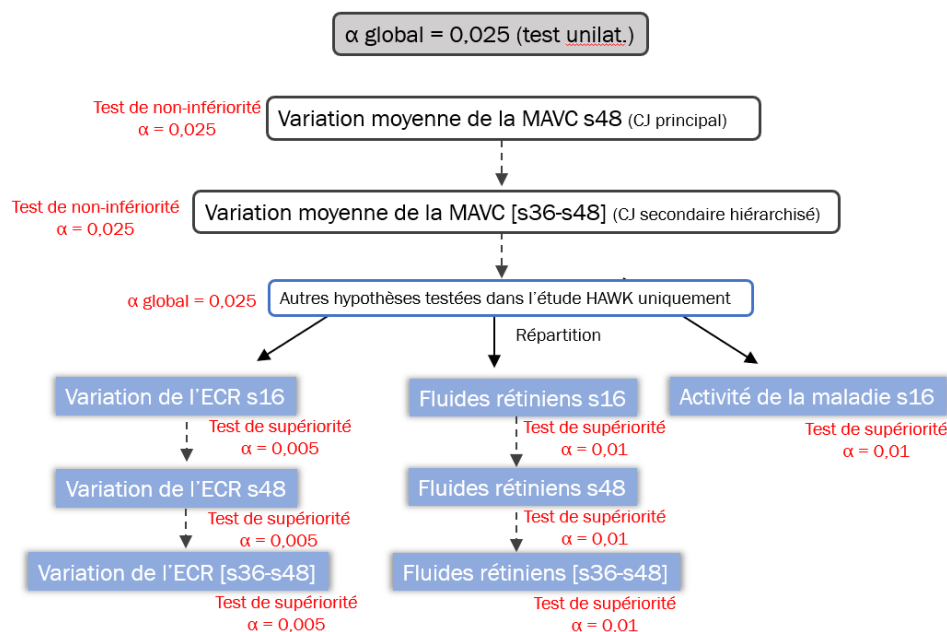
En cas de non-infériorité démontrée sur le critère de jugement principal puis sur le 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire, le plan d'analyse statistique de l'étude HAWK prévoyait des tests complémentaires avec contrôle du risque alpha concernant trois critères : variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR), présence de fluides intra et/ou sous-rétinien et activité de la maladie. Des hypothèses de **supériorité** ont été testées sur ces critères.

Le risque alpha global unilatéral de 0,025 a été réparti comme suit :

- $\alpha = 0,005$  pour la variation de l'ECR depuis l'inclusion ;
- $\alpha = 0,01$  pour la présence de fluide intra et/ou sous-rétinien ;
- $\alpha = 0,01$  pour l'activité de la maladie.

Pour chacun de ces items, les tests unilatéraux de supériorité ont été réalisés de façon hiérarchique comme suit :

1. Analyse à la semaine 16
2. Analyse à la semaine 48 (pour l'activité de la maladie, cette analyse n'était pas prévue)
3. Analyse sur la période semaines [36 à 48] (pour l'activité de la maladie, cette analyse n'était pas prévue)



**Figure 3 : Gestion du risque alpha global selon le plan d'analyse statistique (études HAWK et HARRIER)**

Remarque : pour l'étude HAWK, la gestion du risque alpha a également pris compte de la multiplicité des tests liée aux deux doses du brolucizumab (pour chacun des critères dont l'analyse a fait l'objet d'un contrôle du risque alpha, les tests statistiques étaient réalisés selon la hiérarchie suivante : 1. test avec la dose de 6 mg puis 2. test avec la dose de 3 mg).

### Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupe sans contrôle du risque alpha étaient prévues au protocole. Compte tenu de leur caractère exploratoire, ces résultats ne seront pas présentés.

### Principaux amendements au protocole

Suite aux résultats de l'étude HARRIER et avant la date d'extraction des données, le plan d'analyse statistique de l'étude HAWK a été amendé afin d'inclure les tests de supériorité sur des paramètres anatomiques (ECR et fluides rétinien) et sur l'activité de la maladie.

## 7.1.2 Résultats des études HAWK et HARRIER

### ► Effectifs

#### Etude HAWK

Au total, 1082 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT), dont 1078 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT modifiée) :

- 360 dans le groupe brolocizumab 6 mg
- (358 dans le groupe brolocizumab 3 mg)
- 360 dans le groupe aflibercept

**Pour rappel, la demande d'inscription de BEOVU (brolocizumab), de même que son AMM, concernent uniquement le dosage à 6 mg (120 mg/ml), seules les données relatives à ce dosage seront présentées.**

#### Etude HARRIER

Au total, 743 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT), dont 739 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT modifiée) :

- 370 dans le groupe brolocizumab
- 369 dans le groupe aflibercept

La répartition des patients et les effectifs au cours de l'étude sont présentés dans la Figure 4.

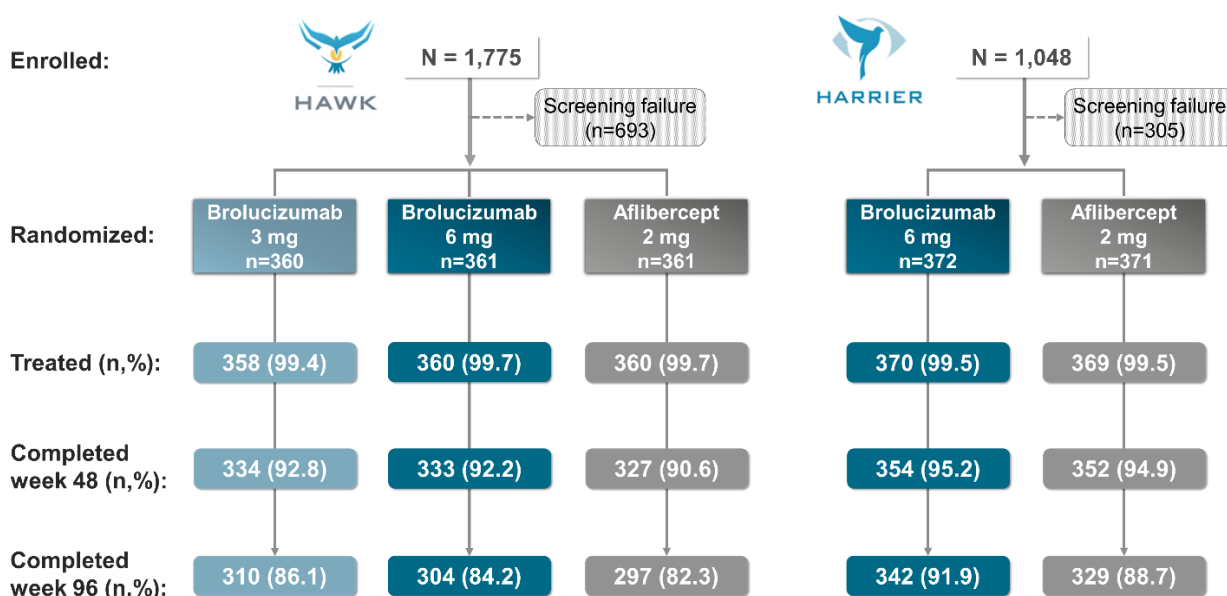


Figure 4 : Répartition des patients - études HAWK et HARRIER

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 15,8 % dans l'étude HAWK et de 9,7 % dans l'étude HARRIER. La principale raison d'arrêt du traitement a été la décision du patient dans les 2 études (7,8 % dans l'étude HAWK et 4,0 % dans l'étude HARRIER à la semaine

96), suivie par la survenue d'événement indésirable (3,8 % dans l'étude HAWK et 3,9 % dans l'étude HARRIER à la semaine 96).

### ▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de chacune des deux études et entre les deux études (cf. tableau 1).

L'âge médian des patients se situait entre 75 et 78 ans. Les femmes étaient les plus représentées (55,4 % dans l'étude HAWK et 57,1 % dans l'étude HARRIER).

La majorité des patients était atteinte d'une DMLA néovasculaire unilatérale à l'inclusion (75 % dans HAWK et 71 % dans HARRIER). Pour la majorité des patients (> 80 %), le diagnostic de DMLA néovasculaire avait été posé moins de 3 mois avant le début de l'étude.

À l'inclusion, la MAVC moyenne était de 60 lettres dans l'étude HAWK et de 61 lettres dans l'étude HARRIER. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne à l'inclusion était de 461 µm dans l'étude HAWK et de 470 µm dans l'étude HARRIER. La grande majorité mais pas la totalité des patients (93 % dans l'étude HAWK et 90 % dans l'étude HARRIER) avaient des fluides intra et/ou sous-rétiniens à l'inclusion (critère d'inclusion des études).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - études HAWK et HARRIER**

	Etude HAWK			Etude HARRIER		
	Groupe brolucizumab 6 mg N = 360	Groupe aflibercept N = 360	Total N = 720	Groupe brolucizumab N = 370	Groupe Aflibercept N = 369	Total N = 739
<b>Sexe, n (%)</b>						
Femme	205 (56,9)	194 (53,9)	<b>399 (55,4)</b>	210 (56,8)	212 (57,5)	<b>422 (57,1)</b>
<b>Age, ans</b>						
Moyenne (écart type)	76,7 (8,95)	76,2 (8,80)	<b>76,5 (ND)</b>	74,8 (8,58)	75,5 (7,87)	<b>75,1 (8,24)</b>
Médiane	78	77	<b>ND</b>	75	76	<b>75</b>
<b>Origine, n (%)</b>						
Caucasienne	285 (79,2)	287 (79,7)	<b>572 (79,4)</b>	340 (91,9)	341 (92,4)	<b>681 (92,2)</b>
Asiatique	61 (16,9)	53 (14,7)	<b>114 (15,8)</b>	22 (5,9)	23 (6,2)	<b>45 (6,1)</b>
Autre ou inconnue	14 (3,9)	20 (5,6)	<b>34 (4,7)</b>	8 (2,2)	5 (1,4)	<b>13 (1,8)</b>
<b>MAVC (lettres)</b>						
Moyenne (écart type)	60,8 (13,66)	60,0 (13,92)	<b>60,4 (ND)</b>	61,5 (12,6)	60,8 (12,9)	<b>61,2 (12,76)</b>
<b>MAVC, n (%)</b>						
≤ 55 lettres	101 (28,1)	116 (32,2)	<b>217 (30,1)</b>	102 (27,6)	107 (29,0)	<b>209 (28,3)</b>
56-70 lettres	157 (43,6)	153 (42,5)	<b>310 (43,1)</b>	171 (46,2)	170 (46,1)	<b>341 (46,1)</b>
> 70 lettres	102 (28,3)	91 (25,3)	<b>193 (26,8)</b>	97 (26,2)	92 (24,9)	<b>189 (25,6)</b>
<b>Épaisseur centrale de la rétine (ECR), (µm)</b>						
Moyenne (écart type)	463,1 (166,62)	457,9 (146,37)	<b>460,5 (ND)</b>	473,6 (171,39)	465,3 (151,21)	<b>469,5 (161,57)</b>
<b>ECR, n (%)</b>						
≥ 400 µm	203 (56,4)	214 (59,4)	<b>417 (57,9)</b>	222 (60,0)	239 (64,8)	<b>461 (62,4)</b>
<b>Type de lésions, n (%)</b>						
Néovaisseaux à prédominance visible	113 (31,4)	116 (32,3)	<b>129 (17,9)</b>	154 (41,6)	144 (39,5)	<b>298 (40,5)</b>
Néovaisseaux faiblement visibles	39 (10,8)	34 (9,5)	<b>73 (10,1)</b>	33 (8,9)	34 (9,3)	<b>67 (9,1)</b>
Néovaisseaux occultes	208 (57,8)	209 (58,2)	<b>417 (57,9)</b>	183 (49,5)	187 (51,2)	<b>370 (50,3)</b>
<b>Taille des lésions, mm<sup>2</sup></b>						
Moyenne (écart type)	4,6 (4,08)	4,4 (3,72)	<b>4,5 (ND)</b>	2,6 (2,76)	3,0 (3,96)	<b>2,8 (3,41)</b>
<b>Présence de fluide, n (%)</b>						
Sous-rétinien	250 (69,4)	245 (68,1)	<b>495 (68,8)</b>	251 (67,8)	268 (72,6)	<b>519 (70,2)</b>
Intra-rétinien	194 (53,9)	194 (53,9)	<b>388 (53,9)</b>	149 (40,3)	139 (37,7)	<b>288 (39,0)</b>
Intra et/ou sous-rétiniens	334 (92,8)	336 (93,3)	<b>670 (93,1)</b>	330 (89,2)	332 (90,0)	<b>662 (89,6)</b>
Sous-épithélial	168 (46,7)	158 (43,9)	<b>326 (45,3)</b>	125 (33,8)	127 (34,4)	<b>252 (34,1)</b>

ND : donnée non disponible



► **Critère de jugement principal : variation moyenne de MAVC entre l'inclusion et la 48<sup>ème</sup> semaine (populations ITT modifiées)**

Dans l'étude HAWK, la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la 48<sup>ème</sup> semaine a été de  $+6,6 \pm 0,71$  lettres dans le groupe brolocizumab et de  $+6,8 \pm 0,71$  lettres dans le groupe aflibercept, soit une différence de  $-0,2 \pm 1,00$  lettres ( $IC_{95\%} = [-2,1 ; 1,8]$ ) entre les deux groupes.

Dans l'étude HARRIER, la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la 48<sup>ème</sup> semaine a été de  $+6,9 \pm 0,61$  lettres dans le groupe brolocizumab et de  $+7,6 \pm 0,61$  lettres dans le groupe aflibercept, soit une différence de  $-0,7 \pm 0,86$  lettres ( $IC_{95\%} = [-2,4 ; 1,0]$ ) entre les deux groupes.

Les résultats de ces deux études ont permis de démontrer la non-infériorité de brolocizumab 6 mg par rapport à aflibercept 2 mg en termes de variation de la MAVC entre l'inclusion et la 48<sup>ème</sup> semaine (marge de non-infériorité de -4 lettres). La séquence hiérarchique prévue au protocole des deux études pouvait donc être poursuivie par l'analyse de la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période [semaines 36 à 48].

Résultats exploratoires à la semaine 96 :

Dans l'étude HAWK, la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la 96<sup>ème</sup> semaine a été de +5,9 lettres dans le groupe brolocizumab et de +5,3 lettres dans le groupe aflibercept.

Dans l'étude HARRIER, elle a été de +6,1 lettres dans le groupe brolocizumab et de +6,6 lettres dans le groupe aflibercept.

► **Critère de jugement secondaire hiérarchisé (études HAWK et HARRIER)**

- **Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période [semaines 36 à 48] (études HAWK et HARRIER)**

Dans l'étude HAWK, la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période [semaines 36 à 48] a été de  $+6,7 \pm 0,68$  lettres dans les deux groupes de traitement, soit une différence de  $0,0 \pm 0,96$  lettres ( $IC_{95\%} = [-1,9 ; 1,9]$ ) entre les deux groupes de traitement.

Dans l'étude HARRIER, elle a été de  $+6,5 \pm 0,58$  lettres dans le groupe brolocizumab et de  $+7,7 \pm 0,58$  lettres dans le groupe aflibercept, soit une différence de  $-1,2 \pm 0,82$  lettres ( $IC_{95\%} = [-2,8 ; 0,5]$ ) entre les deux groupes de traitement.

Les résultats de ces études ont permis de démontrer la non-infériorité de brolocizumab 6 mg par rapport à aflibercept 2 mg en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période [semaines 36 à 48] (marge de non-infériorité de -4 lettres). La séquence hiérarchique prévue au protocole de l'étude HAWK pouvait donc être poursuivie par l'analyse de la variation de l'épaisseur centrale de la rétine, de la présence de fluides rétinien et de l'activité de la maladie.

► **Autres critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (étude HAWK)**

Pour rappel, dans l'étude HAWK, des tests de supériorité avec contrôle du risque alpha étaient prévus au protocole concernant la variation de l'épaisseur centrale de la rétine-ECR (tests unilatéraux,  $\alpha = 0,005$ ), la présence de fluides intra et/ou sous rétinien (tests unilatéraux,  $\alpha = 0,01$ ) et l'activité de la maladie (tests unilatéraux,  $\alpha = 0,01$ ). Ce n'était pas le cas dans l'étude HARRIER dans laquelle ces analyses ont été effectuées de manière exploratoire, par conséquent ces résultats ne seront pas présentés. De même aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats à 96 semaines.

- **Variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR)**

Les résultats sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous.

**Tableau 2 : Résultats sur la variation de l'ECR aux semaines 16, 48 et sur la période [semaines 36 à 48] par rapport à la valeur à l'inclusion (critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha) - étude HAWK**

	Groupe brolocizumab 6 mg N = 360	Groupe aflibercept N = 360
<b>Première analyse hiérarchisée : semaine 16</b>		
Variation moyenne (écart-type) de l'ECR par rapport à l'inclusion ( $\mu\text{m}$ )	-161,4 (6,2)	-133,6 (6,2)
Différence ; IC95% ; p (unilatéral, $\alpha = 0,005$ )	-27,8 ; IC95% = [-45,1 ; -10,5] ; p = 0,0008	
<b>Deuxième analyse hiérarchisée : semaine 48</b>		
Variation moyenne (écart-type) de l'ECR par rapport à l'inclusion ( $\mu\text{m}$ )	-172,8 (6,7)	-143,7 (6,7)
Différence ; IC95% ; p (unilatéral, $\alpha = 0,005$ )	-29,0 ; IC95% = [-47,6 ; -10,4] ; p = 0,0012	
<b>Troisième analyse hiérarchisée : période semaines 36 à 48</b>		
Variation moyenne de l'ECR par rapport à l'inclusion ( $\mu\text{m}$ )	-172,2	-149,8
Différence ; IC95% ; p (unilatéral, $\alpha = 0,005$ )	-22,4 ; IC95% = [-40,4 ; -4,4] ; p = 0,0075 ; NS	

Ces résultats ont permis de conclure à la supériorité du brolocizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept en termes de réduction de l'ECR entre les semaines 16, 48 et l'inclusion dans l'étude HAWK. La supériorité du brolocizumab n'a en revanche pas été démontrée en termes de variation moyenne de l'ECR sur la période [semaine 36 à 48] par rapport à l'inclusion.

#### - Présence de fluides rétiens

Les résultats sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3 : Résultats sur la présence de fluides intra et/ou sous-rétiens aux semaines 16, 48 et sur la période [semaines 36 à 48] (critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha) - étude HAWK**

	Groupe brolocizumab 6 mg N = 360	Groupe aflibercept N = 360
<b>Première analyse hiérarchisée : semaine 16</b>		
Patients ayant des fluides rétiens (%)	33,9	52,2
Différence ; IC95% ; p (unilatéral, $\alpha = 0,01$ )	-18,2 ; IC95% = [-25,3 ; -10,9] ; p < 0,0001	
<b>Deuxième analyse hiérarchisée : semaine 48</b>		
Patients ayant des fluides rétiens (%)	31,2	44,6
Différence ; IC95% ; p (unilatéral, $\alpha = 0,01$ )	-13,5 ; IC95% = [-20,7 ; -6,1] ; p = 0,0001	
<b>Troisième analyse hiérarchisée : période semaines [36 à 48]</b>		
Patients ayant des fluides rétiens au cours de 0 visite sur la période considérée ; n (%)	171 (47,5)	153 (42,5)
Patients ayant des fluides rétiens au cours de 1 visite sur la période considérée (%)	73 (20,3)	48 (13,3)
Patients ayant des fluides rétiens au cours de 2 visites sur la période considérée (%)	39 (10,8)	39 (10,8)
Patients ayant des fluides rétiens au cours de 3 visites sur la période considérée (%)	22 (6,1)	40 (11,1)
Patients ayant des fluides rétiens au cours de 4 visites sur la période considérée (%)	55 (15,3)	80 (22,2)
Test sur la différence des scores moyens p (unilatéral, $\alpha = 0,01$ )	p = 0,0012	



Ces résultats ont permis de conclure à la supériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept en termes de proportion de patients ayant des fluides intra et/ou sous-rétiniens aux semaines 16, 48, et pendant la période [36 à 48] semaines.

#### - **Activité de la maladie (évaluée par l'investigateur)**

L'activité de la maladie a été évaluée par l'investigateur en prenant compte la variation de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques, incluant l'ECR et/ou la présence de fluides rétiens et/ou sous-épithélial.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4 : Résultats sur l'activité de la maladie à la semaine 16 (critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha) - étude HAWK**

	Groupe brolucizumab 6 mg N = 360	Groupe aflibercept N = 360
<b>Une seule analyse prévue au protocole : semaine 16</b>		
<b>Patients ayant une maladie active selon l'investigateur (%)</b>	24,0	34,5
<b>Différence ; IC<sub>95%</sub> ; p (unilatéral, <math>\alpha = 0,01</math>)</b>	-10,5 ; IC <sub>95%</sub> = [-17,1 ; -3,5] ; p = 0,0013	

Ces résultats ont permis de démontrer la supériorité du brolucizumab en comparaison à l'aflibercept en termes d'activité de la maladie évaluée par l'investigateur à la semaine 16 de traitement.

## 07.2 Qualité de vie

Dans les études HAWK et HARRIER, la qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire de vision fonctionnelle VFQ 25 en tant que critère de jugement exploratoire, par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

Aucune évaluation de la qualité de vie générale des patients n'a été réalisée.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données combinées des études cliniques HAWK et HARRIER

Les données de tolérance des études HAWK et HARRIER ont été combinées. La population de tolérance (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement) était ainsi constituée de 730 patients dans le groupe brolucizumab 6 mg (360 patients issus de l'étude HAWK et 370 patients issus de l'étude HARRIER) et de 729 patients dans le groupe aflibercept (360 patients issus de l'étude HAWK et 369 patients issus de l'étude HARRIER). Dans le cas où un patient inclus dans une étude arrête le traitement de l'étude et recevait un autre anti-VEGF dans l'œil étudié, les données de tolérance recueillies après le début du nouveau traitement ont été censurées.

Les données présentées correspondent aux données recueillies au cours de la durée totale de chacune des études, soit 96 semaines.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 EI (oculaire ou systémique) au cours des 96 semaines a été similaire dans les deux groupes de traitement (89,7 % dans le groupe brolucizumab versus 89,6 % dans le groupe aflibercept). L'incidence des EI oculaires dans l'œil étudié et non-oculaires les plus fréquents (> 5 % des patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 5. Les EI oculaires les plus fréquemment observés dans les deux groupes ont été une baisse d'acuité visuelle, une cataracte, une hémorragie conjonctivale et des corps flottants vitréens. Les EI non oculaires les plus fréquemment observés dans les deux groupes ont été une rhinopharyngite, une hypertension, une infection urinaire et une grippe.

**Tableau 5 : EI oculaires et non-oculaires les plus fréquents (> 5 % dans l'un des deux groupes) rapportés au cours des 96 semaines – données combinées des études HAWK et HARRIER**

EI > 5 %	Groupe brolocizumab 6 mg N = 730 n (%)	Groupe aflibercept N = 729 n (%)
<b>EI oculaires et non-oculaires</b>	<b>655 (89,7)</b>	<b>653 (89,6)</b>
<b>EI oculaires dans l'œil étudié</b>	<b>390 (53,4)</b>	<b>372 (51,0)</b>
Baisse de l'acuité visuelle	53 (7,3)	54 (7,4)
Hémorragie conjonctivale	46 (6,3)	51 (7,0)
Corps flottants vitréens	37 (5,1)	21 (2,9)
Cataracte	31 (4,2)	56 (7,7)
Douleur oculaire	30 (4,1)	40 (5,5)
Sécheresse oculaire	28 (3,8)	37 (5,1)
<b>EI non-oculaires</b>	<b>571 (78,2)</b>	<b>575 (78,9)</b>
Rhinopharyngite	81 (11,1)	75 (10,3)
Hypertension	53 (7,3)	49 (6,7)
Infection urinaire	43 (5,9)	60 (8,2)
Grippe	41 (5,6)	47 (6,4)
Bronchite	36 (4,9)	43 (5,9)
Douleur dorsale	30 (4,1)	45 (6,2)

Des EI graves (EIG) oculaires dans l'œil étudié ont été rapportés chez 3,4 % (n/N) des patients du groupe brolocizumab versus 1,5 % (n/N) des patients du groupe aflibercept. Les EIG oculaires les plus fréquemment rapportés dans l'œil étudié ont été l'uvéite (5 patients dans le groupe brolocizumab et aucun patient dans le groupe aflibercept), l'endophtalmie (4 patients dans le groupe brolocizumab et 1 patient dans le groupe aflibercept) et la baisse d'acuité visuelle (2 patients dans le groupe brolocizumab et 3 patients dans le groupe aflibercept).

Au total, 4,5 % (33/730) des patients du groupe brolocizumab et 4,0 % (29/729) des patients du groupe aflibercept ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable (EI). L'uvéite est l'EI oculaire ayant entraîné le plus d'arrêt de traitement (6 patients dans le groupe brolocizumab versus aucun patient dans le groupe aflibercept).

Douze patients (1,6 %) du groupe brolocizumab 6 mg et 19 patients (2,6 %) du groupe aflibercept sont décédés au cours des études. Aucun de ces décès n'a été suspecté par l'investigateur comme étant lié au traitement à l'étude.

Les EI d'intérêt particulier rapportés sont (groupe brolocizumab versus groupe aflibercept) :

- Inflammation intraoculaire (incluant notamment l'uvéite) : 4,4 % versus 0,8 %  
BEOVU (brolocizumab) est contre-indiqué chez les patients ayant une inflammation intraoculaire active.
- Occlusion artérielle rétinienne : 0,8 % (6 patients) versus 0,1 % (1 patient, pour lequel l'occlusion a été un EI grave)

L'occlusion artérielle rétinienne est une urgence ophtalmique. La majorité de ces cas d'occlusion artérielle rétinienne a été rapportée à la suite d'inflammations intraoculaires. Ces occlusions pourraient être induites par la compression de la zone inflammée sur l'artère rétinienne, provoquant l'interruption du flux sanguin.

- Endophtalmie : 0,7 % versus 0,1 %  
dont endophtalmie grave : 0,5 % (4 patients) versus 0,1 % (1 patient)
- Cécité : 0,8 % (6 patients) versus 0,3 % (2 patients)
- Événements thromboemboliques artériels non-oculaires : 3,0 % versus 4,1 %
- Immunogénicité : des anticorps anti-médicaments (ADA<sup>12</sup>) préexistants ont été trouvés chez 43,7 % des patients inclus dans les deux études et qui n'avaient jamais reçu de traitement. Le développement d'une immunogénicité (induite ou renforcée) au cours du traitement par brolocizumab a concerné 26 % des patients à la semaine 88.

<sup>12</sup> ADA : « Anti-Drug Antibody »

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un PGR a été mis en place pour BEOVU (brolucizumab). Les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes faisant l'objet d'un suivi particulier sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Liste des risques importants et informations manquantes - PGR BEOVU du 3 septembre 2020 Version 3.1**

<b>Risques importants identifiés</b>	- Inflammation intraoculaire - Vasculite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne - Endophtalmie - Élévation transitoire de la pression intraoculaire - Décollement de la rétine / déchirure de la rétine
<b>Risques importants potentiels</b>	- Événements non-oculaires (événement thromboembolique artériel, événement thromboembolique veineux, hémorragie non oculaire, hypertension)
<b>Informations manquantes</b>	- Tolérance au-delà de 2 ans de traitement - Tolérance non oculaire après un traitement bilatéral

A noter que, à la date du présent avis, mis à part le risque important identifié de vasculite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne, les quatre autres risques importants identifiés de BEOVU (brolucizumab) sont également des risques importants identifiés dans les PGR de LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept).

### 7.3.3 Données issues du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP (rubrique 4.8).

« Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : baisse d'acuité visuelle (7,3 %), cataracte (7,0 %), hémorragie conjonctivale (6,3 %) et corps flottants vitréens (5,1 %).

Les effets indésirables les plus graves ont été : cécité (0,8 %), endophtalmie (0,7 %), occlusion artérielle rétinienne (0,8 %) et décollement rétinien (0,7 %). »

Dans la rubrique 4.8 du RCP, des effets indésirables d'intérêt particulier sont présentés :

« Immunogénicité

Il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par Beovu. Après un traitement par Beovu de 88 semaines, des anticorps anti-brolucizumab apparus en cours de traitement ont été détectés chez 23-25 % des patients. Parmi les patients présentant ces anticorps, un nombre important d'inflammations intraoculaires a été observé. La signification clinique des anticorps anti-brolucizumab sur la sécurité n'est pas connue à ce jour. Aucun impact sur l'efficacité clinique n'a été associé aux anticorps anti-brolucizumab.

« Effets indésirables liés à la classe de produits

Il existe un risque théorique d'événements artériels thromboemboliques, incluant accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde, après l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Des événements artériels thromboemboliques ont été observés avec une incidence faible dans les études cliniques avec brolucizumab chez les patients présentant une DMLA. Il n'y a pas eu de différences notables entre les groupes traités par brolucizumab et le comparateur. »

Dans la rubrique 4.4. du RCP, des mises en garde spéciales et précautions d'emploi sont également décrites concernant les événements indésirables ci-dessous :

- Endophtalmie, inflammation intraoculaire, cataracte traumatique, décollement de la rétine, vasculite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne

Concernant les vasculite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne, il est mentionné :

« Des cas de vasculites rétiniennes et/ou occlusions vasculaires rétiniennes, généralement en présence d'inflammation intraoculaire, ont été rapportées avec l'utilisation de Beovu (voir rubriques

4.3 et 4.8 du RCP). Chez les patients présentant ces événements, le traitement par Beovu doit être interrompu et les événements doivent être pris en charge immédiatement. »

- Elévations de la pression intraoculaire
- Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien
- Décollement rhégmatoïde de la rétine ou trous maculaires
- Immunogénicité
- Effets systémiques après utilisation intravitréenne (incluant hémorragies non-oculaires et événements artériels thromboemboliques)

### **7.3.4 Données post-commercialisation relatives à la survenue de vascularites rétiniennes et d'occlusions artérielles rétiniennes**

Après l'octroi de l'AMM aux Etats Unis (7 octobre 2019), dans une communication en date du 23 février 2020, la Société américaine des spécialistes de la rétine (ASRS) a mis en cause la sécurité de BEOVU (brolucizumab) en rapportant « 14 cas de vascularite rétinienne dont 11 accompagnés d'une occlusion susceptible de conduire à une perte de vision »<sup>13</sup>.

A la suite de ces déclarations d'événements indésirables post-commercialisation, le laboratoire a entrepris une analyse de l'ensemble des événements indésirables de vascularite rétinienne, d'occlusion artérielle (ou vasculaire) rétinienne et de perte sévère de la vision associés à un traitement par brolucizumab et rapportés après sa commercialisation. Ainsi, au 20 mars 2020, 64 cas ont pu être analysés :

- 24 cas de perte sévère de la vision,
- 22 cas de vascularite rétinienne et
- 18 cas d'occlusion vasculaire rétinienne.

Parmi les 64 cas, 63 ont été rapportés comme des EI graves. L'association entre les cas de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne et le traitement par brolucizumab a été considérée comme potentielle. Selon les données du laboratoire, ces 64 cas correspondaient à environ 68 500 flacons / seringues pré-remplies de BEOVU utilisés aux Etats-Unis au 20 mars 2020 dans le cadre de sa commercialisation, amenant le laboratoire à conclure à une incidence rare de ces cas.

Cette analyse a conduit à l'identification au printemps 2020 d'un nouveau signal de sécurité de « vascularite rétinienne et / ou occlusion vasculaire rétinienne avec ou sans présence d'inflammation intraoculaire pouvant entraîner une perte sévère de vision » porté à l'évaluation du CHMP à travers une demande de variation de type II (modification de l'AMM) demandant une modification du RCP. Cette demande consistait en l'ajout d'une mention sur la vascularite rétinienne et / ou l'occlusion vasculaire rétinienne avec ou sans présence d'inflammation intraoculaire pouvant entraîner une perte sévère de vision dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi et l'ajout de « vascularite rétinienne » et « occlusion vasculaire rétinienne » comme nouveaux effets indésirables.

Après évaluation de l'EMA, le 3 septembre 2020, considérant une association possible entre la survenue de ces événements et le brolucizumab, le CHMP a approuvé une mise à jour du RCP et conclu que, compte tenu de l'incidence rare des cas de vascularite rétinienne et / ou d'occlusion vasculaire rétinienne rapportées, le rapport bénéfices/risques du produit restait positif<sup>14</sup>. Les modifications du RCP ont concerné :

- L'ajout d'une mise en garde et précaution d'emploi (rubrique 4.4 du RCP) concernant les cas rapportés de « vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne » indiquant que les patients qui développent une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne survenant généralement en présence d'inflammation intra-oculaire (contre-indication à l'administration de BEOVU), doivent arrêter le traitement par brolucizumab et que les événements doivent être gérés rapidement.
- Ajout des événements indésirables suivant (rubrique 4.8 du RCP) : « vascularite rétinienne » et « occlusion vasculaire rétinienne » avec une fréquence indéterminée.

<sup>13</sup> APMnews. DMLA : la sécurité de BEOVU mise en cause par une société savante américaine. Dépêche du 25/02/2020

<sup>14</sup> EMA. Type II variation assessment report. BEOVU. Procedure No. EMEA/H/C/004913/II/0002

Le laboratoire a également fourni les données actualisées de pharmacovigilance au 31 juillet 2020 concernant les cas de vascularite rétinienne et d'occlusion vasculaire rétinienne, après une utilisation estimée d'environ 116 000 unités de BEOVU. A cette date, il avait été enregistré un total de 132 cas dont :

- 41 cas de vascularite rétinienne
- 32 cas d'occlusion vasculaire rétinienne (comprenant les occlusions veineuses et les occlusions artérielles)
- 59 cas associant vasculaire rétinienne et occlusion vasculaire rétinienne

Concernant ces 132 cas, il a également été rapporté une inflammation intraoculaire dans 83 cas (63%), une détérioration de la vision dans 50 cas (38%) et une perte de la vision dans 45 cas (34%).

A noter que la vascularite rétinienne et l'occlusion vasculaire rétinienne ne font pas partie des effets indésirables listés dans les RCP européens des autres anti-VEGF indiqués dans la DMLA (LUCENTIS et EYLEA). L'occlusion artérielle rétinienne est néanmoins mentionnée dans le RCP canadien des deux produits. Cet EI a d'abord fait partie des risques importants potentiels du PGR de LUCENTIS (ranibizumab) puis en a été retiré (2014). Récemment, en mars 2020, cet EI sous ranibizumab a fait l'objet d'une évaluation par le PRAC (au total 459 cas rapportés toute indication confondue)<sup>15</sup>, concluant à des preuves insuffisantes pour juger d'une possibilité d'association entre le ranibizumab et la survenue d'occlusions artérielles rétinienne. Cet EI n'a donc pas été retenu comme un EI de LUCENTIS (ranibizumab). Par ailleurs, dans les bases de pharmacovigilance de la FDA (AERS) et de l'OMS (VigiBase), il a été rapporté des cas d'occlusions rétinienne (au total sur les deux bases de données, 186 cas sous aflibercept et 409 cas sous ranibizumab) et quelques cas de vascularites rétinienne (au total, 7 cas sous aflibercept et 4 cas sous ranibizumab). Dans la littérature des études cliniques menées dans la DMLA, de rares cas d'occlusions rétinienne ( $\leq 0,3\%$  pour l'aflibercept et  $\leq 0,4\%$  pour le ranibizumab) ont été rapportés et aucun cas de vascularite n'a été retrouvé<sup>14</sup>.

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de BEOVU (brolucizumab) dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA repose sur les résultats de deux études cliniques de phase III (études HAWK et HARRIER) de protocoles similaires, randomisées, en double aveugle. Leur objectif principal était de démontrer la non-infériorité du brolucizumab (6 mg et/ou 3 mg) en comparaison à l'aflibercept (2 mg) en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) après 48 semaines de traitement par rapport à l'inclusion. La durée de ces études était de 2 ans. Dans l'étude HAWK, le brolucizumab a été étudié à deux doses différentes, 6 mg et 3 mg, et dans l'étude HARRIER à la seule dose de 6 mg. La dose de brolucizumab de 3 mg n'ayant pas été retenue par l'AMM, seules les données relatives à la dose validée de 6 mg sont prises en compte.

### ► Efficacité

La population d'analyse, dans ces deux études était définie comme le nombre de patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (ITT modifiée). Dans l'étude HAWK, celle-ci était constituée de 720 patients : 360 patients dans le groupe brolucizumab 6 mg et 360 patients dans le groupe aflibercept. Dans l'étude HARRIER, elle était constituée de 739 patients : 370 patients dans le groupe brolucizumab 6 mg et 369 patients dans le groupe aflibercept. Tous les patients de l'étude recevaient une injection d'anti-VEGF toutes les 4 semaines les trois premiers mois (phase d'induction) puis, dans le groupe comparateur, il était instauré un schéma fixe de traitement d'une injection toutes les 8 semaines et dans les groupes expérimentaux, 1 injection toutes les 12 semaines ou toutes les 8 semaines en cas d'activité de la maladie détectée lors d'une visite de suivi.

A l'inclusion, les patients avaient un âge moyen d'environ 75 ans, une DMLA néovasculaire majoritairement unilatérale dont l'œil éligible au traitement était non préalablement traité, avec une MAVC moyenne d'environ 60 lettres, et la présence de liquide intra et/ou sous-rétinien affectant le champ central de la rétine pour environ 90 % d'entre eux. A noter qu'il n'y avait pas de restriction

<sup>15</sup> EMEA/H/C/PSUSA/00002609/201910



concernant les formes rétro-, juxta-, ou extra-fovéolaires de la DMLA néovasculaire pour l'inclusion dans les études.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées uniquement chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (populations ITT modifiées).

La non-infériorité du brolocizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontrée en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la 48<sup>ème</sup> semaine (critère de jugement principal, marge de non-infériorité de -4 lettres) :

- dans l'étude HAWK, elle a été de +6,6 lettres dans le groupe brolocizumab et de +6,8 lettres dans le groupe aflibercept, soit une différence de -0,2 lettres ( $IC_{95\%} = [-2,1 ; 1,8]$ ) entre les deux groupes ;
- dans l'étude HARRIER, elle a été de +6,9 lettres dans le groupe brolocizumab et de +7,6 lettres dans le groupe aflibercept, soit une différence de -0,7 lettres ( $IC_{95\%} = [-2,4 ; 1,0]$ ) entre les deux groupes.

La non-infériorité a également été démontrée en termes de variation moyenne de la MAVC sur la période [semaines 36 à 48] par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé, marge de non-infériorité de -4 lettres) :

- dans l'étude HAWK, elle a été de +6,7 lettres dans les deux groupes, soit une différence de 0,0 lettre ( $IC_{95\%} = [-1,9 ; 1,9]$ ) entre les deux groupes ;
- dans l'étude HARRIER, elle a été de +6,5 lettres dans le groupe brolocizumab et de +7,7 lettres dans le groupe aflibercept, soit une différence de -1,2 lettres ( $IC_{95\%} = [-2,8 ; 0,5]$ ) entre les deux groupes.

L'étude HAWK prévoyait également des tests de supériorité avec contrôle du risque alpha sur trois critères supplémentaires, à savoir la variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR), la présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens et l'activité de la maladie évaluée par l'investigateur à la semaine 16. Ces analyses ont été réalisées dans l'étude HARRIER sans aucun ajustement du risque alpha.

Dans l'étude HAWK, la supériorité du brolocizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontrée sur l'ECR aux semaines 16 et 48 de traitement : différence de -27,8  $\mu\text{m}$  entre les deux groupes à la semaine 16 avec un  $IC_{95\%} = [-45,1 ; -10,5]$  ( $p = 0,0008$ ) et différence de -29,0  $\mu\text{m}$  entre les deux groupes à la semaine 48 avec un  $IC_{95\%} = [-47,6 ; -10,4]$  ( $p = 0,0012$ ), mais n'a pas été démontrée sur la période [semaines 36 à 48] : différence de -22,4  $\mu\text{m}$  entre les deux groupes avec un  $IC_{95\%} = [-40,4 ; -4,4]$  (NS).

En termes de pourcentage de patients ayant des fluides intra et/ou sous-rétiniens aux semaines 16, 48, et sur la période [semaines 36 à 48], la supériorité du brolocizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontrée avec notamment, pour la semaine 48, une différence absolue en termes de pourcentage de patients ayant des fluides intra et/ou sous-rétiniens de -13,5 % entre les deux groupes de traitement avec un  $IC_{95\%} = [-20,7 ; -6,1]$  ( $p = 0,0001$ ).

En termes d'activité de la maladie évaluée par l'investigateur à la semaine 16, la supériorité du brolocizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontrée avec une différence absolue en termes de pourcentage de patients ayant une maladie active de -10,5 % entre les deux groupes et un  $IC_{95\%} = [-17,1 ; -3,5]$  ( $p = 0,0013$ ).

Dans ces deux études, aucune conclusion ne peut être tirée des analyses exploratoires réalisées à la 96<sup>ème</sup> semaine et des données de qualité de vie. Ces critères faisaient partie des critères de jugement secondaires exploratoires n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. A noter que le questionnaire de qualité de vie portait uniquement sur la vision fonctionnelle des patients, la qualité de vie générale des patients n'ayant pas été évaluée.

## ► Tolérance

Pour l'analyse de la tolérance, les événements indésirables (EI) rapportés dans les groupes brolocizumab 6 mg et aflibercept des deux études ont été combinés. Le profil de tolérance a été comparable entre les deux groupes, marqué principalement par la survenue d'EI oculaires (notamment baisse de l'acuité visuelle, cataracte, hémorragie conjonctivale, corps flottants vitréens) et non-oculaires (notamment rhinopharyngite, hypertension, infection urinaire, grippe).

Le pourcentage d'EI graves oculaires a été de 3,4 % dans le groupe brolocizumab versus 1,5 % dans le groupe aflibercept. L'uvéïte est l'EI grave oculaire ayant été le plus fréquemment rapporté et ayant entraîné l'arrêt du traitement chez 6 patients du groupe brolocizumab.

Les inflammations intraoculaires, incluant notamment l'uvéïte, constituent un risque important du PGR et ont été rapportées chez 4,4 % des patients du groupe brolocizumab (versus 0,8 % dans le groupe aflibercept). Des occlusions artérielles rétinienne, constituant des cas d'urgence ophtalmique, ont été rapportées chez 0,8 % des patients du groupe brolocizumab versus 0,1 % des patients du groupe aflibercept.

Après commercialisation, des cas graves de vascularites rétinienne et d'occlusions vasculaires rétinienne ont fait l'objet d'une évaluation par le CHMP au cours de l'été 2020. Cette évaluation a conduit à l'ajout des effets indésirables « vascularite rétinienne » et « occlusion vasculaire rétinienne » au RCP de BEOVU (brolocizumab) et à l'ajout d'une rubrique dédiée dans les mises en garde et précaution d'emploi du produit. Ces risques ont également été intégrés dans les risques importants identifiés du PGR. Compte tenu de la rareté de survenue de ces cas, le rapport bénéfices/risques du brolocizumab a été jugé comme demeurant positif par le CHMP. Au 31 juillet 2020, après une utilisation estimée d'environ 116 000 unités de BEOVU (brolocizumab), il avait été enregistré un total de 132 cas (41 cas de vascularite rétinienne, 32 cas d'occlusion vasculaire rétinienne et 59 cas associant vasculaire rétinienne et occlusion vasculaire rétinienne). Une détérioration de la vision a été rapportée dans 50 de ces cas (38 %) et une perte de la vision dans 45 de ces cas (34 %).

A noter que ces événements ont également été rapportés après commercialisation avec les deux autres anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) mais ne figurent ni dans les RCP européens respectifs, ni dans les risques identifiés ou potentiels des PGR.

Les événements thromboemboliques artériels, constituant un risque théorique des injections anti-VEGF liés à l'inhibition systémique du VEGF, ont été rapportés chez 3 % des patients du groupe brolocizumab et 4 % des patients du groupe aflibercept. L'endophtalmie est également un risque important identifié associée aux injections intravitréennes. Bien que rarement rapportée au cours des deux études (moins de 1 % des patients dans les deux groupes), l'endophtalmie a souvent été associée à un facteur de gravité.

## ► Discussion

Il convient de noter que :

- La Commission relève le risque important identifié de vascularites rétinienne et/ou d'occlusions vasculaires rétinienne et s'inquiète des conséquences potentiellement graves de ces cas dont la fréquence estimée (environ 1 cas pour 1000 unités de produit utilisées) sur la base des données actuelles est non négligeable. Elle note que ce risque important n'a à ce jour pas été identifié avec les autres anti-VEGF disponibles.
- Les études ont porté uniquement sur des patients naïfs de traitement pour l'œil étudié. Ainsi, et bien que l'indication de l'AMM ne restreigne pas l'utilisation de BEOVU (brolocizumab) uniquement aux patients non prétraités, la Commission ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation du brolocizumab en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne. Ceci est regrettable au regard du besoin médical identifié en traitement de recours dans les cas d'échappement ou d'impasse thérapeutique avec les anti-VEGF déjà disponibles.
- Plutôt qu'un schéma posologique fixe, les schémas individualisés sont couramment utilisés en pratique clinique et également prévus dans le RCP de BEOVU (brolocizumab) et de EYLEA (aflibercept). En ce sens, considérant le schéma fixe de traitement par aflibercept utilisé dans les études HAWK et HARRIER, et bien que prévu dans son RCP, le schéma posologique fixe du groupe comparateur n'est pas représentatif de la pratique courante actuelle et ne permet pas de comparer, entre les deux produits, la fréquence d'injection nécessaire à la stabilisation de la maladie. Seule une étude comparant le brolocizumab à un autre anti-VEGF en schémas de traitement adaptatifs permettrait de juger de l'intérêt de BEOVU (brolocizumab) en termes de fréquence des injections par rapport à celui-ci. Une étude en schéma de traitement personnalisé « *Treat to Control* » pour les deux groupes de traitement (aflibercept et brolocizumab) est en cours (cf. 07.5 Programme d'études).

Au total, l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance rapportées lors des études cliniques et après commercialisation ont permis de démontrer un bénéfice du brolocizumab non-inférieur à celui

de l'aflibercept sur un critère de jugement clinique pertinent (variation moyenne de la MAVC après 48 semaines de traitement) et un bénéfice supérieur en termes de variation de l'épaisseur centrale de la rétine, de présence de fluides intra et/ou sous-rétiens et d'activité de la maladie évaluée par l'investigateur, au prix d'une toxicité oculaire marquée par des cas graves de vascularites rétiennes et d'occlusions vasculaires rétiennes dont la fréquence estimée est non négligeable (environ 1 cas pour 1000 unités de produit vendues). Il convient de noter par ailleurs que ces événements indésirables oculaires graves ne sont pas communs aux autres anti-VEGF. Aucune donnée concernant l'utilisation de BEOVU (brolucizumab) en traitement de recours n'est disponible.

Ainsi, en l'état actuel du dossier, un impact supplémentaire de BEOVU (brolucizumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, BEOVU (brolucizumab) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert dans le traitement de la DMLA néovasculaire.

## 07.5 Programme d'études

### ► Dans l'indication faisant l'objet du présent avis

Une étude de phase IIIb (étude TALON, NCT04005352) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de brolucizumab 6 mg versus aflibercept 2 mg administrés en schéma de traitement « *Treat-to-Control* » chez des patients atteints de DMLA néovasculaire (humide) est actuellement en cours. Le schéma posologique utilisé dans cette étude pour les deux produits est la suivante : 1 injection toutes les 4 semaines pendant 3 mois (phase d'induction) puis 1 injection toutes les 8 semaines suivi d'un schéma « *Treat-to-Control* » à partir de la semaine 16. Cette étude en schéma de traitement personnalisé a été recommandée par le CHMP tenant compte du fait qu'en pratique clinique, des schémas d'administration personnalisés sont utilisés, permettant de limiter le nombre d'injections<sup>16</sup>.

### ► Dans d'autres indications

Des études de phase III sont actuellement en cours chez des patients atteints de baisses visuelles consécutives à des œdèmes maculaires :

- liés au diabète ou
- secondaires aux occlusions veineuses rétiennes, de branches ou centrales.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Actuellement, le traitement de la DMLA exsudative repose sur des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF qui permettent de stabiliser ou d'améliorer la vision des patients, mais ne permettent pas de guérir la maladie. Deux anti-VEGF disposant déjà d'une AMM dans cette indication sont utilisés en France : le ranibizumab (LUCENTIS) et l'aflibercept (EYLEA). Un autre anti-VEGF est disponible dans cette indication, le bevacizumab (AVASTIN), il fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM dans la DMLA<sup>17</sup>.

Il existe différents schémas de traitement de la DMLA par anti-VEGF, comme notamment le schéma d'injections à intervalle fixe (injections mensuelles ou bimestrielles selon la molécule utilisée), ou des schémas individualisés comme le schéma « *Treat and Extend* » dont l'objectif est de réduire la fréquence des injections et des visites de suivi selon l'activité de la maladie, ou encore le schéma IOI (injection – observation – individualisation) proposé par la Fédération France Macula<sup>18</sup>.

La photothérapie dynamique par injection de vertéporphine (VISUDYNE) induisant la destruction des néovaisseaux est recommandée seulement en cas de contre-indication ou de non-réponse aux

---

<sup>16</sup> EMA. CHMP assessment report. Brolucizumab. 12 dec 2019. EMEA/H/C/004913/0000

<sup>17</sup> ANSM. Liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU. Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

<sup>18</sup> Semoun O. et al. Prise en charge individualisée des patients atteints de DMLA exsudative, le protocole IOI injection – observation – individualisation. Journal français d'ophtalmologie 2017 ;40 :169-176



anti-VEGF et dans certaines formes cliniques (vasculopathie polypoïdale par exemple) en combinaison aux anti-VEGF<sup>6,19</sup>.

La photocoagulation par laser est une technique qui pourra être envisagée uniquement pour les formes extrafovéolaires de DMLA. Elle est utilisée dans des situations cliniques spécifiques, en deuxième intention après les anti-VEGF<sup>6,9</sup>.

#### **Place de BEOVU (brolucizumab) dans la stratégie thérapeutique :**

**En traitement de première ligne de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, prenant en compte les éléments suivants :**

- la non-infériorité démontrée du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle (marge de non-infériorité de -4 lettres) et
- sa supériorité démontrée sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (épaisseur centrale de la rétine, présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens et activité de la maladie selon l'investigateur),

mais également :

- son profil de tolérance oculaire marqué par une fréquence plus importante d'événements indésirables (EI) graves oculaires par rapport à l'aflibercept (3,4 % versus 1,5 %), et surtout
- un risque supplémentaire de vascularites rétiniennes et/ou d'occlusions vasculaires rétiniennes constituant des EI graves car pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère, non caractérisés à ce jour avec les autres anti-VEGF disponibles,

la Commission de la Transparence considère que BEOVU (brolucizumab) n'a pas de place dans le traitement de première ligne de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

En traitement de deuxième ligne ou plus, malgré un besoin médical identifié en cas d'échec des anti-VEGF déjà disponibles (échappement thérapeutique, intolérance, contre-indication), l'absence de données disponibles ne permet pas de déterminer la place de BEOVU (brolucizumab) dans cette situation.

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **09.1 Service Médical Rendu**

► La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de handicap visuel en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la maladie.

► En traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, considérant :

- la non-infériorité du brolucizumab en termes d'efficacité sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à l'aflibercept dont le schéma d'administration utilisé dans l'étude, bien qu'autorisé dans son RCP, ne reflète pas tout à fait la pratique clinique actuelle, et
- sa supériorité démontrée sur des critères secondaires d'efficacité (épaisseur centrale de la rétine, présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens et activité de la maladie selon l'investigateur), mais
- la toxicité oculaire du brolucizumab marquée par une fréquence plus importante d'événements indésirables graves oculaires par rapport à l'aflibercept (3,4 % versus 1,5 %) et par le risque

<sup>19</sup> Tick S et al. Actualisation de la Fédération France Macula : prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative. Journal français d'ophtalmologie (2018)

supplémentaire important identifié de vascularites rétinienne et d'occlusions vasculaires rétiniennes en comparaison aux anti-VEGF déjà disponibles, constituant des événements indésirables graves car pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère et survenant à une fréquence non négligeable (environ 1 cas pour 1000 unités de produit utilisées selon les données actuelles),

le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

En traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, en cas d'échec des anti-VEGF déjà disponibles (ranibizumab, aflibercept et bevacizumab) en l'absence de données disponibles, son rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► BEOVU (brolocizumab) n'a pas de place dans le traitement de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la forme néovasculaire de la DMLA. En l'absence de données disponibles, son intérêt en traitement de recours (2<sup>ème</sup> ligne) n'est pas démontré (cf. paragraphe 08. Place dans la stratégie thérapeutique).

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie évoluant vers un handicap visuel et de son incidence,
- le besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse au besoin identifié en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité en l'état actuel du dossier (données étayant l'efficacité mais au prix d'une toxicité oculaire marquée par des cas graves de vascularites rétiniennes et d'occlusions vasculaires rétiniennes non communs aux autres anti-VEGF) et l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),

BEOVU (brolocizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BEOVU (brolocizumab) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Sans objet

## **09.3 Population cible**

Sans objet

# **010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

---

Sans objet

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 7 octobre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Oui (Association DMLA)
<b>Présentations concernées</b>	<u>BEOVU 120 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 0,165 ml (CIP : 34009 301 983 8 4)  <u>BEOVU 120 mg/ml, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 0,23 ml avec 1 aiguille-filtre émoussée (CIP : 34009 301 983 7 7)
<b>Demandeur</b>	NOVARTIS PHARMA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 13 février 2020 Médicament faisant l'objet d'un PGR
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament de prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie
<b>Code ATC</b>	S01LA06