

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

brolocizumab

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

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

1

- Œdème maculaire diabétique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement, chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, **en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.**

Avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à EYLEA (aflibercept), chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients s ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle est un préalable à tout traitement de l'œdème maculaire diabétique.

La photocoagulation au laser et les anti-VEGF intravitréens sont des traitements de première intention.

La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa. Les anti-VEGF sont réservés aux formes diffuses d'œdème maculaire

ou focale atteignant le centre de la fovéa chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10.

Une photocoagulation dite en grille peut parfois s'envisager en cas d'œdème de type diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF.

En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intravitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

Des corticoïdes locaux sont disponibles en implants intravitréens pour traiter les OMD diffus ou avec fuites proche du centre de la macula. L'implant de dexaméthasone OZURDEX peut être utilisé soit en 1^{ère} intention chez les patients pseudophaques soit en 2^{ème} intention chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. L'implant d'acétonide de fluocinolone ILUVIEN peut être utilisé après échec de toutes les thérapies disponibles. L'instauration du traitement par corticoïdes intravitréens ne peut se faire qu'après optimisation de la prise en charge du diabète et en tenant compte du profil de tolérance de ces médicaments (risque de glaucome, cataracte).

Place de BEOVU (brolucizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Comme LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), BEOVU (brolucizumab) est, chez l'adulte, un traitement de première intention de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS), aflibercept (EYLEA) et brolucizumab (BEOVU)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hyper-tonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et de ses capacités à observer le traitement.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	« BEOVU est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1), la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1).
SMR	IMPORTANT , chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. INSUFFISANT dans les autres cas.
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration, après un an de traitement, de la non-infériorité du brolocizumab (BEOVU) par rapport à l'aflibercept (EYLEA) sur le critère fonctionnel (acuité visuelle), chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD (MAVC comprise entre 78 et 23 lettres ETDRS inclus) impliquant le centre de la macula et ayant un traitement antidiabétique stable depuis au moins 3 mois, et malgré une supériorité démontrée à ce terme sur un critère anatomique (épaisseur centrale de la rétine) ; – de l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport à l'aflibercept sur l'acuité visuelle à long terme permettant de valider la corrélation avec le résultat de supériorité sur un critère anatomique ; – de l'absence de démonstration robuste d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie ; – de l'absence de comparaison aux autres alternatives disponibles : ranibizumab (LUCENTIS) et l'implant de dexaméthasone (OZURDEX) ; – d'une tolérance comparable à celle de l'aflibercept ; <p>la Commission considère que BEOVU 120 mg/ml (brolocizumab), solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA (aflibercept), chez l'adulte, dans le traitement de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p>Dans les autres cas : sans objet.</p>
ISP	BEOVU (brolocizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), BEOVU (brolocizumab) est, chez l'adulte, un traitement de première intention de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS), aflibercept (EYLEA) et brolocizumab (BEOVU)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudo-phakes reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des

caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et de ses capacités à observer le traitement.

Population cible

Dans l'indication remboursable : environ 24 150 patients (un certain nombre de patients pourront être traités pour les deux yeux).

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
7. Analyse des données disponibles	12
7.1 Efficacité	13
7.2 Qualité de vie	20
7.3 Tolérance	20
7.4 Résumé & discussion	27
7.5 Programme d'études	31
8. Place dans la stratégie thérapeutique	32
9. Conclusions de la Commission	33
9.1 Service Médical Rendu	33
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	35
9.3 Population cible	35
10. Autres Recommandations de la Commission	36
11. Informations administratives et réglementaires	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab), solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication, **chez l'adulte, du traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)** (décision européenne du 28 mars 2022).

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM à savoir le « **traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée** ».

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM ou l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur les indications suivantes :

- traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ;
- traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) dans les autres formes.

BEOVU (brolucizumab) a déjà été évalué par la Commission de la transparence dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La Commission a rendu un avis défavorable à son inscription dans cette indication (avis du 16/12/2020) en raison d'un profil de tolérance défavorable (risque de vascularites rétiniennes et/ou d'occlusions vasculaires rétiniennes pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère, non caractérisée avec les autres anti-VEGF disponibles).

Le brolucizumab, nouvel anti-VEGF, est un fragment à chaîne simple (scFv) d'un anticorps humanisé composé uniquement des domaines variables de l'anticorps monoclonal qui sont responsables de la liaison à la cible et donc de l'inhibition du VEGF. Il est le troisième anti-VEGF disposant d'une AMM dans le traitement de l'OMD, après LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept).

Pour les deux premiers anti-VEGF la Commission avait donné un avis favorable au remboursement dans l'indication sollicitée par le laboratoire pour BEOVU (brolucizumab).

2. Indications

« BEOVU est indiqué chez l'adulte dans le traitement de

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1),
- **la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1).** »

3. Posologie

« Beovu doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

[...]

OMD

La dose recommandée de brolocizumab est de 6 mg (0,05 ml de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 6 semaines pour les 5 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. 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. 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.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Brolocizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de brolocizumab chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

4. Besoin médical

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. **Le maintien de l'équilibre glycémique¹ et tensionnel² permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.**

La photocoagulation au laser est le premier traitement à avoir montré son efficacité dans le traitement de l'OMD. La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situées à distance de la fovéa. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Les anti-VEGF, ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (ELYA) sont à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire **en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula**. Dans les études, ces traitements ont permis d'obtenir un gain d'acuité visuel par rapport au laser seul. En l'absence d'études spécifiques, ils ne sont pas recommandés dans l'œdème maculaire diabétique à double-composante focale et diffuse.

1 DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

2 UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

Une photocoagulation dite en grille peut parfois s'envisager en cas d'œdème de type diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF.

En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intravitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

Des corticoïdes locaux sont disponibles en implants intravitréens pour traiter les OMD diffus ou avec fuites proche du centre de la macula. L'implant de dexaméthasone OZURDEX peut être utilisé soit en 1^{ère} intention chez les patients pseudophaques soit en 2^{ème} intention chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. L'implant d'acétate de fluocinolone ILULIEN peut être utilisé après échec de toutes les thérapies disponibles. L'instauration du traitement par corticoïdes intravitréens ne peut se faire qu'après optimisation de la prise en charge du diabète et en tenant compte du profil de tolérance de ces médicaments (risque de glaucome, cataracte).

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la photocoagulation au laser (focale, en grille ou pan-rétinienne), 2 anti-VEGF et 2 corticoïdes intravitréens. Néanmoins, il persiste un besoin un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés, notamment dans les formes diffuses ou avec des fuites proches de la macula, en alternative aux anti-VEGF déjà disponibles.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'indication de l'AMM. Par conséquent, les comparateurs cliniquement pertinents de BEOVU (brolucizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.

5.1 Médicaments

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents et rappel des conclusions de la Commission de la transparence

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR Indiquer entre parenthèses lorsqu'il y a eu un ISP	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti-VEGF en injection intravitréenne					
LUCENTIS (ranibizumab) Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.	07/07/2021 (renouvellement de l'inscription)	Important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Insuffisant dans les autres cas. ISP : non	ASMR V dans la stratégie thérapeutique, comportant EYLEA (aflibercept) et OZURDEX (dexaméthasone), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte en cas formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
		22/06/2011 (inscription)	Important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Insuffisant dans les autres cas. ISP : oui	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	
EYLEA (aflibercept)	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.	07/07/2021 (réévaluation)	Important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, en cas de forme diffuse ou de fuites	ASMR V dans la stratégie thérapeutique, comportant LUCENTIS (ranibizumab) et OZURDEX	

Bayer Healthcare			proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Insuffisant dans les autres cas.	(dexaméthasone), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte en cas formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
	18/03/2015 (extension d'indication)			Comme LUCENTIS, EYLEA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un OMD, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée	

Corticoïde en implant intravitréen

OZURDEX (dexaméthasone – implant intravitréen) Allergan France SAS	Traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.	RI : 07/07/2021	Modéré lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients : - pseudophaques, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique, comportant notamment les anti-VEGF LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
		Inscription : 29/04/2015		ASMR V par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de réponse insuffisante à un traitement non-corticoïde. ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.	

L'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone) limite son utilisation d'une part, aux patients pseudophaques ou aux patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, sous-populations dans lesquelles il est considéré comme un traitement de 1^{re} intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2^e intention.

A noter qu'un autre corticoïde en implant dispose d'une AMM dans le traitement de l'OMD, ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen), dont l'AMM limite son utilisation en dernière intention lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de BEOVU (brolucizumab).

5.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse de l'OMD repose également sur la photocoagulation au laser dans les formes d'OMD focales n'impliquant pas la macula.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BEOVU (brolucizumab) sont :

- dans l'indication de l'AMM : l'ensemble des médicaments et thérapeutiques cités ci-dessus ;
- dans le périmètre de remboursement proposé par la Commission de la transparence, limité « aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée » : LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept) et, uniquement en 1^{re} intention chez les patients pseudophaques : OZURDEX (dexaméthasone) ;
- dans le périmètre non proposé pour le remboursement : photocoagulation au laser dans les formes focales n'impliquant pas la macula.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

→ AMM aux Etats-Unis

L'extension d'indication dans l'OMD est en cours d'évaluation aux Etats-Unis.

7. Analyse des données disponibles

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande les études suivantes :

Particularités des données	Etudes
<ul style="list-style-type: none"> - Brolucizumab en schéma allégé : Q6 (5 injections) puis Q8/Q12 pour KESTEL et Q8/Q12/Q16 pour KITE - Aflibercept : Q4 (5 injections) puis Q8 - Patients naïfs de tout traitement 	<p>2 études de phase III de non-infériorité vs aflibercept, d'une durée de 2 ans, randomisées, en double aveugle, multicentriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Etude KESTREL (RTH258KESTREL) : brolucizumab 3 mg (hors AMM) et 6 mg → Etude KITE (RTH258KITE) : brolucizumab 6 mg
<ul style="list-style-type: none"> - Brolucizumab et aflibercept en schéma intensif mensuel (hors AMM) - Patients naïfs ou prétraités 	<p>Etude de phase III non-infériorité vs aflibercept, d'une durée d'un an, randomisée, en double-aveugle, multicentrique :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Etude KINGFISHER (CRTH258B2305) : brolucizumab 6 mg

L'étude KINGFISHER ne sera pas présentée ci-après dans la mesure où le schéma posologique intensif mensuel n'a pas été validé par l'AMM ni pour le brolucizumab, ni pour l'aflibercept. Il convient de noter pour le brolucizumab, que le PRAC a demandé un suivi du risque identifié important d'incidence augmentée d'inflammation intraoculaire incluant des vascularites rétinienne et/ou des occlusions vasculaires rétinienne chez les patients traités par brolucizumab toutes les 4 semaines en phase d'entretien.

7.1 Efficacité

7.1.1 Études KESTREL et KITE : schéma posologique allégé – patients naïfs de traitement

Référence	KESTREL	KITE
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03481634	N° d'enregistrement : NCT03481660
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de brolucizumab versus aflibercept en termes de variation moyenne de la MAVC à 52 semaines par rapport à l'inclusion chez des patients adultes atteints d'OMD naïfs de traitement.	
Type de l'étude	Etude de phase III de non-infériorité versus aflibercept, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, en groupes parallèles	
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 30-Jul-2018 - 14-Nov-2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 11-Nov-2020 Etude réalisée dans 118 centres dans 13 pays (dont 0 centres en France)	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 10-Aou-2018 - 02-Jul-2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29-Jun-2020 Etude réalisée dans 79 centres dans 23 pays (dont 12 centres en France ayant inclus 58 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patient adulte diabétique de type 1 ou de type 2 et ayant une HbA1c ≤ 10 % au moment de la sélection. – Traitement antidiabétique stable depuis au moins 3 mois précédant la randomisation et devant rester stables au cours de l'étude – Déficience visuelle due à l'OMD avec : <ul style="list-style-type: none"> • une MAVC comprise entre 78 et 23 lettres ETDRS inclus (à une distance de 4 mètres) au moment de la sélection et de l'inclusion • OMD impliquant le centre de la macula, avec une épaisseur rétinienne du sous-champ central ≥ 320 µm à la sélection 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Traitement antérieur par anti-VEGF ou par traitements expérimentaux dans l'œil étudié – Traitement antérieur par implant intravitréen de dexaméthasone (Ozurdex) ou d'un implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (Iluvien) dans l'œil étudié à tout moment. L'utilisation antérieure d'autres corticostéroïdes intraoculaires ou périoculaires dans l'œil étudié n'est pas une exclusion à condition d'être arrêtée au moins 6 mois avant l'inclusion. – Photocoagulation au laser (focale/grille ou panrétinienne) dans l'œil étudié au cours des 3 mois précédents l'inclusion – Chirurgie intraoculaire, y compris par laser YAG dans l'œil étudié dans les 3 mois précédents l'inclusion – Antécédents de chirurgie vitréorétinienne dans l'œil étudié – Aphakie avec absence de capsule postérieure dans l'œil étudié – Rétinopathie diabétique proliférante active dans l'œil étudié – Tension artérielle non contrôlée (pression systolique ≥160 mmHg ou pression diastolique ≥100 mmHg) à la sélection ou à l'inclusion 	
Schéma de l'étude	<p>Après randomisation dans l'un des groupes brolucizumab 3 mg, brolucizumab 6 mg ou aflibercept, les patients ont reçu un traitement d'induction de 5 injections toutes les 4 semaines pour l'aflibercept et toutes les 6 semaines pour le brolucizumab. Les patients ont poursuivi leur traitement jusqu'à la semaine 100 (fin de l'étude) selon un schéma de traitement d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour le groupe aflibercept, les traitements étaient administrés toutes les 8 semaines (schéma d'administration en Q8) et ce, jusqu'à la fin de l'étude (semaine 96) ; – pour le groupe brolucizumab, les patients étaient traités selon le schéma Q12/Q8 : le patient était d'emblée traité toutes les 12 semaines (Q12). En cas d'activité de la maladie, évaluée par le médecin investigateur masqué lors de visites prédéfinies, l'intervalle de traitement était réduit à toutes les 8 semaines (Q8) et ce jusqu'à la fin de l'étude (semaine 96). <p>Dans l'étude KITE, l'allongement de l'intervalle de traitement de brolucizumab de 4 semaines (de Q12 à Q16 ou Q8 à Q12) était possible au cours de la deuxième année de l'étude (à la semaine 72) si la maladie était stabilisée.</p>	

	<p>L'activité de la maladie était laissée à la discrétion de l'investigateur masqué, le protocole recommandant la prise en compte de certains critères fonctionnels et anatomiques. La stabilité de l'activité de la maladie était évaluée à partir de la semaine 72 dans l'étude KITE par l'investigateur masqué.</p> <p>L'activité de la maladie était évaluée par l'investigateur masqué aux visites prédéfinies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - durant le premier cycle Q12 aux semaines 32 et 36 - durant les cycles suivants aux semaines 48, 60, 72, 84, 96. <p>Afin de maintenir le double-aveugle, l'activité de la maladie a été évaluée à toutes les visites prédéfinies pour les groupes de traitement brolocizumab comme aflibercept, les visites des patients dans l'étude étaient mensuelles (les visites aux semaines 6 et 18 permettant de garder l'aveugle) et les patients des 3 groupes recevaient des injections fictives ou actives à chaque visite (sauf aux semaines 20, 28 et 100),</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>L'étude KESTREL a comporté 3 groupes de patients randomisés dans un rapport 1:1:1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brolucizumab 3 mg : induction de 5 injections x Q6 puis entretien Q12/Q8 - Brolucizumab 6 mg : induction de 5 injections x Q6 puis entretien Q12/Q8 (AMM) - Aflibercept 2 mg : induction de 5 injections x Q4 puis entretien Q8 (AMM) <p>L'étude KITE a comporté 2 groupes de patients randomisés dans un rapport 1:1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brolucizumab 6 mg : induction de 5 injections x Q6 puis entretien Q12/Q8 avec possibilité d'extension de l'intervalle de traitement pendant la deuxième année, à la semaine 72, à Q16/Q12) - Aflibercept 2 mg : induction de 5 injections x Q4 puis entretien Q8 <p>Lors de la phase d'entretien, les patients sous brolocizumab ont été d'emblée traités toutes les 12 semaines (Q12). En cas d'activité de la maladie, évaluée par le médecin investigateur masqué lors de visites prédéfinies, l'intervalle de traitement a été réduit à toutes les 8 semaines (Q8) et ce jusqu'à la fin de l'étude (semaine 96).</p> <p>Dans l'étude KITE, l'allongement de l'intervalle de traitement du brolocizumab de 4 semaines (de Q12 à Q16 ou Q8 à Q12) était possible au cours de la deuxième année de l'étude (à la semaine 72) si la maladie était stabilisée.</p> <p>L'activité de la maladie était laissée à la discrétion de l'investigateur masqué, le protocole recommandant la prise en compte de certains critères fonctionnels et anatomiques.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre l'inclusion et la semaine 52, mesurée sur l'échelle ETDRS et évaluée par des investigateurs masqués -> analyse de non-infériorité.</p> <p>L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT, une analyse de sensibilité sur la population PP a été réalisée</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période [semaines 40 à 52] (aire sous la courbe de la période [40-52] semaines) -> analyse de non-infériorité - Variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) entre l'inclusion et la période [semaines 40 à 52] (aire sous la courbe de la période [40-52] semaines) -> analyse de supériorité - Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période [semaines 40 à 52] (aire sous la courbe de la période [40-52] semaines) -> analyse de supériorité - Pourcentage de patients sans fluide intra-rétinien et/ou sous-rétinien à la semaine 52 -> analyse de supériorité <p>Parmi les critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer l'efficacité du brolocizumab par rapport à aflibercept au cours du temps jusqu'à la semaine 100 en évaluant les variations de : <ul style="list-style-type: none"> • la MAVC • les paramètres anatomiques, dont l'épaisseur centrale de la rétine (ECR), l'absence de fluides dans la rétine, l'absence d'œdème maculaire - pourcentage de patients sous brolocizumab maintenus en traitement toutes les 12 semaines à la 52^e et la 100^e semaine - Évaluation la vision fonctionnelle par le questionnaire VFQ-25
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Une taille d'échantillon de 160 patients par groupe a été considérée pour les deux études KESTREL et KITE afin de démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité de 4 lettres ETDRS) de</p>

brolucizumab 6 mg ou 3 mg vs aflibercept 2 mg pour la variation de la MAVC entre l'inclusion et la 52^e semaine, avec une puissance de 90 % (sans tenir compte de la dépendance au sein de la procédure de test séquentiel, c'est-à-dire la puissance pour le 3 mg) avec un risque alpha unilatéral de 0,025, en supposant des moyennes égales et un écart type commun de 11 lettres. En supposant qu'une variation de plus de 4 lettres n'augmenterait pas l'écart-type, une puissance d'au moins 90 % pourrait également être attendue pour conclure à la non-infériorité.

En supposant un taux de drop out de 10 %, 178 patients par groupe devaient être randomisés, soit un total de 534 patients à randomisés dans l'étude KESTREL (3 groupes) et 356 patients dans l'étude KITE (2 groupes).

Méthode d'analyse des résultats

Populations d'analyse

Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une injection.

Population per protocole (PP) : population ITT excluant les patients ayant des déviations au protocole majeures (tel que mauvaise allocation du traitement à l'étude, MAVC à 52 semaines manquante, utilisation de médicaments concomitants interdits, écarts par rapport aux critères d'inclusion / exclusion). L'arrêt du traitement à l'étude pour cause de manque d'efficacité ne constituait pas un motif d'exclusion du PP.

Analyse des critères de jugement

L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT. Des analyses de sensibilités ont été réalisées sur la population PP.

L'imputation des données manquantes a été réalisée selon la méthode « last observation carried forward » (LOCF).

L'analyse principale réalisée à la semaine 52 visait à démontrer la non-infériorité du brolucizumab par rapport aflibercept pour la variation de la MAVC à la semaine 52 (critère de jugement principal) et la variation moyenne de la MAVC sur la période de la semaine 40 à la semaine 52 (1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé).

Les hypothèses de non-infériorité des critères de jugement principaux et des premiers critères secondaires clés ont été testés par une analyse de variance (ANOVA). Le modèle incluait le traitement, la MAVC initiale (≤ 65 , > 65 lettres) et la catégorie d'âge (< 65 , ≥ 65 ans). Les intervalles de confiance bilatéraux à 95 % pour les moyennes des moindres carrés de la différence (brolucizumab - aflibercept) ont été calculés. **La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -4 lettres³.**

Dans l'étude KESTREL, le test de supériorité des hypothèses pour les critères secondaires clés devait être réalisé en cas d'atteinte de la non-infériorité de la MAVC pour les quatre hypothèses (H1 à H4) tenant compte des deux doses de brolucizumab (voir schéma 1).

Dans l'étude KITE, le test de supériorité des hypothèses pour les critères secondaires clés devait être réalisé en cas d'atteinte de la non-infériorité de la MAVC pour les deux hypothèses H1 et H2 (voir schéma 1).

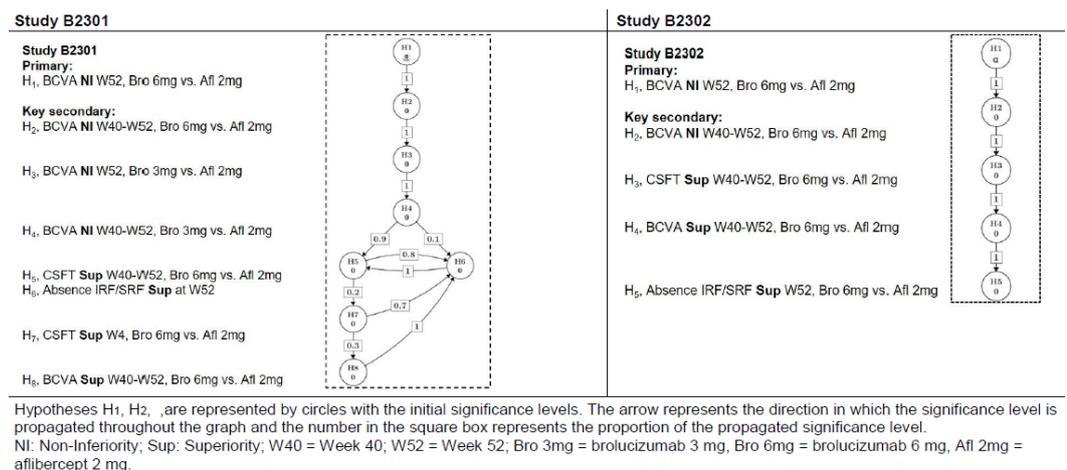


Schéma 1 : séquence hiérarchique d'analyse des tests dans les études KESTREL et KITE

3 La marge de non-infériorité de -4 lettres a été définie selon les recommandations de la FDA et du CHMP en se basant sur le fait qu'une variation de la MAVC est cliniquement significative au-delà de 5 lettres

Le protocole a été amendé afin de prendre en compte :

- Les données sur la tolérance de brolocizumab : informations aux investigateurs et patients sur les nouvelles données de tolérance ; interruption du traitement en cas d'inflammation intraoculaire ; examens complémentaires à réalisation en cas d'inflammation intraoculaire
- Suivi de l'impact du COVID-19 : permission de traiter par corticoïdes pour le COVID-19 ; collecte et analyse dédiée des cas de COVID-19
- Modification du critère d'inclusion pour permettre le recrutement de patients avec une ECR $\geq 320 \mu\text{m}$ au lieu de $\geq 340 \mu\text{m}$.

Résultats :

→ Effectifs

Etude KESTREL

Dans l'étude KESTREL, 566 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour brolocizumab 6 mg (n = 189) ou dans le groupe 3 mg (n = 190), ou dans groupe aflibercept 2 mg (n = 187).

A la semaine 52, 9,5 % des patients du groupe brolocizumab 6 mg et 8,0 % des patients du groupe aflibercept 2 mg avaient arrêté l'étude prématurément, principalement sur décision du patient (4,8 % dans le groupe brolocizumab 6 mg et 2,1 % dans le groupe aflibercept) et 13,2 % avaient arrêté prématurément le traitement.

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude à la semaine 100 a été de 82,0 % et 21,6 % des patients ont arrêté le traitement prématurément principalement sur décision du patient (11,1 % dans le groupe brolocizumab 6 mg, 8,6 % dans le groupe aflibercept 2 mg), en raison d'événements indésirables pour le groupe aflibercept 2 mg (4,8 %), et d'un décès dans le groupe brolocizumab 6 mg (3,2 %).

Cinq patients dans chaque groupe ont commencé un traitement alternatif contre l'OMD après l'arrêt du traitement de l'étude.

Etude KITE

Dans l'étude KITE, 360 patients ont été randomisés avec un ratio 1 :1 pour les groupes brolocizumab 6 mg (n = 179) et aflibercept 2 mg (n =181).

A la semaine 52, 9,5 % des patients brolocizumab 6 mg et 6,6 % des patients aflibercept 2 mg ont arrêté prématurément l'étude, principalement sur décision du patient (4,5 % pour brolocizumab 6 mg et 2,2 % pour aflibercept 2 mg). Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été de 10,6 % dans le groupe brolocizumab 6 mg et 8,3 % dans le groupe aflibercept 2 mg, principalement en raison d'événements indésirables (3,9 % sous brolocizumab 6 mg et 3,9 % sous aflibercept 2 mg).

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude à la semaine 100 a été de 83,1 % et 18,9 % des patients ont arrêté prématurément le traitement (21,2 % dans le groupe brolocizumab et 16,6 % dans le groupe aflibercept, principalement en raison d'événements indésirables (7,3 % dans le groupe brolocizumab et 4,4 % dans le groupe aflibercept), d'un décès (6,1 % dans le groupe brolocizumab vs 4,4 % dans le groupe aflibercept) et sur décision du patient (5,0 % dans le groupe brolocizumab vs 3,9 % dans le groupe aflibercept).

Les effectifs des différentes populations d'analyse dans les études KESTREL et KITE pour les groupes brolocizumab 6 mg et aflibercept figurent dans le Tableau 2.

Tableau 2 : effectifs des différentes populations d'analyse dans les études KESTREL et KITE

	KESTREL			KITE		
	Brolucizumab 6 mg n (%)	Aflibercept 2 mg n (%)	Total n (%)	Brolucizumab 6 mg n (%)	Aflibercept 2 mg n (%)	Total n (%)
Populations d'analyse						
Patients randomisés	189 (100)	187 (100)	376 (100)	179 (100)	181 (100)	360 (100)
Population ITT	189 (100)	187 (100)	376 (100)	179 (100)	181 (100)	360 (100)
Population de tolérance	189 (100)	187 (100)	376 (100)	179 (100)	181 (100)	360 (100)
Population PP	152 (80,4)	145 (77,5)	297 (80,0)	143 (79,9)	137 (75,7)	280 (77,8)

→ Déviations au protocole

Etude KESTREL

Dans l'étude KESTREL, 56,1 % des patients du groupe brolucizumab 6 mg et 59,4 % des patients du groupe aflibercept 2 mg ont eu au moins une déviation au protocole au cours de l'étude. Les déviations au protocole les plus communément rapportées appartenaient à la catégorie « Autre » (48,1 % dans le groupe brolucizumab 6 mg et 52,9 % dans le groupe aflibercept 2 mg) et à la catégorie « Écart de traitement » (27,0 % dans le groupe brolucizumab 6 mg et 32,6 % dans le groupe aflibercept 2 mg). La catégorie « Autre » comprenait tout autre déviation au protocole avec/sans impact sur les évaluations d'efficacité ou la sécurité du patient, le traitement expérimental administré ayant subi une excursion de température, le processus d'insu non suivi et l'écart dû à la COVID-19.

Etude KITE

Dans l'étude KITE, 48,6 % patients du groupe brolucizumab et 50,3 % patients du groupe aflibercept ont eu au moins une déviation au protocole. Les déviations au protocole les plus communément rapportées appartenaient à la catégorie « Autre » (43,0 % sous brolucizumab vs 43,1 % sous aflibercept) et « Déviation liée au traitement » (27,9 % sous brolucizumab vs 39,2 % sous aflibercept).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les patients étaient comparables entre chaque groupe de traitement ainsi qu'entre les 2 études, en termes de critères démographiques et de caractéristiques de la maladie.

Dans les 2 études, l'âge médian était compris entre 63 et 64 ans, la majorité des patients avait moins de 65 ans (51,9 % et 56,1 %) et était de sexe masculin (62,7 % et 65,3 %).

Le taux moyen d'HbA1c était de 7,55 % et 7,50 % respectivement dans les études KESTREL et KITE et la très grande majorité des patients présentait un diabète de type II (95,1 % et 92,8 % respectivement). Dans les 2 études, il y avait légèrement plus de patients avec un diabète de type I dans le groupe brolucizumab (6,3 % et 10,6 %) comparativement au groupe aflibercept 2 mg (3,2 % et 3,9 %).

Dans l'étude KESTREL, 61 patients étaient d'origine japonaise (19 patients dans le bras brolucizumab 6 mg et 22 patients dans le bras aflibercept 2 mg). L'étude KITE n'incluait pas de patients d'origine japonaise.

L'ancienneté du diagnostic d'OMD était en moyenne de 10 ans dans les 2 études. L'OMD était majoritairement diffus (63,5 % dans KESTREL et 69,8 % dans KITE), l'acuité visuelle moyenne était d'environ 65 lettres et l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) moyenne de 461,5 ± 126,11 µm et 482,7 ± 133,35 µm respectivement. Une présence de fluide intra-rétinien a été observée chez plus de 98 % des patients une présence de fluide sous-rétinien chez environ un tiers des patients.

→ Nombre d'injections intravitréennes au cours de l'étude

Dans l'étude **KESTREL**, au cours des 2 ans de suivi, les patients ont reçu en moyenne $10,6 \pm 2,96$ injections dans le groupe brolucizumab versus $13,0 \pm 3,24$ dans le groupe aflibercept avec une médiane 11,0 et 15,0 respectivement.

Le pourcentage de patients toujours sous traitement avec un intervalle prolongé (Q12) à la semaine 96 était de 32,9 %. Les autres patients (67,1 %) étaient sous traitement toutes les 8 semaines.

Le pourcentage de patients traités par brolucizumab 6 mg ayant terminé avec succès le premier intervalle Q12 a été de 51,9 % (98/189). Chez ces patients, la probabilité de ne pas recourir à un intervalle Q8 jusqu'à la semaine 96 était de 70,2 %.

Dans l'étude **KITE**, au cours des 2 ans de suivi, les patients ont reçu en moyenne $10,3 \pm 2,77$ injections dans le groupe brolucizumab versus $13,2 \pm 3,07$ dans le groupe aflibercept avec une médiane 10,0 et 15,0 respectivement.

Le pourcentage de patients toujours sous traitement avec un intervalle prolongé à la semaine 96 était de 47,5 % pour un schéma Q12 ou Q16 (22,7 % pour le schéma Q12 et 24,8 % pour le schéma Q16). Les autres patients (52,5 %) étaient sous traitement toutes les 8 semaines.

Le pourcentage de patients traités par brolucizumab 6 mg ayant terminé avec succès le premier intervalle Q12 a été de 48,6 % (87/179). Chez ces patients, la probabilité de ne pas recourir à un intervalle Q8 jusqu'à la semaine 96 était de 69,6 %.

→ Critère de jugement principal des études KESTREL et KITE

– Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 : analyse de non-infériorité du brolucizumab 6 mg vs aflibercept (H1) -> analyse de non-infériorité

Dans les 2 études KESTREL et KITE, la non-infériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontrée dans la population ITT en termes de variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 (marge de non-infériorité de -4 lettres) (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 avec analyse de non-infériorité entre brolucizumab 6 mg et aflibercept (ITT) – Etudes KESTREL et KITE

	KESTREL		KITE	
	Brolucizumab 6 mg N = 189	Aflibercept 2 mg N = 187	Brolucizumab 6 mg N = 179	Aflibercept 2 mg N = 181
Moyenne (écart-type)	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)
[IC _{95%}]	[8,1 ; 10,3]	[9,4 ; 11,7]	[9,3 ; 11,9]	[8,1 ; 10,7]
Différence moyenne [IC _{95%}]	-1,3 (0,81) [-2,9 ; 0,3]		1,2 (0,94) [-0,6 ; 3,1]	

Ces résultats ont été confirmés dans la population PP.

→ Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation des tests)

– Etude KESTREL :

- Variation de la MAVC entre l'inclusion et la période [40-52] semaines (aire sous la courbe) : analyse de non-infériorité du brolucizumab 6 mg vs aflibercept (H2)

Dans l'étude KESTREL, la non-infériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontrée dans la population ITT en termes de variation de la MAVC entre l'inclusion et la période

40-52 semaines (aire sous la courbe) (marge de non-infériorité de -4 lettres) (voir Tableau 4). Ce résultat a été confirmé dans la population PP.

Tableau 4 : Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période 40-52 semaines (aire sous la courbe) avec analyse de non-infériorité de brolucizumab vs aflibercept (population ITT) - études KESTREL et KITE

	KESTREL		KITE	
	Brolucizumab 6 mg N = 189	Aflibercept 2 mg N = 187	Brolucizumab 6 mg N = 179	Aflibercept 2 mg N = 181
Moyenne (écart-type) [IC _{95%}]	9,0 (0,53) [7,9, 10,0]	10,5 (0,53) [9,4, 11,5]	10,3 (0,62) [9,1, 11,5]	9,4 (0,62) [8,2, 10,6]
Différence moyenne [IC _{95%}]	-1,5 (0,75) [-3,0, -0,0]		0,9 (0,88) [-0,9, 2,6]	

- **Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 semaines : analyse de non-infériorité du brolucizumab 3 mg vs aflibercept (H3)**

La non-infériorité du brolucizumab 3 mg n'ayant pu être démontrée, l'analyse des tests selon la séquence hiérarchique ne pouvait être poursuivie.

– **Etude KITE :**

- **Variation de la MAVC entre l'inclusion et la période [40-52] semaines (aire sous la courbe) : analyse de non-infériorité du brolucizumab 6 mg vs aflibercept (H2)**

Dans l'étude KITE, la non-infériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontée dans la population ITT en termes de variation de la MAVC entre l'inclusion et la période 40-52 semaines (aire sous la courbe) (marge de non-infériorité de -4 lettres) (voir Tableau 4). Ces résultats ont été confirmés dans la population PP.

- **Variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) pour la période [40-52] semaines (aire sous la courbe) : analyse de supériorité du brolucizumab 6 mg vs aflibercept (H3)**

Dans l'étude KITE, le brolucizumab 6 mg a été supérieur à l'aflibercept en termes de variation moyenne de l'ECR entre l'inclusion et la période [40-52] semaines (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Moyenne des variations de l'ECR entre l'inclusion et les semaines 40, 44, 48 et 52 (aire sous la courbe de l'ECR sur la période [40-52] semaines) (ITT) – étude KITE

Epaisseur centrale de la rétine	KITE	
	Brolucizumab 6mg N = 179	Aflibercept 2mg N = 181
Moyenne (écart-type) (µm)	-187,1 (6,91)	-157,7 (6,89)
Différence moyenne [IC _{95%}]	-29,4 [-48,6, -10,2]	
p unilatéral de supériorité	0,001	

- **Variation de la MAVC pour la période [40-52] semaines (aire sous la courbe) : analyse supériorité du brolucizumab 6 mg vs aflibercept (H4)**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le brolucizumab 6 mg et l'aflibercept sur la variation de la MAVC pour la période [40-52] semaines : 10,3 lettres dans le groupe brolucizumab versus 9,4 lettres dans le groupe aflibercept (p = 0,164).

Par conséquent, l'analyse du dernier critère de jugement secondaire hiérarchisé (pourcentage de patients sans fluide intra-rétinien et/ou sous-rétinien à la semaine 52) ne pouvait être effectuée.

→ Critères de jugement secondaires exploratoires

- Variation de la MAVC entre l'inclusion de la semaines 100 (voir Tableau 6). A l'inclusion les patients avaient une MAVC moyenne d'environ 65 lettres. Une diminution ≥ 5 lettres est considérée comme cliniquement pertinente.
- Variation de l'ECR entre l'inclusion et la semaine 100 (voir Tableau 6). A l'inclusion, les patients avaient une ECR moyenne de $461,5 \pm 126,11 \mu\text{m}$ dans l'étude KESTREL et $482,7 \pm 133,35 \mu\text{m}$ dans l'étude KITE. Le pourcentage de patients ayant une ECR $< 280 \mu\text{m}$ (absence d'œdème maculaire) a été de 57,5 % dans le groupe brolocizumab versus 41,4 % dans le groupe aflibercept à la semaine 52 et de 62,0 % versus 47,0 % respectivement à la semaine 100.
- Présence de fluides sous-rétiniens et/ou intra-rétiniens (voir Tableau 6).

Tableau 6 : résultats à la semaine 100 (critères de jugement secondaires exploratoires, ITT) - études KESTREL et KITE

Critères de jugement	KESTREL		KITE	
	Brolocizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	Brolocizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg
	N = 189	N = 187	N = 179	N = 181
Variation de la MAVC à S100 (lettres ETDRS), moyenne (écart-type)	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)
Variation de l'ECR à S100 (μm), moyenne écart-type	-173,2 (6,52)	-170,3 (6,55)	-202,3 (8,06)	-173,1 (8,04)
Présence de fluides sous-rétiniens et/ou intra-rétiniens à S100, n (%)	79 (41,8)	101 (54,0)	73 (40,8)	103 (56,9)

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études KESTREL et KITE à l'aide du questionnaire VFQ-25, cependant, ce critère n'ayant pas été inclus dans la séquence hiérarchique d'analyse des critères de jugements secondaires, il ne peut être tenu compte de ces résultats.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude KESTREL

Au cours des 2 années de l'étude, les patients du groupe brolocizumab 6 mg ont reçu en moyenne 10,6 (médiane = 11,0) injections, tandis que les patients du groupe aflibercept ont reçu en moyenne 13,0 (médiane = 15,0) injections.

Jusqu'à la semaine 100, le pourcentage de patients ayant eu au moins un **événement indésirable (EI) oculaire** a été de 48,7 % dans le groupe brolocizumab 6 mg et de 50,3 % dans le groupe aflibercept. Les EI oculaires les plus fréquemment observés (≥ 5 %) ont été respectivement dans les groupes brolocizumab et aflibercept :

- hémorragie conjonctivale (8,5 % versus 10,2 %),
- cataracte (8,5 % versus 7,0 %),

- augmentation de la pression intraoculaire (5,8 % versus 1,6 %),
- corps flottants vitréens (5,3 % et versus 3,2 %),
- décollement du vitré (5,3 % versus 1,6 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un **EI non-oculaire** a été de 77,2 % dans le groupe brolocizumab 6 mg et 76,5 % dans le groupe aflibercept. Les EI non oculaires les plus fréquemment observés (≥ 5 %) ont été respectivement dans les groupes brolocizumab 6 mg et aflibercept :

- infection urinaire (11,1 % versus 4,3 %)
- hypertension artérielle (10,6 % versus 12,3 %),
- rhinopharyngite (9,5 % versus 8,6 %),
- toux (5,8 % versus 5,3 %),
- infection au COVID-19 (5,3 % versus 4,3 %) et
- diarrhée (5,3 % versus 3,2 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un **EI grave oculaire** a été de 3,7 % dans le groupe brolocizumab 6 mg et 2,7 % dans le groupe aflibercept 2 mg. Les EI graves oculaires les plus fréquemment rapportés (≥ 2 sujets) ont été les affections oculaires, dont la cataracte rapportée chez 5 patients (2,6 %) sous brolocizumab 6 mg et 3 patients (1,6 %) sous aflibercept 2 mg, et les infections et infestations, dont une endophtalmie rapportée chez 1 patient (0,5 %) sous aflibercept. Un EI grave oculaire suspecté d'être lié au traitement de l'étude selon l'investigateur a été rapporté sous brolocizumab 6 mg (occlusion de l'artère rétinienne), aucun n'a été rapporté sous aflibercept 2 mg.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un **EI grave non-oculaire** a été de 28,0 % dans le groupe brolocizumab 6 mg et de 28,9 % dans le groupe aflibercept 2 mg. Les EI graves non-oculaires les plus fréquemment rapportés ont été respectivement dans les groupes brolocizumab 6 mg et aflibercept :

- les infections et infestations (9,0 % versus 7,5 %),
- les affections cardiaques (6,9 % versus 9,1 %).

Quatre EI graves non-oculaires ont été suspectés d'être liés au traitement à l'étude, 1 rapporté sous brolocizumab 6 mg (accident vasculaire cérébral) et 3 rapportés sous aflibercept 2 mg : échec (1 patient), accident vasculaire cérébral (1 patient) et AVC lacunaire (1 patient).

Dix-neuf (19) décès ont été rapportés au cours des 2 années de l'étude, dont 8 patients (4,2 %) dans le bras brolocizumab 6 mg et 7 patients (3,7 %) dans le bras aflibercept 2 mg. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

EI d'intérêt spécifique : inflammations intraoculaires, vascularites et occlusions vasculaires rétinienne (voir Tableau 6)

Dix (10) patients ont eu au moins une inflammation intraoculaire au cours de l'étude pour l'œil étudié : 8 patients (4,2 %) du groupe brolocizumab et 2 patients (1,1 %) du groupe aflibercept. Les inflammations intraoculaires ont été : iritis, iridocyclite, uvéite, inflammation oculaire sans précision et présence de cellules en chambre antérieure. Une seule vascularite rétinienne a été rapportée dans le bras brolocizumab 6 mg (0,5 %).

Quatre (4) occlusions vasculaires rétinienne ont été rapportées dans l'étude : 3 patients (1,6 %) du groupe brolocizumab et 1 patient (0,5 %) du groupe aflibercept. Aucun cas de vascularite rétinienne occlusive n'a été observé dans les groupes de traitement.

Tableau 6 : Inflammations intraoculaires, vascularites et occlusions vasculaires rétinienne dans l'étude KESTREL à la semaine 100

n (%)	Brolucizumab 6mg N = 179	Aflibercept 2mg N = 181
Inflammation intraoculaire :	8 (4,2)	2 (1,1)
Iritis	3 (1,6)	1 (0,5)
Iridocyclite	2 (1,1)	0
Uvéite	2 (1,1)	0
Inflammation oculaire	1 (0,5)	0
Présence de cellules en chambre antérieure	0	1 (0,5)
Vascularite rétinienne	1 (0,5)	0
Occlusion vasculaire rétinienne :	3 (1,6)	1 (0,5)
Occlusion artérielle rétinienne	2 (1,1)	0
Sténose artérielle rétinienne	1 (0,5)	0
Occlusion veineuse rétinienne	1 (0,5)	0
Ischémie rétinienne	0	1 (0,5)

Un patient avec plusieurs occurrences d'un EI n'est compté qu'une seule fois dans chaque catégorie spécifique

Parmi les 8 patients ayant eu une inflammation intraoculaire dans le groupe brolucizumab, aucun patient n'a eu une baisse d'acuité visuelle ≥ 15 lettres par rapport à son inclusion en lien avec son inflammation intraoculaire suspectée d'être lié au brolucizumab. De même pour les inflammations intraoculaires rapportées sous aflibercept.

Concernant les occlusions vasculaires rétinienne rapportées, 1 patient sous brolucizumab 6 mg a eu une baisse d'acuité visuelle ≥ 15 lettres par rapport à son inclusion en lien avec son occlusion vasculaire rétinienne suspectée d'être liée au brolucizumab selon l'investigateur. Ce patient a eu le même jour (J411) un diagnostic de multiples atteintes vasculaires au niveau cérébral (accident vasculaire cérébral) et au niveau oculaire rétinien (occlusion rétinienne artérielle et veineuse).

7.3.1.2 Étude KITE

Au cours des 2 années de l'étude, les patients du groupe brolucizumab 6 mg ont reçu en moyenne 10,3 (médiane = 10,0) injections, tandis que les patients du groupe aflibercept ont reçu en moyenne 13,2 (médiane = 15,0) injections.

Jusqu'à la semaine 100, le pourcentage de patients ayant eu au moins un **événement indésirable (EI) oculaire** a été de 40,8 % dans le groupe brolucizumab 6 mg et de 40,9 % dans le groupe aflibercept. Les EI oculaires les plus fréquemment observés (≥ 5 %) ont été respectivement dans les groupes brolucizumab 6 mg et aflibercept :

- cataracte (6,7 % versus 10,5 %),
- sécheresse oculaire (5,0 % dans les 2 groupes).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un **EI non-oculaire** a été de 76,0 % dans le groupe brolucizumab 6 mg et 77,9 % dans le groupe aflibercept. Les EI non-oculaires les plus fréquemment observés (≥ 5 %) ont été respectivement dans les groupes brolucizumab et aflibercept :

- rhinopharyngite (8,9 % versus 9,4 %),
- hypertension artérielle (8,4 % versus 9,4 %),
- anémie (5,0 % dans les 2 groupes).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un **EI grave oculaire** a été de 2,8 % dans le groupe brolocizumab 6 mg et 1,7 % dans le groupe aflibercept 2 mg. Les EIG les plus fréquents ont été les troubles oculaires et infections et infestations.

Deux patients du groupe brolocizumab ont eu au moins un EI grave oculaire suspecté par l'investigateur d'être lié au traitement étudié : 1 patient a eu à la fois un glaucome et une uvéite et un autre patient a eu une endophtalmie. Aucun EI grave oculaire suspecté d'être lié au traitement n'a été observé dans le groupe aflibercept.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un **EI grave non-oculaire** a été de 26,8 % dans le groupe brolocizumab 6 mg et de 32,0 % dans le groupe aflibercept 2 mg. Les EI graves non oculaires les plus fréquemment rapportés ont été respectivement dans les groupes brolocizumab 6 mg et aflibercept :

- les infections et infestations (9,5 % versus 8,3 %),
- les affections cardiaques (6,1 % versus 9,9 %).

Aucun patient du groupe brolocizumab n'a eu un EIG non-oculaire suspecté d'être lié au alors que 2 patients du groupe aflibercept ont eu au moins un EI grave non oculaire suspecté par l'investigateur d'être lié au traitement étudié : 1 patient a eu un accident ischémique transitoire et 1 patient a eu à la fois un accident vasculaire cérébral et un infarctus du myocarde.

Vingt-deux (22) décès ont été rapportés au cours des 2 années de l'étude, dont 13 patients (7,3 %) dans le bras brolocizumab 6 mg et 9 patients (5,0 %) dans le bras aflibercept 2 mg. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

EI d'intérêt spécifique : inflammations intraoculaires, vascularites et occlusions vasculaires rétiniennes (voir Tableau 7)

Sept (7) patients ont eu au moins une inflammation intraoculaire au cours de l'étude pour l'œil étudié : 4 patients (2,2 %) du groupe brolocizumab et 3 patients (1,7 %) du groupe aflibercept. Les inflammations intraoculaires ont été : uvéite, iridocyclite et Tyndall en chambre antérieure. Aucune vascularite rétinienne n'a été signalée dans aucun groupe de traitement.

Seule une occlusion artérielle rétinienne a été rapportée pour chacun des 2 groupes. Celle rapportée dans le groupe brolocizumab n'a pas été considérée comme liée au traitement.

Parmi les 4 patients ayant eu une inflammation intraoculaire sous brolocizumab, un seul patient a eu une baisse d'acuité visuelle de plus de 15 lettres par rapport à son inclusion, en lien avec son inflammation intraoculaire suspectée d'être liée au brolocizumab.

Tableau 7 : Inflammations intraoculaires, vascularites et occlusions vasculaires rétiniennes dans KITE à la semaine 100

n (%)	Brolucizumab 6mg N = 179	Aflibercept 2mg N = 181
Inflammation intraoculaire	4 (2,2)	3 (1,7)
Iridocyclite	3 (1,7)	0
Uvéite	3 (1,7)	2 (1,1)
Tyndall de la chambre antérieure	0	1 (0,6)
Occlusion vasculaire rétinienne	1 (0,6)	1 (0,6)
Occlusion artérielle rétinienne	1 (0,6)	1 (0,6)

Un patient avec plusieurs occurrences d'un EI n'est compté qu'une seule fois dans chaque catégorie spécifique

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

Le résumé des risques du PGR de BEOVU] (brolucizumab) (version 7.0 du 13 octobre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Inflammation intraoculaire– Vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne– Endophtalmie– Elévation transitoire de la pression intraoculaire– Décollement / déchirure de la rétine
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Effets non-oculaires (événements thromboemboliques artériels et veineux, hémorragies non-oculaires et hypertension)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Tolérance au-delà de 2 ans de traitement– Tolérance non-oculaire après traitement bilatéral

L'intégration du risque et des facteurs potentiels de risque (tels que les antécédents d'inflammation intraoculaire, de vascularite rétinienne et d'inflammation vasculaire rétinienne dans l'année précédant l'initiation du traitement, ainsi que le sexe féminin et l'origine asiatique) a été entrepris via une mise à jour de la notice patients, du RCP et du PGR de BEOVU (brolucizumab) par le biais des variations II/06 et II/08.

Une information destinée aux ophtalmologistes et pharmaciens hospitaliers des établissements ayant un service de santé a également été envoyée en novembre 2021 dans le cadre de la variation II/06 afin d'alerter les professionnels de santé sur les nouvelles informations disponibles relatives aux inflammations intra-oculaires dont la vascularite rétinienne et l'occlusion vasculaire rétinienne.

Un schéma d'administration entre deux doses consécutives inférieur à 8 semaines, au-delà de la dose d'induction, est considéré comme facteur de risque et n'est pas recommandé par le RCP pour les doses d'entretien de BEOVU (brolucizumab).

7.3.3 Données issues des PSUR dans l'indication DMLA

Les données issues des PSUR 1 à 4 actuellement disponibles concernent uniquement l'indication DMLA néovasculaire.

L'exposition internationale pour la période de référence couverte par les 4 PSUR (7 octobre 2019 au 6 octobre 2021) est estimée à 69 708 PA dont :

- 16 173 PA pour le PSUR 1 (07/10/2019 au 06/04/2020),
- 14 490 pour le PSUR 2 (07/04/2020 au 06/10/2020),
- 16 705 PA pour le PSUR 3 (07/10/2020 au 06/04/2021),
- et 22 190 PA pour le PSUR 4 (07/04/2021 au 06/10/2021).

→ Vascularite rétinienne et occlusion vasculaire rétinienne

Au cours de la période couverte par le PSUR 1, un signal de « vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne » sous brolucizumab a été mis en évidence en février 2020 dans une publication de *l'American Association of Retina Specialists*. Celui-ci a été classé comme risque identifié important dans le PGR de BEOVU (brolucizumab) et ajouté aux sections du RCP « Mise en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » avec un maintien de la surveillance.

Ce signal a été maintenu au cours des PSUR 2, 3 et 4 avec demande par le PRAC du suivi du risque identifié important « Incidence augmentée d'inflammation intraoculaire incluant des vascularites rétinienne et/ou des occlusions vasculaires rétinienne **chez les patients traités par Beovu toutes les 4 semaines en phase d'entretien** ».

Ce signal a fait l'objet de deux Mesures Urgentes de Sécurité (en mai 2020 et août 2021) et de modifications du RCP (modification de la posologie) ainsi que de la mise en œuvre des mesures de minimisation de ces risques. Des mesures de pharmacovigilance intensives (*enhanced pharmacovigilance* ou « EPV ») ont été mises en place dès le PSUR 2. Ces mesures permettent d'optimiser la collecte et la documentation des cas de pharmacovigilance pour les EI concernés.

En cumul, jusqu'à la fin de la période de référence des PSUR (6/10/2021), 546 cas de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne ont été rapportés (26 dans les études cliniques, 37 dans les études post-commercialisation, 39 dans la littérature et 444 issus de la notification spontanée). Les taux de notification de vascularites rétinienne et/ou d'occlusions vasculaires rétinienne rapportées (hors études cliniques, usages compassionnels et études de marché) a été de 9,4/1000 PA (dont 2,5/1000 PA formes sévères) au cours de la période couverte par le PSUR 3 et de 6,8/1000 PA (dont 1,8/1000 PA formes sévères) pour celle couverte par le PSUR 4 (total cumulatif de 7,0/1000 PA).

Dans la plupart des cas issus des données post-commercialisation (58 %), le patient avait déjà reçu un traitement par un anti-VEGF. Dans 85 % des cas, le patient n'a reçu qu'une, deux ou trois injections de brolucizumab avant l'apparition de l'évènement.

Le délai de survenue de l'évènement après la première injection varie de 1 à 354 jours, avec une médiane à 49,5 jours (dans les 26 cas issus des études cliniques, ce délai varie de 8 à 509 jours, avec une médiane à 117 jours).

Le délai de survenue de l'évènement après l'injection la plus récente varie de 0 à 146 jours, avec une médiane à 20 jours (dans les 26 cas issus des études cliniques, ce délai varie de 0 à 80 jours, avec une médiane à 28 jours).

Pour l'ensemble des cas rapportés sur la période des 4 PSUR, plus d'un tiers des cas (35 %) sont en cours d'amélioration ou résolus, 10 % ont eu une récupération avec séquelles, 20 % sont dans une situation inchangée et 7 % se sont aggravés. L'évolution est inconnue (ou non rapportée) dans 28 % des cas.

Dans les cas issus des données post-commercialisation, une inflammation intraoculaire concomitante a été rapportée dans 65 % des cas.

→ Inflammation oculaire

En cumul, jusqu'à la fin de la période de référence du dernier PSUR (06/10/2021), 1641 cas d'inflammation intraoculaire ont été rapportés (31 dans les études cliniques, 122 dans les études post-commercialisation, 49 dans la littérature et 1 439 issus de la notification spontanée). Sur ces 1641 cas, 339 ont été rapportés avec une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne qui seront détaillées dans le paragraphe suivant.

Dans 60 % des cas rapportés à l'échelle globale, la symptomatologie oculaire inflammatoire se répartit entre les termes « inflammation oculaire » (18 %), « inflammation du corps vitré » (16,3 %), « inflammation de la chambre antérieure » (12,9 %) et « uvéite » (12,7 %).

Les taux de notification (hors études cliniques) des inflammations oculaires a été de :

- 22,1/1000 PA (dont 4,6/1000 PA de formes sévères) pour le PSUR 2,
- 18,0/1000 PA (dont 2,6/1000 PA de formes sévères) pour le PSUR 3 et

- 18,8/1000 PA (dont 1,8/1000 PA de formes sévères) pour le PSUR 4,
- soit un total cumulé de 18,3/1000 PA (dont 2,4/1000 PA de formes sévères).

Les cas d'atteinte sévère en termes de vision sont définis comme conduisant à une cécité ou une perte de vision sévère (telle qu'une baisse d'acuité visuelle à moins de 1/10e [Echelle de Monoyer]).

Plus de la moitié des cas d'inflammation intraoculaire (53 %), sont en cours d'amélioration ou résolus, 2 % ont une récupération avec séquelles, 10 % sont dans une situation inchangée et 2 % se sont aggravés. L'évolution est inconnue (ou non rapportée) dans 33 % des cas.

Parmi les cas issus des données post-commercialisation pour lesquels l'information était disponible (953 cas), le nombre d'injections de brolocizumab reçues avant l'événement varie de 1 à 10, avec une médiane à 2 et 872 patients (91,5 %) n'ont pas reçu plus de 3 injections avant la survenue de l'événement.

Le délai de survenue de l'événement après la première injection varie de 1 à 344 jours, avec une médiane à 35,5 jours. Le délai de survenue de l'événement après l'injection la plus récente varie de 0 à 99 jours, avec une médiane à 12 jours.

7.3.4 Données issues du RCP

« Pour l'OMD, la population pour l'analyse de la tolérance était constituée d'un total de 558 patients traités par brolocizumab dans deux études de phase III. Parmi eux, 368 patients ont été traités avec la dose recommandée de 6 mg.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hémorragie conjonctivale (5,7 %).

Les effets indésirables les plus graves ont été : occlusion artérielle rétinienne (0,5 %) et endophtalmie (0,3 %). »

Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sont :

- **des affections du système immunitaire** : hypersensibilité (incluant urticaire, rash, prurit et érythème) ;
- **des affections oculaires** : baisse d'acuité visuelle, hémorragie rétinienne, uvéite, iritis, décollement du vitré, déchirure rétinienne, cataracte, hémorragie conjonctivale, corps flottants vitréens, douleur oculaire, augmentation de la pression oculaire, conjonctivite, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, vision trouble, abrasion de la cornée et kératite ponctuée.

Parmi les autres effets indésirables pouvant être graves mais peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), outre les occlusions artérielles rétiennes et l'endophtalmie, sont mentionnés des inflammations intraoculaires, un décollement de la rétine et un décollement de l'épithélium pigmentaire.

Anticorps anti-brolocizumab :

OMD : « Après un traitement par Beovu de 52 semaines, des anticorps anti-brolocizumab apparus en cours de traitement ont été détectés chez 12-18 % des patients. Parmi les patients DMLA et OMD présentant ces anticorps, un nombre accru d'inflammations intraoculaires a été observé. Après investigation, les vascularites rétiniennes et/ou les occlusions vasculaires rétiniennes, typiquement en présence d'inflammation intraoculaire, se sont avérées être des événements indésirables à médiation immunitaire liés à l'exposition à Beovu (voir rubrique 4.4 *du RCP*). Aucun impact sur l'efficacité clinique n'a été associé aux anticorps anti-brolocizumab. »

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 et chez les patients présentant un OMD. Il n'y a pas eu de différences notables entre les groupes traités par brolucizumab et le comparateur. »

7.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de BEOVU (brolucizumab) dans l'indication de l'OMD repose sur deux études de phase III de protocole similaire, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, d'une durée de 2 ans, visant à démontrer la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept, :

- l'étude KESTREL (RTH258KESTREL ; n = 566) ayant évalué le brolucizumab aux doses de 3 mg (hors AMM) et de 6 mg ;
- l'étude KITE (RTH258KITE ; n = 360) ayant évalué le brolucizumab à la dose de 6 mg.

Les patients inclus étaient des adultes ayant un diabète de type 1 ou 2 avec une HbA1c ≤ 10 % au moment de la sélection et un traitement antidiabétique stable depuis au moins 3 mois et devant rester stable au cours de l'étude. Ils avaient une baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD avec une MAVC comprise entre 78 lettres et 23 lettres ETDRS (soit environ 5-6/10 à 5-6/100), un OMD qui impliquait le centre de la macula et une épaisseur centrale rétinienne ≥ 320 μm . Les patients étaient naïfs de traitement.

Dans les groupes brolucizumab 3 mg et 6 mg, les patients ont reçu un traitement d'induction de 5 injections intravitréennes (IVT) toutes les 6 semaines puis un traitement d'entretien administré à la même dose à 8 ou 12 semaines d'intervalle en fonction de l'activité de la maladie dans l'étude KESTREL et à 8, 12 ou 16 semaines d'intervalle dans l'étude KITE.

Dans le groupe aflibercept, les patients ont reçu un traitement d'induction de 5 IVT de 2 mg à 4 semaines d'intervalle puis un traitement d'entretien administré toutes les 8 semaines à la même dose, conformément à l'AMM d'EYLEA (aflibercept).

→ Exposition au traitement, nombre d'injections

Dans l'étude KESTREL, au cours des 2 ans de suivi, les patients ont reçu en moyenne $10,6 \pm 2,96$ injections dans le groupe brolucizumab versus $13,0 \pm 3,24$ dans le groupe aflibercept avec une médiane 11,0 et 15,0 respectivement.

Le pourcentage de patients toujours sous traitement avec un intervalle prolongé (Q12) à la semaine 100 était de 32,9 %. Les autres patients (67,1 %) étaient sous traitement toutes les 8 semaines.

Le pourcentage de patients traités par brolucizumab 6 mg ayant terminé avec succès le premier intervalle Q12 a été de 51,9 % (98/189). Chez ces patients, la probabilité de ne pas recourir à un intervalle Q8 jusqu'à la semaine 96 était de 70,2 %.

Dans l'étude KITE, au cours des 2 ans de suivi, les patients ont reçu en moyenne $10,3 \pm 2,77$ injections dans le groupe brolucizumab versus $13,2 \pm 3,07$ dans le groupe aflibercept avec une médiane 10,0 et 15,0 respectivement.

Le pourcentage de patients toujours sous traitement avec un intervalle prolongé à la semaine 100 était de 47,5 % pour un schéma Q12 ou Q16 (22,7 % pour le schéma Q12 et 24,8 % pour le schéma Q16). Les autres patients (52,5 %) étaient sous traitement toutes les 8 semaines.

Le pourcentage de patients traités par brolucizumab 6 mg ayant terminé avec succès le premier intervalle Q12 a été de 48,6 % (87/179). Chez ces patients, la probabilité de ne pas recourir à un intervalle Q8 jusqu'à la semaine 96 était de 69,6 %.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude KESTREL, au cours des 2 ans de suivi, les patients ont reçu en moyenne $10,6 \pm 2,96$ injections dans le groupe brolocizumab versus $13,0 \pm 3,24$ dans le groupe aflibercept avec une médiane de 11,0 et 15,0 injections respectivement.

De façon comparable, dans l'étude KITE, les patients ont reçu en moyenne $10,3 \pm 2,77$ injections dans le groupe brolocizumab versus $13,2 \pm 3,07$ dans le groupe aflibercept avec une médiane de 10,0 et 15,0 injections respectivement.

Critère de jugement principal des études KESTREL et KITE

Dans les 2 études, la non-infériorité du brolocizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept 2 mg a été démontrée dans la population ITT en termes de variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 (marge de non-infériorité de -4 lettres) :

KESTREL :

- brolocizumab 6 mg : variation moyenne de 9,2 lettres
- aflibercept 2 mg : variation moyenne de 10,5 lettres

Soit une différence de -1,3 lettres, $IC_{95\%} = [-2,9 ; 0,3]$.

KITE :

- brolocizumab 6 mg : variation moyenne de 10,6 lettres
- aflibercept 2 mg : variation moyenne de 9,4 lettres
- soit une différence de +1,2 lettres, $IC_{95\%} = [-0,6 ; 3,1]$.

Ces résultats ont été confirmés dans la population PP.

Une série de critères de jugement secondaires a été analysée selon une séquence hiérarchique pour tenir compte de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

Dans l'étude KESTREL, la non-infériorité du brolocizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontrée uniquement à la dose de 6 mg sur le 1^{er} des 4 critères de jugement hiérarchisés, soit en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la période [semaines 40 à 52] (aire sous la courbe de la période [40-52] semaines).

Dans l'étude KITE :

- Le brolocizumab 6 mg a été non-inférieur à l'aflibercept en termes de variation de la MAVC entre l'inclusion et la période [40-52] semaines (aire sous la courbe) mais la supériorité n'a pas été démontrée ;
- Le brolocizumab 6 mg a été supérieur à l'aflibercept en termes de variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) pour la période [40-52] semaines (aire sous la courbe) : $-187,1 \mu\text{m}$ versus $-157,7 \mu\text{m}$ ($p = 0,001$).

Qualité de vie

Dans les études KESTREL et KITE, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'échelle VFQ-25, toutefois, il s'agit de données exploratoires dont il ne peut être tenu compte.

→ Tolérance

Dans les études cliniques, la tolérance a été globalement similaire dans les groupes brolocizumab 6 mg et l'aflibercept avec des EI oculaires (principalement hémorragie conjonctivale, cataracte, augmentation de la pression intraoculaire, corps flottants vitréens, décollement du vitré et sécheresse oculaire) et des EI non oculaires (principalement infection urinaire, hypertension artérielle, rhinopharyngite, toux, diarrhée et anémie). Cependant, les inflammations oculaires ont semblé plus fréquentes

avec le brolucizumab 6 mg qu'avec l'aflibercept dans l'étude KESTREL [8/179 (4,2 %) versus 2/181 (1,1 %) avec l'aflibercept], de même que les occlusions vasculaires rétiniennes [3/179 (1,6 %) versus 1/181 (0,5 %) avec l'aflibercept]. Cet écart dans les pourcentages de patients ayant eu une inflammation oculaire ou une occlusion vasculaire rétinienne paraît moindre dans l'étude KITE : 10/179 (5,6 %) versus 6/181 (3,3 %) avec l'aflibercept pour les inflammations oculaires et 2/179 (1,2 %) versus 2/181 (1,2 %) avec l'aflibercept pour les occlusions vasculaires rétiniennes. Un seul cas de vascularite a été observé chez un patient sous brolucizumab 6 mg dans l'étude KESTREL. Toutefois, il s'agit de données exploratoires non comparatives et il convient de noter que l'exposition au brolucizumab était moindre en moyenne dans le groupe brolucizumab de l'étude KITE car l'intervalle entre 2 injections pouvait être étendu à 16 semaines, ce qui a concerné environ ¼ des patients.

Selon le RCP, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités pour un OMD a été l'hémorragie conjonctivale (5,7 %) mais de nombreux autres effets indésirables oculaires pourraient être observés, notamment une baisse d'acuité visuelle, un décollement du vitré, une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien et une augmentation de la pression intraoculaire. Les effets indésirables les plus graves rapportés avec le brolucizumab ont été l'occlusion artérielle rétinienne (0,5 %) et l'endophtalmie (0,3 %). Ont été observés également avec une faible fréquence, des inflammations intraoculaires, un décollement de la rétine et un décollement de l'épithélium pigmentaire.

Les inflammations oculaires et les vascularites rétiniennes et/ou les occlusions vasculaires rétiniennes ont constitué un nouveau signal de tolérance dans les PSUR relatifs à l'utilisation du brolucizumab dans l'indication de la DMLA néovasculaire depuis 2020 et ont été classées en risques importants identifiés dans le PGR. Les risques et facteurs potentiels (tels que les antécédents d'inflammation intraoculaire, de vascularite rétinienne et d'inflammation vasculaire rétinienne dans l'année précédant l'instauration du traitement, ainsi que le sexe féminin et l'origine japonaise) ont été intégrés au RCP. Une information sur ces risques a été adressée aux professionnels de santé et des documents éducationnels ont été diffusés auprès des patients. Ce signal de tolérance continue à faire l'objet d'une surveillance particulière.

→ Discussion

Le laboratoire a sollicité l'inscription de BEOVU (brolucizumab) dans l'extension d'indication, chez l'adulte, à la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD (indication de l'AMM) dans un périmètre restreint aux patients ayant une acuité visuelle $\leq 5/10$ en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Ce périmètre de remboursement correspond aux critères d'inclusion des patients des études KESTREL et KITE et au périmètre de remboursement des deux autres anti-VEGF ranibizumab et aflibercept, ce dernier ayant été choisi comme comparateur dans ces deux études. Les études KESTREL et KITE sont les premières études ayant comparé deux anti-VEGF entre eux. L'aflibercept et le ranibizumab avaient été comparés à la photocoagulation au laser, qui est un traitement de référence. Cependant, le laser n'était pas un comparateur optimal dans la mesure où il ne peut être utilisé pour traiter les formes focales d'OMD au niveau ou proches de la macula contrairement aux anti-VEGF, or les patients inclus dans les études avaient un OMD qui impliquait la macula.

Les deux études ont démontré la non-infériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept 2 mg, sur le critère de jugement principal en termes de variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) évaluée après 1 an de traitement. Une amélioration ≥ 5 lettres étant cliniquement pertinente, les variations de MAVC dans chacun des groupes d'environ 9-10 lettres étaient cliniquement pertinentes et la marge de non-infériorité de -4 lettres choisie était appropriée. La non-infériorité n'a pas été démontrée avec la dose la plus faible de 3 mg, ce qui n'a pas permis de faire l'analyse des autres critères de jugement hiérarchisés dans l'étude KESTREL.

La variation de l'acuité visuelle est un critère de jugement clinique pertinent dans le cadre de l'indication ciblant des patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à l'OMD. Toutefois, les critères anatomiques tels que la variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) sont également pertinents dans la mesure où il existe une corrélation entre vision et anatomie de la rétine^{4,5}. Il convient de noter que l'amélioration anatomique est plus précoce que l'amélioration de l'acuité visuelle, ce qui rend plus difficile la démonstration d'une supériorité en termes d'acuité visuelle, qui nécessiterait un suivi supérieur à 2 ans.

Dans l'étude KITE, la non-infériorité du brolucizumab 6 mg (seule dose étudiée) a pu être également démontrée en termes de variation de la MAVC entre l'inclusion et la période [40-52] semaines (aire sous la courbe), sans démonstration d'une supériorité, mais la supériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept a été démontrée sur la variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) à la semaine 52. Des résultats exploratoires montrent un assèchement de l'OMD (ECR < 280 µm) chez 57,5 % dans le groupe brolucizumab 6 mg versus 41,4 % dans le groupe aflibercept à la semaine 52 et de 62,0 % versus 47,0 % respectivement à la semaine 100.

Les données à plus long terme sont purement exploratoires et ne permettent pas de confirmer la supériorité du brolucizumab 6 mg après 2 ans de traitement sur la variation de l'ECR et la non-infériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept sur la variation de l'acuité visuelle voire de démontrer une supériorité.

Il persiste des incertitudes sur la transposabilité de ces résultats à la pratique réelle dans la mesure où :

- les patients inclus dans les études KESTREL et KITE étaient naïfs de traitement, par conséquent, on ne dispose pas de données chez les patients en échec des autres anti-VEGF.
- on ne dispose pas de données comparatives à long terme permettant de mettre en évidence une supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes d'acuité visuelle qui serait corrélée avec le résultat de supériorité démontré à la semaine 52 sur un critère anatomique (ECR).

Par ailleurs, on ne dispose pas de données comparativement à l'autre anti-VEGF disponible, le ranibizumab, qui lui-même n'a pas été comparé à l'aflibercept. Par conséquent, dans l'état actuel des données, il n'est pas possible de faire une hiérarchie dans l'utilisation des 3 anti-VEGF.

Le profil de tolérance établi après une exposition de 2 ans au brolucizumab a été comparable à celui de l'aflibercept, l'hémorragie conjonctivale étant l'effet indésirable le plus fréquent, bien que des effets indésirables intraoculaires graves puissent survenir à une fréquence faible tels que endophtalmie, inflammation intraoculaire, décollement ou déchirement de la rétine ou de l'épithélium rétinien. Dans les PSUR sur la DMLA, des cas ont été observés dès 2020 (PSUR 2) chez les patients traités pour une DMLA et les « vascularites rétinienne et/ou occlusions vasculaires rétinienne » ont été classées comme risque important identifié et font l'objet de mesures de minimisation des risques, notamment l'intégration au RCP des facteurs de risque, la diffusion de documents éducationnels à destination des patients et une information des médecins. Les données des PSUR ont montré une baisse des cas rapportés consécutivement à ces mesures. Dans les études chez les patients ayant un OMD, des cas ont été observés avec une faible fréquence : un cas (0,5 %) de vascularite et 3 cas (1,6 %) d'occlusions vasculaires rétinienne dans l'étude KESTREL (versus aucun cas et un cas respectivement avec l'aflibercept) et 2 cas (1,6 %) d'occlusion vasculaire rétinienne dans l'étude KITE (versus 2 cas

4 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:525-36

5 Pelosini L, Hull CC, Boyce JF et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:2741-8

également avec l'aflibercept). Compte tenu de ce risque, le schéma d'administration intensif toutes les 4 semaines en traitement d'entretien évalué dans l'étude KINGFISHER n'a pas été retenu par l'AMM.

Dans le cadre d'une maladie responsable d'une baisse d'acuité visuelle, la fréquence des injections est un facteur important pour l'accessibilité au traitement et son observance. Dans les études KESTREL et KITE, le nombre d'injections a été en moyenne de 3 injections de moins et en médiane 4 à 5 injections de moins dans le groupe brolocizumab. Toutefois, l'impact supplémentaire du brolocizumab sur l'organisation des soins n'est pas établi dans la mesure où :

- on ne dispose pas d'analyse statistique de la comparaison entre les traitements sur ce critère,
- une majorité de patients recevait toujours, après 2 ans de traitement, le brolocizumab selon un schéma toutes les 8 semaines (67,1 % dans l'étude KESTREL et 52,5 % dans l'étude KITE),
- l'aflibercept a été utilisé selon un schéma fixe en traitement d'entretien alors que le RCP permet, après 12 mois de traitement, un espacement des injections en fonction des résultats visuels et anatomiques,
- on ne dispose pas, dans l'OMD, de données versus le ranibizumab qui peut être administré selon des schémas variables d'administration, en fonction de l'activité de la maladie ou selon un schéma « Treat and Extend » au cours duquel, les intervalles entre les injections peuvent augmenter par ajustement de 2 semaines.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de BEOVU (brolocizumab) sur la morbidité en termes de diminution de l'épaisseur centrale de la rétine mais pas en termes d'acuité visuelle (non-infériorité démontrée). L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

L'impact potentiel de BEOVU (brolocizumab) sur l'organisation des soins n'est pas démontré par rapport à l'ensemble des alternatives disponibles et leurs différents schémas d'administration.

En conséquence, BEOVU (brolocizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
OMD		
KINGLET (NCT04058067)	A One-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III, Two-Arm Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolocizumab Versus Aflibercept in Adult Chinese Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema	Q1 2023

→ Etudes en vie réelle

Sans Objet.

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
DMLA néovasculaire		
OCTOPUS (NCT04239027)	Phase IIIb, multicentrique, ouverte à 1 groupe évaluant l'efficacité et la tolérance du brolocizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire chez des patients naïfs.	Q1 2023
SWIFT (NCT04264819)	Phase IIIb, multicentrique, ouverte à 1 groupe évaluant l'efficacité et la tolérance du brolocizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire chez des patients prétraités et non-asséchés par un 1er traitement anti-VEGF.	Q1 2023
TALON (NCT04005352)	Etude de phase IIIb, de 64 semaines, randomisée, en double aveugle, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du brolocizumab 6 mg versus l'aflibercept 2 mg selon un schéma « treat to control » chez des patients ayant une DMLA néovasculaire.	Q3 2022
Rétinopathie diabétique proliférative		
RTH258D2301 (NCT04278417)	Etude de phase III, de 96 semaines, randomisée, en simple-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du brolocizumab 6 mg versus la photocoagulation panrétinienne au laser chez des patients ayant une rétinopathie diabétique proliférative.	Q1 2025

Les études OCTOPUS (NCT04239027) et SWIFT (NCT04264819) sont 2 études sœurs de phase IIIb, multicentriques, ouvertes, à 1 groupe, réalisées en France auprès d'ophtalmologistes et de patients français afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du brolocizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire chez des patients naïfs (OCTOPUS) ou chez des patients prétraités et non-asséchés par un 1er traitement anti-VEGF (SWIFT).

8. Place dans la stratégie thérapeutique

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle est un préalable à tout traitement de l'œdème maculaire diabétique.

La photocoagulation au laser et les anti-VEGF intravitréens sont des traitements de première intention.

La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa. Les anti-VEGF sont réservés aux formes diffuses d'œdème maculaire ou focale atteignant le centre de la fovéa chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10.

Une photocoagulation dite en grille peut parfois s'envisager en cas d'œdème de type diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF.

En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intravitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

Des corticoïdes locaux sont disponibles en implants intravitréens pour traiter les OMD diffus ou avec fuites proche du centre de la macula. L'implant de dexaméthasone OZURDEX peut être utilisé soit en 1ère intention chez les patients pseudophaques soit en 2ème intention chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. L'implant d'acétonide de fluocinolone ILUVIEN peut être utilisé après échec

de toutes les thérapies disponibles. L'instauration du traitement par corticoïdes intravitréens ne peut se faire qu'après optimisation de la prise en charge du diabète et en tenant compte du profil de tolérance de ces médicaments (risque de glaucome, cataracte).

Place de BEOVU (brolucizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Comme LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), BEOVU (brolucizumab) est, chez l'adulte, un traitement de première intention de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS), aflibercept (EYLEA) et brolucizumab (BEOVU)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et de ses capacités à observer le traitement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par brolucizumab et pendant au moins un mois après la dernière injection en cas d'arrêt de traitement par brolucizumab.

Le brolucizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Le brolucizumab n'est pas recommandé pendant l'allaitement et l'allaitement ne doit pas démarrer durant le mois suivant la dernière injection en cas d'arrêt de traitement par brolucizumab. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou de s'abstenir du traitement par brolucizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.
- BEOVU (brolucizumab) est un médicament à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement de première intention de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de

la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence (3 % des patients diabétiques),
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié du fait :
 - d'un impact supplémentaire démontré par rapport à l'aflibercept sur la morbidité sur un critère anatomique (épaisseur centrale de la rétine) après 1 an de traitement, mais de la démonstration d'une non-infériorité par rapport à l'aflibercept sur le critère fonctionnel (acuité visuelle) après 1 an de traitement,
 - de l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport à l'aflibercept sur l'acuité visuelle à long terme permettant de valider la corrélation avec le résultat de supériorité sur un critère anatomique,
 - de l'absence de démonstration robuste d'impact sur la qualité de vie,
 - d'une tolérance comparable à celle de l'aflibercept
- un impact supplémentaire potentiel sur l'organisation des soins et le parcours de soins et/ou de vie en termes de réduction du nombre d'injections n'est pas démontré de façon robuste par rapport à l'aflibercept et aucune comparaison n'a été faite au ranibizumab),

BEOVU (brolucizumab) 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 (brolucizumab), solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon est :

- **IMPORTANT**, chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ;
- **INSUFFISANT** dans les autres cas pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée et aux posologies de l'AMM ;
- 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 les autres cas.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration, après un an de traitement, de la non-infériorité du brolocizumab (BEOVU) par rapport à l'aflibercept (EYLEA) sur le critère fonctionnel (acuité visuelle), chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD (MAVC comprise entre 78 et 23 lettres ETDRS inclus) impliquant le centre de la macula et ayant un traitement antidiabétique stable depuis au moins 3 mois, et malgré une supériorité démontrée à ce terme sur un critère anatomique (épaisseur centrale de la rétine) ;
- OMD impliquant le centre de la macula, avec une épaisseur rétinienne du sous-champ central $\geq 320 \mu\text{m}$ à la sélection ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport à l'aflibercept sur l'acuité visuelle à long terme permettant de valider la corrélation avec le résultat de supériorité sur un critère anatomique ;
- de l'absence de démonstration robuste d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie ;
- de l'absence de comparaison aux autres alternatives disponibles : ranibizumab (LUCENTIS) et l'implant de dexaméthasone (OZURDEX) ;
- d'une tolérance comparable à celle de l'aflibercept ;

la Commission considère que BEOVU 120 mg/ml (brolocizumab), solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA (aflibercept), chez l'adulte, dans le traitement de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

9.3 Population cible

➔ **Périmètre de remboursement proposé par la Commission de la transparence :**

Dans l'indication proposée au remboursement, la population cible de BEOVU (brolocizumab) est représentée par les adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France a été estimée à 5,3 % en 2020⁶. On estime ainsi le nombre de personnes adultes actuellement prises en charge pharmacologiquement pour leur diabète en France (données INSEE 2021) à environ 2 830 510 patients.

La prévalence de l'OMD dans la population diabétique a été estimée à 3 %⁷, soit 84 915 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée soit 56 610 patients (Avis CT réévaluation LUCENTIS 2021).

Environ la moitié de ces patients aurait un bon équilibre glycémique (Etude Entred 2007-2010) soit 28 305 patients (avis LUCENTIS 2021).

6 Prévalence et incidence du diabète. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>. (consulté le 6 janvier 2022).

7 Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires. https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html. (consulté le 6 janvier 2022).

Environ la moitié des OMD sont diffus soit environ 14 153 patients⁸. Les OMD avec fuites centrales sont estimés d'après la Commission de la Transparence à environ 10 000 patients (avis LUCENTIS).

Par conséquent, la population cible de BEOVU (brolucizumab) peut être estimée à environ 24 150 patients. Par ailleurs, il doit être tenu compte du fait que certains patients pourront être traités pour les 2 yeux.

→ **Périmètre de l'indication non proposé pour le remboursement :**

Sans objet.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission recommande le statut de Médicament d'exception.

⁸ Romero, P. et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *Journal of Diabetes and its Complications* 2007;21:172–180.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21 mars 2022. Date d'examen : 31 août 2022. Date d'adoption : 14 septembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	BEOVU 120 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 983 8 4) BEOVU 120 mg/ml solution injectable en flacon – boîte de 1 flacon + 1 aiguille-filtre (CIP : 34009 301 983 7 7)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 13 février 2020 (indication dans la DMLA) Date des rectificatifs et teneur : 28 mars 2022 (extension d'indication dans l'OMD) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
Code ATC	S01LA06

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire