

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

brolocizumab

## BEOVU 120 mg/ml,

solution injectable en flacon et en seringue préremplie

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 5 juillet 2023

- Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement, chez l'adulte, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative (néovasculaire, humide) rétrofovéolaire.**

<b>Motif de l'examen</b>	Extension d'indication
<b>Indication concernée</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « BEOVU est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b> , chez l'adulte, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire. <b>INSUFFISANT</b> dans les formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative.
<b>ISP</b>	BEOVU (brolocizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>ASMR</b>	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration, dans une étude de phase IIIb (TALON), comparative, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, chez des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire et naïfs d'anti-VEGF, ayant comparé le brolocizumab 6 mg à l'aflibercept 2 mg, administrés à intervalles variables en fonction de l'activité de la maladie (8, 12 ou 16 semaines d'intervalle), de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la non-infériorité du brolocizumab par rapport à l'aflibercept sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle (MAVC) à la semaine 32,</li> <li>• la supériorité du brolocizumab par rapport à l'aflibercept en termes d'augmentation du dernier intervalle de traitement (<math>p &lt; 0,0001</math>) avec notamment un pourcentage de patients ayant eu un intervalle de 12 semaines de 38,5 % dans le groupe brolocizumab versus 19,8 % dans le groupe aflibercept ;</li> </ul> </li> </ul>

- de l'absence de démonstration robuste dans cette étude d'une supériorité du brolocizumab par rapport à l'aflibercept sur les critères anatomiques (épaisseurs centrale de la rétine et présence de fluides intra- ou sous-rétiens) ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité du brolocizumab par rapport à l'aflibercept en termes de qualité de vie ;
- d'une tolérance comparable à celle des autres anti-VEGF mais comportant un risque supplémentaire d'inflammations intraoculaires, notamment un risque de vascularite rétinienne ou d'occlusion vasculaire rétinienne, nécessitant une recherche des antécédents et un dépistage des inflammations oculaires à l'instauration du traitement, ainsi qu'une surveillance accrue du patient les 3 premiers mois et l'arrêt du traitement en cas de survenue de ces effets indésirables ;

**la Commission considère que BEOVU 120 mg/ml (brolocizumab), solution injectable en flacon et en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA (aflibercept) dans la prise en charge de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.**

<p><b>Place dans la stratégie thérapeutique</b></p>	<p><b>Comme les autres anti-VEGF, BEOVU (brolocizumab), est, chez l'adulte, un traitement de première intention dans la DMLA exsudative (néovasculaire) rétrofovéolaire.</b></p> <p>En l'absence de démonstration d'une supériorité en termes d'efficacité d'un anti-VEGF par rapport à l'autre, le choix du traitement est laissé à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des particularités du patient, notamment en termes d'accessibilité aux soins, et des contre-indications aux différents anti-VEGF.</p> <p>Un dépistage systématique en début de traitement et une surveillance accrue au cours des 3 premiers mois de traitement doivent être mis en place afin de diagnostiquer des états inflammatoires oculaires qui sont susceptibles d'évoluer, sous brolocizumab, vers une vascularite rétinienne ou une occlusion vasculaire rétinienne. Le traitement par brolocizumab doit être arrêté en cas d'inflammation oculaire et celle-ci doit être traitée immédiatement. Les patients ayant des antécédents d'inflammation intraoculaire ou d'occlusion vasculaire rétinienne (au cours des 12 mois avant la première injection de brolocizumab) doivent être également attentivement surveillés, car ils sont plus à risque de développer, sous brolocizumab, une vascularite rétinienne ou une occlusion vasculaire rétinienne.</p>
<p><b>Population cible</b></p>	<p><b>La population cible peut être estimée à 51 800 et 54 600 d'yeux traitables par an selon les données obtenues par modélisation.</b></p> <p><b>Selon les données réelles (SNDS), la population cible peut être estimée à 286 500 patients (40 00 nouveaux patients par an).</b></p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>11</b>
3.1 Données disponibles	11
3.2 Rappel des données cliniques d'efficacité et de tolérance précédemment fournies (avis du 16/12/2020)	12
3.3 Nouvelles données cliniques d'efficacité chez les patients naïfs (1 <sup>re</sup> ligne de traitement)	15
3.4 Qualité de vie	20
3.5 Profil de tolérance	20
3.6 Données d'utilisation	25
3.7 Modification du parcours de soins	27
3.8 Programme d'études	28
<b>4. Discussion</b>	<b>29</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>32</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	32
5.3 Service Médical Rendu	32
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	34
5.5 Population cible	34
5.6 Demande de données	35
5.7 Autres recommandations de la Commission	36

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Juillet 2023

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
<b>Précisions</b>	<p>Il s'agit d'une nouvelle demande d'inscription de BEOVU (brolucizumab) dans l'indication de la DMLA néovasculaire. BEOVU (brolucizumab) a été évalué une première fois le 16 décembre 2020 par la Commission de la transparence, qui avait conclu à un SMR insuffisant, malgré la démonstration de la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept, compte tenu de la toxicité oculaire du brolucizumab marquée par une fréquence plus importante d'événements indésirables graves oculaires par rapport à l'aflibercept (3,4 % versus 1,5 %) et par le risque supplémentaire important identifié de vasculaires rétiniennes et d'occlusions vasculaires rétiniennes en comparaison aux anti-VEGF déjà disponibles, constituant des événements indésirables graves car pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère et survenant à une fréquence non négligeable (environ 1 cas pour 1000 unités de produit utilisées selon les données actuelles).</p> <p>Le laboratoire présente des nouvelles données d'efficacité et de tolérance à l'appui de cette nouvelle demande d'inscription</p> <p>Pour rappel, BEOVU (brolucizumab) est le troisième anti-VEGF disposant d'une AMM dans le traitement de la DMLA néovasculaire en Europe, après LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept). Concernant ces deux derniers, les avis favorables à leur prise en charge rendus par la commission de la transparence<sup>1,2</sup> avaient été restreints <b>aux formes rétrofovéolaires</b> (néovaisseaux localisés au niveau de la zone avasculaire fovéolaire de la rétine) de la DMLA néovasculaire. Cette restriction avait été décidée compte tenu de l'absence de données dans les autres formes de la DMLA néovasculaire. En effet, les critères d'éligibilité dans les principales études de LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept) ne permettaient pas l'inclusion de patients ayant d'autres localisations de DMLA<sup>3</sup>. La demande d'inscription de BEOVU (brolucizumab), quant à elle, n'est pas restreinte aux formes rétrofovéolaires.</p> <p>Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation commune, dans l'indication de ce présent avis, au sein du réseau EUnetHTA<sup>4</sup>.</p>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	<p>brolucizumab (S01LA06)</p> <p><b>BEOVU 120 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 1 seringue préremplie en verre de 0,165 ml (CIP : 34009 301 983 8 4)</li></ul> <p><b>BEOVU 120 mg/ml, solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 1 flacon en verre de 0,23 mL avec 1 aiguille-filtre émoussée (CIP : 34009 301 983 7 7)</li></ul>
<b>Listes concernées</b>	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>

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

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

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

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

<b>Laboratoire</b>	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « BEOVU est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date d'AMM initiale dans le traitement de la DMLA néovasculaire : 13/02/2020 (procédure centralisée), objet de la présente demande. Date des rectificatifs et teneur : – 28/03/2022 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) – 29/06/2023 : modification du schéma d'administration au cours de la phase d'initiation du traitement (schéma alternatif toutes les 6 semaines). Médicament faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR).
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes : prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.  <b>Statut particulier :</b> Médicament d'exception
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<b>Posologie</b> – <b>Initiation du traitement - phase d'induction</b> La dose recommandée de brolocizumab est de 6 mg (0,05 ml de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuellement) pour les 3 premières doses. Une évaluation de l'activité de la maladie est suggérée 16 semaines (4 mois) après le début du traitement. Alternativement, 6 mg de brolocizumab (0,05 ml de solution) peuvent être administrés à 6 semaines d'intervalle pour les 2 premières doses. Une évaluation de l'activité de la maladie est suggérée 12 semaines (3 mois) après le début du traitement. Une troisième dose peut être administrée selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques à la semaine 12. – <b>Traitement d'entretien</b> Après la dernière dose d'initiation, le médecin peut individualiser les intervalles de traitement selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Une évaluation de l'activité de la maladie est suggérée 16 semaines (4 mois) après le début du traitement. Chez les patients sans activité de la maladie, un traitement toutes les 12 semaines (3 mois) doit être envisagé. Chez les patients présentant une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) doit être considéré. 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. – <b>Populations particulières</b> – <i>Patients âgés</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. – <i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

	<p>- <i>Insuffisance hépatique</i></p> <p>Brolucizumab 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. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<p>Le brolucizumab appartient à la classe des anti-VEGF. C'est un fragment simple chaîne (scFv) d'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 facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A).</p>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le médicament est pris en charge en Allemagne, en Espagne, en Italie et au Pays-Bas dans l'indication de l'AMM.</li> <li>- Le médicament est pris en charge au Royaume-Uni avec des restrictions par rapport à l'AMM (comme pour les autres anti-VEGF) :</li> </ul> <p>Chez l'adulte, uniquement si, dans l'œil à traiter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la meilleure acuité visuelle corrigée se situe entre 6/12 et 6/96</li> <li>• il n'y a pas de dommages structurels permanents à la fovéa centrale</li> <li>• la taille de la lésion est inférieure ou égale à 12 zones discales dans la plus grande dimension linéaire et</li> <li>• il y a une progression récente présumée de la maladie (par exemple, une croissance des vaisseaux sanguins, comme le montre une angiographie à la fluorescéine, ou des modifications récentes de l'acuité visuelle).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il dispose d'une AMM aux USA dans l'indication : « BEOVU is a human vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor indicated for the treatment of : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)</li> <li>• Diabetic Macular Edema (DME). »</li> </ul> </li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>BEOVU est également indiqué « chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) »</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>La CT a déjà évalué BEOVU (brolucizumab) dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>« chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »</b> et lui a octroyé un SMR insuffisant (avis du 16/12/2020) compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi en 1<sup>re</sup> ligne de traitement</b>, en considérant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la non-infériorité du brolucizumab en termes d'efficacité sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à l'aflibercept dont le schéma d'administration utilisé dans l'étude, bien qu'autorisé dans son RCP, ne reflète pas tout à fait la pratique clinique actuelle, et</li> <li>- sa supériorité démontrée sur des critères secondaires d'efficacité (épaisseur centrale de la rétine, présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens et activité de la maladie selon l'investigateur), mais</li> <li>- la toxicité oculaire du brolucizumab marquée par une fréquence plus importante d'événements indésirables graves oculaires par rapport à l'aflibercept (3,4 % versus 1,5 %) et par le risque supplémentaire important identifié de vascularites rétiniennes et</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



	<p>d'occlusions vasculaires rétinienne en comparaison aux anti-VEGF déjà disponibles, constituant des événements indésirables graves car pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère et survenant à une fréquence non négligeable (environ 1 cas pour 1000 unités de produit utilisées selon les données actuelles),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>un rapport efficacité/effets indésirables non établi en 2<sup>e</sup> ligne de traitement</b>, en cas d'échec des anti-VEGF déjà disponibles (ranibizumab, aflibercept et bevacizumab) en l'absence de données disponibles.</li> <li>- <b>« chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) »</b> et lui a octroyé (avis du 14/09/2022) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un 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, <b>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</b> et une ASMR V par rapport à EYLEA (aflibercept) dans cette population ;</li> <li>- un SMR insuffisant dans les autres cas.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Evaluation par la Commission</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 21 juin 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 5 juillet 2023.</li> </ul> </li> <li>- Contributions de parties prenantes : Oui</li> <li>- Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La DMLA est une maladie maculaire chronique d'origine multifactorielle, qui entraîne un vieillissement anormalement rapide et important de la partie centrale de la rétine (macula), sur laquelle se forme l'image que l'œil voit. La DMLA néovasculaire (ou exsudative, ou humide) est la forme la plus agressive des deux formes tardives d'évolution de la maladie, avec une perte de la vision centrale en quelques semaines voire quelques jours. Elle est caractérisée par la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien. Le développement de ces néovaisseaux, immatures et perméables, entraîne la présence de fluides pathologiques au niveau de la rétine. La néovascularisation répond à un phénomène d'angiogénèse pour lequel le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) joue un rôle important. La compréhension du rôle de l'angiogénèse dans la progression de la DMLA néovasculaire est à l'origine du développement de traitements anti-VEGF ophtalmiques, conçus pour être injectés dans le vitré.

La DMLA évolue vers deux formes tardives :

- la DMLA atrophique (ou sèche), la plus fréquente, correspondant à une atrophie de la macula avec dégénérescence progressive de l'épithélium pigmentaire et de la rétine neurosensorielle.
- la DMLA néovasculaire (ou exsudative, ou humide).

Dans ses recommandations d'octobre 2022, la HAS recommande l'utilisation de la classification simplifiée de l'AREDS pour identifier les différents stades de la maladie :

<b>Catégorie 1</b>	Aucun ou quelques petits drusen (diamètre < 63 µm)
<b>Catégorie 2 : maculopathie liée à l'âge</b>	Un ou plusieurs des éléments suivants : multiples petits drusens quelques drusen de taille intermédiaire (diamètre entre 63 et 125 µm) anomalies de l'épithélium pigmentaire
<b>Catégorie 3 : DMLA modérée</b>	Un ou plusieurs des éléments suivants : multiples drusen de taille intermédiaire (diamètre entre 63 et 125 µm) et au moins un grand drusen (diamètre > 125 µm) atrophie géométrique excluant la fovéa
<b>Catégorie 4 : DMLA avancée</b>	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une <b>dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative</b> .

La DMLA néovasculaire est caractérisée par la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien. L'examen clinique et angiographique permet d'identifier des néovaisseaux choroïdiens visibles, occultes ou mixtes accompagnés d'éventuels décollement séreux rétiens (DSR), d'hémorragies sous rétiniennes et de décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP). L'évolution ultime est l'apparition d'une cicatrice fibreuse dite « disciforme ». La néovascularisation répond à un phénomène d'angiogénèse pour lequel le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) joue un rôle important. Il a été établi que le VEGF A, sécrété par l'épithélium pigmentaire rétinien, est surexprimé chez les patients atteints de DMLA. La compréhension du rôle de l'angiogénèse dans la progression de la DMLA néovasculaire est à l'origine du développement de traitements anti-VEGF ophtalmiques, conçus pour être injectés dans le vitré.

Dans ses recommandations de 2022, la HAS recommande également l'utilisation de la nouvelle nomenclature des formes néovasculaires proposée par l'*American Association of Ophthalmology* en 2020 pour tenir compte des néovascularisations non originaires de la choroïde. :

Ancienne nomenclature	Nouvelle nomenclature
Néovascularisation choroïdienne occulte	Néovascularisation maculaire de type 1 (NVM de type 1)
Néovascularisation choroïdienne visible	NVM de type 2
Prolifération rétinienne angiomateuse	NVM de type 3

La grille d'autosurveillance d'Amsler utilisée par les patients est efficace pour la détection précoce d'une DMLA exsudative.

### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La DMLA néovasculaire (ou exsudative, ou humide) représente la forme la plus agressive de la maladie.

Elle se manifeste par des déformations visuelles (métamorphopsies), des difficultés à la lecture malgré une correction adaptée, une gêne en vision nocturne, une diminution de la sensibilité aux contrastes, une modification de la vision des couleurs, la sensation d'éblouissement, l'apparition d'une tache centrale (scotome) et conduit à une baisse d'acuité visuelle centrale **Erreur ! Signet non défini.** L'acuité visuelle peut se dégrader en quelques semaines voire quelques jours. Dans les formes sévères, l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 1/20, ce qui correspond à la définition de la cécité. Bien que très invalidante, la DMLA n'entraîne pas une absence totale de vision car la vision périphérique reste conservée et permet de garder une certaine autonomie de vie.

Les patients soulignent un impact important sur la vie quotidienne sur des aspects matériels (tels que la perte de la conduite automobile, la perte de la lecture et la nécessité d'arrêter une activité



professionnelle) mais aussi sur la vie sociale et psychique (risque de dépression). Les rendez-vous réguliers, souvent mensuels, sont une source de stress dans l'attente des informations sur l'évolution de la maladie et les déplacements sont compliqués, notamment pour les personnes seules ou éloignées des centres de soin.

## Épidémiologie

La DMLA est la première cause de handicap visuel chez les personnes de plus de 50 ans. Toutes formes confondues, cette maladie concerne environ 8 % de la population française, mais sa fréquence augmente largement avec l'âge : elle touche 1 % des personnes de 50 à 55 ans, environ 10 % des 65-75 ans et de 25 à 30 % des plus de 75 ans. Si l'on tient compte uniquement des formes avancées de la maladie, associées à une perte de la vision centrale, ces chiffres sont à diviser environ par deux. Mais dans les années à venir, compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie, l'incidence de la DMLA ne va cesser de croître.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Les anti-facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) administrés en injections intravitréennes représentent le traitement de première intention de la DMLA néovasculaire rétrofovéolaire. Trois molécules sont actuellement disponibles et remboursées en France : le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA), et le bevacizumab (AVASTIN, en prescription compassionnelle hospitalière uniquement). Un biosimilaire du ranibizumab (RANIVISIO) a obtenu une AMM européenne en août 2022, mais il n'est pas disponible sur le marché français à ce jour. Le brolocizumab (BEOVU) a eu une AMM européenne en février 2020 dans cette indication, mais son service médical a été jugé insuffisant par la Commission de la transparence **Erreur ! Signet non défini.** et il n'est actuellement pas remboursé.

Le faricimab (VABYSMO), anti-VEGF et anti-angiopoïétine-2 (anti-Ang-2) a obtenu une AMM en septembre 2022 dans la DMLA néovasculaire et a eu un avis favorable de la Commission de la transparence, toutefois, il n'est pas pris en charge à ce jour.

Le choix de la molécule anti-VEGF revient à l'ophtalmologue traitant, leur efficacité étant équivalente sur le plan fonctionnel. Dès que le diagnostic de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire est posé par l'ophtalmologue, il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible le traitement par anti-VEGF, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial, dans les 8 jours suivant le diagnostic. Les néovaisseaux maculaires extra- et juxtafovéolaires avec des manifestations néovasculaires rétrofovéolaires sont à considérer comme une localisation rétrofovéolaire de la DMLA.

La photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) n'est pas indiquée en première intention dans le traitement des néovaisseaux maculaires de type 1 ou 2 de la DMLA, en l'absence d'études disponibles de haut niveau de preuve. Il est possible d'envisager, dans un second temps, un traitement combinant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine et les injections intravitréennes d'anti-VEGF :

- lorsque les néovaisseaux maculaires ne répondent pas aux anti-VEGF seuls (notamment certaines formes de décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisés) ;
- si l'observance du patient est insuffisante.

En cas de vasculopathie polypoïdale, le traitement combiné associant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine et l'injection intravitréenne d'anti-VEGF peut être envisagé au cas par cas.

La photocoagulation par laser s'adresse uniquement aux formes extrafovéolaires de DMLA. Elle est utilisée dans des situations cliniques spécifiques (formes sévères, très avancées, évolutives) dans les

formes à composantes rétrofovéolaires en deuxième intention dans la zone périfovéolaire, en association à un anti-VEGF et à la PDT par vertéporfine (VISUDYNE).

La rééducation de la basse vision reposant sur une équipe pluridisciplinaire et l'utilisation d'aides visuelles (grossissement, contrôle de l'éclairage, utilisation des contrastes) peuvent améliorer l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients.

Il est recommandé de proposer l'arrêt du tabac aux patients ayant une DMLA.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Les autres traitements anti-VEGF et le faricimab à double action anti-VEGF et anti-Ang-2, sont des comparateurs cliniquement pertinents de BEOVU (brolicizumab) dans les formes rétrofovéolaires de la DMLA exsudative. Les médicaments pour lesquels la Commission de la transparence a rendu un avis sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation et évalués par la Commission de la transparence

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Anti-VEGF en injection intravitréenne</b>						
<b>LUCENTIS</b> (ranibizumab) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	19/09/2018 (renouvellement d'inscription)	Important dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.	Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.	Oui
<b>EYLEA</b> (aflibercept) <i>Bayer Healthcare</i>	Oui	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).	03/04/2013 (inscription)	Important dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.	EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable.	Oui
<b>Anti-VEGF/anti-Ang2 en injection intravitréenne</b>						
<b>VABYSMO</b> (faricimab) <i>Roche</i>	Oui	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	18/01/2023 (inscription)	Important dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire	VABYSMO (faricimab), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA (aflibercept), solution injectable en seringue préremplie.	En cours (non commercialisé)

Le bevacizumab bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM dans le traitement de la DMLA néovasculaire ; effective depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2015 (renouvelée en 2018). Il ne dispose pas d'AMM mais est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

## → Traitements non-médicamenteux

La photocoagulation par laser est réservée aux formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative, par conséquent, elle n'est pas retenue comme comparateur cliniquement pertinent de BEOVU (brolucizumab).

Les mesures hygiéno-diététiques et la rééducation basse vision sont des techniques complémentaires au traitement médicamenteux.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Les traitements utilisés en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la DMLA exsudative (néovasculaire) sont les anti-VEGF actuellement disponibles (ranibizumab, aflibercept et bevacizumab) dans les formes rétrofovéolaires et la photocoagulation au laser dans les formes extrafovéolaires. Toutefois, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans la mesure où tous les patients ne sont pas répondeurs, où certains sont insuffisamment répondeurs avec nécessité d'injections rapprochées ou sont intolérants à ces traitements. Par ailleurs, ces traitements représentent un fardeau important en termes de suivi médical (examen clinique, tests fonctionnels et imagerie) et de déplacements jusqu'au centre de soin, pour des patients ayant une perte d'acuité visuelle.

Il persiste, par conséquent, un besoin médical de disposer de traitements efficaces et bien tolérés, en alternative aux anti-VEGF déjà disponibles, permettant aux patients de conserver leur acuité visuelle, voire de l'améliorer, de façon durable tout en maintenant ou améliorant leur qualité de vie, le parcours de soin et l'observance du traitement.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande d'inscription initiale de BEOVU (brolucizumab) dans le traitement de la forme exsudative de la DMLA reposait sur les résultats des **deux études cliniques de phase III HAWK et HARRIER**, comparatives versus comparateur actif, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des patients atteints de DMLA néovasculaire naïfs de traitement. Un rappel de ces données est fait dans le présent document.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont issues de :

#### Chez le patient naïf (1<sup>re</sup> ligne) :

- **L'étude TALON** : étude de phase IIIb, randomisée, en double aveugle, ayant comparé le brolucizumab 6 mg à l'aflibercept 2 mg administrés selon un même schéma d'administration de type *Treat and Extend* (« Treat-to-Control ») chez des patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire naïfs de traitement, visant à démontrer la supériorité sur la durée de traitement à la semaine 32 (S32) et la non-infériorité sur la MAVC à S28 et S32 ;
- **L'étude OCTOPUS** : étude française de phase IIIb, multicentrique, non comparative, visant à démontrer l'effet précoce du brolucizumab selon un schéma *Treat and Extend* sur la zone de lésion NVC mesurée à l'OCT-A (critère de jugement principal) chez les patients naïfs de traitement atteints de DMLA exsudative à S12. Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, cette étude ne sera pas présentée.

- **La méta-analyse en réseau de Finger et al**, basée sur l'ensemble des études randomisées, qui fournit une comparaison indirecte de tous les traitements anti-VEGF actuels et à venir (ranibizumab, aflibercept et faricimab).

### Chez le patient prétraité (2<sup>e</sup> ligne)

- **L'étude MERLIN** : étude de phase IIIa, randomisée, en double aveugle, de non-infériorité comparant l'efficacité et la tolérance du brolucizumab 6 mg administré toutes les 4 semaines à celles de l'aflibercept 2 mg administré toutes les 4 semaines chez les patients atteints de DMLA néovasculaire réfractaire avec liquide rétinien persistant malgré de fréquentes injections d'anti-VEGF. Cette étude, réalisée avec un schéma intensif toutes les 4 semaines afin de démontrer l'efficacité et la tolérance du brolucizumab chez des patients réfractaires à un rythme soutenu d'une injection toutes les 8 semaines, a été réalisée à la demande de la FDA. Toutefois, sur la base des premiers résultats, le rapport bénéfice/risque a été considéré comme défavorable et l'étude a été arrêtée prématurément. Par conséquent, ce schéma d'administration n'étant pas été retenu dans les AMM du brolucizumab et de l'aflibercept, cette étude ne sera pas décrite ci-après.
- **L'étude SWIFT** : étude française de phase IIIb, non comparative, multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du brolucizumab 6 mg sur le contrôle de la maladie à la semaine 16 (post phase d'induction) et à la semaine 48 chez des patients atteints de DMLA néovasculaire prétraités par anti-VEGF et ayant une réponse sous-optimale. Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, celle-ci ne sera pas décrite ci-après.

## 3.2 Rappel des données cliniques d'efficacité et de tolérance précédemment fournies (avis du 16/12/2020)

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

### Efficacité

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans ces deux études, aucune conclusion ne peut être tirée des analyses exploratoires réalisées à la semaine 96 et des données de qualité de vie. Ces critères faisaient partie des critères de jugement secondaires exploratoires n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la



multiplicité des tests. A noter que le questionnaire de qualité de vie portait uniquement sur la vision fonctionnelle des patients, la qualité de vie générale des patients n'ayant pas été évaluée.

## Tolérance

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

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

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

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

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

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

## Conclusion

La Commission avait noté que, malgré la démonstration d'un bénéfice du brolucizumab non-inférieur à celui de l'aflibercept sur un critère de jugement clinique pertinent (variation moyenne de la MAVC après 48 semaines de traitement) et de bénéfices supérieurs en termes de variation de l'épaisseur centrale de la rétine, de présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens et d'activité de la maladie évaluée par l'investigateur :

- le risque important identifié de vascularites rétinienne et/ou d'occlusions vasculaires rétinienne était non négligeable, avec une fréquence estimée d'environ 1 cas pour 1000 unités



de produit utilisées et des conséquences potentiellement graves, et que ce risque important n'avait pas été identifié avec les autres anti-VEGF disponibles ;

- aucune donnée n'était disponible concernant l'utilisation du brolucizumab en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne, ceci étant regrettable au regard du besoin médical identifié en traitement de recours dans les cas d'échappement ou d'impasse thérapeutique avec les anti-VEGF déjà disponibles ;
- le schéma posologique fixe du groupe comparateur n'était pas représentatif de la pratique courante actuelle et ne permettait pas de comparer, entre les deux produits, la fréquence d'injection nécessaire à la stabilisation de la maladie (une étude en schéma de traitement personnalisé « Treat to Control » pour les deux groupes de traitement (aflibercept et brolucizumab) était en cours) ;

La Commission avait conclu que l'impact supplémentaire de BEOVU (brolucizumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'était pas démontré et que ce médicament n'apportait pas de réponse au besoin médical partiellement couvert dans le traitement de la DMLA néovasculaire.

### 3.3 Nouvelles données cliniques d'efficacité chez les patients naïfs (1<sup>re</sup> ligne de traitement)

#### 3.3.1 Etude TALON

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, versus aflibercept, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (20 pays dont la France), chez des patients atteints de **DMLA néovasculaire rétrofovéolaire**, et dont les objectifs principaux étaient de :

- démontrer la supériorité de brolucizumab par rapport à aflibercept sur la durée des intervalles de traitement à la semaine 32 dans un schéma d'administration de type *Treat and Extend* [T&E] (*Treat-to-Control*) ;
- démontrer la non-infériorité du brolucizumab par rapport à aflibercept sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre l'instauration et les semaines 28 et 32.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 60 semaines avec un suivi en ouvert de 4 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 25/09/2019 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 24/01/2023.

Les patients inclus étaient âgés de 50 ans et plus. Leur DMLA était caractérisée par :

- une néovascularisation choroïdienne active secondaire à la DMLA affectant la fovéa, y compris une prolifération angiomateuse rétinienne (RAP) avec une composante néovasculaire choroïdienne, confirmée par la présence d'une diffusion active visible à l'angiographie et séquelles de néovascularisation,
- la présence de liquide intra- ou sous-rétinien affectant le champ central, visible au SD-OCT.
- une MAVC entre 83 et 38 lettres inclus, à une distance initiale de 4 mètres, selon l'échelle EDTRS.

Les patients étaient naïfs d'anti-VEGF et de tout traitement pour la DMLA.

##### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir des injections intravitréennes de :

- **brolucizumab 6 mg,**

- **aflibercept 2 mg.**

Les traitements ont été administrés selon le schéma suivant :

- Jusqu'à la semaine 16, les patients recevaient une injection intravitréenne une fois par mois (une injection au jour 1, à la semaine 4 et à la semaine 8).
- Après la Semaine 16, le schéma *Treat and Extend* était mis en place avec des intervalles de traitement autorisés variant de 8 semaines, 12 semaines à 16 semaines selon l'activité de la maladie. Le patient devait arrêter définitivement le traitement d'étude si la fréquence d'injection était de 4 semaines :
  - si l'activité de la maladie réapparaissait, l'intervalle devait être réduit en conséquence de 4 semaines ou jusqu'à un intervalle minimal de 8 semaines.
  - si une activité de la maladie était observée lors de la visite de contrôle, le traitement était administré lors de cette visite par un investigateur non-masqué et l'intervalle d'injection était réduit de 4 semaines
  - l'intervalle de traitement pouvait également être maintenu si l'investigateur estimait que le patient ne bénéficierait pas d'une extension de l'intervalle de traitement.

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal comporte 2 co-critères de jugement :

- **Analyse de supériorité** : durée des intervalles de traitement à la semaine 32 évaluée par la distribution du dernier intervalle sans activité de la maladie jusqu'à la semaine 32 (en cas d'activité de la maladie, le dernier intervalle sera raccourci de 4 semaines avec un minimum de 4 semaines\*) ;
- **Analyse de non-infériorité** : variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre l'instauration et les semaines 28 et 32, évaluée par la variation moyenne de la MAVC pour les périodes de l'inclusion aux semaines 28 et 32 mesurée en lettres ETDRS. La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % (IC<sub>95%</sub>) de la différence entre les traitements (brolocizumab – aflibercept) était supérieure à -4 lettres.

\*Les patients nécessitant un intervalle d'injection de 4 semaines ont été analysés dans la catégorie « injection toutes les 4 semaines » mais ont arrêté prématurément le traitement d'étude.

Les analyses des critères principaux ont été réalisées sur la population des patients randomisés ayant reçu le traitement assigné (ITT<sup>5</sup> modifiée). Une analyse de sensibilité a été effectuée sur la population per protocole (PP) des patients inclus dans la population ITT modifiée sans déviations majeures au protocole. Les deux co-critères de jugement principaux ont été pris en compte dans le calcul de l'effectif de l'étude.

Les critères de jugement secondaires suivants ont été analysés **sans contrôle du risque alpha**, par conséquent, ils sont considérés comme exploratoires :

- distribution du dernier intervalle sans activité de la maladie jusqu'à la semaine 64 ;
- variation moyenne de la MAVC aux semaines 28 et 32 et aux semaines 60 et 64 par rapport à l'inclusion ;
- pourcentage de patients ayant un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres ou ayant atteint un score de MAVC  $\geq 84$  lettres aux semaines 32 et 64 par rapport à l'inclusion ;
- variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine mesurée par SD-OCT aux semaines 28 et 32 et aux semaines 60 et 64 par rapport à l'inclusion ;

---

<sup>5</sup> Population ITT : population en intention de traiter.

- nombre de visites avec présence de liquide intra-rétinien et/ou sous-rétinien et sous l'épithélium pigmentaire, selon le SD-OCT, aux semaines 28 et 32 et aux semaines 60 et 64 ;
- incidence des événements indésirables oculaires et non-oculaires jusqu'à la semaine 64.

## Effectifs de l'étude et caractéristiques de patients inclus

Au total, 737 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT), dont 734 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT modifiée) :

- 366 dans le groupe brolocizumab
- 368 dans le groupe aflibercept.

La population *per protocole* (PP) comportait 235 patients dans le groupe brolocizumab et 201 patients dans le groupe aflibercept.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 15,3 % ; la principale raison étant la décision du patient (7,9 % et 10,3 % respectivement dans les groupes brolocizumab et aflibercept).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 75,5 ans. Les femmes étaient les plus représentées (57 %). La totalité des patients était atteinte d'une DMLA néovasculaire unilatérale à l'inclusion. Pour la majorité des patients (> 78 %), le diagnostic de DMLA néovasculaire avait été posé moins de 1 mois avant le début de l'étude.

Les néovascularisations étaient majoritairement de type occulte (53,4 % dans le groupe brolocizumab et 53,3 % dans le groupe aflibercept). Leur localisation était majoritairement rétrofovéolaire (53,7 % et 62,7 %) et juxtafovéolaire (21,6 % et 21,8 %). La localisation était extrafovéolaire pour 21,1 % des patients du groupe brolocizumab et 13,3 % des patients du groupe aflibercept.

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de 63,88 ( $\pm 12,13$ ) lettres dans le groupe brolocizumab 6 mg et 63,5 ( $\pm 11,98$ ) lettres dans le groupe aflibercept 2 mg et l'épaisseur centrale de la rétine moyenne était de 443,75 ( $\pm 164,48$ )  $\mu\text{m}$  dans le groupe brolocizumab 6 mg et 466,97 ( $\pm 163,29$ )  $\mu\text{m}$  dans le groupe aflibercept 2 mg.

Conformément aux critères d'inclusion, tous les patients étaient naïfs d'anti-VEGF.

## Résultats sur les critères de jugement principaux

- **Distribution du dernier intervalle sans activité de la maladie à la semaine 32**

La supériorité de brolocizumab 6 mg par rapport à aflibercept 2 mg a été démontrée sur la distribution du dernier intervalle sans activité de la maladie atteint à la semaine 32 ( $p < 0.0001$ , ITT modifiée) (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Distribution du dernier intervalle sans activité de la maladie (nombre de semaines) à la semaine 32 (population ITT modifiée) - étude TALON

Dernier intervalle sans activité de la maladie	brolocizumab 6 mg (n = 366)	aflibercept 2 mg (n = 368)	Valeur du P
12 semaines, n/N (%)	141/366 (38,5)	73/368 (19,8)	< 0,0001*
8 semaines, n/N (%)	131/366 (35,8)	147/368 (39,9)	
4 semaines, n/N (%)	94/366 (25,7)	148/368 (40,2)	

- \* : Valeur p du test de Wilcoxon de supériorité unilatérale avec un seuil de significativité de 0,025.

- Si le traitement à l'étude est interrompu avant la semaine 16, l'intervalle de traitement est de 4 semaines ; sinon, le dernier intervalle sans activité de la maladie est utilisé (s'il y a eu activité de la maladie, le dernier intervalle est raccourci de 4 semaines, jusqu'à un minimum de 4 semaines).

- Si la durée du dernier intervalle se situe dans les fourchettes de [4 semaines, 8 semaines] ou [8 semaines, 12 semaines] ou  $\geq 12$  semaines, la valeur plancher de ces fourchettes est utilisée.

### – Variation de la MAVC moyenne aux semaines 28 et 32

La non-infériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à aflibercept 2 mg a démontrée sur la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et les semaines 28 et 32 : gain de MAVC de 5,2 ( $\pm 0,51$ ) lettres pour le groupe brolucizumab 6 mg et de 5,1 ( $\pm 0,51$ ) lettres pour le groupe de traitement aflibercept 2 mg soit une différence de 0,1 ( $\pm 0,73$ ) lettres entre les 2 groupes avec un  $IC_{95\%} = [-1,3 ; 1,5]$ , dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité de -4 lettres.

Un résultat similaire a été observé dans la population PP : +5,8 lettres dans le groupe brolucizumab versus +5,3 lettres dans le groupe aflibercept 2 mg, soit une différence de 0,5 lettres avec un  $IC_{95\%} = [-1,2 ; 2,3]$ .

## Résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires d'intérêt

Variation moyenne de la MAVC semaines 60 et 64 par rapport à l'inclusion : +4,7 lettres dans le groupe brolucizumab 6 mg et +4,8 lettres aflibercept 2 mg.

Pourcentage de patients ayant un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres ou ayant atteint un score de MAVC  $\geq 84$  lettres par rapport à l'inclusion respectivement dans les groupes brolucizumab 6 mg et aflibercept 2 mg :

- à la semaine 32 : 24,0 % vs 25,0 %
- à la semaine 64 : 24,3 % vs 24,7 %.

Variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine mesurée par SD-OCT par rapport à l'inclusion, respectivement dans les groupes brolucizumab 6 mg et aflibercept 2 mg :

- aux semaines 28 et 32 : -166,9 ( $\pm 6,97$ )  $\mu\text{m}$  vs -140,0 ( $\pm 6,96$ )  $\mu\text{m}$ ,
- aux semaines 60 et 64 : -182,9 ( $\pm 7,72$ )  $\mu\text{m}$  vs -167,5 ( $\pm 8,16$ )  $\mu\text{m}$ .

### 3.3.2 Méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (Finger et al., 2022<sup>6</sup>)

La méta-analyse de comparaison indirecte en réseau de Finger et al. (2022)<sup>7</sup>, réalisée suivant les Guidelines du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), avait pour objectif de comparer l'efficacité et de la tolérance du brolucizumab à celles des anti-VEGF actuels (ranibizumab, aflibercept) et futur (faricimab), dans le traitement de patients atteints de DMLA néovasculaire et naïfs de tout traitement.

Cette méta-analyse a inclus des études comparatives randomisées d'au moins 44 semaines en groupes parallèles ou en « crossover » ainsi que des études d'extension des études comparatives randomisées.

Les comparateurs étaient le ranibizumab, l'aflibercept et le faricimab.

Les critères de jugement étaient les suivants :

- variation moyenne de l'acuité visuelle,

<sup>6</sup> Finger RP, Dennis N, Freitas R, Quenéchdu A, Clemens A, Karcher H, et al. Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Adv Ther. 2022 Aug et 3.

<sup>7</sup> Finger RP, Dennis N, Freitas R, Quenéchdu A, Clemens A, Karcher H, et al. Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Adv Ther. 2022 Aug et 3.

- variation moyenne de l'ECR,
- pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle  $\geq 15$  lettres ETDRS,
- le pourcentage de patients ayant une perte d'acuité visuelle  $\geq 15$  lettres ETDRS,
- les arrêts de traitement,
- la fréquence des injections,
- les événements indésirables.

Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée à partir de plusieurs bases de littérature (Embase, Medline, Medline-in-process et la Cochrane Library). La recherche devait inclure les études ayant évalué les anti-VEGF disponibles + le faricimab les traitements non-anti-VEGF.

Sur les 7079 études initialement sélectionnées, 65 ont été retenues pour la méta-analyse.

L'hétérogénéité des résultats a été évaluée par le test Q de la Cochrane et le test  $I^2$ . Une hétérogénéité était suspectée si la valeur de p du test Q était  $< 0,10$  ou si la valeur de  $I^2$  était  $> 50\%$ .

La méthode de Bucher a été utilisée pour rechercher les incohérences pour chacune des boucles du réseau avec au moins 2 études. Pour chaque critère de jugement, la comparaison indirecte par la méthode de Bucher a été comparée à une méta-analyse de comparaison directe avec le calcul d'un z-score correspondant à la différence entre des valeurs obtenues avec chacune des méthodes (si la valeur de p était  $< 0,05$ , il a été considéré qu'il y avait une incohérence).

La méta-analyse a été effectuée selon la méthode bayésienne en utilisant un modèle à effet fixe pour tous les critères de jugement.

### Résultats :

Sur les 10676 références initialement sélectionnées, 65 ont été incluses dans la méta-analyse, correspondant à 53 études cliniques. Parmi ces études, 19 ont été considérées comme pertinentes au regard des PICOS préétablis (*Population, Intervention, Comparators, Outcomes Study design*). Dans l'ensemble, les études incluses sont de bonne qualité méthodologique. Il a été noté cependant dans la plupart des études, l'absence d'information sur les arrêts d'études.

Dix études supplémentaires ont été incluses dans une analyse de sensibilité ayant évalué le bevacizumab (sans AMM dans l'indication).

Parmi les études incluses, 11 schémas différents d'administrations des anti-VEGF ont été utilisés :

- schéma fixe toutes les 4, 8, 12 ou 16 semaines, soit un schéma en cas de besoin (PNR),
- schéma « à la demande » (PNR) avec possibilité d'étendre les intervalles de traitement (PNRX),
- traiter avec la possibilité d'étendre l'intervalle de traitement en l'absence de signes de néovascularisation (TRES),
- injection toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 40 puis toutes les 12 semaines à moins qu'il n'y ait des signes de progression, cas dans lequel l'administration est ramenée à toutes les 8 semaines (Q8/Q12),
- injections toutes les 8 ou 16 semaines selon l'activité de la maladie évaluée à S20 et S24 (Q8-Q16).

Certains schémas d'administration comportaient une phase d'induction de 3 injections mensuelles (PI). Les études du faricimab avaient une phase d'induction de 4 injections mensuelles (PI 4Q4).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le brolocizumab (6 mg Q12W/Q8W) avec une PI par rapport aux autres anti-VEGF sur la variation de la MAVC à 1 ou 2 ans.

Le brolocizumab (6 mg Q12W/Q8W) avec une PI a été supérieur sur la variation de l'ECR par rapport :

- au ranibizumab (0,5 mg Q4W) :
  - à 1 an : différence de  $-50,1 \mu\text{m}$  ( $IC_{95\%} = [-70,3 ; -29,8]$ ),



- à 2 ans : différence de  $-49,5 \mu\text{m}$  ( $\text{IC}_{95\%} = [-70,8 ; -28,6]$ ),
- à l'aflibercept (2 mg Q8W) :
  - à 1 an : différence de  $-39,7 \mu\text{m}$  ( $\text{IC}_{95\%} = [-52,9 ; -26,4]$ ),
  - à 2 ans : différence de  $-35,0 \mu\text{m}$  ( $\text{IC}_{95\%} = [-49,1 ; -21,4]$ ),
- au faricimab 6 mg Q12W/Q8W
  - à 1 an : différence de  $-27,6 \mu\text{m}$  ( $\text{IC}_{95\%} = [-42,3 ; -12,8]$ ).

Les données combinées à 2 ans ont mis en évidence une fréquence moyennes des injections de :

- 5,7 injections dans le groupe brolocizumab (6 mg PI-Q12W/Q8W),
- 8,7 injections dans le groupe aflibercept (2 mg Q4W-PRN),
- 8,5 injections dans le groupe aflibercept (2 mg PI-TREX),
- 6,35 injections dans le groupe aflibercept (2 mg PI-Q8W),
- 6,1 injections dans le groupe aflibercept (2 mg Q8W-PRN),
- 6,7 injections dans le groupe ranibizumab (0,5 mg PI-PRN),
- 8,8 injections dans le groupe ranibizumab (0,5 mg TREX),
- 6,30 injections dans le groupe ranibizumab (0,5 mg PRN),
- 8,9 dans le groupe ranibizumab (0,5 mg Q4W-PRN).

### 3.4 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études fournies.

### 3.5 Profil de tolérance

#### 3.5.1 Données issues de l'étude TALON

Les événements indésirables (EI) ont été pris en compte à partir de la 1<sup>re</sup> administration jusqu'à 30 jours après la dernière administration.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 63,9 % dans le groupe brolocizumab (dont 31,1 % avec EI oculaires et 49,7 % avec EI non oculaires) et de 66,8 % dans le groupe aflibercept (dont 27,7 % avec EI oculaires et 50,3 % avec EI non-oculaires).

Les EI les plus fréquents dans le groupe brolocizumab (n = 366) versus aflibercept (n = 368) :

- une hémorragie conjonctivale : 6,3 % vs 3,5 %
- une baisse d'acuité visuelle : 4,4 % vs 4,9 %
- une douleur oculaire : 4,6 % vs 3,5 %
- des floteurs dans le vitré : 3,3 % vs 1,6 %
- un détachement du vitré : 2,7 % vs 0,8 %
- une complication de l'injection intravitréenne.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 2,7 % (n = 10) dans le groupe brolocizumab et de 0,8 % (n = 3) dans le groupe aflibercept. Seule l'uvéite a été observée chez plus d'un patient dans le groupe brolocizumab (n = 3, 0,8 % vs 0 patients dans le groupe aflibercept).

Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier, définis par l'endophtalmie, l'inflammation intraoculaire, y compris la vascularite rétinienne/vascularite rétinienne occlusive, et l'occlusion vasculaire rétinienne (voir Tableau 3), on note un pourcentage plus important de patients dans le groupe brolocizumab (6,0 %, n = 22) que dans le groupe aflibercept (1,6 %, n = 6), notamment pour les



**inflammations intraoculaires** [4,4 %, (n = 16) dans le groupe brolocizumab vs 1,4 % (n = 5) dans le groupe aflibercept] et les **occlusions vasculaires rétinienne**s [1,4 % (n = 5) dans le groupe brolocizumab vs 0,3 % (n = 1) dans le groupe aflibercept]. Les EI d'intérêt les plus fréquents dans le groupe brolocizumab ont été une **uvéite** [1,1 % (n = 4) vs 0,3 % (n = 1) dans le groupe aflibercept] et une **occlusion de l'artère rétinienne** [1,1 % (n = 4) vs 0 patient dans le groupe aflibercept].

Tableau 3 : Evénements Indésirables oculaires d'Intérêt particulier classés par catégorie et par terme préféré pour l'œil étudié

Catégorie Terme préféré	Brolocizumab 6 mg (n = 366), n (%)	Aflibercept 2 mg (n = 368), n (%)
Nombre de patients avec au moins un événement	22 (6,0)	6 (1,6)
Nombre de patients présentant au moins un événement de type endophtalmie	1 (0,3)	0
Endophtalmie	1 (0,3)	0
Nombre de patients présentant au moins un événement d'inflammation intraoculaire	16 (4,4)	5 (1,4)
Iridocyclite	3 (0,8)	2 (0,5)
Uvéite	4 (1,1)	1 (0,3)
Inflammation oculaire	2 (0,5)	0
Vitrite	2 (0,5)	0
Cellules en chambre antérieure	0	1 (0,3)
Tyndall en chambre antérieure	0	1 (0,3)
Inflammation de la chambre antérieure	1 (0,3)	0
Iritis	1 (0,3)	0
Flou vitréen	0	1 (0,3)
Vascularite rétinienne	1 (0,3)	0
Vascularite occlusive rétinienne	2 (0,5)	0
Nombre de patients présentant au moins un événement d'occlusion vasculaire rétinienne	5 (1,4)	1 (0,3)
Occlusion de l'artère rétinienne	4 (1,1)	0
Occlusion vasculaire rétinienne	1 (0,3)	0
Occlusion veineuse rétinienne	0	1 (0,3)

- Un sujet avec plusieurs occurrences d'un EI pour un terme préféré n'est compté qu'une seule fois dans chaque catégorie spécifique.

### 3.5.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance actualisées (PSUR 1 à 6 couvrant la période du 07/10/2019 au 06/10/2022).

L'exposition a été calculée en considérant une moyenne de 5,4 injections/an, soit une estimation de 128 645 patients-années (PA).

Depuis le PSUR n°1, des signaux de vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne ont été identifiés par le laboratoire et intégrés au PGR comme risque identifié important avec mise en place d'une surveillance particulière. Ces effets indésirables ont été intégrés au RCP et des mises en garde et précautions d'emploi ont été ajoutées.

Dans les PSUR n° 2 à 5, le PRAC a renouvelé l'alerte concernant les vascularites rétiniennes et/ou occlusions vasculaires rétinienne, notamment chez les patients traités toutes les 4 semaines, et maintenu la surveillance particulière. Le schéma d'administration toutes les 4 semaines en phase d'entretien a été supprimé dans la rubrique Posologie du RCP.

Dans le PSUR n°6, le PRAC a considéré l'artérite de Kyrieleis comme un nouveau signal de tolérance toutefois, elle n'est pas considérée comme un signe patho-gnomonique des vascularites rétiniennes et/ou des occlusions vasculaires rétiniennes ou autres EI d'intérêt potentiellement relié au brolocizumab. Par conséquent, aucune surveillance particulière n'a été mise en place.

### **Inflammations oculaires :**

En cumul, parmi les cas issus des données post-commercialisation, les femmes représentent 47,51 % des cas, les hommes 34,01 % et le sexe est inconnu dans 18,48% des cas.

L'âge des patients est supérieur à 60 ans dans 62,2 % des cas (il est inconnu dans 35,35 % des cas).

Parmi les cas issus des données post-commercialisation pour lesquels l'information était disponible (948 cas), 869 patients avaient déjà reçu un traitement par anti-VEGF, 79 patients n'en avaient jamais reçu. Dans 66 % des cas, le patient n'avait pas reçu plus de 3 injections avant la survenue de l'événement.

L'analyse des données entre les PSUR n°4 et 6 a montré :

- une diminution du taux de notification d'inflammation intraoculaire rapportées :
  - PSUR n°4 : 19,6 pour 1000 PA
  - PSUR n°5 : 17,8 pour 1000 PA
  - PSUR n°6 : 14,5 pour 1000 PA
- une diminution des cas sévères d'inflammations intraoculaires (définis comme conduisant à une cécité ou une perte de la vision sévère telle qu'une baisse d'acuité visuelle à moins de 1/10 sur l'échelle de Monoyer) :
  - PSUR n°4 : 1,8 pour 1000 PA
  - PSUR n°5 : 1,4 pour 1000 PA
  - PSUR n°6 : 1,1 pour 1000 PA.

Sur la période couverte par les 6 PSUR, l'évolution des patients ayant développé une inflammation intraoculaire sans vascularite a été :

- une récupération complète pour 35,12 % des patients
- une amélioration en cours pour 18,80 % des patients
- une récupération avec séquelles pour 1,57 % des patients
- un état inchangé pour 9,63 % des patients
- une aggravation pour 1,75 % des patients
- une évolution non connue/non rapportée pour 33,13 % des patients.

Soit une amélioration ou une résolution pour 53,9 % des cas pour lesquels l'évolution est connue (66,9 %), une récupération avec séquelles pour 1,6 % des cas, une situation inchangée pour 9,6 % des cas et une aggravation pour 1,8 % des cas.

### Vascularites rétinienne et/ou occlusion vasculaires rétinienne :

Pour les cas issus des données post-commercialisation, les femmes représentent 54% des cas, les hommes 35% et le sexe est inconnu dans 11 % des cas (parmi les 41 cas issus des études cliniques, les patient(e)s étaient de sexe féminin à 61,0 %, masculin à 36,6 % et de sexe inconnu à 2,4 %).

L'âge des patients est supérieur à 70 ans dans 57% des cas (il est inconnu dans 30 % des cas).

Dans la plupart des cas issus des données post-commercialisation (53 %), le patient avait déjà reçu un traitement par un anti-VEGF. Dans 80 % des cas, le patient n'a reçu qu'une, deux ou trois injections de brolucizumab avant l'apparition de l'événement.

L'analyse des données entre les PSUR n°3 et 6 a montré :

- une diminution du taux de notification de vascularites rétinienne et/ou d'occlusions vasculaires rétinienne rapportées :
  - PSUR n°5 : 7,3 pour 1000 PA
  - PSUR n°6 : 4,6 pour 1000 PA
- une diminution des cas sévères de vascularites rétinienne et/ou d'occlusions vasculaires rétinienne (définis comme conduisant à une cécité ou une perte de la vision sévère telle qu'une baisse d'acuité visuelle à moins de 1/10 sur l'échelle de Monoyer) :
  - PSUR n°2 : 2,5 pour 1000 PA
  - PSUR n°4 : 1,8 pour 1000 PA
  - PSUR n°5 : 2,2 pour 1000 PA
  - PSUR n°6 : 1,0 pour 1000 PA.

Sur la période couverte par les 6 PSUR, l'évolution des patients ayant développé une inflammation intraoculaire sans vascularite a été :

- une récupération complète pour 18 % des patients
- une amélioration en cours pour 17 % des patients
- une récupération avec séquelles pour 8 % des patients
- un état inchangé pour 16 % des patients
- une aggravation pour 6 % des patients
- une évolution non connue/non rapportée pour 35 % des patients.

Soit, une amélioration ou une résolution pour 54,0 % des cas pour lesquels l'évolution est connue, une situation inchangée pour 24,0 % des cas et une aggravation pour 8,8 % cas.

### 3.5.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BEOVU (brolucizumab) (version 8.1 du 21/02/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Inflammation intraoculaire Vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne Endophtalmie Elévation transitoire de la pression intraoculaire Détachement / déchirure de la rétine
<b>Risques importants potentiels</b>	Effets non-oculaires (événements thromboemboliques artériels et veineux, hémorragies non-oculaires et hypertension)

Depuis la commercialisation de BEOVU (brolocizumab), les mesures de minimisation du risque pour la survenue des réactions inflammatoires intraoculaires et des vascularites rétiniennes et/ou occlusions vasculaires rétiniennes passent par la mise en place d'un matériel éducatif pour les patients, un suivi mensuel initial et une non-réinjection en cas de dépistage d'une inflammation intraoculaire, même minime.

### 3.5.4 Données issues du Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Pour la DMLA, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études de phase III ont été : baisse d'acuité visuelle (7,3 %), cataracte (7,0 %), hémorragie conjonctivale (6,3 %) et corps flottants vitréens (5,1 %).

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

Pour l'ensemble des indications, les effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) sont :

- 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 intraoculaire
- Conjonctivite
- Déchirure de l'épithélium pigmentaire
- Vision trouble
- Abrasion de la cornée
- Kératite ponctuée
- Cécité
- Endophtalmie
- Décollement de la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien
- Inflammation du vitré
- Inflammation de la chambre antérieure
- Iridocyclite
- Effet Tyndall dans la chambre antérieure
- Œdème de la cornée
- Hémorragie vitréenne
- Occlusion vasculaire rétinienne
- Vascularite rétinienne

## Description des effets indésirables d'intérêt

### – « Immunogénicité

Il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par BEOVU.

### – DMLA néovasculaire

Après un traitement par BEOVU de 88 semaines, des anticorps anti-brolucizumab apparus en cours de traitement ont été détectés chez 23-25 % des patients.

Parmi les patients DMLA et OMD présentant ces anticorps, un nombre accru d'inflammations intraoculaires a été observé. Après investigation, les vascularites rétinienne 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. Aucun impact sur l'efficacité clinique n'a été associé aux anticorps anti-brolucizumab.

### – Effets indésirables liés à la classe de produits

Il existe un risque théorique d'événements artériels thromboemboliques, incluant accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde, après l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Des événements artériels thromboemboliques ont été observés avec une incidence faible dans les études cliniques avec brolucizumab chez les patients présentant une DMLA 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. »

Voir le RCP pour les mises en garde et précautions d'emploi concernant, notamment, les endophtalmies, les inflammations oculaires incluant les vascularites rétiniennes et/ou les occlusions vasculaires rétiniennes :

« Chez les patients présentant ces événements, le traitement par BEOVU doit être interrompu et les événements doivent être pris en charge immédiatement. Les patients traités par BEOVU ayant des antécédents d'inflammation intraoculaire et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne (au cours des 12 mois avant la première injection de BEOVU) doivent être attentivement surveillés, car ils sont plus à risque de développer une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne.

L'intervalle entre deux doses de BEOVU durant la phase d'entretien ne doit pas être inférieur à 8 semaines, étant donné qu'une incidence plus élevée d'inflammation intraoculaire (incluant vascularite rétinienne) et d'occlusion vasculaire rétinienne a été rapportée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ayant reçu BEOVU en dose d'entretien toutes les 4 semaines dans une étude clinique, par rapport aux patients ayant reçu BEOVU en dose d'entretien toutes les 8 ou 12 semaines dans les études cliniques pivots de phase III. »

## 3.6 Données d'utilisation

### 3.6.1 Etudes observationnelles

Le laboratoire a fourni les résultats des registres américains IRIS et KOMODO, d'une revue systématique de la littérature et de l'étude REALIZE basée sur les données de prescription en Allemagne. Ces données observationnelles ne concernant pas la population française des patients traités par BEOVU (brolucizumab), ces données ne seront pas présentées.

### 3.6.2 Programme d'accès BEOVU (brolucizumab)

Ce programme a pour objectif de mettre à disposition gratuitement BEOVU (brolucizumab) pour les patients prétraités par anti-VEGF ayant une DMLA exsudative et identifiés par l'ophtalmologue en situation d'impasse thérapeutique. Ce programme est également ouvert aux patients précédemment traités par BEOVU (brolucizumab) dans le cadre d'une clinique (SWIFT, OCTOPUS et TALON) et souhaitant poursuivre ce traitement.

Le programme permet d'obtenir des données sur l'utilisation de BEOVU en pratique clinique en France.

Le programme a débuté en France le 18/02/2022 et une analyse intermédiaire, avec un recul de 6 mois, a été fournie portant sur 55 centres à travers la France ayant demandé à bénéficier de ce programme (61 ophtalmologues). Ces centres ont procédé à une demande pour 469 patients, parmi lesquels 306 ont été traités par BEOVU (brolucizumab) et analysés au moment du rapport avec un suivi moyen de 4,1 mois et une durée moyenne de traitement de 3,45 mois.

Cette population analysée avait un âge moyen de 77,3 ans avec le sexe ratio suivant : 58,5 % de femmes et 41,5 % d'hommes. La durée médiane d'évolution de la DMLA néovasculaire avant entrée dans le programme était de 2 ans.

Deux sous-populations ont été également analysées :

- **les patients en situation d'impasse thérapeutique** : patients prétraités par anti-VEGF (échec ou efficacité au prix d'une pression thérapeutique importante) mais naïfs de BEOVU (BN) (n = 138) ;
- **les patients issus des études cliniques** prétraités depuis un an ou deux, par BEOVU uniquement (BO) ou par BEOVU suite à un changement de traitement (SB) (n = 168).

Les données ont été analysées à 3 mois et 6 mois. Il était prévu de recueillir les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion et des paramètres cliniques (acuité visuelle) et anatomiques (ECR, fluides sous-rétinien et intra-rétiniens) à l'inclusion et au cours du suivi.

Les effectifs à l'inclusion et au cours de l'étude sont présentés dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Effectifs dans les différents sous-groupes de l'étude, à l'inclusion et au cours du suivi à 3 mois et 6 mois.

	BO	SB	BO + SB	BN	Total
<b>Inclusion, n (%)</b>	73 (100,0)	95 (100)	168 (100)	138 (100)	306 (100)
<b>3 mois, n (%)</b>	42 (57,5)	48 (50,5)	90 (53,6)	77 (55,8)	176 (54,6)
<b>6 mois, n (%)</b>	39 (53,4)	62 (65,3)	101 (60,1)	61 (44,2)	162 (52,9)

BO : patients prétraités brolucizumab uniquement

SB : patients prétraités par brolucizumab après un changement de traitement

BN : patients en impasse thérapeutique, naïfs de brolucizumab

Résultats sur les deux sous-populations :

- **Patients en situation d'impasse thérapeutique (BN) :**
  - A l'entrée dans le programme :
    - 86 % avaient reçu 2 types ou plus d'anti-VEGF sur une période de près de 4 ans (44,6 mois en médiane) ;
    - 94 % des patients étaient traités par anti-VEGF selon un schéma de traitement intensif, car injectés toutes 5 semaines en médiane, leur permettant de présenter une acuité visuelle relativement bonne à l'inclusion (70 lettres en médiane). L'allègement du fardeau de traitement est donc le principal objectif pour ces patients prétraités.
  - Le traitement par BEOVU (brolucizumab) a permis durant les 6 premiers mois :



- un gain médian de +2 lettres et un assèchement maximal de l'ECR de -72,2 µm en moyenne avec 3,2 injections en moyenne ;
  - le maintien d'une faible proportion de patients ayant du fluide intra-rétinien par rapport à l'inclusion (2,9 % vs 1,6 %) ;
  - la réduction de la proportion de patients ayant du fluide sous-rétinien par rapport à l'inclusion (26,8 % à 19,7 %) ;
  - A 3 mois, une stabilité (+/- 4 lettres) ou une amélioration de l'AV (gain ≥ 5 lettres) pour 84,5 % des patients et à 6 mois le maintien de cette proportion (82 %) avec toutefois une amélioration chez patients avec un gain de ≥ 5 lettres, passant de 29,9 % à 37,7 %.
- **Patients prétraités par BEOVU (brolucizumab) (BO + SB) issus des études cliniques :**
- A l'entrée dans le programme :
    - Plus de 90 % des patients avaient été précédemment traité par BEOVU (brolucizumab) pendant 12 mois (voire 24 mois pour certains patients issus de TALON extension encore masqués au moment de cette analyse) ;
    - L'ECR était normalisée (276,5 µm) et les patients avaient une bonne acuité visuelle (76 lettres), avec un intervalle médian entre les injections de BEOVU (brolucizumab) de 12 semaines (3 mois) ; les paramètres étaient plus favorables pour le sous-groupe BO (78 lettres et 262 µm) car naïfs d'anti-VEGF au moment de l'inclusion dans les études cliniques précédant le programme ;
    - Le bénéfice visuel, la normalisation de la rétine et l'allègement du fardeau de traitement étant déjà effectifs pour ce groupe prétraité par BEOVU (brolucizumab), le principal objectif était donc le maintien voire l'amélioration de l'allègement du fardeau de traitement par extension des intervalles de traitement.
  - Le traitement par BEOVU (brolucizumab) a permis durant les 6 premiers mois :
    - un maintien de l'acuité visuelle (-1 lettre en médiane) et de l'ECR (-2,7 µm en moyenne), avec un très faible nombre d'injections réalisées (2 injections en moyenne) ;
    - le maintien à des niveaux faibles, de la proportion de patients ayant du fluide intra-rétinien ou sous-rétinien par rapport à l'inclusion (4,8 % vs 7,9 % pour le fluide intra-rétinien, 7,1 % vs 5 % pour le fluide sous-rétinien) ;
    - une stabilité (+/- 4 lettres) ou une amélioration de l'AV (gain ≥ 5 lettres) pour 83,3 % des patients à 3 mois, et 70,4 % des patients et à 6 mois ;
    - un maintien de l'allègement du fardeau de traitement puisque avec le dernier intervalle de traitement de 10,4 semaines en médiane (contre 12 semaines en médiane avant entrée dans le programme) pour l'ensemble BO + SB (12 semaines en médiane pour BO seul et 10 semaines en médiane pour SB).

De manière plus détaillée, 1/3 de ce groupe (32,8 %) a eu un intervalle d'injection de 8-9 semaines, 19,3 % de 10-11 semaines et près de la moitié (47,1 %) un intervalle entre 12 et 20 semaines (entre 3 et 5 mois).

### 3.7 Modification du parcours de soins

Dans l'étude de phase III TALON, le brolucizumab a permis d'augmenter l'intervalle de traitement au cours de la phase d'entretien par rapport à l'aflibercept avec une efficacité en termes d'acuité visuelle restant non-inférieure à celle de l'aflibercept.

Il convient de noter, par ailleurs, qu'un nouveau schéma d'administration toutes les 6 semaines en alternative au schéma toutes les 4 semaines pour le traitement d'initiation a été validé par l'AMM en date du 29/06/2023 : « Alternativement, 6 mg de brolocizumab (0,05 ml de solution) peuvent être administrés à 6 semaines d'intervalle pour les 2 premières doses. Une évaluation de l'activité de la maladie est suggérée 12 semaines (3 mois) après le début du traitement. Une troisième dose peut être administrée selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques à la semaine 12. »

## 3.8 Programme d'études

### 3.8.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### Études cliniques interventionnelles : DMLA néovasculaire

Nom de l'étude	Localisation	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>OCTOPUS</b>	France	Treat and Extend	CSR 48s, Sept 2023
<b>SWIFT</b>	France	Treat and Extend	CSR 48s, Oct-Nov 2023
<b>TALON Extension</b>	Monde	Treat and Extend	Q4 2023 / Q1 2024
<b>FALCON</b>	Allemagne	Bras A : dose de charge 3xq4w puis q12w/q8w Bras B : q12w/q8w immédiatement	S1 2025
<b>IMAGINE</b>	Italie	Dose de charge 3xq4w puis q12w	S2 2024
<b>HOBBY</b>	Chine	Dose de charge 3xq4w puis q12w/q8w	S2 2024
<b>India: Safety and effectiveness study</b>	Inde	Dose de charge 3xq4w puis q12w/q8w	S2 2024
<b>PROUD</b>	Corée	Bras A : Dose de charge 1-3 q4w puis T&E Bras B : Dose de charge 3xq4w puis q12w/q8w	S1 2025

#### Études en vie réelle : DMLA néovasculaire

Nom de l'étude	Localisation	Disponibilité des données
<b>IRIS Registry, 12 months (USA)</b>	USA	Ophthalmology. 2023 Apr 21;S0161-6420(23)00277-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.04.012
<b>IRIS Registry: Factors linked to interval extension</b>	USA	Ophthalmology. 2023 Mar 27;S0161-6420(23)00194-X. doi:10.1016/j.ophtha.2023.03.017

### 3.8.2 Dans d'autres indications

Une étude clinique interventionnelle est prévue dans l'œdème maculaire diabétique localisée en Chine. Deux études observationnelles sont prévues en Allemagne et au Japon.

## 4. Discussion

### Efficacité

#### – Chez les patients naïfs d'anti-VEGF (1<sup>re</sup> ligne de traitement)

Lors de la 1<sup>re</sup> demande d'inscription, le laboratoire avait initialement fourni deux études cliniques de phase III, HAWK et HARRIER, qui ont démontré la non-infériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept 2 mg en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48 chez des patients naïfs de traitement par anti-VEGF. Dans ces études, les patients avaient reçu un traitement d'induction de 3 injections Q4W puis l'aflibercept avait été administré selon un schéma fixe Q8W et le brolucizumab selon un schéma variable Q12W ou Q8W (en cas d'activité de la maladie détectée lors d'une visite de suivi). Le schéma fixe dans le groupe aflibercept, bien que validé par l'AMM, n'était pas optimal dans la mesure où l'aflibercept peut également être administré selon un schéma variable de type *Treat and Extend*. Il ne permettait pas d'évaluer l'intérêt du brolucizumab en termes de réduction du nombre d'injections dans des conditions proches de la pratique.

A l'appui de sa nouvelle demande, le laboratoire a fourni une **étude clinique de phase III (TALON)**, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé le brolucizumab à l'aflibercept, les deux traitements étant administrés selon un schéma de type *Treat and Extend* (phase d'induction de 3 injections Q4W puis toutes les 8 semaines, 12 semaines à 16 semaines selon l'activité de la maladie). Les résultats ont montré qu'avec ce schéma d'administration, le brolucizumab permettait d'augmenter l'intervalle de traitement de façon plus importante qu'avec l'aflibercept, tout en maintenant le même niveau d'efficacité. En effet, les résultats relatifs aux deux co-critères de jugement principaux ont montré :

1. **la non-infériorité du brolucizumab à l'aflibercept sur la variation moyenne de la MAVC à la semaine 32** : le gain moyen de MAVC, cliniquement pertinent pour les deux traitements, a été de 5,2 lettres pour le groupe brolucizumab 6 mg et de 5,1 lettres pour le groupe de traitement aflibercept, soit une différence de 0,1 ( $\pm 0,73$ ) lettres entre les deux groupes avec un  $IC_{95\%} = [-1,3 ; 1,5]$ , dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité de -4 lettres ;
2. **la supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept sur la distribution du dernier intervalle de traitement sans activité de la maladie** ( $p < 0,0001$ ) : la majorité des patients ont été traités avec un intervalle de 8 semaines (35,8 %) et 12 semaines (38,5 %), alors que dans le groupe aflibercept, la majorité des patients a été traitée avec un intervalle de 4 semaines (40,2 %) ou 8 semaines (39,9 %).

Les résultats exploratoires sur la variation moyenne de l'ECR aux semaines 28-32 et 60-64 suggèrent une réduction plus importante de l'ECR avec le brolucizumab par rapport à l'aflibercept.

Les résultats de la **méta-analyse de comparaison indirecte en réseau de Finger et al. (2022)**, ayant comparé le brolucizumab aux autres anti-VEGF, ont été cohérents avec les résultats de l'étude TALON. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le brolucizumab et l'aflibercept en termes de variation moyenne de la MAVC. Des résultats similaires ont été obtenus pour la comparaison au ranibizumab et au faricimab. Toutefois, des études cliniques confirmatoires doivent être réalisées pour démontrer la non-infériorité du brolucizumab par rapport au ranibizumab et au faricimab sur la variation de la MAVC et démontrer l'intérêt du brolucizumab par rapport à ces traitements pour réduire le nombre d'injections.

#### – Chez les patients déjà traités par anti-VEGF (2<sup>e</sup> ligne de traitement ou plus)

Pour la première fois, on dispose de données chez les patients ayant une DMLA néovasculaire déjà traités par d'autres anti-VEGF.

**Dans l'étude de phase III MERLIN**, comparative, randomisée, en double-aveugle, la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept a été démontrée sur la variation moyenne de la MAVC,

toutefois, dans cette étude, les patients ont été traités dans les deux groupes (à la demande de la FDA) avec un schéma posologique fixe intensif d'une injection toutes les 4 semaines, or ce schéma posologique n'a pas été validé par l'AMM de ces médicaments. Par conséquent, ces résultats doivent être confirmés dans une étude utilisant le schéma posologique validé par l'AMM du brolucizumab et de l'aflibercept. Par ailleurs, afin de mettre le brolucizumab et l'aflibercept dans les mêmes conditions, les patients inclus ne devraient pas avoir été traités au préalable par l'aflibercept, ce qui n'était pas le cas dans l'étude MERLIN.

Des données d'efficacité ont été collectées dans le cadre d'un **programme de mise à disposition gracieuse de BEOVU (brolucizumab)** d'une part, aux patients déjà traités par d'autres anti-VEGF en impasse thérapeutique (traitement inefficace ou pression thérapeutique importante pour maintenir l'efficacité), et d'autre part, aux patients ayant déjà reçu le brolucizumab dans une étude clinique (patients traités depuis un an ou deux, par brolucizumab uniquement (BO) ou par brolucizumab après à un changement de traitement) :

- **Dans le groupe en impasse thérapeutique**, les patients étaient quasiment tous traités selon un schéma intensif leur permettant de garder une bonne acuité visuelle (70 lettres en médiane). La mise sous brolucizumab leur a permis de maintenir leur acuité visuelle (+ 2 lettres à 6 mois) et un assèchement maximal de l'ECR de -72,2 µm avec 3,2 injections en moyenne (dont 3 injections à 4 semaines d'intervalle sur les 3 premiers mois pour la phase d'induction selon l'AMM). Des résultats à plus long terme permettraient de vérifier l'espacement effectif des intervalles de traitement.
- **Dans le groupe des patients déjà traités par brolucizumab** (90 % ont été traités pendant un an), la poursuite du brolucizumab pendant 6 mois a permis de maintenir l'efficacité en termes d'acuité visuelle (-1 lettre en médiane) et de l'ECR (-2,7 µm en moyenne), avec un faible nombre d'injections (2 injections en moyenne, soit 1 injection toutes les 12 semaines). De manière plus détaillée, un tiers des patients (32,8 %) a eu un dernier intervalle d'injection de 8-9 semaines, 19,3 % de 10-11 semaines et près de la moitié (47,1 %) un intervalle entre 12 et 20 semaines (entre 3 et 5 mois).

Toutefois, les données disponibles chez les patients en échec des anti-VEGF doivent être confirmées par une étude clinique comparative, randomisée, en double-aveugle, le brolucizumab étant administré selon le schéma posologique validé par l'AMM.

## Tolérance

Lors de l'examen initial, la Commission avait considéré que, malgré la démonstration de la non-infériorité du brolucizumab à l'aflibercept sur la variation de la MAVC chez des patients ayant une DMLA néovasculaire et naïfs de traitement, le service médical rendu était insuffisant compte tenu de la toxicité oculaire du brolucizumab administré toutes les 12 ou 8 semaines en fonction de l'activité de la maladie. En effet, il avait été observée une fréquence plus importante d'événements indésirables graves oculaires par rapport à l'aflibercept (3,4 % versus 1,5 %) et un risque supplémentaire important de vascularites rétinienne et d'occlusions vasculaires rétinienne en comparaison aux anti-VEGF déjà disponibles, constituant des événements indésirables graves car pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère et survenant à une fréquence non négligeable (environ 1 cas pour 1000 unités de produit utilisées selon les données actuelles).

Ces données ont été confirmées dans l'étude de phase III TALON, dans laquelle il a été rapporté un pourcentage plus important de patients avec événements indésirables inflammatoires oculaires (endophtalmie, inflammation intraoculaire, y compris la vascularite rétinienne/vascularite rétinienne occlusive, et l'occlusion vasculaire rétinienne) dans le groupe brolucizumab (6,0 %) que dans le groupe

aflibercept (1,6 %), notamment pour les inflammations intraoculaires (4,4 % vs 1,4 % respectivement) et les vascularites rétinienne/occlusions vasculaires rétinienne (1,4 % vs 0,3 % respectivement).

Ces effets indésirables ont fait l'objet d'une surveillance particulière dans le PGR, des documents éducatifs ont été mis à disposition des patients et des précautions d'emploi ont été intégrées au RCP (arrêt du traitement chez les patients qui ont des signes d'inflammation et traitement immédiat de l'inflammation, surveillance étroite des patients qui ont des antécédents d'inflammation intraoculaire et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne, ne pas diminuer l'intervalle de traitement en-dessous de 8 semaines).

Il convient de noter qu'une variation de type II a été validée par le CHMP, visant à modifier le schéma posologique. Ce nouveau schéma propose 2 rythmes d'administration pour la phase d'induction (3 injections à 4 semaines d'intervalle ou 2 injections à 6 semaines d'intervalle).

Depuis la commercialisation, 6 rapports de pharmacovigilance ont été produits. Leur analyse a montré une diminution progressive des cas d'inflammation intraoculaire et de vascularites/occlusions vasculaires rétinienne, en particulier, celle des cas sévères pouvant conduire à une cécité :

- 19,6 à 14,5 pour 1000 PA pour les inflammations intraoculaires
- 1,8 à 1,1 pour 1000 PA pour les inflammations intraoculaires sévères
- 7,3 à 4,6 pour 1000 PA pour les vascularites rétinienne/occlusions vasculaires rétinienne
- 2,5 à 1,0 pour 1000 PA pour les vascularites rétinienne/occlusions vasculaires rétinienne sévères.

Il a été observé une amélioration ou une résolution de l'événement pour un peu plus de la moitié des patients pour lesquels les données étaient disponibles (66,9 % des cas pour les inflammations intraoculaires et 65 % des cas pour les vascularites/occlusion vasculaires rétinienne) :

- inflammations intraoculaires : 53,9 % des cas, une récupération avec séquelles a été observée pour 1,6 % des cas, une situation inchangée pour 9,6 % des cas et une aggravation pour 1,8 % des cas ;
- vascularites rétinienne/occlusions vasculaires rétinienne sévères : 54,0 % des cas pour lesquels l'évolution est connue, une situation inchangée pour 24,0 % des cas et une aggravation pour 8,8 % cas.

Ces événements sont survenus plus fréquemment chez les femmes, les patients de plus de 60 ans et chez les patients ayant déjà reçu d'autres anti-VEGF. Dans la grande majorité des cas, ils avaient reçu au maximum 3 injections de brolucizumab.

**Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de BEOVU (brolucizumab) sur la morbidité chez les patients naïfs d'anti-VEGF. Un impact est attendu sur le parcours de soin du patient compte tenu de la possibilité d'un espacement des intervalles de traitement plus important avec le brolucizumab comparativement à l'aflibercept avec un schéma posologique variable en fonction de l'activité de la maladie (8, 12 ou 16 semaines d'intervalle). L'impact sur la qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré.**



## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

**Comme les autres anti-VEGF, BEOVU (brolucizumab), est, chez l'adulte, un traitement de première intention dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.**

En l'absence de démonstration d'une supériorité en termes d'efficacité d'un anti-VEGF par rapport à l'autre, le choix du traitement est laissé à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des particularités du patient, notamment en termes d'accessibilité aux soins, et des contre-indications aux différents anti-VEGF.

Un dépistage systématique en début de traitement et une surveillance accrue au cours des 3 premiers mois de traitement doivent être mis en place afin de diagnostiquer des états inflammatoires oculaires qui sont susceptibles d'évoluer, sous brolucizumab, vers une vascularite rétinienne ou une occlusion vasculaire rétinienne. Le traitement par brolucizumab doit être arrêté en cas d'inflammation oculaire et celle-ci doit être traitée immédiatement. Les patients ayant des antécédents d'inflammation intraoculaire ou d'occlusion vasculaire rétinienne (au cours des 12 mois avant la première injection de brolucizumab) doivent être également attentivement surveillés, car ils sont plus à risque de développer, sous brolucizumab, une vascularite rétinienne ou une occlusion vasculaire rétinienne.

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 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.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les anti-VEGF : ranibizumab (LUCENTIS), aflibercept (EYLEA), faricimab (VABYSMO) et bécacizumab (AVASTIN).

### 5.3 Service Médical Rendu

- La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de handicap visuel en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes



exsudatives ou néo-vasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.

- BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab), solution injectable en flacon et seringue préremplie, entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la maladie.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>re</sup> intention de la DMLA exsudative rétrofovéolaire de l'adulte, au regard des thérapies disponibles (Cf 5.1). Lors de l'instauration du traitement, le dépistage et la recherche d'antécédents d'inflammations oculaires (notamment de vascularites rétinienne ou d'occlusions vasculaires rétinienne) doivent être mis en place, ainsi qu'une surveillance accrue pendant les 3 premiers mois de traitement pour rechercher ces états inflammatoires oculaires qui justifient l'arrêt du traitement immédiat.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié :
  - l'absence d'impact supplémentaire sur la morbidité,
  - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
  - un impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins (réductions du nombre d'injections par rapport à l'aflibercept),
  - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients ;

BEOVU 120 mg/ml (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 120 mg/ml (brolucizumab), solution injectable en flacon et seringue préremplie, est :**

- **important chez l'adulte, dans le traitement de la dégénérescence liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire ;**
- **insuffisant dans les formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative 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 de BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab), solution injectable en flacon et seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM ;**
- **un avis défavorable à son inscription dans les formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration, dans une étude de phase IIIb (TALON), comparative, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, chez des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire et naïfs d'anti-VEGF, ayant comparé le brolucizumab 6 mg à l'aflibercept 2 mg, administrés à intervalles variables en fonction de l'activité de la maladie (8, 12 ou 16 semaines d'intervalle), de :
  - la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle (MAVC) à la semaine 32,
  - la supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes d'augmentation du dernier intervalle de traitement ( $p < 0,0001$ ) avec notamment un pourcentage de patients ayant eu un intervalle de 12 semaines de 38,5 % dans le groupe brolucizumab versus 19,8 % dans le groupe aflibercept ;
- de l'absence de démonstration robuste dans cette étude d'une supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept sur les critères anatomiques (épaisseurs centrale de la rétine et présence de fluides intra- ou sous-rétiens) ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de qualité de vie ;
- d'une tolérance comparable à celle des autres anti-VEGF mais comportant un risque supplémentaire d'inflammations intraoculaires, notamment un risque de vascularite rétinienne ou d'occlusion vasculaire rétinienne, nécessitant une recherche des antécédents et un dépistage des inflammations oculaires à l'instauration du traitement, ainsi qu'une surveillance accrue du patient les 3 premiers mois et l'arrêt du traitement en cas de survenue de ces effets indésirables ;

**la Commission considère que BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab), solution injectable en flacon et en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA (aflibercept) dans la prise en charge de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.**

## 5.5 Population cible

La population cible de BEOVU (brolucizumab) est définie par la population des patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire.

La prévalence de la DMLA a été estimée à 1,062%<sup>8</sup> chez les patients âgés de 50 ans ou plus, en France. On estime ainsi le nombre de personnes adultes âgées de 50 ans ou plus (données de l'INSEE 2022<sup>9</sup>) et atteints de DMLA néovasculaire à environ 290 000 patients.

On ne dispose pas de données sur la population ayant une localisation rétrofovéolaire de la DMLA.

L'étude de Korobelnik (2006)<sup>10</sup> a estimé l'incidence annuelle du nombre d'yeux atteints de DMLA traitables en France, grâce à un modèle de Markov spécifiquement développé afin de tenir compte de la

<sup>8</sup> Creuzot-Garcher CP, Srour M, Baudin F, Daien V, Dot C, Nghiem-Buffer S, Girmens JF, Coulombel N, Ponthieux A, Delcourt C. Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. *Ophthalmol Sci.* 2022 Jan 22;2(1):100114. doi: 10.1016/j.xops.2022.100114.

<sup>9</sup> Données de l'INSEE 2022. La population âgée de 50 ans ou plus est estimée à 27,3 millions en 2022. [consulté le 19/01/2022]

<sup>10</sup> Korobelnik JF et al. Estimating the yearly number of eyes with treatable neovascular aged-related macular degeneration using a direct standardization method and a Markov Model. *IOVS* 2006;47(10):4270-76

mortalité, de la durée de traitement, de l'âge moyen du diagnostic et de la probabilité de l'apparition d'une DMLA dans le second œil. Les données utilisées dans le modèle sont issues d'une revue exhaustive de la littérature. Pour estimer le taux d'incidence annuelle de DMLA dans le premier œil, les résultats de l'étude Rotterdam (van Leeuwen R. et al., 2003) ont été retenus, puis standardisés sur l'âge (méthode de standardisation directe à partir des données des Nations Unies).

Les résultats ont été déterminés sur la base des hypothèses suivantes, formulées après analyse des données de la littérature, et constituant un scénario de base :

- une durée moyenne de traitement de 2 ans,
- un âge moyen de diagnostic de la maladie à 75 ans
- une incidence de la DMLA dans le second œil de 30 % dans les 5 ans après le diagnostic dans le premier œil.

Les résultats obtenus d'après le modèle, selon le scénario de base, indiquent que le nombre d'yeux traitables pour une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire auraient été compris en 2005, entre 37.000 et 39.000. Le modèle prévoit une augmentation de 2 % par an jusqu'en 2025.

En 2022, le nombre d'yeux traitables pour une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire peut donc être estimé entre 51 800 et 54 600.

Une étude française récente (Creuzot-Garchet et al, 2022), réalisée à partir des données du SNDS (Système national des données de santé), relatives aux patients traités par anti-VEGF pour une DMLA sur la période 2008-2018, a permis d'estimer à 1,062 % la prévalence de la DMLA néovasculaire relevant d'un traitement par anti-VEGF dans la population des 50 ans et plus. En appliquant cette prévalence aux données de la population française des 50 ans et plus (soit environ 27 millions de personnes selon les données INED 2022), la population cible de BEOVU (brolocizumab) peut être estimée à 286 500 patients.

En 2018, l'incidence annuelle des patients traités pour une DMLA était de 0,149 % et est restée stable sur la période 2008-2018. Le nombre annuel de nouveaux patients relevant d'un traitement par anti-VEGF sur la période étudiée peut être estimé à environ 40 000 patients.

Ces données ne permettent pas d'établir une estimation du nombre d'yeux traités, toutefois, bien que l'incidence réelle des patients relevant d'un traitement par anti-VEGF pour une DMLA soit restée stable au cours du temps, contrairement aux prévisions du modèle utilisé par Korobelnik et al. (2006), ce chiffre reste cohérent avec le nombre annuel prédit d'yeux traitables pour l'année 2022.

**La population cible peut être estimée à 51 800 et 54 600 d'yeux traitables par an selon les données obtenues par modélisation.**

**Selon les données réelles (SNDS), la population cible peut être estimée à 286 500 patients (40 00 nouveaux patients par an).**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

### → Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception pour BEOVU (brolucizumab).

---

BEOVU 120 mg/ml, 5 juillet 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)