

BEOVU^{MC}

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Beovu

Dénomination commune : Brolucizumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution injectable (seringue)

Teneur : 120 mg/ml (0,165 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Beovu^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé de type Fv à chaîne unique. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humanisé (VEGF). Il se lie aux isoformes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A), ce qui empêche le VEGF-A de se lier à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Des taux accrus de signalisation par la voie du VEGF-A sont associés à une angiogenèse oculaire pathologique et à un œdème rétinien. L'inhibition de la liaison du VEGF-A par le brolucizumab supprime la prolifération des cellules endothéliales in vitro, atténue la néovascularisation et réduit la perméabilité vasculaire. Il est indiqué « pour le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la troisième évaluation de Beovu^{MC} par l'INESSS. Au cours des 2 précédentes évaluations ([INESSS 2020](#), [INESSS 2021](#)), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du brolucizumab puisque le rapport entre les risques et les bénéfices était jugé défavorable. En effet, bien qu'en 1^{re} intention le brolucizumab ait été reconnu non inférieur à l'aflibercept (Eylea^{MC}) quant à l'efficacité, son profil d'innocuité avait été jugé préoccupant. Le fabricant demande l'inscription de son produit pour le traitement de 2^e intention ou plus de la forme néovasculaire de la DMLA chez les patients ayant déjà été traités par un inhibiteur du VEGF.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La DMLA est une maladie oculaire dégénérative de la macula. Cette zone de la rétine est responsable de la vision fine et de la perception des détails, celle qui permet de lire ou de distinguer les traits d'un visage. Il s'agit de la principale cause de cécité chez les personnes de 50 ans ou plus dans les pays industrialisés (Jager 2008). On observe principalement 2 formes de la DMLA, la sèche ou atrophique, et l'humide ou néovasculaire. La forme néovasculaire de la DMLA est la moins fréquente. Elle compte pour environ 15 % des cas de DMLA, mais c'est la forme dont les symptômes progressent le plus rapidement. Elle est responsable d'environ 80 % des cas de perte visuelle grave ou de cécité légale résultant de la DMLA (Jager 2008). La prévalence des cas graves de la DMLA humide dans les pays développés se situe entre 1,2 et 1,7 % (Cruess 2012).

La forme humide est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne (NVC) pathologique. Un écoulement de sang et de liquide provenant de la NVC peut entraîner un épaissement ou un œdème de la rétine, ou une hémorragie sous-rétinienne ou intra-rétinienne causant une perte d'acuité visuelle. Au départ, les symptômes sont souvent subtils, car la maladie commence dans un œil; cette dernière finit généralement par atteindre les 2 yeux. Les personnes deviennent progressivement incapables de reconnaître un visage et de conduire une voiture, mais elles peuvent marcher. L'évaluation des distances et des hauteurs peut être altérée. L'usage des escaliers peut donc devenir ardu. Une vision embrouillée, l'apparition intermittente de lumière blanche et la distorsion des images font aussi partie des symptômes.

L'amélioration ou le maintien de l'acuité visuelle est l'objectif principal du traitement de la DMLA humide, et la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) constitue le paramètre de choix pour l'évaluer. La maîtrise de la survenue et de la propagation de la NVC dans la macula constitue également un objectif de traitement. En effet, la présence d'exsudation dans la macula endommage la structure de la rétine et nuit à sa fonction, et la persistance de liquide se traduit par des dommages importants aux photorécepteurs, une diminution de la vision, et finalement, la cécité (Schmidt-Erfurth 2014).

Le principal traitement pour tenter d'améliorer la vision ou pour contrôler la progression de la maladie consiste à injecter un inhibiteur du VEGF (anti-VEGF) dans le corps vitré (Cruess 2012). L'aflibercept ainsi que le ranibizumab (Lucentis^{MC}) sont des anti-VEGF inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions. Le bevacizumab (Avastin^{MC} et versions biosimilaires), autre anti-VEGF, est utilisé hors indication, en centre hospitalier, en raison de son efficacité et de son faible coût ([INESSS 2012](#)).

Il n'y a pas de recommandations quant à l'utilisation d'un anti-VEGF plutôt qu'un autre en 1^{re} intention de traitement et tous peuvent être utilisés, peu importe l'intention de traitement (AAO 2019). Le changement d'anti-VEGF est une option pour les non-répondants au traitement de la DMLA humide. En règle générale, la décision de changer de traitement peut être motivée par une perte de vision, un liquide persistant ou récurrent malgré un traitement agressif toutes les 4 semaines ou le désir d'augmenter les intervalles de traitement entre les injections. De plus, la décision de traiter par un anti-VEGF plutôt qu'un autre dépend du profil d'innocuité de chacun. Des vasculites rétiniennes, avec ou sans occlusion, effet indésirable rare, mais grave, pouvant entraîner une perte de vision irréversible, ont été rapportées uniquement avec le brolucizumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Une approche préconisée pour aider les cliniciens à intégrer l'usage du brolucizumab dans leur pratique en minimisant le risque d'effets indésirables graves est publiée (Sharma 2021); elle comprend 8 étapes. Parmi celles-ci, on retrouve le choix d'un patient sans antécédent d'inflammation intraoculaire, un examen oculaire préalable à l'injection afin d'éliminer la présence de ce facteur de risque et l'obtention d'un consentement éclairé de la part du patient (Sharma 2021b).

Besoin de santé

Malgré le fait que plusieurs anti-VEGF soient actuellement disponibles, il existe un besoin non satisfait chez les patients atteints de la DMLA humide ayant obtenu une réponse sous-optimale à leur traitement actuel ou qui souhaitent que les intervalles entre les traitements soient prolongés, et ce, sans compromettre l'efficacité du traitement. Ainsi, des traitements qui stabilisent ou améliorent l'acuité visuelle en 2^e intention de traitement sont espérés. Il est également souhaitable d'alléger le fardeau lié aux injections et de rechercher un traitement dont le profil d'innocuité est favorable.

Analyse des données

L'évaluation actuelle repose principalement sur de nouvelles données permettant d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab en 2^e intention de traitement ou plus sur des patients précédemment traités par un autre anti-VEGF. Parmi les nouvelles publications évaluées, celles d'Enriquez (2021) et de Khanani (2022), ainsi que les études SHIFT (Bulirsch 2021) et REBA (Bilgic 2021), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données d'une méta-analyse soumise par le fabricant n'ont pas été retenues puisqu'elles ne portent pas sur la population ciblée dans la présente évaluation.

L'étude d'Enriquez et les études SHIFT et REBA, sont des études observationnelles rétrospectives, dont les données proviennent de dossiers médicaux. Elles ont pour but de documenter l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab sur des patients ayant un diagnostic confirmé de DMLA humide et ayant, pour la plupart, eu un échec d'au moins un anti-VEGF. La substitution de traitement devait être motivée par une récurrence des liquides rétinien, des liquides rétinien récalcitrants ou une incapacité de réduire la fréquence d'injection en deçà de toutes les 4 ou 6 semaines. Le nombre de patients, les critères d'inclusion ou d'exclusion, le nombre d'injections intraoculaires de brolucizumab et la durée de l'évaluation des patients diffèrent pour chaque étude et sont les suivants :

- Étude d'Enriquez : elle inclut 172 yeux dont 166 yeux avaient déjà reçu au moins un anti-VEGF autre que le brolucizumab. Pour être admis, les patients devaient avoir eu un examen clinique de base complet, y compris une évaluation de l'acuité visuelle et une tomographie par cohérence optique, et au moins une visite de suivi après l'injection intravitréenne de brolucizumab. Les patients ont été traités par une dose de 6 mg de brolucizumab administrée toutes les 4 semaines pour un maximum de 3 doses. L'étude comprend les patients dont un ou 2 yeux ont reçu du brolucizumab administré par des spécialistes de la rétine entre octobre 2019 et avril 2020.
- Étude SHIFT : elle inclut 63 yeux dont tous avaient déjà été traités par un anti-VEGF autre que le brolucizumab. Pour être admis, les patients devaient avoir eu un examen clinique de base complet, y compris une évaluation de l'acuité visuelle et une tomographie par cohérence optique. Les patients ont reçu une dose de 6 mg de brolucizumab administrée selon la pratique clinique en Allemagne. Les paramètres fonctionnels et structuraux étaient évalués 4 semaines après la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

1^{re} injection de brolucizumab. L'étude comprend les patients qui ont reçu du brolucizumab administré par des spécialistes de la rétine entre mars 2020 et octobre 2020;

- Étude REBA : elle inclut 105 yeux dont 80 yeux avaient déjà reçu au moins un anti-VEGF autre que le brolucizumab. Pour être admis, les patients devaient avoir eu une évaluation de la MAVC et de la pression intraoculaire, un examen de base clinique complet ainsi qu'un suivi minimal d'une durée de 9 mois. Les patients ont reçu une dose de 6 mg de brolucizumab administrée de façon variable selon leur réponse au traitement. Les résultats de l'étude comprennent les patients qui avaient reçu du brolucizumab administré par des spécialistes de la rétine en Allemagne ou aux Indes.

Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité de ces études sont la variation de la MAVC telle que mesurée par l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) et le changement de l'épaisseur du sous-champ central (*Central Subfield Thickness, CST*). Les principaux résultats, pour les yeux ayant déjà été traités avec un anti-VEGF, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Enriquez (2021) et des études SHIFT (Bulirsch 2021) et REBA (Bilgic 2021)

Paramètre d'évaluation	Enriquez ^a (n = 166 yeux)	SHIFT ^b (n = 63 yeux)	REBA ^c (n = 80 yeux)
Différence moyenne de la MAVC ^d (lettres)	0,8 (-2,7 à 4,3 ^e) p = 0,65	0,03 (0,14 ^f) p = 0,12	10,4 (4,8 ^f) p = 0,014
Différence moyenne de la CST ^g (µm)	-26,9 (9,0 à 44,7 ^e) p = 0,003	-66,8 (-82,1 à -51,5 ^e) p < 0,001	-185,7 p=0,01

a Une moyenne de 1,5 injection intravitréenne de brolucizumab a été administrée par œil. La durée médiane entre la dernière injection de brolucizumab et l'évaluation finale est de 43 jours. Les patients avaient reçu une médiane de 18 injections intravitréennes d'un autre anti-VEGF au préalable.

b Une moyenne de 3 injections intravitréennes de brolucizumab ont été administrées par œil. Les patients traités ont été observés sur une période moyenne de 16 semaines. Tous les patients avaient reçu en moyenne 33 injections intravitréennes d'un autre anti-VEGF au préalable. La durée médiane entre la dernière injection de brolucizumab et l'évaluation finale est inconnue.

c Les patients ont reçu préalablement l'aflibercept ou le ranibizumab. Après la première injection de brolucizumab, les patients étaient suivis toutes les 4 semaines, puis toutes les 8 semaines jusqu'au moment où la macula était asséchée. Le suivi moyen est de 10 mois.

d Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Plus le score est élevé, et moins la maladie est grave. Une perte ou un gain de 2 à 3 lignes (10 à 15 lettres) est la différence minimale cliniquement importante (MCID) la plus couramment utilisée dans les études cliniques. Le nombre moyen d'injections n'est pas précisé.

e Intervalle de confiance à 95 %.

f Écart-type.

g Épaisseur moyenne du sous-champ central (*Central Subfield Thickness, CST*).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne des études sont les suivants :

- Il s'agit d'études observationnelles rétrospectives, sans comparateur; bien que les collectes de données en contexte réel de soins puissent apporter certains avantages, par la nature des informations recueillies, celles évaluées sont empreintes de plusieurs limites.
- Le nombre de patients est très faible considérant la prévalence de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La MAVC est un paramètre d'efficacité jugé adéquat, car l'objectif principal du traitement est l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle. La variation de l'épaisseur du CST est un paramètre d'évaluation intermédiaire intéressant, mais dont l'intérêt est moindre.
- Un biais de sélection peut être présent, car la population retenue n'est pas nécessairement représentative de l'ensemble des patients traités.
- La séquence temporelle de leurs traitements n'est pas documentée. Il est donc difficile d'apprécier l'observance au traitement avant le changement d'anti-VEGF ainsi que l'optimisation de leur traitement antérieur.
- Contrairement à la pratique au Québec, le brolocizumab en 2^e intention de traitement pouvait être administré sans dose de charge, soit une injection de 6 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois avant l'espacement des injections.
- L'absence de devis comparatif est déplorée.
- Les résultats sont descriptifs, ce qui est attendu avec ces études.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont peu détaillées. Il s'agit de populations âgées, constituées d'un peu plus de femmes que d'hommes.
- Le contexte dans lequel les collectes des données ont été réalisées diffère de celui du Québec (États-Unis, Allemagne ou Inde, selon l'étude).
- Selon les experts, il n'est pas possible de statuer sur la représentativité des populations à l'étude par rapport à la population à traiter au Québec, en 2^e intention de traitement ou plus en raison des données limitées.

Les résultats suggèrent un maintien de la MAVC ainsi qu'une meilleure résorption des liquides rétiens, par rapport aux données initiales, lorsque le brolocizumab est employé en 2^e intention de traitement ou plus. Cependant, en raison des biais et limites évoqués précédemment, on ne peut conclure à une efficacité supérieure du brolocizumab administré en 2^e intention de traitement sur le maintien de la MAVC ou sur une réduction significative de la CST chez les patients déjà traités par un anti-VEGF. Seule l'étude MERLIN (Novartis 2021), essai contrôlé à répartition aléatoire, aurait permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brolocizumab comparativement à celles de l'aflibercept administré toutes les 4 semaines, sur des patients atteints de DMLA humide chez qui persistait un liquide rétinien malgré un traitement par un anti-VEGF. Cette étude a cependant été cessée en raison de l'apparition d'effets indésirables graves avec le brolocizumab.

Quant à l'innocuité, paramètre d'évaluation secondaire de ces 3 études, les modalités de dépistage de ces effets indésirables graves et le suivi des patients sont trop variables d'une étude à l'autre, pour en considérer les résultats.

Innocuité

La publication de Khanani est une étude observationnelle, rétrospective, dont les données proviennent de 2 registres, *l'Intelligent Research in Sight (IRIS)* et *Komodo Healthcare Map (Komodo)*. Elle a pour but de déterminer les taux d'incidence et les facteurs de risque d'inflammation intraoculaire, notamment de vasculite rétinienne, avec ou sans occlusion, après le traitement de la DMLA humide par le brolocizumab en contexte réel de soins. Elle a été réalisée sur plus de 10 000 patients ayant été traités par un autre anti-VEGF dans chacun des registres. Les patients devaient avoir reçu au minimum un traitement par le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

brolucizumab, accompagné d'une période de suivi de 6 mois ou moins. Les autres facteurs d'inclusion et d'exclusion varient selon les registres. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'innocuité de l'étude de Khanani (2022) après un suivi médian de 3 mois suite à l'injection de brolucizumab

Paramètre	IRIS n = 10 654	Komodo n = 11 161
Toute forme d'inflammation intraoculaire ^{a,b}	2,4 %	2,4 %
Vasculite rétinienne ou vasculite occlusive rétinienne ^b	0,6 %	0,6 %

IRIS : *Intelligent Research in Sight*; Komodo : *Komodo Healthcare Map*.

a Inflammation oculaire, endophtalmie, panuvéite, vasculite rétinienne ou vasculite occlusive rétinienne.

b Taux d'incidence

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude dont la qualité méthodologique est faible en raison de la présence des biais et des limites relevés.
- Un biais de sélection est présent, car les populations des 2 registres ne sont pas mutuellement exclusives. Il n'est pas possible d'évaluer le degré de chevauchement de ces 2 populations.
- Un manque d'accès au contenu des dossiers médicaux ainsi qu'à l'imagerie des patients ne permet pas de lier un effet indésirable grave uniquement à l'usage du brolucizumab. De plus, la gravité des événements indésirables n'est pas précisée ni l'incidence antérieure d'effets indésirables susceptibles de faire l'objet d'un suivi médical plus étroit.
- La séquence d'administration des injections de brolucizumab, ainsi que la durée des suivis sont inconnues; elles pourraient donc ne pas correspondre à la pratique clinique au Québec.
- Le suivi médian de 3 mois est court comparativement au suivi de 2 années des essais HAWK et HARRIER (Dugel 2020).
- Contrairement au Québec, où les injections des anti-VEGF sont données en majorité par les ophtalmologistes, la population dans ces registres était traitée par des rétiniologues, mieux outillés pour détecter et prendre en charge les effets indésirables graves telles les vasculites rétinienne. Ces éléments pourraient expliquer le taux d'effets indésirables graves plus faible dans cette publication, comparativement à celui des essais de HAWK et HARRIER (Dugel 2020).
- Les résultats sont de nature descriptive, ce qui est attendu avec ce type d'étude.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont peu détaillées. La grande majorité avait été traitée par d'autres anti-VEGF, soit un peu plus de 91 % des patients provenant du registre IRIS et 94 % des patients provenant de l'étude Komodo. L'aflibercept est l'anti-VEGF le plus utilisé dans les 2 cohortes. La durée médiane du suivi est d'environ 95 jours pour les 2 registres. La MAVC moyenne était de 62 lettres.
- Selon les experts, il n'est pas possible de statuer sur la représentativité des populations à l'étude par rapport à la population à traiter au Québec, en 2^e intention de traitement ou plus, en raison des données limitées.

Après un suivi médian de 3 mois, les résultats montrent une incidence de toute forme d'inflammation intraoculaire de 2,4 % dont 0,6 % de vasculite rétinienne, avec ou sans occlusion. Les patients ayant des antécédents d'inflammation intraoculaire, avec ou sans occlusion, dans les 12 mois précédant le début

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

du brolocizumab, présentaient un risque accru d'événements semblables dans les 6 mois suivant le premier traitement par le brolocizumab par rapport aux patients sans antécédents. Une augmentation de l'incidence de ces événements est plus prononcée chez les femmes que chez les hommes, mais ce risque n'est pas aussi important que celui d'une forme d'inflammation intraoculaire antérieure. La plupart des événements inflammatoires ont été observés au début du traitement, soit dans environ 50 % des cas après la première injection de brolocizumab. En raison des limites et biais de cette étude, ses résultats doivent être interprétés avec prudence.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du brolocizumab, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patients ou d'associations de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications d'ophtalmologistes. Les éléments mentionnés proviennent de ces communications, ainsi que des ophtalmologistes que l'INESSS a consultés.

Dans leurs lettres, les ophtalmologistes mentionnent que le brolocizumab a permis d'améliorer la vision de leurs patients, de diminuer le liquide sous-rétinien et d'espacer les injections chez les patients dont la maladie ne répondait pas de manière optimale à d'autres anti-VEGF, soit l'aflibercept ou le ranibizumab. Un ophtalmologiste mentionne qu'il utilise le brolocizumab chez une cinquantaine de patients et que la plupart d'entre eux ont reçu jusqu'à maintenant plus de 5 injections. Presque tous ces patients ont désiré un changement d'anti-VEGF dans le but d'espacer les injections. La majorité a pu diminuer de façon significative le nombre annuel d'injections tout en maintenant une rétine sèche et une bonne acuité visuelle. Aucun de ces patients n'a présenté de perte de vision. Ces ophtalmologistes sont d'avis que le brolocizumab pourrait être une option de traitement supplémentaire de la DMLA humide chez un sous-groupe de patients.

Les ophtalmologistes consultés ont fait les mentions suivantes :

- La majorité des patients atteints de DMLA humide, soit plus de 80 %, ont un bon contrôle de la maladie avec les anti-VEGF utilisés au Québec. En milieu hospitalier, c'est presque uniquement le bevacizumab, bien qu'il ne soit pas homologué pour cette indication, qui est utilisé en raison de son efficacité et de son faible coût. En milieu communautaire, l'aflibercept principalement et le ranibizumab sont les anti-VEGF les plus utilisés.
- Le but de tous les traitements est l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle. Les autres paramètres comme la présence de liquide rétinien représentent des paramètres intermédiaires.
- La formule posologique « *Treat-and-extend* » est celle qui est préconisée au Québec. Celle-ci consiste à débiter par la phase d'induction correspondant à une injection tous les mois durant 3 mois, puis à espacer graduellement les injections selon la réponse au traitement. L'espacement des injections se fait par intervalle de 2 semaines jusqu'à ce que le patient reçoive une injection environ tous les 3 à 4 mois. Il est à noter que cette posologie ne convient pas à tous, certains patients requièrent des injections tous les mois (environ 15 à 25 % des patients), alors que d'autres auront besoin d'injections à des intervalles encore plus étendus que 4 mois, voire des intervalles en années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Lors d'un changement d'anti-VEGF en raison d'un échec au traitement, que l'on pourrait définir par une perte de vision malgré des injections plus rapprochées, le recours à la posologie initiale, soit une injection mensuelle pendant 3 mois, est requis avant d'envisager l'espacement des injections intraoculaires.
- Les données observationnelles et rétrospectives de l'étude d'Enriquez et des études SHIFT et REBA sont empreintes de biais et de limites et ne permettent pas de conclure que le brolucizumab en traitement de 2^e intention ou plus chez les patients ayant déjà été traités par un autre anti-VEGF est plus efficace que les anti-VEGF utilisés précédemment.
- L'inflammation intraoculaire consécutive au traitement par le brolucizumab est 5 fois plus fréquente qu'avec l'aflibercept. Cet effet indésirable est toutefois traitable par l'injection de corticostéroïdes intraoculaires ou par la prise de corticostéroïdes systémiques. Les cas de vasculites rétiniennes ou de vasculites occlusives rétiniennes sont plus rares, mais leurs séquelles sont graves. Une occlusion résulte en une perte de vision complète et irréversible en un court laps de temps, sans possibilité de traitement.
- L'approche préconisée en 8 étapes par Sharma ne serait pas mise en pratique au Québec, particulièrement en raison du haut volume d'injections intravitréennes. En effet, les cliniques d'injections intravitréennes pour le traitement de la DMLA incluent souvent un grand nombre de patients par jour, de l'ordre de 50 ou plus. Ainsi, peu de temps peut être accordé à chaque patient. Avant de recevoir le brolucizumab, il n'est donc pas certain que les patients seraient suffisamment informés des risques d'effets indésirables graves pouvant mener à la cécité, avant de donner un consentement éclairé. De plus, la fréquence des suivis permettant de détecter les cas d'inflammation intraoculaire est variable et demeure à la discrétion des cliniciens.
- Le brolucizumab est injecté uniquement dans un œil en raison de son profil d'innocuité, ce qui n'est pas le cas des autres anti-VEGF qui peuvent être injectés dans les 2 yeux. Or, la DMLA humide atteint éventuellement les 2 yeux.
- Le profil d'innocuité défavorable du brolucizumab n'étant pas compensé par une efficacité plus grande que celle des autres anti-VEGF, les experts préfèrent avoir recours à d'autres anti-VEGF, et ce, peu importe l'intention de traitement.
- Toutefois, il existe un besoin de santé non comblé pour les 5 à 10 % des patients dont la DMLA ne répond pas aux anti-VEGF actuellement utilisés au Québec et chez qui le brolucizumab pourrait être une option.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La DMLA est une maladie oculaire dégénérative de la macula. Cette zone de la rétine est responsable de la vision fine et de la perception des détails. La DMLA humide est la moins fréquente, mais elle est responsable d'environ 80 % des cas de perte visuelle grave ou de cécité légale résultant de la DMLA.
- Le but des traitements est d'abord l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle. Les autres paramètres comme la présence de liquide rétinien sont des paramètres intermédiaires.
- Le principal traitement pour améliorer la vision ou pour contrôler la progression de la maladie consiste à injecter un anti-VEGF dans le corps vitré. Les sociétés savantes ne recommandent pas un anti-VEGF plus qu'un autre, tant en 1^{re} intention de traitement qu'en traitement subséquent.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le changement d'anti-VEGF après optimisation posologique est une option pour les non-répondants au traitement de la DMLA humide.

- L'efficacité du brolucizumab a été démontrée non inférieure à celle de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide chez les patients qui n'avaient jamais été traités par un anti-VEGF. Les données soumises ne montrent pas une efficacité supérieure du brolucizumab en 2^e intention de traitement pour maintenir ou améliorer l'acuité visuelle chez des patients ayant déjà été traités par un autre anti-VEGF, car elles sont empreintes de limites et de biais significatifs.
- L'inflammation intraoculaire est un effet indésirable plus fréquent avec le brolucizumab qu'avec les autres anti-VEGF. Cependant, il peut être contrôlé par l'administration de corticostéroïdes intraoculaires ou systémiques. Les effets indésirables graves telles la vasculite rétinienne ou la vasculite occlusive rétinienne n'ont été rapportés qu'avec le brolucizumab et non avec les autres anti-VEGF disponibles. La conséquence d'une occlusion est la perte soudaine, complète et irréversible de la vision dans l'œil touché.
- Une incertitude est présente, d'une part, quant à la mise en application d'emblée au Québec, de l'approche préconisée en 8 étapes de Sharma, qui a pour but de minimiser le risque d'effets indésirables graves du brolucizumab, et d'autre part, quant à l'obtention d'un consentement éclairé qui inclut les risques et effets indésirables graves pouvant mener à la cécité.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du brolucizumab n'est pas reconnue pour le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que les données soumises sont empreintes de nombreuses limites et biais. Par conséquent, elles sont insuffisantes pour montrer une efficacité supérieure du brolucizumab en 2^e intention de traitement pour maintenir ou améliorer l'acuité visuelle chez des patients ayant déjà été traités par un autre anti-VEGF.
- Les membres demeurent préoccupés par le profil d'innocuité du brolucizumab puisque les effets indésirables rares, mais graves, telles la vasculite rétinienne ou la vasculite occlusive rétinienne n'ont été documentés qu'avec le brolucizumab.
- Considérant que tous les anti-VEGF peuvent être utilisés peu importe l'intention de traitement (AAO 2019) et que d'autres anti-VEGF, au profil d'innocuité moins préoccupant, sont inscrits sur les listes des médicaments, les membres jugent que l'utilisation du brolucizumab, en 2^e intention de traitement ou plus, ne comble pas un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Academy of Ophthalmology (AAO).** Age-related macular degeneration preferred practice pattern. 2019. Disponible à :
[file:///C:/Users/trema4/Downloads/Age-Related%20Macular%20Degeneration%20PPP 2021%20Update.pdf](file:///C:/Users/trema4/Downloads/Age-Related%20Macular%20Degeneration%20PPP%202021%20Update.pdf).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Bilgic A, Kodjikian L, March de Ribot F et coll.** Real-World Experience with Brolucizumab in Wet Age-Related Macular Degeneration: The REBA Study. *J. Clin. Med* 2021;10(13). Disponible à : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201729/>
- **Bulirsch LM, Saßmannshausen M, Nadal J, et coll.** Short-term real-world outcomes following intravitreal brolucizumab for neovascular AMD: SHIFT study. *Br J Ophthalmol* 2021. Disponible à : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846161/>
- **Cruess AF, Berger A, Colleaux K, et coll.** Canadian expert consensus: Optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2012;47(3):227-35.
- **Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et coll.** Brolucizumab versus aflibercept chez les participants atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge : un essai randomisé. *Ophthalmologie* 2017;124(9):1296-304.
- **Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et coll.** HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020;127(1):72-84.
- **Enriquez AB, Bauml CR, Crane AM, et coll.** Early Experience With Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2021;139(4):441-8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Avastin^{MC} – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : [INESSS: Publication: Les médicaments antiangiogéniques dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge : enjeux associés à leur utilisation dans le contexte québécois – Avis.](#)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Beovu^{MC} – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Beovu_2020_06.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Beovu^{MC} – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec. Qc : INESSS;2021. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Beovu_2021_02.pdf.
- **Hyung C, Shah CP, Weber M, et coll.** Aflibercept pour la DMLA exsudative avec liquide persistant sous ranibizumab et/ou bevacizumab. *Br J d'ophtalmologie.* 2013;97(8):1032-5.
- **Jager RD, Mieler WF et Miller JW.** Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358(24):2606-17.
- **Khanani AM, Marco AZ, Barakat MR et coll.** Safety Outcomes of Brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(1):20-8.
- **Novartis.** Novartis reports one year results of Phase III MERLIN study evaluating Beovu[®] every four week dosing and provides update on Beovu clinical program. 28 mai 2021. Disponible à : <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-reports-one-year-results-phase-iii-merlin-study-evaluating-beovu-every-four-week-dosing-and-provides-update-beovu-clinical-program>.
- **Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A et coll.** Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1144–67.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et coll.** Brolucizumab – foreseeable workflow in the current scenario. Eye (Lond). 2021;35(6):1548-50.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).