

BEOVU^{MC}

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Avis transmis au ministre en février 2021

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 forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), car sa 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. 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) ». Il s'agit de la deuxième évaluation de Beovu^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Juin 2020 [Refus d'inscription – Valeur thérapeutique](#)

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

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).

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 deux formes de DMLA, la sèche ou atrophique, et l'humide ou néovasculaire. La forme néovasculaire de la DMLA (« DMLA humide ») 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). La prévalence des cas sévères de 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 intrarétinienne causant une perte d'acuité visuelle. Au départ, les symptômes sont souvent subtils, car la maladie commence dans un œil, même si elle finit généralement par affecter les deux yeux. Les personnes deviennent progressivement incapables de reconnaître un visage et de conduire une voiture, mais elles peuvent continuer de 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 une image distordue 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.

Le principal traitement pour tenter d'améliorer la vision ou pour contrôler la progression de la maladie consiste à injecter un anti-VEGF dans le corps vitré (Cruess). L'aflibercept (Bayer) ainsi que le ranibizumab (Novartis 2017) sont des anti-VEGF inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions. Le bevacizumab (Roche), autre anti-VEGF, est aussi utilisé, hors indication. Pour la plupart des patients, Arroyo (2020) et ses collaborateurs recommandent le bevacizumab, le ranibizumab, ou l'aflibercept, et ne recommandent plus la thérapie photodynamique aux personnes atteintes de la DMLA humide.

Besoin de santé

L'utilisation des traitements anti-VEGF a considérablement amélioré la préservation de la vision chez les patients atteints de la forme humide. Toutefois, il existe toujours un besoin de santé pour des traitements plus efficaces, tant pour un début d'action rapide que pour un effet à long terme sur l'acuité visuelle. Sont aussi souhaitables des traitements dont la fréquence d'injection est réduite, dont l'impact négatif sur la qualité de vie des patients est moindre et dont le profil d'innocuité est favorable.

Analyse des données

Évaluation antérieure

L'INESSS a reconnu, en juin 2020, que l'efficacité du brolucizumab est non inférieure à celle de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide, en se basant sur les résultats à 48 et à 96 semaines des études HAWK et HARRIER (Dugel janvier 2020, Singh 2019). Cependant, aucun bénéfice clinique incrémental n'a été attribué au brolucizumab comparativement à l'aflibercept. De plus, un signal d'innocuité d'un effet indésirable rare, mais grave, de vasculites occlusives rétinienne avec ou sans inflammation intraoculaire pouvant entraîner une perte de vision irréversible a été associé à l'utilisation du brolucizumab. Ainsi, l'équilibre entre les risques et les bénéfices du brolucizumab par rapport à

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).
--

l'aflibercept a été jugé défavorable, puisque le brolocizumab a été considéré comme une alternative de traitement d'efficacité comparable à l'aflibercept, avec un profil d'innocuité préoccupant. Ainsi, la valeur thérapeutique du brolocizumab pour le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) n'a pas été reconnue lors de la première évaluation.

Évaluation actuelle

L'évaluation actuelle repose principalement sur de nouvelles données permettant d'apprécier le risque d'innocuité. Parmi les nouvelles publications analysées, celle de Monés (2020), qui rapporte les analyses du comité indépendant de surveillance des données d'innocuité sur les cas d'inflammations intraoculaires et de vasculites rétiniennes avec ou sans occlusion des études HAWK et HARRIER, a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. À celle-ci s'ajoute la publication de *l'American Society of Retina Specialists (ASRS 2020)*. L'INESSS a aussi apprécié plusieurs présentations de congrès, dont celles de Dugel (mai 2020), de Jhaveri (2020) et de Lally (2020). Cependant, celles-ci n'ont pas été retenues puisqu'il s'agit d'analyses de sous-groupes post hoc qui portent sur des paramètres sur lesquels le brolocizumab ne se distingue pas de l'aflibercept dans les études HAWK et HARRIER, notamment la MAVC et le paramètre d'évaluation de la qualité de vie, le 25-items Visual Function Questionnaire (VFQ-25).

Les études HAWK et HARRIER sont des essais de non-infériorité, de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire à double insu, qui ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brolocizumab à celles de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide. Les études HAWK et HARRIER ont été réalisées respectivement sur 1 082 et 743 personnes âgées de 50 ans ou plus, atteintes de DMLA humide. Les personnes ayant reçu au préalable un traitement pour la DMLA humide dans l'œil étudié ont notamment été exclues. Les patients de l'étude HAWK ont été répartis pour recevoir par injection intravitréenne, pendant 96 semaines, soit :

- 3 mg de brolocizumab aux semaines 0, 4 et 8, puis toutes les 12 semaines avec possibilité de réduire l'intervalle entre les injections toutes les 8 semaines;
- 6 mg de brolocizumab aux semaines 0, 4 et 8, puis toutes les 12 semaines avec possibilité de réduire l'intervalle entre les injections toutes les 8 semaines;
- 2 mg d'aflibercept aux semaines 0, 4 et 8, puis toutes les 8 semaines.

Les patients de l'étude HARRIER, quant à eux, ont été répartis pour recevoir 6 mg de brolocizumab ou 2 mg d'aflibercept aux mêmes fréquences d'administration que l'étude HAWK. Le choix de l'intervalle entre les injections de brolocizumab était de la responsabilité des médecins traitants et devait reposer sur l'évolution de l'acuité visuelle et des paramètres anatomiques. Le comité indépendant de surveillance des données d'innocuité a révisé les données des patients ayant subi un épisode rapporté par les investigateurs d'inflammation intraoculaire, d'endophtalmie ou d'occlusion artérielle rétinienne au cours des 96 semaines de suivi dans les études HAWK et HARRIER, ce qui correspond aux données de 60 patients des groupes ayant reçu le brolocizumab et de 8 patients des groupes ayant reçu l'aflibercept (Monés 2020).

Parmi les paramètres principaux de la révision du comité indépendant, il y a l'incidence d'inflammation intraoculaire, de vasculite rétinienne et de vasculite occlusive rétinienne dont le lien avec le traitement reçu est jugé établi ou probable. À ceux-ci s'ajoute notamment l'incidence des patients qui présentent ces mêmes symptômes combinés à une perte de MAVC de 15 lettres ou plus. Les principaux résultats de

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).

l'analyse de sous-groupe du comité indépendant de surveillance des données d'innocuité sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des analyses du comité indépendant de surveillance des données d'innocuité des études HAWK et HARRIER (Monés 2020)

Incidence à 96 semaines	Brolucizumab^a 3 et 6 mg n = 1088	Aflibercept^b 2 mg n = 729
Inflammation intraoculaire ^c	50 (4,6 %)	8 (1,1 %)
Inflammation intraoculaire avec vasculite rétinienne ^c	36 (3,3 %)	nd
Inflammation intraoculaire avec vasculite occlusive rétinienne ^c	23 (2,1 %)	nd
Inflammation intraoculaire combinée à une perte de la MAVC ^d ≥ 15 lettres ^{c,e}	8 (0,7 %)	1 (0,1 %)

nd : Non disponible.

a Les patients des études HAWK et HARRIER, tant ceux ayant reçu la dose de 3 mg que celle de 6 mg, ont été regroupés.

b Les patients des études HAWK et HARRIER ont été regroupés.

c Pour établir l'incidence à 96 semaines, le comité indépendant de surveillance des données d'innocuité a révisé exclusivement les données du sous-groupe de patients ayant subi un épisode, rapporté par les investigateurs, d'inflammation intraoculaire, d'endophtalmie ou d'occlusion artérielle rétinienne, ce qui représente 60 patients du groupe combiné ayant reçu le brolucizumab et 8 patients des groupes aflibercept.

d Meilleure acuité visuelle corrigée selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

e Définie comme une perte d'acuité visuelle modérée par les investigateurs.

Les éléments clés relevés lors de l'appréciation de l'analyse sont les suivants :

- La démarche de révision par le comité indépendant semble adéquate.
- Les études HAWK et HARRIER sont de bonne qualité méthodologique. Elles incluent un nombre important de sujets. Les patients sont bien répartis entre les groupes. Néanmoins, la révision du comité indépendant porte exclusivement sur un sous-groupe de patients des études HAWK et HARRIER.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées.
- La représentativité de la population à l'étude par rapport à la population à traiter au Québec est adéquate. Cependant, les régimes posologiques utilisés au Québec pour les anti-VEGF sont de plus en plus basés sur la stratégie posologique « *Treat-and-extend* », qui vise à allonger les intervalles entre les injections selon la réponse de la maladie au traitement, ce qui n'est pas le cas dans l'étude.
- Il s'agit d'analyses descriptives post hoc; aucune analyse statistique comparative n'a été réalisée.

Les résultats de Monés chez les patients des sous-groupes ayant subi un épisode rapporté par les investigateurs d'inflammation intraoculaire, d'endophtalmie ou d'occlusion artérielle rétinienne montrent que la majorité (74 %) des événements surviennent durant les 6 mois suivant la première injection de brolucizumab, bien qu'une partie des événements (12 %) survienne dans un délai plus long allant de 12 à 18 mois. Il est à noter que l'incidence d'une perte de la MAVC de 15 lettres ou plus à

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).

96 semaines sur l'entièreté des patients des études HAWK et HARRIER combinées est de 7,4 % (81/1088) et de 7,7 % (56/729) dans les groupes brolocizumab et aflibercept, respectivement.

Les données de la publication de l'ASRS (2020) ont aussi été appréciées et jugées similaires à celles de Monés (2020). Elles n'apportent donc pas d'informations supplémentaires.

Perspective du patient

Pendant la réévaluation du brolocizumab, l'INESSS a reçu à nouveau une lettre de l'Association québécoise de la dégénérescence maculaire (AQDM). Les représentants de l'AQDM mentionnent notamment que « pour tout nouvel anti-angiogénique, l'AQDM adopte une position générale qui correspond aux besoins des patients. Effectivement, deux critères nous semblent incontournables, soit l'innocuité et une alternance plus grande entre les injections. L'accessibilité aux traitements va de soi. »

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un ophtalmologiste. Les éléments mentionnés ci-après proviennent de cette correspondance, ainsi que de plusieurs rétiniologues que l'INESSS a consultés, particulièrement sur les risques associés aux cas d'inflammations intraoculaires et de vasculites rétinienne avec ou sans occlusion associés au brolocizumab.

L'auteur de la lettre suggère à l'INESSS de revenir sur sa recommandation antérieure de ne pas reconnaître une valeur thérapeutique, car il est d'avis que la fréquence d'injection du brolocizumab pourrait être moindre que celle de l'aflibercept ou du ranibizumab, en se basant sur son expérience clinique. En effet, il mentionne avoir utilisé cette molécule chez une trentaine de patients depuis son approbation par Santé Canada et avoir obtenu d'excellents résultats pour la grande majorité de ses patients, notamment une réduction du liquide intrarétinien, un gain d'acuité visuelle et, surtout, une diminution de la fréquence des injections, considérant que la plupart des patients concernés recevaient auparavant un autre anti-VEGF.

Les rétiniologues consultés affirment que la stratégie posologique « *Treat-and-extend* » (INESSS 2020) est habituellement celle préconisée avec les anti-VEGF pour le traitement de la DMLA au Québec.

De façon théorique, les caractéristiques du brolocizumab pourraient s'avérer intéressantes pour certains patients, en particulier ceux dont la maladie ne répond pas bien aux autres anti-VEGF, c'est-à-dire dont la MAVC continue de diminuer malgré des injections toutes les quatre semaines. Néanmoins, l'efficacité du brolocizumab chez ces patients n'est pas connue, puisque seules les personnes naïves aux anti-VEGF étaient incluses dans les études HAWK et HARRIER. De plus, ces patients souffrent souvent d'une DMLA instable et plusieurs sont monoculaires. Par conséquent, risquer l'utilisation d'un traitement pouvant causer des vasculites occlusives rétinienne ne semble pas acceptable chez ces patients.

En effet, le taux d'événements indésirables incluant une vasculite rétinienne, une vasculite occlusive rétinienne ou une combinaison des deux était de 7,92 par 10 000 injections en date du 26 juin 2020 (Novartis juin 2020). Ce taux est passé à 14,5 par 10 000 injections selon les données publiées le 23 octobre 2020 (Novartis novembre 2020). Les cliniciens jugent que le taux observé en juin était déjà préoccupant. De plus, en considérant le rapport du comité indépendant de surveillance des données d'innocuité (Monés, ASRS) et le taux d'événements indésirables pour la période post-commercialisation,

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).

les cliniciens sont convaincus que le risque de vasculites occlusives rétinienne est plus élevé avec le brolucizumab qu'avec les autres anti-VEGF.

Dans un autre ordre d'idées, les données sur la proportion globale de patients ayant subi une perte de la MAVC de 15 lettres ou plus à 48 et 96 semaines (Monés) ne sont pas jugées pertinentes pour évaluer la gravité du signal d'innocuité. En effet, une diminution de la MAVC est attendue à 96 semaines, selon l'évolution naturelle de la maladie, malgré un traitement. Ainsi, dans ces analyses, le signal d'innocuité est noyé parmi les données globales regroupées. En outre, celles-ci ne tiennent pas compte de la vitesse à laquelle la MAVC se détériore. Effectivement, les pertes de vision associées aux vasculites occlusives rétinienne sont généralement soudaines, contrairement à l'évolution naturelle de la maladie dont la détérioration est habituellement graduelle.

À l'instar de Rosenfeld (2020), les rétiniologues consultés n'utilisent pas le brolucizumab en raison du signal d'innocuité d'inflammation intraoculaire et de vasculite rétinienne occlusive. Les motifs sont les suivants :

- Il existe d'autres options de traitement et ce signal d'innocuité semble spécifique au brolucizumab.
- Les signes précoces d'une vasculite occlusive rétinienne sont souvent subtils et pas faciles à détecter. En effet, le contexte actuel ne favorise pas la détection rapide des cas d'inflammation intraoculaire, car les cliniques d'injections intravitréennes pour la DMLA traitent le plus souvent un grand nombre de patients par jour, et, dans certaines cliniques, le suivi des patients est effectué par différents cliniciens, c'est-à-dire que le médecin qui injecte l'anti-VEGF peut changer d'une injection à l'autre, ce qui pourrait nuire à la détection rapide de ces cas. En outre, le fait que la distribution de la fréquence d'apparition d'inflammation intraoculaire s'étire sur une longue période (Monés) pourrait réduire la capacité de détection précoce de ces cas considérant que la surveillance de ces effets pourrait diminuer dans le temps. Pour toutes ces raisons, la détection précoce des cas de ces effets indésirables graves pourrait représenter un enjeu. Afin d'assurer un suivi adéquat, il semble nécessaire d'ajuster les protocoles d'injections du brolucizumab de manière à ajouter des visites pour des examens préinjection plus approfondis, ce qui entraînerait des coûts additionnels et serait difficile à instaurer avec les ressources actuellement disponibles.
- Il n'y a pas de traitement spécifique dont l'efficacité a été démontrée pour éviter les complications associées spécifiquement aux cas de vasculites occlusives rétinienne. En effet, la publication de Bauman (2020) suggère une approche dans la gestion de tels cas. Cependant, bien que ces recommandations semblent adéquates, elles ne sont pas spécifiques au brolucizumab et il n'a pas été démontré que celles-ci permettent de réduire le risque de perte de vision subite, sévère, et irréversible liée aux vasculites occlusives rétinienne.

Finalement, les rétiniologues consultés considèrent que le récent signal d'innocuité de vasculites occlusives est préoccupant, malgré une incidence relativement faible. En effet, les vasculites occlusives rétinienne entraînent le plus souvent des pertes de visions irréversibles et, contrairement à certaines complications sévères associées aux anti-VEGF, il s'agit de conditions imprévisibles et très difficiles à contrecarrer lorsque les symptômes se déclarent. Par conséquent, tant qu'il ne sera pas possible de déterminer les patients risquant de développer une vasculite occlusive rétinienne, le rapport des risques et des bénéfices semble en défaveur du 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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire le brolocizumab sur les listes des médicaments pour le traitement 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

- L'INESSS a reconnu que l'efficacité du brolocizumab est non inférieure à celle de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide. Néanmoins, aucun bénéfice clinique incrémental n'est attribué au brolocizumab comparativement à l'aflibercept.
- Le profil d'innocuité du brolocizumab semble montrer une incidence accrue d'inflammation intraoculaire comparativement à l'aflibercept.
- Un signal d'innocuité rare, mais grave, de vasculites occlusives rétiniennes pouvant entraîner une perte de vision irréversible est associé à l'utilisation du brolocizumab.
- Bien que l'incidence des vasculites occlusives rétiniennes semble relativement faible, l'équilibre entre les risques et les bénéfices du brolocizumab par rapport à l'aflibercept est jugé défavorable puisque le brolocizumab est considéré comme une alternative de traitement d'efficacité comparable à l'aflibercept avec un profil d'innocuité préoccupant. La prudence est donc privilégiée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **The American Society of Retina Specialists (ASRS)**. 4 juin 2020. Member Update: Novartis-Appointed Safety Review Committee Reports Initial Brolocizumab Findings. En ligne. Page consultée le 17 novembre 2020] https://www.brolocizumab.info/sites/brolocizumab_info/files/2020-07/ASRS_SRC_report.pdf
- **Arroyo JG. (1 juin 2020)**. Age-related macular degeneration: Treatment and prevention. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 10 novembre 2020] <https://www.uptodate.com>.
- **Bayer**. Monographie de produit de Eylea. 19 mars 2019.
- **Baumal CR, Bodaghi B, Singer M, et coll.** Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and/or Vascular Occlusion after Brolocizumab Treatment, Ophthalmology Retina (2020 septembre).
- **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, Khanani, AM, Wykoff CC et coll.** Association of CST Variability and VFQ-25 Scores in nAMD: 96-Week Pooled Analyses from the HAWK and HARRIER Trials. Présenté au ARVO Annual Meeting, mai 2020.
- **Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et coll.** HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2020;127(1):72-84.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Beovu^{MC}-Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec, Qc: INESSS; 2017. Disponible à: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Beovu_2020_06.pdf
- **Jager RD, Mieler WF et Miller JW**. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008;358(24):2606-17.
- **Jhaveri C, Prasad BG, Wykoff CC, et coll.** Early Fluid-Free Status and Long-Term BCVA Outcomes With Anti-VEGF Treatment in nAMD: Post Hoc Analysis of Pooled Data From HAWK & HARRIER Studies. Présenté au Retina Society Annual Meeting, 21-22 septembre 2020.

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).

- **Lally DR, Lowenstein A, Arnold, JJ, et coll.** A comparison of the efficacy of brolocizumab and aflibercept in eyes with early persistent retinal fluid: 96-week results from the HAWK and HARRIER studies. Présenté au Retina Society Annual Meeting, septembre 2020.
- **Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, et coll.** Risk of inflammation, retinal vasculitis and retinal occlusion-related events with brolocizumab: post-hoc review of HAWK and HARRIER. Ophthalmology 15 novembre 2020.
- **Novartis.** Monographie de produit de Lucentis. 3 novembre 2017.
- **Novartis** provides update on use and safety of Beovu (brolocizumab) This global site will be updated regularly in order to provide the latest information and guidance for Health Care Professionals, updated: June 26, 2020. <https://www.brolocizumab.info/post-marketing-data>
- **Novartis** provides update on use and safety of Beovu (brolocizumab) This global site will be updated regularly in order to provide the latest information and guidance for Health Care Professionals, updated: October 23, 2020. <https://www.brolocizumab.info/post-marketing-data>
- **Roche.** Monographie de produit d'Avastin, 6 juin 2018.
- **Rosenfeld PJ et Browning DJ.** Is this a 737 max moment for brolocizumab? Am J Ophthalmol 2020;216:A7-A8.
- **Singh RP, Wykoff CC, Tadayoni R, et coll.** Visual and expanded anatomical outcomes for brolocizumab versus aflibercept in patients with neovascular AMD: 96-week data from HAWK and HARRIER. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60(9):5194-94.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).