

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **LUCENTIS^{MD}**

ranibizumab injectable

Flacons à usage unique, Seringues préremplies à usage unique

Solution pour injection intravitréenne, 10 mg/mL

Antifacteur de croissance vasculaire endothéliale de type A (inhibiteur du VEGF-A)

Code ATC : S01LA04

Lucentis indiqué chez le nourrisson prématuré pour:

- le traitement de la rétinopathie des prématurés (RDP) en zone I (stade 1 avec maladie « plus » [1+], stade 2 avec maladie « plus » [2+] ou stade 3 avec ou sans maladie « plus » [3 ou 3+]) ou en zone II (stade 3 avec maladie « plus » [3+]) et de la RDP postérieure agressive (RDP-PA).

a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation avec conditions, dans l'attente de résultats d'études permettant de confirmer ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de cette autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour LUCENTIS, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments.

Lucentis indiqué chez l'adulte pour :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).
- le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR).
- le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie pathologique (MP).
- le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une maladie oculaire autre que la DMLA ou la MP, y compris, sans s'y limiter, stries angioïdes, rétinochoroïdopathie post-inflammatoire, chorio-rétinopathie séreuse centrale ou chorio-rétinopathie idiopathique.

a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation sans conditions.

Novartis Pharma Canada inc.
385, boulevard Bouchard
Dorval Québec
H9S 1A9

Date d'approbation initiale :
26 juin 2007

Date de révision :
28 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263995

LUCENTIS est une marque déposée de Genentech Inc., utilisée en vertu d'une autorisation par Novartis Pharma Canada inc.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation accordée à un produit compte tenu de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, sévèrement débilitante ou susceptible de mettre en danger le pronostic vital. Ils se sont révélés offrir des bienfaits prometteurs, sont de grande qualité et ont un profil d'innocuité acceptable, compte tenu de l'évaluation des risques et des bienfaits. En outre, ils répondent à un important besoin médical non comblé au Canada ou offrent un rapport risques-bienfaits sensiblement plus avantageux que les médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, Traitement de la rétinopathie des prématurés (RDP)	11/2021
1 Indications, 1.1 Enfants	11/2021
4 Posologie et Administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	11/2021
4 Posologie et Administration, 4.4 Administration	11/2021
7 Mises en garde et Précautions, Généralités	11/2021
7 Mises en garde et Précautions, Hémorragies non oculaires	11/2021
7 Mises en garde et Précautions, Neurologique	11/2021
7 Mises en garde et Précautions, 7.1.3 Enfants	11/2021

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	3
TABLEAU DES MATIÈRES.....	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	6
1 INDICATIONS.....	6
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS.....	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration	9

4.5	Dose oubliée	16
5	SURDOSAGE	16
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	16
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	17
7.1	Populations particulières.....	19
7.1.1	Femmes enceintes.....	19
7.1.2	Allaitement.....	19
7.1.3	Enfants.....	20
7.1.4	Personnes âgées.....	20
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	20
8.1	Aperçu des effets indésirables	20
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	21
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	73
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	88
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	91
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	91
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	92
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	93
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	93
9.4	Interactions médicament-médicament.....	93
9.5	Interactions médicament-aliment.....	93
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	93
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	93
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	93
10.1	Mode d'action	93
10.2	Pharmacodynamie	94
10.3	Pharmacocinétique	94
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	95
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	96

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	97
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES	97
14 ESSAIS CLINIQUES	98
14.1 Essais cliniques par indication	98
14.3 Immunogénicité	120
15 MICROBIOLOGIE	120
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	120
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	128

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LUCENTIS^{MD} (ranibizumab injectable) est indiqué chez l'adulte pour :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).
- le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR).
- le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie pathologique (MP).
- le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une maladie oculaire autre que la DMLA ou la MP, y compris, sans s'y limiter, stries angioïdes, rétinopathie post-inflammatoire, chorioretinopathie séreuse centrale ou chorioretinopathie idiopathique.

AC-C

LUCENTIS est indiqué chez le nourrisson prématuré pour :

- le traitement de la rétinopathie des prématurés (RDP) en zone I (stade 1 avec maladie « plus » [1+], stade 2 avec maladie « plus » [2+] ou stade 3 avec ou sans maladie « plus » [3 ou 3+]) ou en zone II (stade 3 avec maladie « plus » [3+]) et de la RDP postérieure agressive (RDP-PA).

L'autorisation de commercialisation avec conditions repose principalement sur l'absence de RDP évolutive et l'absence de problème structural rétinien dans les deux yeux (voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Traitement de la RDP chez le nourrisson prématuré](#)). La variation de l'acuité visuelle n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

Enfants autres que les nourrissons prématurés atteints de RDP

Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi de Lucentis chez les enfants, car on ne dispose pas de suffisamment de données sur son efficacité et son innocuité dans cette population. Les données chez 5 adolescents de 13 à 17 ans présentant une déficience visuelle due à une NVC sont limitées.

AC-C

Nourrissons prématurés atteints de RDP

Les mises en garde et précautions visant les adultes s'appliquent aussi aux nourrissons prématurés atteints de RDP. Le risque de suppression générale du VEGF après l'administration intravitréenne de ranibizumab chez les nourrissons prématurés atteints de RDP ne peut être exclu. Le profil d'innocuité du ranibizumab n'a pas été établi au-delà de 2 ans chez les nourrissons prématurés.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients entrant dans la composition de ce médicament ou à l'un des composants du contenant. La liste complète se trouve à la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.
- Patients présentant une inflammation intraoculaire active.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Flacon (adultes et nourrissons prématurés) ou seringue préremplie (adultes seulement) à usage unique réservés exclusivement à la voie intravitréenne. Faire plus d'une injection à partir du même flacon peut entraîner une contamination du produit et une infection oculaire subséquente. Lucentis (ranibizumab injectable) ne contient aucun agent de conservation (consulter [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

Lucentis (ranibizumab injectable) doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

La dose recommandée de Lucentis **chez les adultes** est de 0,5 mg et est administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume injecté de 0,05 mL. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Traitement de la DMLA néovasculaire

On recommande d'administrer Lucentis 0,5 mg par injection intravitréenne 1 fois par mois. On peut réduire le traitement à une injection tous les 3 mois après les 3 premières injections si l'administration mensuelle n'est pas possible. Comparativement au traitement mensuel, une administration aux 3 mois mènera à une perte relative d'environ 5 lettres (1 ligne) d'acuité visuelle au cours des 9 mois suivants. Les patients doivent être évalués régulièrement.

Le traitement par Lucentis commence par une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée de façon régulière. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres (échelle ETDRS ou équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen) ou en présence d'une preuve clinique ou diagnostique de l'activité de la maladie, Lucentis devrait être administré.

Traitement de la déficience visuelle due à un OMD

Le traitement doit être administré 1 fois par mois jusqu'à l'atteinte de l'acuité visuelle maximale, confirmée par l'obtention de résultats démontrant une acuité visuelle stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives réalisées au cours du traitement par Lucentis.

Par la suite, le patient doit faire l'objet d'une évaluation mensuelle de l'acuité visuelle.

Il faut recommencer le traitement au moyen d'injections mensuelles lorsque le suivi révèle une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD et le poursuivre jusqu'à l'atteinte d'une acuité visuelle stable confirmée par 3 évaluations mensuelles consécutives.

Lucentis et la photocoagulation au laser pour le traitement de l'OMD :

Lors des essais cliniques, on a administré Lucentis en concomitance avec la photocoagulation au laser, ainsi qu'à des patients qui avaient déjà été soumis à une photocoagulation au laser. Lorsque les deux traitements sont administrés le même jour, Lucentis doit être injecté au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser.

Traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR

Le traitement doit être administré 1 fois par mois jusqu'à l'atteinte de l'acuité visuelle maximale, confirmée par l'obtention de résultats démontrant une acuité visuelle stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives réalisées au cours du traitement par Lucentis.

Par la suite, le patient doit faire l'objet d'une évaluation mensuelle de l'acuité visuelle.

Il faut recommencer le traitement au moyen d'injections mensuelles lorsque le suivi révèle une baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR et le poursuivre jusqu'à l'atteinte d'une acuité visuelle stable confirmée par 3 évaluations mensuelles consécutives.

Lucentis et la photocoagulation au laser pour le traitement de l'OBVR :

Lucentis peut être administré sans danger en concomitance avec la photocoagulation au laser. Lorsque les deux traitements sont administrés le même jour, Lucentis doit être injecté au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser.

Traitement de la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP

Le traitement s'amorce par une seule injection.

On recommande d'administrer une nouvelle injection lorsque le suivi révèle des signes d'activité de la maladie (p ex., baisse de l'acuité visuelle et/ou signes d'activité lésionnelle).

Les méthodes de surveillance de l'activité de maladie peuvent comprendre un examen clinique, une tomographie par cohérence optique (TCO) ou une angiographie à la fluorescéine (AF).

Bien que de nombreux patients n'aient besoin que d'une ou de deux injections au cours de la première année, d'autres pourraient nécessiter des injections plus fréquentes (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). On recommande donc d'effectuer des examens de suivis tous les mois au cours des deux premiers mois de traitement, puis au moins tous les trois mois pendant le reste de la première année. Par la suite, la fréquence de ces examens doit être déterminée par le médecin traitant.

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi concomitant de Lucentis et d'autres médicaments ou interventions médicales chez des patients atteints de myopie pathologique.

Les données sur l'administration de Lucentis à des patients préalablement soumis à une TPD à la vertéporfine sont limitées.

Traitement de la déficience visuelle due à une NVC

Le traitement s'amorce par une seule injection.

On recommande d'administrer une nouvelle injection lorsque le suivi révèle des signes d'activité de la maladie (p ex., baisse de l'acuité visuelle et/ou signes d'activité lésionnelle).

Les méthodes de surveillance de l'activité de maladie peuvent comprendre un examen clinique, une tomographie par cohérence optique (TCO) ou une angiographie à la fluorescéine (AF).

Une surveillance plus étroite est recommandée; le médecin traitant devra en déterminer la fréquence.

AC-C

Nourrissons prématurés

Traitement de la RDP chez les nourrissons prématurés

La dose recommandée de Lucentis chez le **nourrisson prématuré** est de 0,1 mg administrée en une injection intravitréenne. Cette dose correspond à un volume injecté de 0,01 mL.

Chez le nourrisson prématuré, le traitement s'amorce par une seule injection par œil. En cas de RDP bilatérale, l'injection peut être effectuée le même jour dans chaque œil. Une nouvelle injection peut être administrée en présence de signes d'activité de la maladie. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Dans le cadre de l'essai clinique, les patients pouvaient recevoir jusqu'à trois injections par œil; la plupart d'entre eux (78 %) ont reçu une seule injection par œil (voir [14 ESSAIS CLINIQUES - Traitement de la RDP chez le nourrisson prématuré](#)). L'administration de plus de trois injections par œil n'a pas été étudiée. Un second traitement par Lucentis n'a jamais été administré dans un œil où la RDP a progressé jusqu'au stade 4 ou 5.

Des cas de récurrence de la RDP ont été observés dans le cadre de l'essai clinique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES - Traitement de la RDP chez le nourrisson prématuré](#)). Toute récurrence de la maladie doit être surveillée de près jusqu'à ce que le risque de réactivation de la RDP proliférante puisse être écarté.

4.4 Administration

Comme pour tous les médicaments à usage parentéral, Lucentis doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ et d'un spéculum ophtalmologique stériles (ou équivalent). Par mesure de précaution, l'équipement pour effectuer une paracentèse stérile devrait être disponible. Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (consulter [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire, doivent être administrés avant l'injection, conformément aux lignes directrices locales.

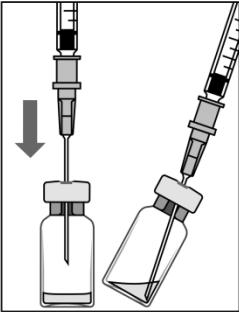
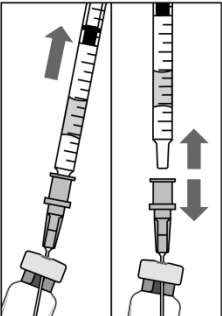
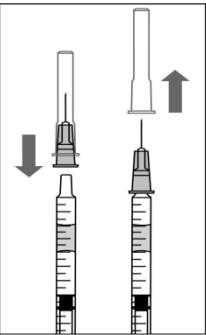
Flacon (adultes et nourrissons prématurés)

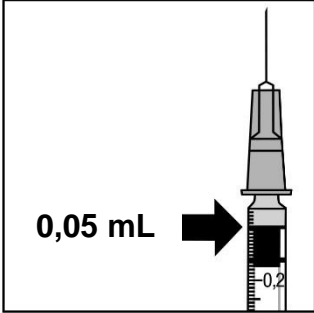
Les flacons sont réservés à l'usage unique. Après l'injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Les flacons sont stériles. On ne doit pas utiliser un flacon dont l'emballage est endommagé. La stérilité du produit ne peut être garantie que si le sceau de sécurité demeure intact. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des particules.

Adultes

Il faut suivre à la lettre les directives suivantes lors de la préparation de Lucentis en vue de son administration intravitréenne **chez les adultes**:

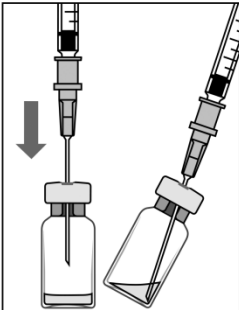
<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none">1. Avant de prélever le contenu, la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon doit être désinfectée.2. L'aiguille-filtre de 5 µm (comprise dans l'emballage de Lucentis) doit être fixée sur une seringue de 1 mL (non comprise dans l'emballage de Lucentis) à l'aide d'une technique aseptique. Pousser l'aiguille-filtre non pointue au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce qu'elle touche le fond du flacon.3. Retirer tout le contenu du flacon de Lucentis en maintenant le flacon en position droite, mais légèrement incliné pour en faciliter le prélèvement complet.
<p>B.</p> 	<ol style="list-style-type: none">4. S'assurer que la tige du piston est suffisamment en retrait lorsqu'on vide le flacon de façon à vider complètement l'aiguille-filtre.5. Laisser l'aiguille-filtre non pointue dans le flacon et en détacher la seringue. L'aiguille-filtre doit être jetée après avoir prélevé le contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
<p>C.</p> 	<ol style="list-style-type: none">6. Fixer fermement à la seringue, de façon aseptique, l'aiguille pour l'injection (non comprise dans l'emballage de Lucentis).7. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille pour injection sans toutefois détacher celle-ci de la seringue. <p>Remarque : Tenir l'aiguille pour injection par son raccord lors du retrait du capuchon.</p>
<p>D.</p>	

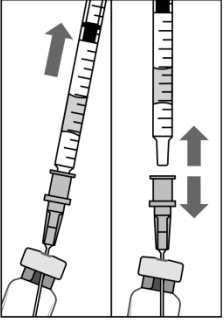
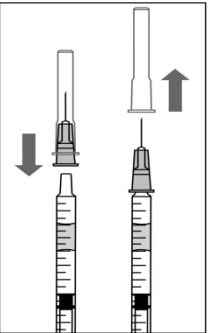
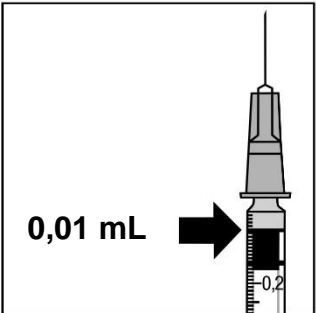
	<p>8. Expulser lentement l'air de la seringue et régler la dose au trait approprié sur la seringue. Chez l'adulte, la dose est de 0,05 mL. La seringue est prête pour l'injection.</p> <p>Remarque : Ne pas essayer l'aiguille pour injection. Ne pas rétracter le piston.</p>
<p>E.</p>	<p>9. Chez l'adulte, l'aiguille pour injection doit être introduite de 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire.</p> <p>10. Le volume de 0,05 mL peut alors être injecté.</p> <p>11. Un point d'injection sclérale différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.</p> <p>12. Après l'injection, ne pas tenter de remettre le capuchon de l'aiguille ni de détacher celle-ci de la seringue. Jeter la seringue usagée munie de son aiguille dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou conformément à la réglementation locale en vigueur.</p>

AC-C

Nourrissons prématurés

Il faut suivre à la lettre les directives suivantes lors de la préparation de Lucentis en vue de son administration intravitréenne **chez les nourrissons prématurés**:

<p>A.</p> 	<p>1. Avant de prélever le contenu, la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon doit être désinfectée.</p> <p>2. L'aiguille-filtre de 5 µm (comprise dans l'emballage de Lucentis) doit être fixée sur une seringue de 1 mL (non comprise dans l'emballage de Lucentis) à l'aide d'une technique aseptique. Pousser l'aiguille-filtre non pointue au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce qu'elle touche le fond du flacon.</p> <p>3. Retirer tout le contenu du flacon de Lucentis en maintenant le flacon en position droite, mais légèrement incliné pour en faciliter le prélèvement complet.</p>
<p>B.</p>	<p>4. S'assurer que la tige du piston est suffisamment en retrait lorsqu'on vide le flacon de façon à vider complètement l'aiguille-filtre.</p> <p>5. Laisser l'aiguille-filtre non pointue dans le flacon et en détacher la seringue. L'aiguille-filtre doit être jetée après avoir prélevé le contenu du</p>

	<p>flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.</p>
<p>C.</p> 	<p>6. Fixer fermement à la seringue, de façon aseptique, l'aiguille pour l'injection (non comprise dans l'emballage de Lucentis).</p> <p>7. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille pour injection sans toutefois détacher celle-ci de la seringue.</p> <p>Remarque : Tenir l'aiguille pour injection par son raccord lors du retrait du capuchon.</p>
<p>D.</p> 	<p>8. Expulser lentement l'air de la seringue et régler la dose au trait approprié sur la seringue. Chez le nourrisson prématuré, la dose est de 0,01 mL. La seringue est prête pour l'injection.</p> <p>Remarque : Ne pas essayer l'aiguille pour injection. Ne pas rétracter le piston.</p>
<p>E.</p>	<p>9. Chez le nourrisson prématuré, l'aiguille pour injection doit être introduite de 1,0 à 2,0 mm en arrière du limbe, dans la direction du nerf optique.</p> <p>10. Le volume de 0,01 mL chez le nourrisson prématuré peut alors être injecté.</p> <p>11. Un point d'injection sclérale différent doit être utilisé lors des injections ultérieures, s'il y a lieu.</p> <p>12. Après l'injection, ne pas tenter de remettre le capuchon de l'aiguille ni de détacher celle-ci de la seringue. Jeter la seringue usagée munie de son aiguille dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou conformément à la réglementation locale en vigueur.</p>


Seringue préremplie (adultes seulement)


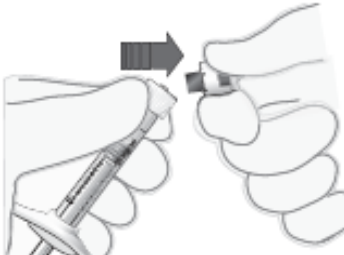


La seringue préremplie est réservée à un usage unique.


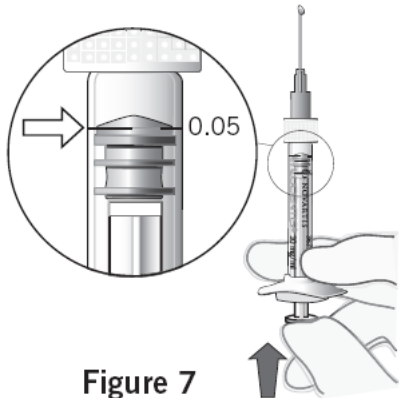
La seringue préremplie est stérile. On ne doit pas utiliser une seringue préremplie dont l'emballage est endommagé. La stérilité du produit ne peut être garantie que si le plateau dans lequel se trouve la seringue préremplie demeure scellé. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des particules.

Une aiguille pour injection de calibre 30 de 13 mm (½ po) de longueur doit être utilisée pour l'injection intravitréenne.

Il faut suivre à la lettre les instructions suivantes lors de la préparation de Lucentis en vue de son administration intravitréenne :

Introduction	<p>Lire attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue préremplie.</p> <p>La seringue préremplie est réservée à un usage unique. La seringue préremplie est stérile. On ne doit pas utiliser un produit dont l'emballage est endommagé. Il faut ouvrir le plateau scellé et effectuer toutes les étapes subséquentes à l'aide d'une technique aseptique.</p> <p>Remarque : La dose doit être réglée à 0,05 mL.</p>	
Description de la seringue préremplie	<p>Capuchon de la seringue</p> <p>Trait de la dose de 0,05 mL</p> <p>Anneau de retenue</p>  <p>Embout Luer Lock</p> <p>Bouchon de caoutchouc</p> <p>Tige du piston</p> <p>Figure 1</p>	
Préparation	<ol style="list-style-type: none">1. S'assurer que l'emballage contient :<ul style="list-style-type: none">• 1 seringue préremplie dans un plateau scellé.2. Retirer la pellicule du plateau contenant la seringue et, à l'aide d'une technique aseptique, sortir délicatement la seringue.	
Vérification de la seringue	<ol style="list-style-type: none">3. Vérifier que :	

	<ul style="list-style-type: none"> • le capuchon de la seringue n'est pas détaché de l'embout Luer Lock. • la seringue n'est pas endommagée. • la solution médicamenteuse est limpide, incolore à jaune pâle à brun et exempte de particules. <p>4. Si l'un ou l'autre des points précédents n'est pas satisfait, utiliser une nouvelle seringue préremplie.</p>	
<p>Retrait du capuchon de la seringue</p>	<p>5. Détacher d'un coup sec le capuchon de la seringue (sans le tourner ni le tordre) (voir la Figure 2).</p> <p>6. Jeter le capuchon de la seringue (voir la Figure 3).</p>	 <p>Figure 2</p>  <p>Figure 3</p>
<p>Fixation de l'aiguille</p>	<p>7. Fixer une aiguille pour injection de calibre 30 et de 13 mm (½ po) de long à la seringue en la vissant jusqu'au bout dans l'embout Luer Lock (voir la Figure 4).</p> <p>8. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille en tirant tout droit vers le haut (voir la Figure 5).</p> <p>Remarque : Ne jamais essayer l'aiguille.</p>	 <p>Figure 4</p>  <p>Figure 5</p>

<p>Retrait des bulles d'air</p>	<p>9. Tenir la seringue en position verticale.</p> <p>10. Si des bulles se forment dans la seringue, tapoter doucement le corps de la seringue avec un doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface (voir la Figure 6).</p>	 <p>Figure 6</p>
<p>Mesure de la dose</p>	<p>11. Tenir la seringue au niveau des yeux et pousser délicatement le piston jusqu'à ce que le rebord situé sous le dôme du bouchon de caoutchouc soit aligné avec le trait de la dose (voir la Figure 7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'air et l'excédent de solution seront alors expulsés; la dose sera réglée à 0,05 mL. <p>Remarque : La tige du piston n'est pas fixée au bouchon de caoutchouc afin d'éviter que de l'air soit aspiré dans la seringue.</p>	 <p>Figure 7</p>
<p>Injection</p>	<p>La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie.</p> <p>12. L'aiguille pour injection doit être introduite de 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire.</p> <p>13. Injecter lentement la solution jusqu'à ce que le bouchon de caoutchouc atteigne le fond de la seringue afin que le volume de 0,05 mL soit injecté.</p> <p>14. Un point d'injection sclérale différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.</p> <p>15. Après l'injection, ne pas tenter de remettre le capuchon de l'aiguille ni de détacher celle-ci de la seringue. Jeter la seringue usagée munie de son aiguille dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou conformément à la réglementation locale en vigueur.</p>	

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Lucentis (ranibizumab injectable) devant être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes, le risque de surdosage est très faible. Des cas de surdosage accidentel (injection de volumes supérieurs au volume recommandé de 0,05 mL de Lucentis) ont été rapportés au cours des essais cliniques et de la période post-commercialisation. Les effets indésirables le plus fréquemment associés à ces cas signalés de surdosage sont une hausse de la pression intraoculaire et la douleur oculaire. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et traitée, si l'ophtalmologiste présent le juge nécessaire.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intravitréenne	Solution stérile / 10 mg/mL ranibizumab (2,3 mg/0,23 mL/flacon ou 1,65 mg/0,165 mL/seringue préremplie)	α , α -tréhalose dihydraté; chlorhydrate d'histidine monohydraté; histidine; polysorbate 20; eau pour préparations injectables

Lucentis (ranibizumab injectable) est une solution aqueuse stérile, exempte d'agent de conservation, limpide, incolore à jaune pâle à brun pour injection.

Flacon (adultes et nourrissons prématurés)

Flacon à usage unique (en verre incolore de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl contenant 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 mL de solution pour injection. Chaque emballage contient un flacon de 0,23 mL et une aiguille-filtre pour prélever le contenu du flacon.

Seringue préremplie (adultes seulement)

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon de piston en caoutchouc (bromobutyle) et d'un capuchon d'aiguille composé d'un sceau d'inviolabilité rigide blanc muni

d'un capuchon en bromobutyle gris, ainsi que d'un adaptateur Luer Lock, renfermant 1,65 mg de ranibizumab dans 0,165 mL de solution stérile pour injection. La seringue préremplie comporte un piston et un anneau de retenue. Elle est emballée dans un plateau scellé. Chaque emballage contient une seringue préremplie.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

AC-C

- Le traitement par Lucentis (ranibizumab injectable) doit être exclusivement administré par injection intravitréenne.
- Les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS visant les adultes s'appliquent aussi aux nourrissons prématurés atteints de RDP.
- Le risque de suppression générale du VEGF après l'administration intravitréenne de ranibizumab chez les nourrissons prématurés atteints de RDP ne peut être exclu (consulter [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pédiatrie -nourrissons prématurés atteints de RDP](#)).
- L'innocuité de Lucentis chez les nourrissons prématurés n'a pas été étudiée au-delà de 2 ans. L'innocuité à long terme de Lucentis n'a pas été établie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par Lucentis peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (consulter [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.

Effets généraux

Effets thromboemboliques

Même si la fréquence des réactions thromboemboliques artérielles était faible lors des essais cliniques sur Lucentis, il existe un risque potentiel de réactions thromboemboliques artérielles à la suite de l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Les réactions thromboemboliques artérielles se définissent comme suit : accident vasculaire cérébral non fatal, infarctus du myocarde non fatal et décès d'origine vasculaire (y compris les décès dont la cause est inconnue). Le risque d'accident vasculaire cérébral peut être plus marqué chez les patients présentant des facteurs de risque connus, notamment des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire [consulter [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Par conséquent, le médecin de ces patients devrait les évaluer minutieusement pour s'assurer que le traitement par Lucentis est approprié et que le bienfait l'emporte sur le risque potentiel. Les patients qui éprouvent une réaction thromboembolique lors de leur traitement par Lucentis doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse de la part de leur médecin qui déterminera si la poursuite du traitement par Lucentis est appropriée, à savoir si le bienfait pour le patient l'emporte sur le risque.

Hémorragies non oculaires

Des cas d'hémorragie non oculaire ont été signalés après l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, y compris Lucentis, dans le cadre d'essais cliniques menés auprès d'adultes et de nourrissons prématurés atteints de RDP (consulter [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)); il est possible que ces hémorragies soient liées à l'inhibition du VEGF.

Immunitaire

Hypersensibilité

Avec Lucentis, comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent être informés de la nécessité de signaler cette aggravation qui peut être un signe clinique de la formation d'anticorps intraoculaires. En théorie, il existe un risque de réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ou un œdème de Quincke, pouvant survenir lors de l'utilisation de Lucentis (consulter [14.3 Immunogénicité](#)).

L'emploi de Lucentis n'a pas été étudié chez les patients qui présentent une infection générale évolutive.

Neurologique

AC-C Des cas d'altération du neurodéveloppement ont été signalés chez des nourrissons prématurés atteints de RDP traités par des anti-VEGF, y compris Lucentis (consulter [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'effet du produit sur le neurodéveloppement à long terme n'a pas été étudié au-delà de 2 ans, chez les nourrissons prématurés atteints de RDP traités par Lucentis.

Ophtalmologique

Endophtalmies et décollements de la rétine

Les injections intravitréennes, y compris celles de Lucentis, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, la présence d'hypopion, des décollements rhéghmatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes (consulter [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de Lucentis. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

Augmentations de la pression intraoculaire

Des élévations temporaires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de Lucentis (consulter [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On a également signalé des cas d'élévations prolongées de la PIO. Par conséquent, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée. La surveillance peut consister en une vérification de la perfusion du disque du nerf optique immédiatement après l'injection et(ou) en une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection.

Lucentis n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu d'autres types d'injections intravitréennes. Lucentis ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres inhibiteurs du VEGF (à action générale ou oculaire).

Traitement bilatéral

Les données disponibles ne semblent pas indiquer que le traitement bilatéral serait associé à un risque accru d'effets indésirables généraux. L'efficacité du traitement par Lucentis administré simultanément dans les deux yeux n'a pas été étudiée.

Lucentis n'a pas fait l'objet d'évaluations chez les patients qui présentent des affections oculaires concomitantes telles qu'un décollement de la rétine ou un trou maculaire.

Des études post-commercialisation nous ont permis d'obtenir une expérience supplémentaire sur un nombre limité de patients qui ont déjà présenté une OVR et des patients atteints de la forme ischémique de l'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) et de la forme ischémique de l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Le traitement des patients atteints d'OVR qui présentent des signes cliniques de détérioration de la fonction visuelle d'origine ischémique irréversible n'est pas recommandé.

Rénal

L'exposition systémique à Lucentis peut être accrue chez les patients atteints d'insuffisance rénale (consulter [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et états pathologiques particuliers](#)). La signification clinique d'une exposition systémique accrue à Lucentis n'a pas été établie.

Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

Femmes aptes à procréer

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur la fertilité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'exposition au ranibizumab durant la grossesse.

Les résultats d'études menées chez le macaque de Buffon n'ont pas révélé d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse ou le développement de l'embryon ou du fœtus (consulter [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)). Après l'administration oculaire, l'exposition générale au ranibizumab est faible, mais le ranibizumab doit être considéré comme ayant un potentiel tératogène, embryotoxique et fœtotoxique en raison de son mode d'action. Par conséquent, le ranibizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bienfait prévisible pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus. On recommande aux femmes traitées par le ranibizumab qui désirent tomber enceintes d'attendre qu'au moins 3 mois se soient écoulés après la dernière dose de ranibizumab avant de concevoir un enfant.

7.1.2 Allaitement

Selon les données limitées dont on dispose, le ranibizumab est présent dans le lait maternel humain à la suite de l'administration intravitréenne de Lucentis chez les femmes qui allaitent et pourrait entraîner la suppression des taux de VEGF dans le lait maternel. On ne connaît pas les effets de la suppression de VEGF dans le lait maternel sur le nourrisson allaité ni ceux du

ranibizumab sur la production ou l'excrétion du lait maternel. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de Lucentis.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans)

Enfants autres que les nourrissons prématurés atteints de RDP

Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi de Lucentis chez les enfants, car on ne dispose pas de suffisamment de données sur son efficacité et son innocuité dans cette population. Les données chez 5 adolescents de 13 à 17 ans présentant une déficience visuelle due à une NVC sont limitées.

Nourrissons prématurés atteints de RDP

Les mises en garde et précautions visant les adultes s'appliquent aussi aux nourrissons prématurés atteints de RDP. Le risque de suppression générale du VEGF après l'administration intravitréenne de ranibizumab chez les nourrissons prématurés atteints de RDP ne peut être exclus. Le profil d'innocuité du ranibizumab n'a pas été établi au-delà de 2 ans chez les nourrissons prématurés.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection comprennent des endophtalmies, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes (consulter [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les autres événements oculaires graves observés chez les patients traités par Lucentis comprennent des inflammations intraoculaires (à une fréquence variant de 3,3 % à 11,7 % durant les essais sur la DMLA néovasculaire) et des élévations de la pression intraoculaire (à une fréquence variant de 6,6 % à 18,8 % lors des essais sur la DMLA néovasculaire) (consulter [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans l'ensemble, les événements oculaires et non oculaires observés durant les essais sur l'OMD, l'OVR, la MP et la NVC montraient une fréquence et une gravité comparables à ceux qui sont survenus lors des essais sur la DMLA néovasculaire.

Dans l'essai RESOLVE, portant sur le traitement de l'OMD, tous les effets indésirables graves, tant oculaires que non oculaires, signalés chez des sujets traités par Lucentis (données totalisées) étaient assortis d'une fréquence < 1 %, à l'exception de l'endophtalmie et de l'hypoglycémie, observées l'une comme l'autre chez 2,0 % des patients sous Lucentis. Outre les manifestations signalées précédemment, les effets oculaires graves notés chez les patients traités par Lucentis pendant l'essai RESOLVE sont l'occlusion de l'artère rétinienne, l'ischémie rétinienne et l'hémorragie vitrénienne. Lors de l'essai RESTORE, le seul effet indésirable oculaire grave chez les patients traités par Lucentis a été la cataracte, observée chez 1,7 % des sujets du groupe Lucentis à 0,5 mg et laser. On n'a fait état d'aucun effet indésirable oculaire grave chez les patients qui recevaient Lucentis seul, et aucun cas d'endophtalmie n'a

AC-C

été observé dans l'ensemble de la population de l'étude. Tous les effets indésirables non oculaires graves signalés dans les groupes Lucentis étaient assortis d'une fréquence < 1 %, à l'exception de l'angine de poitrine, de la coronaropathie, des chutes et de l'embolie pulmonaire, survenues à une fréquence de 1,7 % chez les sujets traités par Lucentis seul, ainsi que l'hypertension, observée chez 1,7 % des patients du groupe Lucentis et laser.

Tous les effets indésirables oculaires et non oculaires graves signalés chez les patients qui ont reçu Lucentis (données totalisées) au cours de la phase de traitement de 6 mois des essais sur l'OVR montraient une fréquence inférieure à 1 %. Des événements oculaires graves autres que ceux qui sont énumérés ci-dessus relativement aux essais sur la DMLA néovasculaire et l'OMD ont été signalés chez les patients traités par Lucentis au cours des essais sur l'OVR, notamment : cécité unilatérale, abrasion cornéenne, œdème de la cornée, néovascularisation de l'iris, œdème maculaire, affection vasculaire rétinienne, occlusion vasculaire rétinienne et occlusion veineuse rétinienne. Aucun cas d'inflammation intraoculaire grave n'est survenu au cours des essais sur l'OVR.

Au cours de l'essai sur la MP, tous les effets indésirables graves, oculaires et non oculaires, rapportés chez les patients traités par Lucentis sont également survenus à une fréquence < 1 %. Les manifestations oculaires graves observées chez les patients traités par Lucentis qui n'ont pas été énumérées précédemment pour les essais sur la DMLA néovasculaire, l'OMD et l'OVR étaient l'érosion de la cornée et le rétinoshisis. Aucun cas d'inflammation intraoculaire grave n'est survenu au cours de l'essai sur la MP.

Dans le cadre de l'essai sur la NVC, aucun effet indésirable grave n'a été observé dans l'œil à l'étude ou l'œil controlatéral chez les patients qui recevaient Lucentis. Aucun des effets indésirables graves non oculaires n'était soupçonné lié au traitement à l'étude ou à l'injection intraoculaire.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Population atteinte de DMLA néovasculaire

Au total, 1 315 patients ont formé la population visée par les essais d'innocuité lors des trois études de phase III sur la DMLA néovasculaire, FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) et FVF3192g (PIER) et ont eu 24 mois d'exposition à Lucentis (ranibizumab injectable) et quatre cent quarante (440) patients ont été traités à la dose recommandée de 0,5 mg.

Les effets indésirables oculaires et non oculaires fréquents que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis et qui sont survenus chez ≥ 1 % des patients traités par Lucentis 0,5 mg dans au moins une des trois études contrôlées de phase III sur la DMLA néovasculaire FVF2598g (MARINA; données sur 2 ans), FVF2587g (ANCHOR; données sur 2 ans) et FVF3192g (PIER; données sur 2 ans) sont résumés dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Les effets indésirables oculaires et non oculaires fréquents avec ou sans lien avec le traitement par Lucentis, pour lesquels un écart de ≥ 2 % du taux d'incidence a été observé

entre les patients traités par Lucentis 0,5 mg et ceux du groupe contrôle dans au moins une des trois études contrôlées de phase III sur la DMLA néovasculaire FVF2598g (MARINA; données sur 2 ans), FVF2587g (ANCHOR; données sur 2 ans) et FVF3192g (PIER; données sur 2 ans) sont résumés dans le Tableau 3 ci-dessous.

De plus, les effets indésirables oculaires et non oculaires avec ou sans lien avec le traitement par Lucentis survenus chez ≥ 1 % des patients qui ont reçu Lucentis à 0,5 mg lors des études contrôlées de phase III sur la DMLA néovasculaire FVF2598g (MARINA; données sur 2 ans), FVF2587g (ANCHOR; données sur 2 ans) et FVF3192g (PIER; données sur 2 ans) (données totalisées) sont résumés dans les Tableaux 4 et 5 ci-dessous.

Tableau 1: Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis
Population visée par les essais d'innocuité de MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)
Effets indésirables survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % pour Lucentis 0,5 mg dans au moins une étude

Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Cataracte	0,0 %	0,0 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Cataracte nucléaire	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Hémorragie conjonctivale	11,9 %	13,4 %	18,4 %	11,2 %	17,5 %	11,4 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Hyperémie conjonctivale	2,1 %	0,4 %	1,7 %	2,1 %	5,1 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Conjonctivite	1,3 %	1,3 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Abrasion de la cornée	2,5 %	1,3 %	2,5 %	0,7 %	0,0 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	0,4 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Sécheresse oculaire	0,8 %	0,4 %	2,1 %	0,7 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Exsudats oculaires	3,0 %	2,9 %	0,4 %	2,1 %	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Irritation oculaire	11,4 %	10,1 %	6,7 %	5,6 %	4,4 %	5,7 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Douleur oculaire	23,7 %	26,9 %	28,9 %	18,2 %	22,6 %	17,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tableau 1: Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis Population visée par les essais d'innocuité de MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g) Effets indésirables survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % pour Lucentis 0,5 mg dans au moins une étude									
Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Prurit oculaire	4,7 %	2,9 %	4,2 %	1,4 %	7,3 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Œdème palpébral	1,3 %	0,8 %	1,7 %	1,4 %	2,2 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Douleur palpébrale	0,4 %	0,8 %	0,4 %	0,7 %	0,0 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	10,2 %	11,8 %	11,3 %	6,3 %	5,1 %	7,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hypo-esthésie oculaire	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Voie d'administration incorrecte du médicament	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Hémorragie au point d'injection	0,8 %	0,0 %	1,7 %	0,7 %	2,2 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Douleur au point d'injection	0,8 %	0,8 %	1,3 %	0,7 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Pression intraoculaire accrue	3,8 %	18,9 %	18,8 %	5,6 %	17,5 %	15,0 %	1,6 %	5,1 %	6,6 %

Tableau 1: Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis Population visée par les essais d'innocuité de MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g) Effets indésirables survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % pour Lucentis 0,5 mg dans au moins une étude									
Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Iridocyclite	0,4 %	0,8 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %	2,9 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Iritis	3,8 %	5,9 %	5,4 %	0,0 %	2,2 %	6,4 %	1,6 %	0,0 %	1,6 %
Kératopathie	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Sécrétion lacrymale accrue	9,3 %	11,8 %	7,9 %	1,4 %	5,1 %	5,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Gêne oculaire	3,0 %	5,9 %	3,8 %	1,4 %	2,9 %	5,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Hyperémie oculaire	7,2 %	5,0 %	6,3 %	4,2 %	6,6 %	7,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Kératite ponctuée	0,8 %	0,8 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Uvéite	0,0 %	0,4 %	0,8 %	0,0 %	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Vision trouble	1,7 %	6,3 %	2,9 %	1,4 %	5,1 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Baisse d'acuité visuelle	0,4 %	1,7 %	2,9 %	2,1 %	0,7 %	0,7 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Troubles de la vue	0,4 %	3,8 %	6,7 %	0,7 %	2,9 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Décollement du vitré	1,3 %	4,2 %	2,1 %	0,0 %	2,2 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Troubles vitréens	0,0 %	1,3 %	0,4 %	0,0 %	1,5 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tableau 1: Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis Population visée par les essais d'innocuité de MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g) Effets indésirables survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % pour Lucentis 0,5 mg dans au moins une étude									
Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Corps flottants vitréens	2,1 %	18,9 %	17,2 %	1,4 %	9,5 %	4,3 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Hémorragie vitréenne	0,0 %	2,1 %	1,7 %	0,7 %	2,2 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyalite	1,3 %	5,5 %	8,4 %	1,4 %	3,6 %	5,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Incidence totale d'inflammation intraoculaire *	5,1 %	10,9 %	11,7 %	1,4 %	5,8 %	10,7 %	1,6 %	1,7 %	3,3 %

Les occurrences multiples d'un même événement ont été calculées une seule fois dans le taux d'incidence globale
* Résumé des termes privilégiés : inflammation de la chambre antérieure, hypopion, iridocyclite, iritis, uvéite et hyalite.

Tableau 2 : Effets non oculaires indésirables que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis Population visée par les essais d'innocuité de MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g) Effets indésirables survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % pour Lucentis 0,5 mg dans au moins une étude									
Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
INVESTIGATIONS									
Créatinine sanguine accrue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Pression sanguine diastolique accrue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Urée sanguine accrue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF									
Douleur aux extrémités	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX									
Céphalées	0,4 %	0,8 %	2,5 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Les occurrences multiples d'un même événement ont été calculées une seule fois dans le taux d'incidence globale.									

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude
Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)

Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
AFFECTIONS DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE									
Anémie	8,1 %	7,1 %	7,5 %	4,2 %	8,8 %	8,6 %	0,0 %	6,8 %	8,2 %
AFFECTIONS CARDIAQUES									
Angine de poitrine	1,7 %	2,5 %	1,3 %	0,7 %	0,0 %	3,6 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Insuffisance cardiaque congestive	4,2 %	4,2 %	2,5 %	3,5 %	4,4 %	4,3 %	3,2 %	3,4 %	6,6 %
Bradycardie sinusale	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
AFFECTIONS CONGÉNITALES, FAMILIALES ET GÉNÉTIQUES									
Dystrophie cornéenne	2,5 %	4,2 %	2,9 %	0,0 %	2,9 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
AFFECTIONS DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE									
Vertige	1,7 %	4,2 %	1,7 %	7,0 %	5,8 %	1,4 %	1,6 %	0,0 %	6,6 %
AFFECTIONS OCULAIRES									
Arc lipoidique	0,0 %	1,3 %	2,1 %	0,0 %	2,2 %	1,4 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude
Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)

Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Blépharite	8,9 %	10,9 %	13,4 %	7,0 %	10,2 %	9,3 %	6,5 %	6,8 %	4,9 %
Cataracte	6,8 %	7,1 %	5,4 %	7,0 %	9,5 %	13,6 %	1,6 %	6,8 %	6,6 %
Cataracte corticale	2,1 %	1,3 %	4,6 %	1,4 %	1,5 %	1,4 %	1,6 %	1,7 %	3,3 %
Cataracte nucléaire	5,9 %	4,2 %	3,8 %	1,4 %	5,1 %	5,0 %	3,2 %	1,7 %	8,2 %
Hémorragie conjonctivale	66,1 %	77,3 %	75,7 %	50,3 %	71,5 %	70,0 %	29,0 %	50,8 %	52,5 %
Hyperémie conjonctivale	6,8 %	2,9 %	7,1 %	4,2 %	11,7 %	7,9 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Conjonctivite	3,0 %	3,8 %	3,3 %	0,0 %	2,2 %	2,1 %	0,0 %	3,4 %	3,3 %
Conjonctivite allergique	1,7 %	2,1 %	3,8 %	0,7 %	0,7 %	1,4 %	1,6 %	0,0 %	3,3 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude
Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)

Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	15,3 %	11,3 %	9,2 %	3,5 %	2,2 %	4,3 %	3,2 %	8,5 %	16,4 %
Sécheresse oculaire	6,4 %	6,7 %	10,0 %	9,1 %	3,6 %	14,3 %	8,1 %	8,5 %	4,9 %
Irritation oculaire	19,9 %	16,0 %	19,2 %	6,3 %	4,4 %	8,6 %	4,8 %	13,6 %	13,1 %
Douleur oculaire	33,5 %	36,1 %	37,2 %	23,1 %	29,9 %	30,0 %	12,9 %	18,6 %	18,0 %
Douleur palpébrale	0,4 %	1,3 %	1,3 %	0,7 %	0,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	14,4 %	18,1 %	18,8 %	12,6 %	8,0 %	10,0 %	6,5 %	10,2 %	9,8 %
Glaucome	0,4 %	1,3 %	2,9 %	2,1 %	1,5 %	2,1 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Iridocyclite	1,3 %	0,8 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %	3,6 %	1,6 %	1,7 %	1,6 %
Iritis	7,6 %	8,0 %	7,9 %	1,4 %	5,8 %	7,9 %	1,6 %	1,7 %	1,6 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude
Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)

Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Sécrétion lacrymale accrue	16,1 %	17,2 %	16,3 %	5,6 %	10,2 %	9,3 %	0,0 %	6,8 %	3,3 %
Maculopathie	11,4 %	8,4 %	9,6 %	4,9 %	5,1 %	7,9 %	3,2 %	5,1 %	8,2 %
Gêne oculaire	4,7 %	7,6 %	7,1 %	2,1 %	4,4 %	6,4 %	0,0 %	0,0 %	8,2 %
Hyperémie oculaire	10,2 %	10,1 %	10,0 %	5,6 %	7,3 %	12,1 %	1,6 %	8,5 %	6,6 %
Photophobie	2,5 %	3,8 %	2,5 %	1,4 %	0,7 %	3,6 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Opacification de la capsule postérieure	5,1 %	6,3 %	7,9 %	2,8 %	3,6 %	5,0 %	0,0 %	3,4 %	3,3 %
Dégénérescence rétinienne	6,8 %	10,5 %	10,0 %	4,2 %	2,9 %	5,7 %	3,2 %	1,7 %	1,6 %
Affection rétinienne	9,3 %	11,3 %	12,6 %	2,8 %	8,0 %	6,4 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Uvéite	0,0 %	0,4 %	0,8 %	0,0 %	0,7 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude
Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)

Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Trouble de la vue	11,4 %	13,9 %	15,9 %	5,6 %	10,2 %	7,9 %	1,6 %	3,4 %	4,9 %
Décollement du vitré	17,8 %	21,8 %	22,2 %	21,7 %	17,5 %	18,6 %	19,4 %	10,2 %	8,2 %
Affection vitréenne	0,0 %	2,1 %	0,8 %	0,0 %	1,5 %	2,1 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Corps flottants vitréens	9,7 %	31,9 %	29,7 %	4,9 %	19,0 %	22,1 %	3,2 %	11,9 %	13,1 %
Hémorragie vitréenne	2,5 %	3,4 %	2,9 %	2,1 %	3,6 %	5,0 %	1,6 %	0,0 %	1,6 %
Hyalite	3,4 %	7,1 %	12,6 %	2,1 %	6,6 %	10,7 %	1,6 %	1,7 %	4,9 %
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES									
Caries dentaires	0,8 %	2,1 %	0,8 %	0,0 %	1,5 %	2,1 %	1,6 %	0,0 %	0,0 %
Diarrhée	8,5 %	7,6 %	4,2 %	4,9 %	10,2 %	5,7 %	1,6 %	1,7 %	4,9 %
Dysphagie	0,8 %	2,5 %	0,8 %	0,0 %	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Hernie hiatale	2,1 %	0,8 %	1,3 %	0,7 %	1,5 %	3,6 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude
Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)

Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Nausées	5,5 %	8,8 %	8,8 %	7,0 %	8,0 %	10,0 %	4,8 %	8,5 %	3,3 %
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION									
Asthénie	2,5 %	1,7 %	1,7 %	2,1 %	4,4 %	1,4 %	0,0 %	3,4 %	3,3 %
Douleur thoracique	5,5 %	4,2 %	3,8 %	2,1 %	5,1 %	5,0 %	3,2 %	6,8 %	3,3 %
Hémorragie au point d'injection	1,7 %	1,7 %	5,0 %	2,8 %	5,8 %	4,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
INFECTIONS ET INFESTATIONS									
Bronchite	8,5 %	9,7 %	10,5 %	9,8 %	8,0 %	12,1 %	4,8 %	5,1 %	6,6 %
Diverticulite	2,1 %	3,8 %	2,9 %	0,7 %	1,5 %	2,9 %	0,0 %	3,4 %	1,6 %
Gastro-entérite virale	2,1 %	1,3 %	4,2 %	0,0 %	2,9 %	2,9 %	0,0 %	1,7 %	3,3 %
Herpès zoster	2,1 %	5,5 %	4,2 %	2,1 %	2,9 %	0,0 %	1,6 %	1,7 %	4,9 %
Grippe	5,1 %	9,7 %	7,9 %	4,2 %	5,8 %	6,4 %	3,2 %	3,4 %	4,9 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude
Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)

Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Infection localisée	2,5 %	2,1 %	0,8 %	0,0 %	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Rhinopharyngite	13,1 %	13,4 %	15,9 %	12,6 %	24,8 %	16,4 %	9,7 %	8,5 %	6,6 %
Sinusite	5,5 %	7,6 %	8,4 %	10,5 %	10,5 %	8,6 %	4,8 %	5,1 %	1,6 %
Infection des voies respiratoires supérieures	9,7 %	15,1 %	7,5 %	6,3 %	7,3 %	11,4 %	4,8 %	11,9 %	4,9 %
Infection des voies urinaires	7,6 %	8,8 %	7,1 %	10,5 %	12,4 %	11,4 %	8,1 %	8,5 %	13,1 %
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION									
Abrasion cornéenne	3,4 %	2,5 %	2,9 %	0,7 %	2,2 %	3,6 %	1,6 %	1,7 %	0,0 %
Fracture du pied	0,4 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	2,9 %	1,6 %	0,0 %	0,0 %
Douleur au cours de la procédure	1,7 %	1,7 %	1,3 %	2,8 %	2,2 %	5,7 %	1,6 %	5,1 %	0,0 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)									
Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Fracture du poignet	2,5 %	1,7 %	0,4 %	0,0 %	0,7 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
INVESTIGATIONS									
Taux de cholestérol accru	3,8 %	0,8 %	3,8 %	0,7 %	0,7 %	2,9 %	1,6 %	3,4 %	1,6 %
Taux de glycémie accru	4,7 %	3,4 %	3,8 %	1,4 %	3,6 %	4,3 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Pression intraoculaire accrue	5,9 %	23,9 %	23,8 %	7,7 %	22,6 %	25,0 %	4,8 %	23,7 %	31,1 %
Augmentation de la numération des globules blancs	0,0 %	0,0 %	2,5 %	0,0 %	0,7 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES									
Diabète sucré	1,3 %	2,9 %	3,8 %	2,8 %	4,4 %	3,6 %	0,0 %	5,1 %	1,6 %
Goutte	1,7 %	0,8 %	2,5 %	0,7 %	2,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)									
Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Hypokaliémie	3,0 %	1,3 %	1,7 %	4,2 %	4,4 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	8,2 %
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF									
Arthralgie	8,9 %	10,9 %	11,3 %	9,8 %	5,1 %	10,7 %	1,6 %	6,8 %	8,2 %
Douleur dorsale	9,3 %	10,1 %	9,2 %	13,3 %	10,2 %	4,3 %	3,2 %	1,7 %	6,6 %
Exostose	0,4 %	0,4 %	0,4 %	1,4 %	1,5 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Douleur thoracique musculo-squelettique	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,5 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Arthrose	4,2 %	3,8 %	1,7 %	0,7 %	2,9 %	3,6 %	9,7 %	1,7 %	4,9 %
Douleurs aux extrémités	5,9 %	6,3 %	5,4 %	4,9 %	5,1 %	5,0 %	0,0 %	5,1 %	3,3 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)									
Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX									
Démence	1,3 %	0,4 %	0,4 %	0,7 %	0,7 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Étourdissements	9,7 %	7,6 %	4,6 %	4,9 %	5,1 %	7,9 %	1,6 %	3,4 %	3,3 %
Céphalées	10,2 %	16,0 %	10,0 %	7,0 %	12,4 %	15,0 %	3,2 %	1,7 %	8,2 %
Sciatique	0,8 %	1,3 %	1,7 %	0,7 %	2,2 %	2,1 %	0,0 %	1,7 %	3,3 %
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES									
Anxiété	3,0 %	4,2 %	5,0 %	6,3 %	7,3 %	3,6 %	4,8 %	0,0 %	1,6 %
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES									
Maladie pulmonaire obstructive chronique	2,1 %	2,1 %	4,6 %	3,5 %	6,6 %	7,9 %	0,0 %	6,8 %	0,0 %
Toux	7,2 %	9,7 %	10,5 %	8,4 %	12,4 %	6,4 %	3,2 %	3,4 %	3,3 %
Dyspnée	2,5 %	5,0 %	2,9 %	3,5 %	3,6 %	5,7 %	3,2 %	6,8 %	1,6 %

Tableau 3 : Effets indésirables, oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, avec écart de ≥ 2 % du taux d'incidence entre le groupe Lucentis 0,5 mg et le groupe contrôle dans au moins une étude Population visée par les essais d'innocuité des études MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)									
Terme privilégié	% de patients Étude MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Étude PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Lucentis 0,5 mg (N = 239)	Vertéporfine TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 137)	Lucentis 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Lucentis 0,3 mg (N = 59)	Lucentis 0,5 mg (N = 61)
Congestion des sinus	2,5 %	2,1 %	2,1 %	0,0 %	1,5 %	2,1 %	1,6 %	1,7 %	1,6 %
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES									
Ecchymose	0,4 %	1,7 %	1,7 %	0,0 %	2,2 %	4,3 %	0,0 %	1,0 %	1,6 %
Prurit	2,1 %	3,8 %	2,5 %	0,7 %	0,0 %	3,6 %	1,6 %	1,7 %	0,0 %
AFFECTIONS VASCULAIRES									
Hypertension	16,1 %	17,2 %	16,3 %	16,1 %	9,5 %	12,1 %	11,3 %	10,2 %	18,0 %
Les occurrences multiples d'un même événement ont été calculées une seule fois dans le taux d'incidence globale.									

Tableau 4 : Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
AFFECTIONS CONGÉNITALES, FAMILIALES ET GÉNÉTIQUES				
Dystrophie cornéenne	2,0 %	0,0 %	3,2 %	2,3 %
AFFECTIONS OCULAIRES				
Érythème de la chambre antérieure	2,0 %	0,0 %	2,1 %	2,0 %
Arc lipoïdique	0,0 %	0,0 %	1,6 %	1,6 %
Blépharite	8,4 %	7,0 %	10,1 %	10,9 %
Cataracte	5,7 %	7,0 %	7,8 %	8,2 %
Cataracte corticale	2,0 %	1,4 %	1,4 %	3,4 %
Cataracte nucléaire	5,4 %	1,4 %	4,1 %	4,8 %
Cataracte sous-capsulaire	2,3 %	0,7 %	3,2 %	2,7 %
Chalazion	0,3 %	0,7 %	0,7 %	1,6 %
Néovascularisation choroïdienne	16,8 %	12,6 %	2,5 %	2,5 %
Hémorragie conjonctivale	58,4 %	50,3 %	71,9 %	70,7 %
Hyperémie conjonctivale	5,4 %	4,2 %	5,5 %	6,4 %
Conjonctivite	2,3 %	0,0 %	3,2 %	3,0 %
Conjonctivite allergique	1,7 %	0,7 %	1,4 %	3,0 %
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	12,8 %	3,5 %	8,1 %	8,6 %
Diplopie	0,0 %	0,7 %	0,9 %	1,1 %
Sécheresse oculaire	6,7 %	9,1 %	6,0 %	10,7 %
Exsudats oculaires	6,7 %	3,5 %	6,2 %	3,0 %
Hémorragie oculaire	3,4 %	0,0 %	0,7 %	1,1 %
Irritation oculaire	16,8 %	6,3 %	12,0 %	15,0 %
Douleur oculaire	29,2 %	23,1 %	31,8 %	32,3 %
Prurit oculaire	10,4 %	8,4 %	8,5 %	10,2 %
Enflure oculaire	1,3 %	1,4 %	1,2 %	1,4 %
Œdème palpébral	2,7 %	2,8 %	2,8 %	3,0 %
Douleur palpébrale	0,3 %	0,7 %	0,7 %	1,8 %
Sensation de corps étranger dans les yeux	12,8 %	12,6 %	13,8 %	14,8 %
Glaucome	0,3 %	2,1 %	1,4 %	2,5 %
Iridocyclite	1,3 %	0,0 %	0,7 %	2,3 %
Iritis	6,4 %	1,4 %	6,5 %	7,0 %
Sécrétion lacrymale accrue	12,8 %	5,6 %	13,6 %	12,3 %

Tableau 4 : Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
Dégénérescence maculaire	62,4 %	70,6 %	43,3 %	42,0 %
Œdème maculaire	10,4 %	4,9 %	3,2 %	3,6 %
Cicatrice maculaire	1,7 %	2,1 %	2,3 %	1,8 %
Maculopathie	9,7 %	4,9 %	6,9 %	8,9 %
Meibomite	0,3 %	0,0 %	0,9 %	1,6 %
Gêne oculaire	3,7 %	2,1 %	5,5 %	7,0 %
Hyperémie oculaire	8,4 %	5,6 %	9,0 %	10,2 %
Photophobie	2,0 %	1,4 %	2,5 %	2,5 %
Photopsie	5,0 %	8,4 %	4,8 %	4,1 %
Opacification de la capsule postérieure	4,0 %	2,8 %	5,1 %	6,4 %
Kératite ponctuée	3,7 %	1,4 %	3,9 %	3,0 %
Dégénérescence rétinienne	6,0 %	4,2 %	6,9 %	7,5 %
Décollement de la rétine	7,0 %	2,1 %	3,9 %	1,4 %
Affection rétinienne	7,4 %	2,8 %	8,8 %	9,1 %
Exsudats rétiens	9,7 %	4,9 %	5,5 %	4,8 %
Hémorragie rétinienne	52,7 %	67,8 %	25,8 %	25,2 %
Pigmentation rétinienne	1,0 %	0,0 %	1,4 %	1,1 %
Déchirement de la rétine	1,0 %	0,0 %	0,9 %	1,1 %
Affection vasculaire rétinienne	2,7 %	0,7 %	0,5 %	1,4 %
Fibrose sous-rétinienne	15,1 %	22,4 %	9,2 %	9,5 %
Trichiasis	0,7 %	0,7 %	1,2 %	1,6 %
Uvéite	0,0 %	0,0 %	0,5 %	1,1 %
Vision trouble	7,4 %	9,1 %	11,5 %	6,8 %
Baisse de l'acuité visuelle	17,8 %	16,8 %	11,3 %	8,6 %
Troubles de la vue	7,4 %	4,9 %	9,2 %	10,5 %
Décollement du vitré	17,8 %	21,7 %	18,9 %	19,1 %
Affection vitréenne	0,0 %	0,0 %	1,8 %	1,1 %
Corps flottants vitréens	8,1 %	4,9 %	25,1 %	25,0 %
Hémorragie vitréenne	2,3 %	2,1 %	3,0 %	3,4 %
Hyalite	3,0 %	2,1 %	6,2 %	10,9 %
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION				
Hémorragie au point d'injection	1,3 %	2,8 %	2,8 %	4,1 %
AFFECTIONS IMMUNITAIRES				
Hypersensibilité au médicament	2,0 %	4,2 %	1,4 %	1,4 %

Tableau 4 : Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION				
Abrasion cornéenne	3,0 %	0,7 %	2,3 %	2,7 %
INVESTIGATIONS				
Pression intraoculaire accrue	5,7 %	7,7 %	23,5 %	25,2 %
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES				
Cutis laxa	0,7 %	0,7 %	1,4 %	1,1 %
Pellicules	0,7 %	0,7 %	0,7 %	1,1 %

Tableau 5 : Effets non oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
AFFECTIONS DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE				
Anémie	6,4 %	4,2 %	7,6 %	8,0 %
AFFECTIONS CARDIAQUES				
Angine de poitrine	1,3 %	0,7 %	1,4 %	1,8 %
Fibrillation auriculaire	4,0 %	3,5 %	3,2 %	4,5 %
Bradycardie	0,7 %	2,1 %	0,9 %	1,1 %
Insuffisance cardiaque congestive	4,0 %	3,5 %	4,1 %	3,6 %
Cardiomégalie	1,7 %	0,7 %	1,2 %	1,1 %
Coronaropathie	3,0 %	0,7 %	2,8 %	2,3 %
Infarctus du myocarde	1,7 %	1,4 %	1,2 %	1,6 %
AFFECTION DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE				
Vertige	1,7 %	7,0 %	4,1 %	2,3 %

Tableau 5 : Effets non oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
AFFECTIONS ENDOCRINES				
Hypothyroïdisme	2,3 %	2,1 %	1,6 %	1,1 %
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES				
Douleur abdominale	1,7 %	2,1 %	2,8 %	1,1 %
Polype colique	1,0 %	2,8 %	1,6 %	1,6 %
Constipation	7,0 %	5,6 %	6,7 %	5,2 %
Caries dentaires	1,0 %	0,0 %	1,6 %	1,1 %
Diarrhée	7,0 %	4,9 %	7,6 %	4,8 %
Diverticulite	1,3 %	0,7 %	2,1 %	1,6 %
Dyspepsie	3,7 %	2,8 %	2,1 %	1,4 %
Dysphagie	0,7 %	0,0 %	1,6 %	1,4 %
Gastrite	0,7 %	0,7 %	1,2 %	1,6 %
Reflux gastro-œsophagien pathologique	5,0 %	8,4 %	6,0 %	3,6 %
Hémorroïdes	2,3 %	1,4 %	1,8 %	1,8 %
Hernie hiatale	1,7 %	0,7 %	1,2 %	1,8 %
Hernie inguinale	0,3 %	0,0 %	0,5 %	1,1 %
Nausées	5,4 %	7,0 %	8,5 %	8,4 %
Mal de dents	2,0 %	1,4 %	1,4 %	1,6 %
Vomissements	1,3 %	5,6 %	4,4 %	2,0 %
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION				
Asthénie	1,0 %	2,1 %	2,8 %	1,4 %
Douleur thoracique	5,0 %	2,1 %	4,8 %	3,9 %
Fatigue	3,4 %	4,9 %	3,2 %	3,2 %
Œdème périphérique	5,7 %	2,8 %	6,7 %	3,6 %
Douleur	1,7 %	2,1 %	2,1 %	2,0 %
Pyrexie	1,7 %	1,4 %	2,5 %	2,3 %

Tableau 5 : Effets non oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
AFFECTIONS HÉPATOBLIAIRES				
Calculs biliaires	3,0 %	0,7 %	0,7 %	1,1 %
AFFECTIONS IMMUNITAIRES				
Hypersensibilité au médicament	2,7 %	1,4 %	0,9 %	2,0 %
Hypersensibilité	1,0 %	4,2 %	2,8 %	2,3 %
Allergie saisonnière	3,4 %	7,0 %	3,7 %	3,9 %
INFECTIONS ET INFESTATIONS				
Bronchite	8,1 %	9,8 %	9,0 %	10,5 %
Cellulite	2,3 %	0,7 %	2,1 %	1,1 %
Cystite	2,0 %	2,8 %	3,0 %	3,0 %
Diverticulite	1,7 %	0,7 %	3,0 %	2,7 %
Infection auriculaire	1,3 %	2,1 %	1,4 %	1,4 %
Gastroentérite virale	1,7 %	0,0 %	1,8 %	3,6 %
Herpès zoster	2,0 %	2,1 %	4,1 %	3,0 %
Grippe	4,7 %	4,2 %	7,6 %	7,0 %
Infection localisée	2,0 %	0,0 %	1,4 %	1,4 %
Infection des voies respiratoires inférieures	0,7 %	1,4 %	1,8 %	1,1 %
Rhinopharyngite	12,4 %	12,6 %	16,4 %	14,8 %
Pneumonie	5,4 %	4,2 %	6,2 %	4,5 %
Sinusite	5,4 %	10,5 %	8,1 %	7,5 %
Abcès dentaire	1,7 %	1,4 %	1,2 %	1,6 %
Infection dentaire	1,3 %	0,0 %	1,6 %	1,1 %
Infection des voies respiratoires supérieures	8,7 %	6,3 %	12,2 %	8,4 %
Infection des voies urinaires	7,7 %	10,5 %	9,9 %	9,3 %
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION				

Tableau 5 : Effets non oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
Contusion	7,4 %	5,6 %	3,9 %	4,1 %
Excoriation	1,3 %	0,7 %	1,6 %	1,6 %
Chute	4,0 %	2,1 %	3,2 %	3,2 %
Entorse articulaire	0,7 %	0,0 %	1,2 %	1,1 %
Douleur liée à la procédure	1,7 %	2,8 %	2,3 %	2,5 %
Lacération cutanée	2,3 %	3,5 %	3,5 %	1,6 %
INVESTIGATIONS				
Taux de cholestérol accru	3,4 %	0,7 %	1,2 %	3,2 %
Taux de glycémie accru	3,7 %	1,4 %	3,2 %	3,6 %
Tension artérielle accrue	6,0 %	2,1 %	4,6 %	5,5 %
Taux d'urée accru	0,3 %	0,7 %	0,9 %	1,1 %
Taux d'acide urique accru	1,3 %	0,0 %	0,7 %	1,8 %
Augmentation de la numération des globules blancs	0,0 %	0,0 %	0,2 %	1,6 %
AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES				
Déshydratation	1,0 %	3,5 %	2,8 %	2,3 %
Diabète sucré	1,0 %	2,8 %	3,7 %	3,4 %
Goutte	1,3 %	0,7 %	1,4 %	2,7 %
Hypercholestérolémie	4,4 %	5,6 %	5,3 %	5,0 %
Hyperlipidémie	2,0 %	2,8 %	1,8 %	1,6 %
Hypokaliémie	2,3 %	4,2 %	2,1 %	2,7 %
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF				
Arthralgie	7,4 %	9,8 %	8,5 %	10,7 %
Arthrite	7,0 %	7,0 %	4,6 %	5,7 %
Douleur dorsale	8,1 %	13,3 %	9,0 %	7,3 %
Exostose	0,3 %	1,4 %	0,7 %	1,1 %
Enflure articulaire	2,0 %	1,4 %	1,8 %	1,1 %

Tableau 5 : Effets non oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
Spasmes musculaires	2,3 %	2,8 %	2,3 %	1,6 %
Douleur musculo-squelettique	4,4 %	2,8 %	2,8 %	3,0 %
Raideurs musculo-squelettiques	0,0 %	0,7 %	0,2 %	1,1 %
Myalgie	1,3 %	2,8 %	1,4 %	1,6 %
Cervicalgie	1,0 %	0,0 %	1,2 %	2,0 %
Arthrose	5,4 %	0,7 %	3,2 %	2,7 %
Ostéoporose	2,0 %	3,5 %	2,8 %	3,0 %
Douleur aux extrémités	4,7 %	4,9 %	5,8 %	5,0 %
Syndrome de la coiffe des rotateurs	1,3 %	0,7 %	0,9 %	1,1 %
NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON PRÉCIS (KYSTES ET POLYPES COMPRIS)				
Carcinome basocellulaire	3,7 %	2,1 %	5,1 %	2,3 %
Cancer de la peau	1,0 %	0,0 %	0,9 %	1,1 %
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX				
Trouble d'équilibre	0,3 %	0,0 %	0,2 %	1,1 %
Syndrome du tunnel carpien	0,3 %	0,7 %	0,9 %	1,4 %
Accident vasculaire cérébral	0,7 %	0,7 %	0,7 %	1,1 %
Étourdissements	8,1 %	4,9 %	6,2 %	5,2 %
Céphalées	8,7 %	7,0 %	12,4 %	11,4 %
Compression nerveuse	1,0 %	0,0 %	0,5 %	1,1 %
Sciatique	0,7 %	0,7 %	1,6 %	2,0 %
Syncope	3,0 %	2,1 %	1,4 %	2,7 %
Accident ischémique transitoire	1,3 %	2,8 %	0,7 %	1,8 %
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES				
Anxiété	3,4 %	6,3 %	4,6 %	4,1 %
Dépression	6,7 %	9,1 %	5,5 %	5,0 %
Insomnie	5,0 %	4,2 %	4,1 %	5,2 %

Tableau 5 : Effets non oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité de MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab 0,5 mg N = 440 (%)
AFFECTIONS RÉNALES ET URINAIRES				
Kyste du rein	1,3 %	3,5 %	1,4 %	1,1 %
Insuffisance rénale	0,3 %	1,4 %	1,8 %	1,1 %
AFFECTIONS DU SYSTÈME REPRODUCTEUR ET DES SEINS				
Hyperplasie bénigne de la prostate	1,3 %	2,8 %	2,1 %	2,3 %
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES				
Asthme	2,0 %	2,8 %	2,5 %	2,3 %
Maladie pulmonaire obstructive chronique	1,7 %	3,5 %	4,1 %	5,0 %
Toux	6,4 %	8,4 %	9,7 %	8,2 %
Dyspnée	2,7 %	3,5 %	4,8 %	3,6 %
Emphysème	1,0 %	1,4 %	1,2 %	1,1 %
Épistaxis	1,0 %	2,8 %	1,8 %	1,6 %
Douleur pharyngo-laryngale	0,7 %	2,8 %	2,3 %	1,8 %
Rhinorrhée	1,7 %	1,4 %	2,3 %	1,4 %
Congestion des sinus	2,3 %	0,0 %	1,8 %	2,0 %
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES				
Kératose sénile	3,0 %	0,7 %	1,8 %	1,4 %
Dermatite de contact	0,7 %	2,1 %	0,9 %	1,4 %
Ecchymose	0,0 %	0,0 %	0,7 %	1,6 %
Prurit	1,3 %	0,7 %	2,1 %	2,5 %
Rash	3,7 %	5,6 %	2,8 %	3,9 %
AFFECTIONS VASCULAIRES				
Hématome	1,3 %	0,0 %	1,4 %	1,1 %
Hypertension	15,1 %	16,1 %	13,8 %	15,2 %
Hypotension	2,3 %	4,2 %	2,3 %	1,8 %

Un lien entre des réactions thromboemboliques artérielles, telles que définies par l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, comprenant des décès vasculaires, des infarctus du myocarde non fatals, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques non fatals et des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques non fatals, et une exposition systémique à des inhibiteurs hautement puissants du VEGF (facteur de croissance vasculaire endothéliale) a été mis en évidence. Lorsque les données à 1 an des trois études de phase III (MARINA, ANCHOR et PIER) ont été regroupées, l'incidence globale des réactions thromboemboliques artérielles a été plus élevée chez les patients traités par Lucentis 0,5 mg (2,5 %) que chez les patients du groupe contrôle (1,1 %). Lors du regroupement des données de la seconde année des trois études de phase III (MARINA, ANCHOR et PIER), l'incidence globale des réactions thromboemboliques artérielles a été comparable chez les patients traités par Lucentis 0,5 mg (4,1 %) et chez les patients du groupe contrôle (3,6 %). En ce qui a trait aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) fatals et non fatals, les résultats n'ont pas été constants sur l'ensemble des études. Dans le cadre de l'étude MARINA, on a observé un léger déséquilibre numérique entre le groupe traité par Lucentis 0,5 mg (1,3 %) et le groupe contrôle (0,4 %) au cours de la première année, et ce déséquilibre était encore présent à la fin de la deuxième année (3,3 % pour le traitement à 0,5 mg contre 1,3 % pour le traitement simulé). Les taux d'incidence d'AVC dans le cadre des études MARINA, ANCHOR et PIER sont indiqués dans le Tableau 6. Bien qu'on ait observé un faible taux annuel d'effets thromboemboliques artériels lors des essais cliniques portant sur Lucentis (un inhibiteur du VEGF), aucun déséquilibre entre les groupes de traitement ne s'est manifesté (Tableau 7). Il existe un risque potentiel de réactions thromboemboliques artérielles à la suite de l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Tableau 6 : Taux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (fatals et non fatals), population traitée (données cumulatives sur 2 ans)

	Contrôle	Lucentis 0,3 mg	Lucentis 0,5 mg
MARINA – 1 ^{re} année	1/236 (0,4 %)	1/238 (0,4 %)	3/239 (1,3 %)
MARINA – 2 ^e année	3/236 (1,3 %)	3/238 (1,3 %)	8/239 (3,3 %)
ANCHOR – 1 ^{re} année	1/143 (0,7 %)	1/137 (0,7 %)	1/140 (0,7 %)
ANCHOR – 2 ^e année	2/143 (1,4 %)	3/137 (2,2 %) ^a	0/140 (0,0 %)
PIER – 1 ^{re} année	0/62 (0,0 %)	0/59 (0,0 %)	0/61 (0,0 %)
PIER – 2 ^e année ^b	0/62 (0,0 %) (avant permutation) 1/39 (2,6 %) (après permutation)	0/59 (0,0 %)	0/61 (0,0 %)

^a Comprend un cas grave d'infarctus cérébral (1^{re} année), un cas d'accident ischémique cérébral (2^e année) et un cas bénin d'accident ischémique cérébral (2^e année)

^bAprès la visite du 12^e mois dans le cadre de l'étude, les patients du groupe d'injections simulées pouvant permuter au groupe de traitement par Lucentis 0,5 mg pour le reste de l'étude.

Tableau 7 : Réactions thromboemboliques artérielles (RTA) telles que définies par l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, population traitée (données cumulatives sur 2 ans)

	Contrôle	Lucentis 0,3 mg	Lucentis 0,5 mg
MARINA – 1 ^{re} année	2/236 (0,8 %)	4/238 (1,7 %)	5/239 (2,1 %)

	Contrôle	Lucentis 0,3 mg	Lucentis 0,5 mg
MARINA – 2 ^e année	9/236 (3,8 %)	11/238 (4,6 %)	11/239 (4,6 %)
ANCHOR – 1 ^{re} année	3/143 (2,1 %)	3/137 (2,2 %)	6/140 (4,3 %)
ANCHOR – 2 ^e année	6/143 (4,2 %)	6/137 (4,4 %)	7/140 (5,0 %)
PIER – 1 ^{re} année	0/62 (0,0 %)	0/59 (0,0 %)	0/61 (0,0 %)
PIER – 2 ^e année ^a	1/62 (1,6 % (avant permutation) 1/39 (2,6 % (après permutation))	1/59 (1,7 %)	0/61 (0,0 %)

^aAprès la visite du 12^e mois dans le cadre de l'étude, les patients du groupe d'injections simulées pouvant permuter au groupe de traitement par Lucentis 0,5 mg pour le reste de l'étude.

L'étude multicentrique de phase IIIb SAILOR, FVF 3689g, visait à évaluer l'innocuité et la tolérabilité du ranibizumab chez des sujets présentant une néovascularisation choroïdienne secondaire à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités.

Dans le cadre de l'étude, on a procédé à une analyse intérimaire portant sur des données de presque 2 400 patients (répartis au hasard dans un rapport de 1:1 entre les deux doses de Lucentis : 0,3 mg et 0,5 mg) sur une période moyenne de suivi de 230 jours. Le taux d'incidence globale d'AVC (fatals et non fatals) s'est révélé être de 1,1 % pour le groupe traité par Lucentis 0,5 mg comparativement à 0,3 % pour celui traité par Lucentis 0,3 mg ($p = 0,021$). Le taux de décès, toutes causes confondues, était de 1,6 % pour le groupe de 0,5 mg par rapport à 0,6 % pour celui de 0,3 mg ($p = 0,029$), alors que les écarts des taux de décès vasculaires (0,7 % pour le groupe de 0,5 mg contre 0,4 % pour celui de 0,3 mg) et des taux de réactions combinées, telles que définies par l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* (1,7 % pour le groupe de 0,5 mg contre 1,1 % pour celui de 0,3 mg), étaient plus faibles.

Une seconde analyse intérimaire fondée sur une période moyenne de suivi de 335 jours a révélé que l'écart entre les taux d'incidence d'AVC avait diminué lors d'une exposition accrue au traitement par Lucentis (1,3 % pour le groupe de 0,5 mg contre 0,6 % pour celui de 0,3 mg). Il en était de même pour l'écart entre les taux d'incidence globale de décès (2,0 % pour le groupe de 0,5 mg contre 1,3 % pour celui de 0,3 mg).

L'analyse finale du taux d'incidence d'accidents cérébraux dans le cadre de l'étude SAILOR a révélé une tendance à un taux plus élevé d'AVC chez le groupe de 0,5 mg par rapport à celui de 0,3 mg. Les IC respectives de 95 % pour le taux d'incidence globale d'accidents cérébraux étaient vastes (de 0,3 à 1,3 % pour le groupe de 0,3 mg et de 0,7 à 2,0 % pour celui de 0,5 mg). Le nombre d'accidents cérébraux était faible pour les deux groupes et il n'existe pas suffisamment de preuve permettant de conclure (ou de réfuter) qu'il existe un véritable écart entre les taux d'accidents cérébraux parmi les groupes de traitement. Quarante-neuf décès ont été signalés, dont 20 dans le groupe de 0,3 mg (1,7 %) et 29 dans celui de 0,5 mg (2,4 %). Parmi ceux-ci, 21 ont été classés comme des décès vasculaires, 11 dans le groupe de 0,3 mg (0,9 %) et 10 dans celui du 0,5 mg (0,8 %).

Population atteinte d'OMD

On a étudié l'innocuité de Lucentis lors de deux essais contrôlés de 1 an, le premier avec injections simulées (étude D2201 – RESOLVE) et le second avec laser (étude D2301 –

RESTORE), menés respectivement chez 102 et 235 patients traités par Lucentis en raison d'une déficience visuelle due à un OMD (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD](#)). La population de l'analyse d'innocuité, regroupée suivant le traitement administré, se compose des sujets des deux études évaluables sur le plan de l'innocuité et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude (496 sujets en tout). Les événements oculaires et non oculaires observés dans les essais RESOLVE et RESTORE étaient comparables, sur le plan de la fréquence et de la gravité, à ceux qui sont survenus lors des essais sur la DMLA néovasculaire. Les événements oculaires le plus fréquemment signalés chez les patients traités par Lucentis seul (données totalisées) ont été la douleur oculaire (14,3 %), l'hémorragie conjonctivale (14,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (10,1 %), l'hyperémie conjonctivale (5,5 %) et la sensation de corps étranger dans l'œil (5,1 %). Quant aux effets non oculaires, les plus fréquents ont été la rhinopharyngite (9,7 %), l'hypertension (7,4 %) et la grippe (5,1 %).

Les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus fréquemment, c'est-à-dire chez ≥ 1 % des patients traités par Lucentis (quel que soit le groupe), lors d'au moins une des deux études précitées (RESOLVE et RESTORE) et qui, soupçonne-t-on, pourraient être liés à Lucentis, sont résumés aux Tableaux 8 et 9 ci-dessous.

Dans le Tableau 10 sont ensuite énumérés les effets indésirables oculaires et non oculaires fréquents pour lesquels on a observé, lors d'au moins une des deux études précitées (RESOLVE et RESTORE), un écart d'incidence > 2 % entre les patients sous Lucentis (quel que soit le groupe) et les témoins, mais cette fois sans égard au lien avec Lucentis.

Tableau 8 : Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude pour lesquels on soupçonne un lien avec Lucentis							
Population de l'analyse d'innocuité des études RESOLVE et RESTORE							
Effets indésirables survenus à une incidence ≥ 1 % sous Lucentis (quel que soit le groupe) lors d'au moins une étude							
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Étude RESOLVE (groupes A + B) [†]				% de patients Étude RESTORE		
	Lucentis 6 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis 10 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis (données totalisées) (N = 102)	Simulation (N = 49)	Lucentis 0,5 mg (N = 115)	Lucentis 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
AFFECTIONS OCULAIRES							
Hémorragie conjonctivale	19,6 %	25,5 %	22,5 %	14,3 %	7,0 %	7,5 %	0,0 %
Douleur oculaire	15,7 %	15,7 %	15,7 %	16,3 %	10,4 %	8,3 %	10,0 %
Corps flottants vitréens	2,0 %	13,7 %	7,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyperémie conjonctivale	3,9 %	2,0 %	2,9 %	2,0 %	7,0 %	3,3 %	5,5 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	5,9 %	3,9 %	4,9 %	2,0 %	3,5 %	5,8 %	1,8 %
Sécrétion lacrymale accrue	3,9 %	5,9 %	4,9 %	0,0 %	1,7 %	2,5 %	0,9 %
Irritation oculaire	5,9 %	2,0 %	3,9 %	2,0 %	1,7 %	0,0 %	1,8 %
Prurit oculaire	3,9 %	3,9 %	3,9 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	1,8 %
Endophtalmie	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyperémie oculaire	2,0 %	3,9 %	2,9 %	8,2 %	0,9 %	0,8 %	0,0 %
Vision trouble	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	1,7 %	0,8 %	1,8 %
Hémorragie vitréenne	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Exsudats oculaires	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	2,6 %	2,5 %	0,9 %

Tableau 8 : Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude pour lesquels on soupçonne un lien avec Lucentis							
Population de l'analyse d'innocuité des études RESOLVE et RESTORE							
Effets indésirables survenus à une incidence ≥ 1 % sous Lucentis (quel que soit le groupe) lors d'au moins une étude							
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Étude RESOLVE (groupes A + B) [†]				% de patients Étude RESTORE		
	Lucentis 6 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis 10 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis (données totalisées) (N = 102)	Simulation (N = 49)	Lucentis 0,5 mg (N = 115)	Lucentis 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
Troubles de la vue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,6 %	1,7 %	0,0 %
Œdème palpébral	0,0 %	0,0 %	0,0 %	6,1 %	1,7 %	2,5 %	0,9 %
Troubles vitréens	2,0 %	2,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Blépharite allergique	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Œdème conjonctival	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Affection de la cornée	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Érosion de la cornée	2,0 %	0,0 %	1,0 %	2,0 %	0,9 %	0,8 %	0,0 %
Érythème palpébral	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,9 %	0,0 %	0,0 %
Affection oculaire	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Opacités du cristallin	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Occlusion de l'artère rétinienne	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Affection rétinienne	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Exsudats rétiens	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Kératite ulcéreuse	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,9 %	0,0 %	0,0 %
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION							
Sensation de corps étranger	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tableau 8 : Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude pour lesquels on soupçonne un lien avec Lucentis							
Population de l'analyse d'innocuité des études RESOLVE et RESTORE							
Effets indésirables survenus à une incidence ≥ 1 % sous Lucentis (quel que soit le groupe) lors d'au moins une étude							
	% de patients				% de patients		
	Étude RESOLVE (groupes A + B)[†]				Étude RESTORE		
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Lucentis 6 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis 10 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis (données totalisées) (N = 102)	Simulation (N = 49)	Lucentis 0,5 mg (N = 115)	Lucentis 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
INFECTIONS ET INFESTATIONS							
Hypopion	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION							
Complication post-intervention	3,9 %	2,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Abrasion cornéenne	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %	0,0 %
Corps étranger dans l'œil	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Erreur de médicament	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
INVESTIGATIONS							
Pression intraoculaire accrue	11,8 %	27,5 %	19,6 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	0,0 %

[†] L'étude RESOLVE (D2201) comportait un volet d'exploration (groupe A) et un volet de confirmation (groupe B) (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD](#)). Seules les données d'innocuité visant l'ensemble de la population (groupes A + B) sont présentées ici.

[‡] En réalité, les sujets du groupe 6 mg/mL ont reçu une dose de ranibizumab de 0,3 mg ou de 0,6 mg et ceux du groupe 10 mg/mL, une dose de ranibizumab de 0,5 mg ou de 1,0 mg.

Tableau 9: Effets non oculaires indésirables pour lesquels on soupçonne un lien avec Lucentis		
Population de l'analyse d'innocuité des études RESOLVE et RESTORE		
Effets indésirables survenus à une incidence ≥ 1 % sous Lucentis (quel que soit le groupe) lors d'au moins une étude		
	% de patients	% de patients

	Étude RESOLVE (groupes A + B) [†]				Étude RESTORE		
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Lucentis 6 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis 10 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis (données totalisées) (N = 102)	Simulation (N = 49)	Lucentis 0,5 mg (N = 115)	Lucentis 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
AFFECTIONS CARDIAQUES							
Infarctus du myocarde	0,0 %	2,0 %	1,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES							
Nausées	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,9 %	0,0 %	0,0 %
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION							
Douleurs faciales	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Sensation de corps étranger	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION							
Hypertension pendant l'intervention	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
INVESTIGATIONS							
Irrégularité de la fréquence cardiaque	3,9 %	2,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Tension artérielle accrue	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES							
Embolie pulmonaire	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %
AFFECTIONS VASCULAIRES							
Hypertension	3,9 %	2,0 %	2,9 %	4,1 %	0,9 %	0,0 %	0,9 %
Hypertension accélérée	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

† L'étude RESOLVE (D2201) comportait un volet d'exploration (groupe A) et un volet de confirmation (groupe B) (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD](#)). Seules les données d'innocuité visant l'ensemble de la population (groupes A + B) sont présentées ici.

‡ En réalité, les sujets du groupe 6 mg/mL ont reçu une dose de ranibizumab de 0,3 mg ou de 0,6 mg et ceux du groupe 10 mg/mL, une dose de ranibizumab de 0,5 mg ou de 1,0 mg.

Tableau 10 : Effets indésirables oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, liés ou non au traitement, avec écart d'incidence > 2 % entre les sujets sous Lucentis (quel que soit le groupe) et les témoins, et observés plus souvent dans le groupe Lucentis lors d'au moins une étude – Population de l'analyse d'innocuité des études RESOLVE et RESTORE							
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Étude RESOLVE (groupes A + B) [†]				% de patients Étude RESTORE		
	Lucentis 6 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis 10 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis (données totalisées) (N = 102)	Simulation (N = 49)	Lucentis 0,5 mg (N = 115)	Lucentis 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
AFFECTIONS DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE							
Anémie	5,9 %	3,9 %	4,9 %	0,0 %	0,9 %	1,7 %	2,7 %
AFFECTIONS OCULAIRES							
Hémorragie conjonctivale	19,6 %	25,5 %	22,5 %	14,3 %	7,0 %	8,3 %	0,0 %
Corps flottants vitréens	2,0 %	15,7 %	8,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Sécrétion lacrymale accrue	7,8 %	7,8 %	7,8 %	0,0 %	1,7 %	3,3 %	0,9 %
Hyperémie conjonctivale	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	7,8 %	5,0 %	5,5 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	5,9 %	5,9 %	5,9 %	2,0 %	4,3 %	6,7 %	1,8 %
Affection de la cornée	5,9 %	3,9 %	4,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hémorragie vitréenne	2,0 %	7,8 %	4,9 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	1,8 %

Tableau 10 : Effets indésirables oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, liés ou non au traitement, avec écart d'incidence > 2 % entre les sujets sous Lucentis (quel que soit le groupe) et les témoins, et observés plus souvent dans le groupe Lucentis lors d'au moins une étude – Population de l'analyse d'innocuité des études RESOLVE et RESTORE

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Étude RESOLVE (groupes A + B) [†]				% de patients Étude RESTORE		
	Lucentis 6 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis 10 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis (données totalisées) (N = 102)	Simulation (N = 49)	Lucentis 0,5 mg (N = 115)	Lucentis 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
Irritation oculaire	5,9 %	2,0 %	3,9 %	2,0 %	1,7 %	0,0 %	2,7 %
Affection rétinienne	5,9 %	2,0 %	3,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Troubles de la vue	5,9 %	2,0 %	3,9 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Rétinopathie diabétique	2,0 %	0,0 %	1,0 %	2,0 %	0,9 %	5,0 %	2,7 %
Endophtalmie	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Déficiences visuelle	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,5 %	1,7 %	0,9 %
Opacités du cristallin	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %
Hémorragie rétinienne	2,0 %	3,9 %	2,9 %	6,1 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %
Exsudats oculaires	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	2,6 %	3,3 %	0,9 %
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES							
Vomissements	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	3,6 %
Constipation	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %	3,3 %	0,9 %
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION							
Fatigue	0,0 %	3,9 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	0,9 %
Sensation de corps étranger	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tableau 10 : Effets indésirables oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, liés ou non au traitement, avec écart d'incidence > 2 % entre les sujets sous Lucentis (quel que soit le groupe) et les témoins, et observés plus souvent dans le groupe Lucentis lors d'au moins une étude – Population de l'analyse d'innocuité des études RESOLVE et RESTORE

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Étude RESOLVE (groupes A + B) [†]				% de patients Étude RESTORE		
	Lucentis 6 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis 10 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis (données totalisées) (N = 102)	Simulation (N = 49)	Lucentis 0,5 mg (N = 115)	Lucentis 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
INFECTIONS ET INFESTATIONS							
Rhinopharyngite	9,8 %	9,8 %	9,8 %	2,0 %	9,6 %	10,0 %	14,5 %
Grippe	3,9 %	5,9 %	4,9 %	2,0 %	5,2 %	1,7 %	5,5 %
Cystite	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	1,7 %	0,0 %
Infection des voies urinaires	3,9 %	0,0 %	2,0 %	2,0 %	3,5 %	0,8 %	0,0 %
Rhinite	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,0 %	2,6 %	0,0 %	0,0 %
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION							
Complication post- intervention	3,9 %	2,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
INVESTIGATIONS							
Pression intraoculaire accrue	11,8 %	29,4 %	20,6 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Irrégularité de la fréquence cardiaque	3,9 %	2,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Créatinine sanguine accrue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,6 %	0,0 %	0,0 %

Tableau 10 : Effets indésirables oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires, liés ou non au traitement, avec écart d'incidence > 2 % entre les sujets sous Lucentis (quel que soit le groupe) et les témoins, et observés plus souvent dans le groupe Lucentis lors d'au moins une étude – Population de l'analyse d'innocuité des études RESOLVE et RESTORE

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Étude RESOLVE (groupes A + B) [†]				% de patients Étude RESTORE		
	Lucentis 6 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis 10 mg/mL [‡] (N = 51)	Lucentis (données totalisées) (N = 102)	Simulation (N = 49)	Lucentis 0,5 mg (N = 115)	Lucentis 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES							
Hypoglycémie	3,9 %	3,9 %	3,9 %	0,0 %	1,7 %	2,5 %	3,6 %
Hyperglycémie	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	1,7 %	0,9 %
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF							
Arthrose	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %
Douleur aux extrémités	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	2,6 %	0,0 %	0,0 %
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES							
Dépression	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	0,9 %
Nervosité	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

[†] L'étude RESOLVE (D2201) comportait un volet d'exploration (groupe A) et un volet de confirmation (groupe B) (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD](#)). Seules les données d'innocuité visant l'ensemble de la population (groupes A + B) sont présentées ici.

[‡] En réalité, les sujets du groupe 6 mg/mL ont reçu une dose de ranibizumab de 0,3 mg ou de 0,6 mg et ceux du groupe 10 mg/mL, une dose de ranibizumab de 0,5 mg ou de 1,0 mg.

Dans les études RESOLVE et RESTORE, on n'a pas noté de déséquilibre significatif entre les groupes ranibizumab et témoins au chapitre de l'incidence des réactions thromboemboliques artérielles. Lors de l'étude RESOLVE, on a signalé des réactions thromboemboliques artérielles chez 3 patients du groupe ranibizumab à 10 mg/mL (5,9 %) et 2 patients du groupe simulation (4,1 %). Une des 3 manifestations observées dans le groupe traité (occlusion de l'artère rétinienne) a été rangée dans la catégorie des réactions thromboemboliques artérielles, mais on précise qu'elle a été provoquée par la pression de l'injection intraoculaire et non pas par une réaction thromboembolique artérielle. Lors de l'étude RESTORE, on a fait état d'une réaction thromboembolique artérielle chez 4 patients du groupe ranibizumab (3,5 %), 4 patients du groupe ranibizumab + laser (3,3 %) et 3 patients du groupe laser (2,7 %).

Une méta-analyse de données d'innocuité groupées provenant d'études mondiales terminées avec répartition aléatoire et menées à double insu a révélé une fréquence plus élevée d'infection/inflammation de la plaie non oculaires, non graves chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique traités par le ranibizumab à 0,5 mg (1,85/100 années-patients) comparativement aux témoins (0,27/100 années-patients). La relation avec l'emploi du ranibizumab demeure inconnue.

Population atteinte d'OVR

L'innocuité de Lucentis a été étudiée au cours de deux essais de 12 mois (BRAVO et CRUISE) réalisés auprès de 264 et de 261 patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) traités par le ranibizumab (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR](#)). La population évaluable sur le plan de l'innocuité comprenait tous les patients qui ont pris part aux études BRAVO et CRUISE et qui ont reçu au moins 1 injection du médicament à l'étude. Les événements oculaires et non oculaires observés durant les essais BRAVO et CRUISE montraient une fréquence et une gravité comparables à ceux qui sont survenus lors des essais sur la DMLA néovasculaire; aucun nouveau signe de toxicité n'a été observé dans la population atteinte d'OVR. Les événements oculaires le plus fréquemment signalés dans les groupes ayant reçu le ranibizumab au cours de la phase de traitement de 6 mois étaient l'hémorragie conjonctivale, les exsudats rétinien et la douleur oculaire. L'effet indésirable non oculaire signalé le plus fréquemment, dans l'ensemble, durant la phase de traitement était l'hypertension (8,1 % dans le groupe d'injections simulées vs 6,0 % et 5,0 % dans les groupes ayant respectivement reçu 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab). En général, dans les deux études, le profil d'innocuité cumulatif à 12 mois du ranibizumab correspondait à celui observé à 6 mois.

Les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus chez ≥ 1 % des patients traités par Lucentis au cours des études contrôlées de phase III sur l'OVR BRAVO et CRUISE (données totalisées) sont résumés aux Tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Tableau 11 : Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés au cours de la phase de traitement de 6 mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans le groupe ranibizumab) chez la population visée par les essais d'innocuité de BRAVO et CRUISE (données totalisées)			
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Simulation N = 260 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 266 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 259 (%)
AFFECTIONS OCULAIRES			
Hémorragie conjonctivale	37,3 %	51,5 %	47,9 %
Exsudats rétiens	12,7 %	25,9 %	20,8 %
Douleur oculaire	12,3 %	16,5 %	17,4 %
Affection vasculaire rétinienne	9,2 %	11,3 %	12,4 %
Hémorragie rétinienne	11,2 %	12,0 %	11,2 %
Maculopathie	7,3 %	13,5 %	10,8 %
Dépigmentation rétinienne	4,2 %	6,4 %	8,9 %
Myodopsie	2,3 %	9,8 %	6,9 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	5,0 %	3,8 %	6,9 %
Affection oculaire vasculaire	5,0 %	6,4 %	6,6 %
Irritation oculaire	6,2 %	5,3 %	6,6 %
Hyperémie oculaire	2,7 %	6,8 %	5,0 %
Vision trouble	3,1 %	3,4 %	4,6 %
Décollement du vitré	2,3 %	2,6 %	3,9 %
Hémorragie vitréenne	5,8 %	4,1 %	3,5 %
Sécheresse oculaire	2,7 %	2,3 %	2,7 %
Gêne oculaire	2,3 %	1,1 %	2,3 %
Affection rétinienne	1,2 %	1,1 %	2,3 %
Pigmentation rétinienne	3,5 %	3,0 %	2,3 %
Sécrétion lacrymale accrue	2,7 %	3,8 %	1,9 %
Œdème maculaire	6,2 %	3,4 %	1,9 %
Cataracte	0,4 %	1,1 %	1,5 %
Kératite ponctuée	0,8 %	1,9 %	1,5 %
Atrophie optique	0,4 %	0,0 %	1,5 %
Photopsie	1,2 %	1,5 %	1,5 %

Tableau 11 : Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés au cours de la phase de traitement de 6 mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans le groupe ranibizumab) chez la population visée par les essais d'innocuité de BRAVO et CRUISE (données totalisées)			
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Simulation N = 260 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 266 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 259 (%)
Conjonctivite	0,0 %	0,0 %	1,2 %
Kératite	0,0 %	0,4 %	1,2 %
Prurit oculaire	2,3 %	2,6 %	1,2 %
Baisse de l'acuité visuelle	1,2 %	0,0 %	1,2 %
Métamorphopsie	1,2 %	1,9 %	1,2 %
Iritis	2,7 %	1,1 %	0,8 %
Exsudats oculaires	1,2 %	1,1 %	0,8 %
Œdème papillaire	1,9 %	1,1 %	0,8 %
Affection vasculaire du disque optique	3,1 %	4,1 %	0,8 %
Dégénérescence rétinienne	0,0 %	1,1 %	0,8 %
Diplopie	0,4 %	1,5 %	0,8 %
Déficience visuelle	1,2 %	2,3 %	0,8 %
Hyperémie conjonctivale	0,4 %	1,5 %	0,4 %
Blépharite	1,2 %	1,1 %	0,4 %
Enflure oculaire	0,0 %	1,5 %	0,4 %
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION			
Abrasion cornéenne	1,5 %	1,5 %	0,4 %
INVESTIGATIONS			
Pression intraoculaire accrue	2,3 %	6,8 %	6,6 %

Tableau 12 : Effets non oculaires indésirables, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés au cours de la phase de traitement de 6 mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans le groupe ayant reçu la monothérapie par le ranibizumab) chez la population visée par les essais d'innocuité de BRAVO et CRUISE (données totalisées)			
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Simulation N = 260 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 266 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 259 (%)
AFFECTIONS DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE			
Anémie	1,2 %	1,1 %	1,2 %
AFFECTION DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE			
Vertige	2,7 %	1,1 %	0,4 %
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES			
Nausées	1,5 %	0,8 %	1,2 %
Vomissements	1,5 %	0,4 %	1,2 %
Reflux gastro- œsophagien pathologique	0,4 %	1,1 %	0,8 %
Diarrhée	2,7 %	1,9 %	0,4 %
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION			
Douleur	0,8 %	1,1 %	0,8 %
Fatigue	0,8 %	1,1 %	0,0 %
AFFECTIONS IMMUNITAIRES			
Hypersensibilité	0,4 %	0,8 %	1,5 %
Allergie saisonnière	1,9 %	1,5 %	0,4 %
INFECTIONS ET INFESTATIONS			
Rhinopharyngite	3,8 %	5,3 %	5,4 %
Grippe	1,9 %	1,5 %	3,1 %
Sinusite	1,9 %	5,3 %	3,1 %
Infection des voies respiratoires supérieures	1,5 %	2,6 %	2,3 %
Cystite	0,4 %	0,4 %	1,2 %
Infection des voies urinaires	1,5 %	1,9 %	0,8 %
Bronchite	1,5 %	1,1 %	0,4 %
Pneumonie	1,5 %	1,5 %	0,4 %
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION			

Tableau 12 : Effets non oculaires indésirables, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés au cours de la phase de traitement de 6 mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans le groupe ayant reçu la monothérapie par le ranibizumab) chez la population visée par les essais d'innocuité de BRAVO et CRUISE (données totalisées)			
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Simulation N = 260 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 266 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 259 (%)
Chute	2,3 %	0,8 %	1,9 %
Contusion	1,9 %	0,8 %	1,5 %
Fracture d'un membre supérieur	0,0 %	1,1 %	0,0 %
INVESTIGATIONS			
Tension artérielle accrue	0,8 %	0,8 %	1,2 %
AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES			
Hypercholestérolémie	1,2 %	1,5 %	0,8 %
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF			
Douleur dorsale	0,8 %	1,5 %	2,7 %
Arthralgie	0,8 %	1,1 %	2,3 %
Ostéoporose	0,4 %	0,0 %	1,2 %
Arthrite	0,4 %	1,1 %	0,8 %
Douleur aux extrémités	0,8 %	1,1 %	0,8 %
Cervicalgie	0,4 %	1,1 %	0,0 %
Arthrose	0,4 %	1,5 %	0,0 %
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX			
Céphalées	3,5 %	4,9 %	2,7 %
Céphalées sinusales	0,4 %	0,0 %	1,2 %
Étourdissements	3,5 %	2,3 %	0,8 %
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES			
Dépression	0,4 %	0,8 %	1,2 %
Anxiété	1,5 %	1,5 %	0,8 %
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES			
Toux	1,5 %	1,1 %	1,5 %
Congestion des sinus	0,4 %	0,8 %	1,5 %
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES			
Hyperhidrose	0,0 %	0,0 %	1,2 %

Tableau 12 : Effets non oculaires indésirables, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés au cours de la phase de traitement de 6 mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans le groupe ayant reçu la monothérapie par le ranibizumab) chez la population visée par les essais d'innocuité de BRAVO et CRUISE (données totalisées)			
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Simulation N = 260 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 266 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 259 (%)
AFFECTIONS VASCULAIRES			
Hypertension	8,1 %	6,0 %	5,0 %

Selon les données totalisées des études BRAVO et CRUISE, 5 patients sur les 260 (1,9 %) qui ont reçu les injections simulées et 8 patients sur les 259 (3,1 %) qui ont reçu le ranibizumab à 0,5 mg ont présenté une sinusite.

On n'a observé aucun déséquilibre significatif entre le groupe ranibizumab et le groupe contrôle en ce qui a trait au taux d'incidence des réactions thromboemboliques artérielles au cours de la phase de traitement de 6 mois des études BRAVO et CRUISE. Dans l'étude BRAVO, le taux de réactions thromboemboliques artérielles telles que définies par l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* survenues au cours de la phase de traitement de 6 mois était comparable entre les groupes, 1 sujet (0,8 %) ayant présenté une hémorragie vasculaire cérébrale non fatale dans le groupe sous injections simulées, aucun sujet n'ayant présenté une réaction thromboembolique artérielle dans le groupe traité par le ranibizumab à 0,3 mg et 2 sujets (1,5 %) ayant chacun présenté une réaction thromboembolique artérielle (infarctus du myocarde non fatal et hémorragie vasculaire cérébrale) dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg. Lors de l'étude CRUISE, le taux de réactions thromboemboliques artérielles telles que définies par l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* au cours de la phase de traitement de 6 mois était lui aussi équilibré entre les groupes : 1 sujet (0,8 %) dans le groupe des injections simulées, 1 sujet (0,8 %) dans le groupe ranibizumab à 0,3 mg et 1 sujet (0,8 %) dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg ayant présenté une telle réaction (infarctus du myocarde non fatal). À 12 mois, les taux de ces réactions étaient faibles (< 2,5 %) dans les groupes ranibizumab à 0,3 mg et à 0,5 mg.

Le profil d'innocuité à long terme du ranibizumab observé durant les études BRIGHTER et CRYSTAL, chacune d'une durée de 24 mois, correspondait au profil d'innocuité connu de Lucentis (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES, études post-commercialisation](#)).

Population atteinte de MP

L'innocuité de Lucentis a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de 12 mois (RADIANCE) mené auprès de 224 patients atteints de MP traités par le ranibizumab (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP](#)). La population évaluable sur le plan de l'innocuité comprenait tous les patients soumis à la répartition aléatoire qui ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (ranibizumab [simulation] et/ou thérapie photodynamique [TPD] à la vertéporfine [simulation]) et chez lesquels l'innocuité a été évaluée au moins une fois après le début de l'essai. Les événements

oculaires et non oculaires observés durant cet essai montraient une fréquence et une gravité correspondant à ceux qui sont survenus lors des essais sur la DMLA néovasculaire. Dans l'ensemble, jusqu'à la fin du 12^e mois, les effets indésirables oculaires le plus fréquemment signalés suivant le traitement par le ranibizumab étaient l'hémorragie conjonctivale, la kératite ponctuée, l'élévation de la pression intraoculaire, la douleur oculaire et les saignements au point d'injection. Les effets indésirables non oculaires signalés le plus souvent jusqu'à la fin du 12^e mois dans les groupes traités par le ranibizumab étaient la rhinopharyngite, les céphalées, l'hypertension, les infections des voies respiratoires supérieures, les infections des voies urinaires, la douleur dorsale, la grippe et la douleur abdominale.

Les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus chez ≥ 1 % des patients traités par Lucentis au cours de l'étude contrôlée de phase III sur la MP sont résumés aux tableaux 13 et 14 ci-dessous.

Tableau 13: Effets indésirables oculaires dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 12^e mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans les groupes traités par le ranibizumab [groupes I et II]) lors de l'essai RADIANCE (population de l'analyse d'innocuité)

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Ranibizumab à 0,5 mg		Vertéporfine – TPD	
	Groupe I selon la stabilisation de l'acuité visuelle N = 106 n (%)	Groupe II selon l'activité de la maladie N = 118 n (%)	Groupe III traité par le ranibizumab à 0,5 mg à partir du 3 ^e mois N = 38 n (%)	Groupe III non traité par le ranibizumab à 0,5 mg à partir du 3 ^e mois N = 15 n (%)
AFFECTIONS OCULAIRES	39 (36,8)	36 (30,5)	12 (31,6)	4 (26,7)
Hémorragie conjonctivale	12 (11,3)	12 (10,2)	2 (5,3)	0
Kératite ponctuée	8 (7,5)	3 (2,5)	2 (5,3)	0
Corps flottants vitréens	5 (4,7)	1 (0,8)	0	0
Sécheresse oculaire	4 (3,8)	2 (1,7)	0	1 (6,7)
Douleur oculaire	4 (3,8)	4 (3,4)	1 (2,6)	1 (6,7)
Blépharite	2 (1,9)	2 (1,7)	0	0
Conjonctivite	2 (1,9)	1 (0,8)	0	0
Œdème palpébral	2 (1,9)	0	0	0
Déchirement de la rétine	2 (1,9)	1 (0,8)	0	0
Cataracte	1 (0,9)	2 (1,7)	0	1 (6,7)
Conjonctivite allergique	1 (0,9)	5 (4,2)	1 (2,6)	0
Hyperémie oculaire	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (2,6)	0
Hémorragie rétinienne	1 (0,9)	3 (2,5)	0	0

Métamorphopsie	0	3 (2,5)	0	0
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	4 (3,8)	3 (2,5)	2 (5,3)	0
Saignement au point d'injection	3 (2,8)	3 (2,5)	2 (5,3)	0
INVESTIGATIONS	3 (2,8)	7 (5,9)	4 (10,5)	0
Pression intraoculaire accrue	3 (2,8)	7 (5,9)	4 (10,5)	0

TPD = thérapie photodynamique

Tableau 14: Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 12^e mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans les groupes traités par le ranibizumab [groupes I et II]) lors de l'essai RADIANCE (population de l'analyse d'innocuité)				
	Ranibizumab à 0,5 mg		Vertéporfine – TPD	
	Groupe I selon la stabilisation de l'acuité visuelle N = 106 n (%)	Groupe II selon l'activité de la maladie N = 118 n (%)	Groupe III traité par le ranibizumab à 0,5 mg à partir du 3^e mois N = 38 n (%)	Groupe III non traité par le ranibizumab à 0,5 mg à partir du 3^e mois N = 15 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié				
AFFECTIONS DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE	2 (1,9)	4 (3,4)	0	1 (6,7)
Acouphène	0	2 (1,7)	0	1 (6,7)
AFFECTIONS GASTRO- INTESTINALES	11 (10,4)	16 (13,6)	3 (7,9)	1 (6,7)
Douleur abdominale	3 (2,8)	1 (0,8)	0	0
Nausées	2 (1,9)	1 (0,8)	1 (2,6)	0
Mal de dents	2 (1,9)	1 (0,8)	0	0
Vomissements	2 (1,9)	1 (0,8)	0	0
Caries dentaires	0	2 (1,7)	0	1 (6,7)
Hémorroïdes	0	2 (1,7)	0	0
Trouble dentaire	0	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	5 (4,7)	4 (3,4)	1 (2,6)	0
Fatigue	0	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS IMMUNITAIRES	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
Allergie saisonnière	0	2 (1,7)	0	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS	25 (23,6)	24 (20,3)	8 (21,1)	5 (33,3)
Rhinopharyngite	12 (11,3)	12 (10,2)	1 (2,6)	2 (13,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (2,8)	4 (3,4)	1 (2,6)	0

Infection des voies urinaires	3 (2,8)	3 (2,5)	0	0
Bactériurie	2 (1,9)	0	0	0
Grippe	2 (1,9)	4 (3,4)	1 (2,6)	0
Pharyngite	2 (1,9)	0	0	0
Bronchite	1 (0,9)	4 (3,4)	1 (2,6)	0
AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES	3 (2,8)	6 (5,1)	1 (2,6)	0
Diabète	2 (1,9)	1 (0,8)	1 (2,6)	0
Hypercholestérolémie	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
Hyperglycémie	0	2 (1,7)	0	0
Hyperlipidémie	0	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF	12 (11,3)	9 (7,6)	1 (2,6)	1 (6,7)
Douleur dorsale	2 (1,9)	4 (3,4)	0	0
Protrusion de disque intervertébral	2 (1,9)	0	0	0
Ostéoporose	2 (1,9)	0	0	0
Douleur aux extrémités	2 (1,9)	1 (0,8)	0	1 (6,7)
Arthralgie	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
Tendinite	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX	13 (12,3)	16 (13,6)	1 (2,6)	0
Céphalées	8 (7,5)	11 (9,3)	1 (2,6)	0
Migraine	2 (1,9)	1 (0,8)	1 (2,6)	0
Sciatique	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES	4 (3,8)	5 (4,2)	2 (5,3)	0
Toux	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (2,6)	0
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES	2 (1,9)	5 (4,2)	0	0
Urticaire	0	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS VASCULAIRES	5 (4,7)	6 (5,1)	3 (7,9)	0
Hypertension	3 (2,8)	5 (4,2)	3 (7,9)	0

TPD = thérapie photodynamique

Population atteinte de NVC

L'innocuité de Lucentis a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique de 12 mois (MINERVA) menée auprès de 171 patients traités par le ranibizumab qui présentaient une déficience visuelle due à une NVC (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à une NVC](#)). Le profil d'innocuité observé chez ces patients concordait avec celui qui avait été constaté dans le cadre d'essais cliniques antérieurs sur Lucentis. La population de l'analyse de l'innocuité comprend les patients adultes ayant reçu au moins une application du traitement à l'étude et ayant fait l'objet d'au moins une évaluation de l'innocuité après le début de l'étude. L'innocuité et la tolérabilité du ranibizumab à 0,5 mg ont été comparées à l'innocuité et à la tolérabilité des injections simulées jusqu'au 2^e mois, et au fil du temps jusqu'au 12^e mois (innocuité globale).

Jusqu'au 12^e mois, les effets indésirables oculaires signalés le plus souvent étaient l'hémorragie conjonctivale (7 sujets (5,9%) dans le groupe ranibizumab et 6 sujets (11,5%) dans le groupe des injections simulées avec ranibizumab), la néovascularisation choroïdienne (3 sujets (2,5%) dans le groupe ranibizumab et 0 sujet dans le groupe des injections simulées avec ranibizumab), la baisse de l'acuité visuelle (3 sujets (2,5%) dans le groupe ranibizumab et 1 sujet (1,9%) dans le groupe des injections simulées avec ranibizumab) et la conjonctivite (2 sujets (1,7%) dans le groupe ranibizumab et 3 sujets (5,8%) dans le groupe des injections simulées avec ranibizumab). L'effet indésirable non oculaire signalé le plus souvent jusqu'au 12^e mois était la rhinopharyngite (14 sujets (11,8%) dans le groupe ranibizumab et 9 sujets (17,3%) dans le groupe des injections simulées avec ranibizumab).

Les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus chez ≥ 1 % des patients traités par Lucentis au cours de l'étude contrôlée de phase III sur la NVC sont résumés aux Tableaux 15 et 16 ci-dessous.

Tableau 15 : Effets indésirables oculaires dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 12^e mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans les groupes traités par le ranibizumab) lors de l'essai MINERVA (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab 0,5 mg	Simulation avec ranibizumab 0,5 mg	Simulation sans ranibizumab 0,5 mg
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	N = 119 n (%)	N = 52 n (%)	N = 7 n (%)

AFFECTIONS OCULAIRES	25 (21,0)	16 (30,8)	3 (42,9)
Hémorragie conjonctivale	7 (5,9)	6 (11,5)	0
Néovascularisation choroïdienne	3 (2,5)	0	1 (14,3)
Baisse d'acuité visuelle	3 (2,5)	1 (1,9)	1 (14,3)
Hypertension oculaire	2 (1,7)	0	0
Hémorragie rétinienne	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Vision trouble	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Décollement du vitré	2 (1,7)	0	0
Corps flottants vitréens	2 (1,7)	0	0
Irritation oculaire	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Douleur oculaire	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Sensation de corps étranger dans l'œil	1 (0,8)	1 (1,9)	1 (14,3)
Inconfort oculaire	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Hyperémie oculaire	1 (0,8)	1 (1,9)	1 (14,3)
Œdème conjonctival	0	1 (1,9)	0
Diplopie	0	1 (1,9)	0
Sécheresse oculaire	0	1 (1,9)	0
Exsudats oculaires	0	1 (1,9)	0
Hémorragie oculaire	0	1 (1,9)	0
Kyste palpébral	0	1 (1,9)	0
Œdème palpébral	0	2 (3,8)	0
Sécrétion lacrymale accrue	0	1 (1,9)	0
Déchirement de l'épithélium pigmentaire rétinien	0	1 (1,9)	0
Uvéite	0	1 (1,9)	0
Déficiences visuelles	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS IMMUNITAIRES	0	1 (1,9)	0
Réaction aux agents de conservation	0	1 (1,9)	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS	3 (2,5)	4 (7,7)	0
Conjonctivite	2 (1,7)	3 (5,8)	0
Conjonctivite à adénovirus	1 (0,8)	1 (1,9)	0
INVESTIGATIONS	3 (2,5)	1 (1,9)	0
Pression intraoculaire accrue	2 (1,7)	1 (1,9)	0

AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF	0	1 (1,9)	0
Syndrome de Sjögren	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES	0	1 (1,9)	0
Croûte	0	1 (1,9)	0

Table 16: Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 12^e mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans les groupes traités par le ranibizumab) lors de l'essai MINERVA (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab 0,5 mg	Simulation avec ranibizumab 0,5 mg	Simulation sans ranibizumab 0,5 mg
	N=119 n (%)	N=52 n (%)	N=7 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié			
AFFECTIONS GASTRO- INTESTINALES	13 (10,9)	2 (3,8)	0
Diarrhée	4 (3,4)	0	0
Mal de dents	3 (2,5)	0	0
Douleurs épigastriques	2 (1,7)	0	0
Dyspepsie	2 (1,7)	0	0
Nausées	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Fécalome	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Pyrexie	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS IMMUNITAIRES	2 (1,7)	2 (3,8)	0
Allergie saisonnière	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Allergie à la morsure ou à la piqûre d'arthropodes	0	1 (1,9)	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS	37 (31,1)	17 (32,7)	1 (14,3)
Rhinopharyngite	14 (11,8)	9 (17,3)	1 (14,3)
Grippe	9 (7,6)	0	0
Bronchite	3 (2,5)	1 (1,9)	0
Cystite	3 (2,5)	2 (3,8)	0
Otite moyenne	2 (1,7)	0	0
Rhinite	2 (1,7)	0	0
Sinusite	2 (1,7)	3 (5,8)	0
Infection des voies urinaires	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Dermatophytose	0	1 (1,9)	0
Tuberculose latente	0	1 (1,9)	0
Amygdalite	0	1 (1,9)	0

Septicémie à point de départ urinaire	0	1 (1,9)	0
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION	4 (3,4)	4 (7,7)	0
Fracture du pied	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Entorse ligamentaire	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Blessure à la tête	0	1 (1,9)	0
Lacération	0	1 (1,9)	0
Claquage musculaire	0	1 (1,9)	0
INVESTIGATION	10 (8,4)	3 (5,8)	0
Résultat positif à un test bactérien	2 (1,7)	0	0
Tension artérielle accrue	2 (1,7)	0	0
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	0	1 (1,9)	0
Hausse des taux d'enzymes hépatiques	0	1 (1,9)	0
Hausse du taux d'antigène prostatique spécifique	0	1 (1,9)	0
Hausse du taux de transaminases	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF	9 (7,6)	4 (7,7)	1 (14,3)
Douleur dorsale	6 (5,0)	0	1 (14,3)
Arthralgie	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Douleur musculo-squelettique	0	1 (1,9)	0
Arthrose	0	1 (1,9)	0
Polyarthrite	0	1 (1,9)	0
Trouble rhumatismal	0	1 (1,9)	0
Ténosynovite	0	1 (1,9)	0
NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON PRÉCIS (KYSTES ET POLYPES COMPRIS)	7 (5,9)	1 (1,9)	0
Carcinome hépatocellulaire	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX	9 (7,6)	3 (5,8)	1 (14,3)

Étourdissements	3 (2,5)	0	0
Sciatique	2 (1,7)	0	0
Céphalées	1 (0,8)	3 (5,8)	1 (14,3)
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES	2 (1,7)	2 (3,8)	0
Dépression	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Peur des injections	0	1 (1,9)	0
Troubles du sommeil	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS RÉNALES ET URINAIRES	0	1 (1,9)	0
Oligurie	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS DU SYSTÈME REPRODUCTEUR ET DES SEINS	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Hyperplasie bénigne de la prostate	1 (0,8)	1 (1,9)	0
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES	3 (2,5)	5 (9,6)	0
Maladie pulmonaire obstructive chronique	0	1 (1,9)	0
Toux	0	1 (1,9)	0
Douleur oropharyngée	0	1 (1,9)	0
Kyste paranasal	0	1 (1,9)	0
Inflammation pharyngée	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Kératose sénile	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS VASCULAIRES	6 (5,0)	1 (1,9)	1 (14,3)
Hypertension	5 (4,2)	1 (1,9)	1 (14,3)

Dans le cadre de l'étude MINERVA (population de l'analyse d'innocuité), un seul patient (0,8 %) du groupe ranibizumab a présenté un risque non oculaire de réactions thromboemboliques artérielles non myocardiques au cours des deux premiers mois.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Nourrissons prématurés atteints de RDP

AC-C

Population atteinte de rétinopathie des prématurés (RDP)

L'innocuité de Lucentis à 0,2 mg et à 0,1 mg a été évaluée au cours d'une étude clinique de 6 mois (RAINBOW) au cours de laquelle 149 nourrissons prématurés atteints de RDP ont été traités par le ranibizumab (consulter [14 ESSAIS CLINIQUES- Traitement de la RDP chez le](#)

[nourrisson prématuré](#)). Jusqu'au 6^e mois, les effets indésirables oculaires signalés le plus souvent (fréquence >5%) dans les groupes ranibizumab, étaient l'hémorragie conjonctivale, l'hémorragie rétinienne, la conjonctivite et l'hémorragie vitrénne.

Les effets indésirables oculaires graves suivants ont été signalés chacun chez 1 patient de l'un ou l'autre groupe sous ranibizumab : cataracte, endophtalmie, infection de l'orbite, trouble oculaire, nystagmus et exophtalmie.

Les effets indésirables non oculaires signalés le plus souvent (fréquence > 5 %), et plus fréquemment dans l'un des groupes Lucentis que dans le groupe laser, ont été les suivants : pyrexie, érythème fessier, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, toux, bronchiolite, apnée, insuffisance respiratoire, anémie, infection des voies urinaires, diarrhée, bradycardie, hernie inguinale et ostéopénie.

Les effets indésirables non oculaires graves signalés le plus souvent (chez > 2 patients [3 %]) et plus fréquemment dans l'un des groupes Lucentis que dans le groupe laser ont été les suivants : pneumonie, bronchiolite, insuffisance respiratoire, colite nécrosante.

L'œdème cérébral et la colite nécrosante ont été les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon définitif du traitement par le ranibizumab.

Les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus chez ≥ 1 % des patients et signalés plus fréquemment dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser lors de l'étude contrôlée de phase III menée sur la RDP, sont résumés ci-dessous aux tableaux 17 et 18.

Tableau 17 : Effets indésirables oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg N = 73 n (%)	Ranibizumab à 0,1 mg N = 76 n (%)	Laser N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
AFFECTIONS OCULAIRES			
Hémorragie conjonctivale	6 (8,2)	6 (7,9)	2 (2,9)
Hémorragie rétinienne	6 (8,2)	10 (13,2)	7 (10,1)
Astigmatisme	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Cataracte	1 (1,4)	0	0
Anomalie de l'épithélium cornéen	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Œdème palpébral	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Hypermétropie	1 (1,4)	0	0
Adhérences de l'iris	1 (1,4)	0	0
Myosis	1 (1,4)	0	0
Trouble de la réfraction	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Décollement de la rétine	1 (1,4)	0	0
Atrophie du globe oculaire	0	1 (1,3)	0
Affection de la cornée	0	1 (1,3)	0
Exophtalmie	0	1 (1,3)	0
Trouble oculaire	0	1 (1,3)	0
Hémorragie oculaire	0	2 (2,6)	1 (1,4)
Cicatrice de la rétine	0	1 (1,3)	0
Hémorragie vitréenne	0	4 (5,3)	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS			
Conjonctivite	1 (1,4)	6 (7,9)	3 (4,3)
Conjonctivite à adénovirus	0	1 (1,3)	0
Endophtalmie	0	1 (1,3)	0
Hypopion	0	1 (1,3)	0
Infection orbitaire	0	1 (1,3)	0

INVESTIGATION			
Pression intraoculaire accrue	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX			
Nystagmus	1 (1,4)	1 (1,3)	0

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg N = 73 n (%)	Ranibizumab à 0,1 mg N = 76 n (%)	Laser N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
AFFECTIONS DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE			
Anémie	5 (6,8)	8 (10,5)	5 (7,2)
Anémie néonatale	2 (2,7)	4 (5,3)	1 (1,4)
Thrombocytopénie	1 (1,4)	0	0
Hypersplénie	0	1 (1,3)	0
Leucocytose	0	1 (1,3)	0
Splénomégalie	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS CARDIAQUES			
Bradycardie	2 (2,7)	5 (6,6)	1 (1,4)
Insuffisance cardiaque aiguë	1 (1,4)	0	0
Insuffisance cardiopulmonaire	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Épanchement péricardique	1 (1,4)	0	0
Extrasystoles ventriculaires	1 (1,4)	0	0
Arythmie	0	1 (1,3)	0
Insuffisance cardiaque	0	1 (1,3)	0
Arrêt cardio-respiratoire	0	2 (2,6)	0
Choc cardiogénique	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS CONGÉNITALES, FAMILIALES ET GÉNÉTIQUES			
Surdité congénitale	1 (1,4)	0	0
Atrésie iléale	1 (1,4)	0	0
Hémoglobinoïse C	0	1 (1,3)	0
Cardiomyopathie hypertrophique	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE			
Surdité	2 (2,7)	0	0

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg N = 73 n (%)	Ranibizumab à 0,1 mg N = 76 n (%)	Laser N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Surdité temporaire	1 (1,4)	0	0
Surdité unilatérale	1 (1,4)	0	0
Hypoacousie	1 (1,4)	0	0
AFFECTIONS ENDOCRINES			
Hypothyroïdisme	1 (1,4)	2 (2,6)	0
Insuffisance corticosurrénale aiguë	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES			
Reflux gastro-œsophagien	5 (6,8)	6 (7,9)	5 (7,2)
Diarrhée	4 (5,5)	2 (2,6)	1 (1,4)
Hernie inguinale	4 (5,5)	2 (2,6)	2 (2,9)
Flatulence	2 (2,7)	3 (3,9)	2 (2,9)
Hernie inguinale incarcerated	2 (2,7)	0	0
Vomissements	2 (2,7)	5 (6,6)	4 (5,8)
Gêne abdominale	1 (1,4)	0	0
Distension abdominale	1 (1,4)	0	0
Inflammation anale	1 (1,4)	0	0
Ascite	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Constipation	1 (1,4)	3 (3,9)	2 (2,9)
Fistule gastrique	1 (1,4)	0	0
Affection gastro-intestinale	1 (1,4)	0	0
Hémorragie gastro-intestinale	1 (1,4)	0	0
Œdème gastro-intestinal	1 (1,4)	0	0
Hernie hiatale	1 (1,4)	0	0
Prolapsus intestinal	1 (1,4)	0	0
Colite nécrosante	1 (1,4)	3 (3,9)	1 (1,4)

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg N = 73 n (%)	Ranibizumab à 0,1 mg N = 76 n (%)	Laser N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Ulcère de stress	1 (1,4)	0	0
Poussée dentaire	1 (1,4)	0	0
Gastrite	0	1 (1,3)	0
Iléus	0	1 (1,3)	0
Sténose intestinale étendue	0	1 (1,3)	0
Stomatite	0	1 (1,3)	0
Hernie ombilicale	0	3 (3,9)	2 (2,9)
Varices œsophagiennes	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION			
Pyrexie	9 (12,3)	6 (7,9)	4 (5,8)
Kyste	1 (1,4)	0	0
Œdème du visage	1 (1,4)	0	0
Enflure périphérique	1 (1,4)	0	0
Syndrome de sevrage médicamenteux	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS HÉPATOBIILIAIRES			
Fibrose hépatique	1 (1,4)	0	0
Hépatomégalie	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Cholestase	0	1 (1,3)	0
Ictère	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS IMMUNITAIRES			
Allergie alimentaire	1 (1,4)	0	0
Allergie au traitement par immunoglobuline	0	1 (1,3)	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS			
Rhinopharyngite	7 (9,6)	7 (9,2)	4 (5,8)

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg	Ranibizumab à 0,1 mg	Laser
	N = 73 n (%)	N = 76 n (%)	N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (8,2)	3 (3,9)	1 (1,4)
Infection des voies urinaires	4 (5,5)	2 (2,6)	2 (2,9)
Bronchiolite	3 (4,1)	4 (5,3)	2 (2,9)
Bronchite	3 (4,1)	3 (3,9)	2 (2,9)
Infection des voies urinaires à Escherichia	3 (4,1)	1 (1,3)	0
Rhinite	3 (4,1)	0	2 (2,9)
Infection virale	3 (4,1)	1 (1,3)	1 (1,4)
Abcès à un membre	1 (1,4)	0	0
Bactériémie	1 (1,4)	0	0
Maladie bactérienne	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Sepsis bactérien	1 (1,4)	0	0
Infection en lien avec le dispositif	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Infection à entérocoques	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Sepsis à entérocoques	1 (1,4)	0	0
Infection fongique	1 (1,4)	0	0
Infection fongique gastro-intestinale	1 (1,4)	0	0
Candidose génitale	1 (1,4)	0	0
Infection à Klebsiella	1 (1,4)	0	0
Sepsis à Klebsiella	1 (1,4)	0	0
Infection des voies respiratoires inférieures	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Péritonite	1 (1,4)	0	0
Pneumonie à cytomégalovirus	1 (1,4)	0	0

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg N = 73 n (%)	Ranibizumab à 0,1 mg N = 76 n (%)	Laser N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Pneumonie à staphylocoques	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Roséole	1 (1,4)	0	0
Choc septique	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Infection cutanée	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Sepsis à staphylocoques	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Infection des voies urinaires à pseudomonas	1 (1,4)	0	0
Trachéite bactérienne	0	1 (1,3)	0
Bactériurie	0	1 (1,3)	0
Candidose	0	1 (1,3)	0
Cellulite	0	1 (1,3)	0
Entérite infectieuse	0	1 (1,3)	0
Infection à Enterobacter	0	1 (1,3)	0
Infection à entérovirus	0	1 (1,3)	0
Sepsis à Escherichia	0	1 (1,3)	0
Infection fébrile	0	1 (1,3)	0
Infection	0	1 (1,3)	0
Infection virale des voies respiratoires inférieures	0	1 (1,3)	0
Infection pulmonaire	0	1 (1,3)	0
Résistance à un agent pathogène	0	1 (1,3)	0
Infection postopératoire	0	1 (1,3)	0
Infection des voies respiratoires	0	2 (2,6)	1 (1,4)
Infection bactérienne des voies respiratoires	0	1 (1,3)	0

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)			
	Ranibizumab à 0,2 mg	Ranibizumab à 0,1 mg	Laser
	N = 73 n (%)	N = 76 n (%)	N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Bactériémie à staphylocoques	0	1 (1,3)	0
Infection des voies urinaires à entérocoques	0	1 (1,3)	0
Varicelle	0	1 (1,3)	0
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0	2 (2,6)	0
BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION			
Fracture en bois vert	1 (1,4)	0	0
Complication postopératoire	1 (1,4)	0	0
Douleur au cours de la procédure	1 (1,4)	0	0
Érythème au point de stomie	1 (1,4)	0	0
Lésion	1 (1,4)	0	0
Fièvre postopératoire	0	2 (2,6)	0
INVESTIGATION			
Baisse du taux d'albumine dans le sang	1 (1,4)	0	0
Baisse du nombre de plaquettes	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Baisse de la quantité totale de protéines	1 (1,4)	0	0
Présence confirmée de Pseudomonas	1 (1,4)	0	0
Perte de poids	1 (1,4)	0	0
Baisse du nombre de globules blancs	1 (1,4)	0	0
Anomalie du taux d'albumine dans le sang	0	1 (1,3)	0

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg N = 73 n (%)	Ranibizumab à 0,1 mg N = 76 n (%)	Laser N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Baisse de la chlorémie	0	1 (1,3)	0
Baisse du taux de fer dans le sang	0	1 (1,3)	0
Anomalie du taux de potassium dans le sang	0	1 (1,3)	0
Augmentation du taux de potassium dans le sang	0	1 (1,3)	0
Augmentation du taux de protéine C-réactive	0	1 (1,3)	0
Souffle cardiaque	0	1 (1,3)	0
Anomalie de l'électroencéphalogramme	0	1 (1,3)	0
Baisse de l'hématocrite	0	1 (1,3)	0
Anomalie de la quantité totale de protéines	0	1 (1,3)	0
Baisse de la ferritine sérique	0	1 (1,3)	0
Baisse de la quantité de vitamine D	0	1 (1,3)	0
Augmentation de la quantité de vitamine D	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES			
Déshydratation	1 (1,4)	0	0
Retard de développement	1 (1,4)	0	0
Hyperphosphatasémie	1 (1,4)	0	0
Hypochlorémie	1 (1,4)	0	0
Hypoglycémie	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Hypoprotéinémie	1 (1,4)	0	0
Carence en vitamine D	1 (1,4)	0	0
Déséquilibre électrolytique	0	1 (1,3)	0

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg N = 73 n (%)	Ranibizumab à 0,1 mg N = 76 n (%)	Laser N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Hypercalcémie	0	1 (1,3)	0
Hypernatrémie	0	2 (2,6)	0
Hyponatrémie	0	1 (1,3)	0
Hypophagie	0	1 (1,3)	0
Malnutrition	0	3 (3,9)	0
Insuffisance pondérale	0	1 (1,3)	0
Carence en zinc	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF			
Affection osseuse	1 (1,4)	0	0
Trouble du métabolisme osseux	1 (1,4)	0	0
Ostéoporose	1 (1,4)	0	0
Ostéopénie	0	4 (5,3)	2 (2,9)
Plagiocéphalie positionnelle	0	2 (2,6)	0
Torticolis	0	1 (1,3)	0
NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON PRÉCIS (kystes et polypes compris)			
Hémangiome	1 (1,4)	2 (2,6)	0
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX			
Oedème cérébral	2 (2,7)	0	0
Hémorragie cérébrale	1 (1,4)	0	0
Hémorragie intraventriculaire néonatale	1 (1,4)	0	0
Convulsions partielles	1 (1,4)	0	0
Hémorragie périventriculaire néonatale	1 (1,4)	0	0
Convulsions	1 (1,4)	2 (2,6)	1 (1,4)
Trouble cognitif	0	1 (1,3)	0

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg N = 73 n (%)	Ranibizumab à 0,1 mg N = 76 n (%)	Laser N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Trouble d'acquisition de la coordination	0	1 (1,3)	0
Hémorragie intracrânienne	0	1 (1,3)	0
Encéphalopathie hypoxique ischémique	0	1 (1,3)	0
Paralysie du nerf péronier	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES			
Trouble du spectre de l'autisme	0	1 (1,3)	0
Spasme du sanglot	0	1 (1,3)	0
Insomnie	0	1 (1,3)	0
Trouble neurodéveloppemental	0	1 (1,3)	0
Retard psychomoteur	0	1 (1,3)	0
Agitation	0	2 (2,6)	0
Stress	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS RÉNALES ET URINAIRES			
Dilatation pyélocalicielle	1 (1,4)	0	0
Reflux vésico-urétéral	1 (1,4)	0	0
Calculs rénaux	0	1 (1,3)	0
Syndrome de la jonction pyélo-urétérale	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS DU SYSTÈME REPRODUCTEUR ET DES SEINS			
Kyste ovarien	1 (1,4)	0	0
Hémorragie pénienne	1 (1,4)	0	0
Œdème scrotal	1 (1,4)	0	0
Balanoposthite	0	1 (1,3)	0
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES			

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)

	Ranibizumab à 0,2 mg	Ranibizumab à 0,1 mg	Laser
	N = 73 n (%)	N = 76 n (%)	N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES			
Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Toux	4 (5,5)	2 (2,6)	1 (1,4)
Bronchospasme	3 (4,1)	0	1 (1,4)
Atélectasie	2 (2,7)	0	1 (1,4)
Détresse respiratoire	2 (2,7)	2 (2,6)	0
Apnée	1 (1,4)	6 (7,9)	3 (4,3)
Aspiration	1 (1,4)	0	0
Dysplasie bronchopulmonaire	1 (1,4)	0	0
Hypercapnie	1 (1,4)	0	0
Pneumothorax	1 (1,4)	0	0
Insuffisance respiratoire	1 (1,4)	4 (5,3)	1 (1,4)
Rhinite allergique	1 (1,4)	0	0
Crise d'apnée	0	1 (1,3)	0
Dyspnée	0	2 (2,6)	1 (1,4)
Pneumonie par aspiration	0	3 (3,9)	2 (2,9)
Pneumonite	0	1 (1,3)	0
Arrêt respiratoire	0	2 (2,6)	0
Oedème des voies respiratoires	0	2 (2,6)	0
Trachéomalacie	0	1 (1,3)	0
Kyste aux cordes vocales	0	1 (1,3)	0
Respiration sifflante	0	2 (2,6)	1 (1,4)
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES			
Érythème fessier	8 (11,0)	6 (7,9)	4 (5,8)
Dermatite de contact	1 (1,4)	0	0
Érythème	1 (1,4)	0	0
Hémorragie sous-cutanée	1 (1,4)	1 (1,3)	0

Tableau 18 : Effets indésirables non oculaires, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés jusqu'à la fin du 6^e mois (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée dans l'un ou l'autre des groupes Lucentis que dans le groupe laser) lors de l'étude RAINBOW (population de l'analyse d'innocuité)			
	Ranibizumab à 0,2 mg	Ranibizumab à 0,1 mg	Laser
	N = 73 n (%)	N = 76 n (%)	N = 69 n (%)
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié La version 20.1 de MedDRA a été utilisée pour la déclaration des effets indésirables			
Purpura	1 (1,4)	0	0
Macération cutanée	1 (1,4)	1 (1,3)	0
Œdème cutané	1 (1,4)	0	0
Pétéchies	0	1 (1,3)	0
Dermatite séborrhéique	0	1 (1,3)	0
SITUATION SOCIALE			
Dépendance à l'oxygénothérapie	1 (1,4)	0	0
AFFECTIONS VASCULAIRES			
Phlébite	0	1 (1,3)	0
Choc	0	1 (1,3)	0
Syndrome de la veine cave supérieure	0	1 (1,3)	0

Décès

Pendant la période contrôlée de 24 semaines, 12 décès ont été comptabilisés : 4 patients (5,5 %) du groupe ranibizumab à 0,2 mg, 4 patients (5,3 %) du groupe ranibizumab à 0,1 mg et 4 patients (5,8 %) du groupe laser. Six (6), décès attribuables à des complications respiratoires, sont survenus chez 3 patients du groupe ranibizumab à 0,2 mg, 1 patient du groupe ranibizumab à 0,1 mg et 2 patients du groupe laser.

Réactions thromboemboliques artérielles et hémorragies non oculaires

Des cas de réaction thromboembolique artérielle non myocardiques (4,1 % et 2,6 %) et d'hémorragie non oculaire (11,0 % et 3,9 %) ont été signalés dans les groupes ranibizumab à 0,2 mg et à 0,1 mg, respectivement. De telles manifestations ne sont pas survenues dans le groupe laser.

Altération du développement neurologique

Au total, 37 patients (68 événements) ont présenté des manifestations pouvant être

considérées de façon générale comme liées à des altérations du développement global associées à des troubles du système nerveux central (SNC). Parmi ces 37 patients, un retard du développement (comprenant retard du développement, retard du développement moteur, trouble du développement de la coordination, dysfonctionnement moteur, déficit des habiletés psychomotrices/retard psychomoteur, absence du développement) a été observé chez 7 patients (11,5 %) dans le groupe ranibizumab à 0,2 mg, 4 patients (6,2 %) du groupe ranibizumab à 0,1 mg et 4 patients (7,4 %) du groupe laser. Ces manifestations ont été observées surtout chez les patients nés très prématurément, c'est-à-dire qui avaient un poids très faible à la naissance (≤ 1000 g) et qui avaient des antécédents de lésions du SNC avant le premier traitement.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Population atteinte de DMLA néovasculaire

Les effets indésirables qui, soupçonne-t-on, sont liés au traitement par Lucentis et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence de $< 1,0$ % chez les patients recevant le traitement actif de 0,5 mg de Lucentis pendant jusqu'à 2 ans lors des études contrôlées de phase III MARINA (FVF2598g) et ANCHOR (FVF2587g). Les données d'innocuité décrites ci-dessous comprennent également les effets indésirables associés à la procédure et ceux potentiellement associés au médicament chez les 379 patients des groupes combinés de traitement à 0,5 mg.

Affections cardiaques : Fibrillation auriculaire.

Affections aux oreilles et au labyrinthe : Douleur aux oreilles.

Affections oculaires : Sensation anormale dans l'œil, glaucome à angle fermé, érythème dans la chambre antérieure, blépharite, cécité, cataracte sous-capsulaire, œdème conjonctival, conjonctivite allergique, dépôts sur la cornée, œdème de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen, stries cornéennes, dellen, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, endophtalmie, épisclérite, érythème palpébral, hémorragie oculaire, enflure oculaire, irritation palpébrale, ptose palpébrale, glaucome, hyphéma, adhérences à l'iris, kératopathie, pigmentation lenticulaire, dégénérescence maculaire, maculopathie, photophobie, photopsie, glaucome pigmentaire, opacification de la capsule postérieure, altération du réflexe pupillaire, occlusion de l'artère rétinienne, décollement de la rétine, affection de la rétine, cicatrice de la rétine, déchirure de la rétine, hyperémie scléroticale, fibrose sous-rétinienne, dégénérescence du vitré, opacités du vitré.

Affections gastro-intestinales : Nausées.

Affections générales et anomalies au site d'administration : Asthénie, douleur faciale, irritation au point d'injection, douleur.

Infections et infestations : Hypopion.

Blessures, empoisonnement et complications de la procédure d'injection : Cataracte traumatique, contusions, blessure oculaire, douleur post-intervention, égratignure.

Investigations : Baisse de la pression intraoculaire.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Douleur à la mâchoire.

Affections du système nerveux : Étourdissements.

Affections psychiatriques : Anxiété anticipative, anxiété.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux, sécrétion accrue dans les voies respiratoires supérieures, rhinorrhée, respiration sifflante.

Affections cutanées et sous-cutanées : Dermatite allergique, kératose lichénoïde.

Population atteinte d'OMD

Les effets indésirables qui, soupçonne-t-on, sont liés au traitement par Lucentis et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence inférieure à 1,0 % chez les patients qui ont reçu le traitement par Lucentis lors de l'étude contrôlée RESTORE; il s'agit des manifestations absentes des Tableaux 8 et 9. Les données d'innocuité décrites ci-dessous comprennent les effets indésirables oculaires (touchant l'œil à l'étude) et non oculaires considérés comme associés à la procédure d'injection ou au médicament à l'étude.

Affections cardiaques : Occlusion de l'artère coronaire.

Affections gastro-intestinales : Obstruction intestinale.

Affections oculaires : Inflammation dans la chambre antérieure, anomalie de l'épithélium cornéen, allergie oculaire, exsudat sur le bord des paupières, maculopathie, photophobie, cataracte sous-capsulaire, œdème de la cornée, douleur palpébrale, métamorphopsie, inconfort oculaire, diminution de l'acuité visuelle.

Affections générales et anomalies au site d'administration : Affection pseudo-grippale.

Infections et infestations : Grippe.

Affections métaboliques et nutritionnelles : Hypoglycémie.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Arthralgie, douleur dorsale.

Affections du système nerveux : Étourdissements.

Affections psychiatriques : Anxiété.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée, rhinorrhée.

Affections cutanées et sous-cutanées : Urticaire.

Affections vasculaires : Thrombose artérielle dans les membres.

Population atteinte d'OVR

Les effets indésirables qui, soupçonne-t-on, sont liés au traitement par Lucentis et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence inférieure à 1,0 % chez les patients recevant le

traitement par Lucentis à 0,5 mg pendant une période allant jusqu'à 6 mois lors des études contrôlées de phase III BRAVO et CRUISE (données totalisées). Les données d'innocuité décrites ci-dessous comprennent les effets indésirables associés à la procédure et les effets indésirables oculaires (touchant l'œil à l'étude) et non oculaires potentiellement associés au médicament observés chez les 259 patients traités par Lucentis à 0,5 mg.

Affections cardiaques : Infarctus du myocarde.

Affections oculaires : Affection de la chambre antérieure, cataracte, hémorragie vitréenne, décollement du vitré, œdème conjonctival, conjonctivite, kératite, érosion de la cornée, kératopathie, iritis, œdème palpébral, hémorragie oculaire, affection rétinienne, exsudats oculaires, photophobie, maculopathie, diplopie, métamorphopsie, déficience visuelle.

Affections immunitaires : Hypersensibilité au médicament.

Infections et infestations : Endophtalmie, sinusite.

Blessures, empoisonnement et complications de la procédure d'injection : Abrasion de la cornée.

Affections du système nerveux : Hémorragie cérébrale, hyperesthésie, présyncope.

Population atteinte de MP

Les effets indésirables que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence de < 1,0 % chez les patients traités par Lucentis lors de l'essai contrôlé RADIANCE; ces manifestations sont absentes des tableaux 13 et 14. Les données d'innocuité décrites ci-après comprennent les effets indésirables oculaires (touchant l'œil à l'étude) et non oculaires considérés comme associés à la procédure d'injection ou au médicament à l'étude.

Affections oculaires : Œdème conjonctival, érosion de la cornée, uvéite, prolapsus vitréen, irritation oculaire, iridocyclite.

Affections générales et anomalies au site d'administration : Douleur au point d'injection.

Affections hépatobiliaires : Anomalies de la fonction hépatique.

Affections immunitaires : Hypersensibilité au médicament.

Infections et infestations : Conjonctivite à adénovirus.

Affections du système nerveux : Augmentation de la pression intracrânienne.

Population atteinte de NVC

Les effets indésirables que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence de < 1,0 % chez les patients traités par Lucentis lors de l'essai contrôlé MINERVA, ces manifestations sont absentes des tableaux 15 et 16. Les données d'innocuité décrites ci-après comprennent les effets indésirables oculaires

(touchant l'œil à l'étude) et non oculaires considérés comme associés à la procédure d'injection ou au médicament à l'étude.

Affections cardiaques : Arythmie.

Affections oculaires: Blépharite, hyperémie conjonctivale, conjonctivite allergique, iritis, kyste rétinien.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

AC-C

Nourrissons prématurés atteints de RDP

Population atteinte de RDP

Les effets indésirables que l'on soupçonne avoir un lien avec le traitement par Lucentis et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence de < 1.0% chez les patients traités par Lucentis 0,2 mg ou 0,1 mg pour une période de 6 mois lors de l'essai contrôlé RAINBOW, ces manifestations sont absentes des tableaux 17 et 18. Les données d'innocuité décrites ci-après comprennent les effets indésirables oculaires (touchant l'œil à l'étude) considérés comme associés à la procédure d'injection ou au médicament à l'étude. Aucun effet indésirable non oculaire n'a été soupçonné chez les patients traités par Lucentis 0,2 mg ou 0,1 mg durant une période maximale de 6 mois lors de l'essai contrôlé RAINBOW.

Affections oculaires: Oedème cornéen.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Population atteinte de DMLA néovasculaire

On n'a observé aucun signe suggérant un lien entre Lucentis et la manifestation d'anomalies significatives sur le plan clinique.

Population atteinte d'OVR

On n'a observé aucun signe suggérant un lien entre Lucentis et la manifestation d'anomalies significatives sur le plan clinique. Il n'y avait pas de disparité entre les groupes de traitement quant aux résultats hématologiques et biologiques obtenus après le début des études.

Population atteinte de MP

On n'a observé aucun signe suggérant un lien entre Lucentis et la manifestation d'anomalies significatives sur le plan clinique. Il n'y avait pas de disparité entre les groupes de traitement quant aux résultats hématologiques et biochimiques obtenus après le début de l'étude.

Population atteinte de NVC

Globalement, il n'y a pas eu de variation significative des paramètres de laboratoire au cours des 12 mois de l'étude MINERVA. Aucun patient n'a présenté de nouveaux résultats notables ni d'anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire classés comme étant des effets indésirables graves.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions indésirables, oculaires et non oculaires, du médicament couramment signalées à un taux de $\geq 1,0$ % sur l'ensemble des effets indésirables signalés lors des études cliniques de phase IV et dans le cadre de l'usage commercial de Lucentis pour le traitement de la DMLA néovasculaire sont résumées dans le Tableau 19 ci-dessous.

Tableau 19 : Réactions indésirables, oculaires et non oculaires, signalées après la commercialisation de Lucentis : Études de phase IV [SECURE (CRFB002A2402) et EVEREST (CBPD952A2308)], cas documentés et rapports spontanés. Effets indésirables survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % sur l'ensemble des effets indésirables signalés (n = 4 074)			
Terme privilégié	Études SECURE et EVEREST	Cas documentés	Rapports spontanés
AFFECTIONS OCULAIRES			
Baisse d'acuité visuelle	5 (0,1 %)	31 (0,8 %)	226 (5,5 %)
Douleur oculaire	2 (0,0 %)	0 (0,0 %)	182 (4,5 %)
Déficience visuelle	1 (0,0 %)	2 (0,0 %)	125 (3,1 %)
Endophtalmie	5 (0,1 %)	12 (0,3 %)	77 (1,9 %)
Hyperémie oculaire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	93 (2,3 %)
Vision trouble	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	80 (2,0 %)
Myodopsie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	57 (1,4 %)
Sensation de corps étranger dans les yeux	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	51 (1,2 %)
Hémorragie oculaire	0 (0,0 %)	1 (0,0 %)	45 (1,1 %)
Sécrétion lacrymale accrue	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	45 (1,1 %)
Déchirement de l'épithélium pigmentaire rétinien	0 (0,0 %)	11 (0,3 %)	34 (0,8 %)
Irritation oculaire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	43 (1,1 %)
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES			
Nausées	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	39 (1,0 %)
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION			
Médicament inefficace	0 (0,0 %)	3 (0,1 %)	82 (2,0 %)
INVESTIGATIONS			
Tension artérielle accrue	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	50 (1,2 %)
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX			

Accident vasculaire cérébral	0 (0,0 %)	1 (0,0 %)	86 (2,1 %)
Céphalées	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	85 (2,1 %)
Étourdissements	1 (0,0 %)	0 (0,0 %)	51 (1,2 %)
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES			
Réactions allergiques +	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	71 (1,7 %)
+ Résumé des termes privilégiés : rash, érythème, urticaire, prurit et prurit généralisé			

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de la thérapie photodynamique (TPD) à la vertéporfine comme traitement d'appoint à Lucentis (ranibizumab injectable) dans le traitement de la DMLA néovasculaire et de la MP, consultez la section [14 ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la DMLA néovasculaire](#).

Pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de la photocoagulation au laser comme traitement d'appoint à Lucentis dans le traitement de l'OMD, consultez les sections [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD](#).

Pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de la photocoagulation au laser comme traitement d'appoint à Lucentis dans le traitement de l'OBVR, consultez les sections [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoires n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothéliale humain de type A (VEGF-A). Le ranibizumab est

conçu pour pénétrer toutes les couches de la rétine. Il se lie avec une haute affinité aux isoformes actifs du VEGF-A (p.ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, qui sont considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de l'œdème maculaire causant une déficience visuelle en présence de diabète et d'une occlusion veineuse rétinienne, de même que de la néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique.

10.2 Pharmacodynamie

La pharmacologie du ranibizumab a été évaluée dans le cadre de plusieurs essais *in vitro* et études *in vivo* sur des animaux. Le ranibizumab se lie avec une grande affinité aux isoformes du VEGF (K_D : ≤ 192 pM pour VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), inhibe la prolifération des cellules HUVEC provoquée par le VEGF (CI_{50} : $\leq 0,56$ nM) et l'expression du facteur tissulaire (CI_{50} : 0,31 nM) et il ne se lie pas au complément C1q ni aux récepteurs Fc-gamma qui médient la cytotoxicité dépendante du complément et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, respectivement. Le ranibizumab inhibe également les modifications de la perméabilité vasculaire provoquées par le VEGF sur un modèle de peau de cobaye (CI_{50} : $\leq 1,2$ nM). Dans le modèle de primate non humain de NVC provoquée par laser, l'injection intravitréenne seule du ranibizumab à 0,5 mg/œil peut prévenir la formation de membranes de NVC significatives sur le plan clinique et diminuer la fuite de membranes de NVC déjà formées. Le ranibizumab administré en association avec une TPD à la vertéporfine entraîne une réduction de la fuite de NVC par rapport à une TPD à la vertéporfine administrée seule, indépendamment de l'ordre des traitements administrés.

10.3 Pharmacocinétique

Après une administration intravitréenne mensuelle de Lucentis (ranibizumab injectable) à des patients atteints de DMLA néovasculaire, les concentrations sériques de ranibizumab ont été généralement faibles. Les concentrations maximales (C_{max}), mesurées après une administration unique et évaluées à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population (PK) pour des administrations répétées, ont été généralement inférieures à la concentration de ranibizumab nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du VEGF (11 - 27 ng/mL, tel qu'il a été évalué par un essai de prolifération cellulaire *in vitro*). À la suite d'une administration unique, la C_{max} a été proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,05 à 1,0 mg/œil. Les concentrations sériques de ranibizumab observées chez les patients atteints d'OVV étaient comparables à celles mesurées chez les patients atteints de DMLA néovasculaire. Bien que les données pharmacocinétiques suggèrent que les concentrations de ranibizumab restent inférieures au seuil nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du VEGF, il serait nécessaire d'effectuer d'autres évaluations à des moments aux environs de la C_{max} pour confirmer que les concentrations de ranibizumab ne dépassent jamais ce seuil à quelque moment que ce soit lors de l'injection intravitréenne mensuelle de 0,5 mg de Lucentis chez les humains.

Sur la base d'une analyse de données limitées de pharmacocinétique de population chez les patients atteints de DMLA néovasculaire traités à la dose de 0,5 mg, la C_{max} sérique du ranibizumab, atteinte environ 1 jour après l'administration, devrait généralement être comprise entre 0,79 et 2,90 ng/mL et la C_{min} comprise entre 0,07 et 0,49 ng/mL.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (nourrissons prématurés atteints de RDP) :** Après l'administration intravitréenne de Lucentis à des nourrissons prématurés atteints de RDP à raison de 0,1 mg ou 0,2 mg (par œil), les concentrations sériques maximales de ranibizumab ont été atteintes 24 heures après l'injection. Les concentrations maximales moyennes (\pm écart-type) étaient de 12,1 ng/mL (\pm 25,5) et de 24,7 ng/mL (\pm 52,4), respectivement, soit environ 7 fois et 14,5 fois plus élevées que chez les patients adultes atteints de DMLA néovasculaire recevant 0,5 mg dans un œil. Une modification des concentrations sériques de VEGF libre par rapport au départ a été observée. La concentration médiane de VEGF libre dans le plasma de nourrissons atteints de RDP, qui était comprise entre 130 et 136 pg/mL au départ, a diminué pour s'établir à entre 67,0 et 68,7 pg/mL après l'injection intravitréenne de ranibizumab à 0,1 mg ou 0,2 mg.
- **Personnes âgées (65 ans et plus):** Aucun ajustement posologique n'est requis chez les personnes âgées.
- **Sexe :** Aucun facteur spécial ne doit être pris en considération.
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de Lucentis chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de Lucentis chez les patients présentant une insuffisance rénale. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de sujets atteints de DMLA néovasculaire, 68 % des patients (136 sur 200) présentaient une insuffisance rénale (46,5 % légère [50-80 mL/min], 20 % modérée [30-50 mL/min] et 1,5 % sévère [$<$ 30 mL/min]). Chez les patients atteints d'OVR, 48,2 % (253 sur 525) présentaient une insuffisance rénale (36,4 % légère, 9,5 % modérée et 2,3 % sévère). La clairance systémique a été légèrement plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La clairance chez trois patients atteints d'insuffisance rénale grave a été réduite d'environ 42 %. La signification clinique de ces observations n'a pas été établie.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Flacon (adultes et nourrissons prématurés)

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). NE PAS CONGELER.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le flacon qui n'a pas été ouvert peut être conservé à la température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'administration.

Seringue préremplie (adultes seulement)

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). NE PAS CONGELER.

Conserver la seringue préremplie dans son plateau scellé, dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le plateau scellé peut être conservé à la température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'administration.

Lucentis doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser si la solution contient des particules, a changé de couleur ou est trouble.

Flacons et seringues préremplies réservés à l'usage unique.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Ranibizumab

Nom chimique : Fragment Fab de l'immunoglobuline G1, anti-facteur de croissance vasculaire endothéliale humaine : chaîne γ 1 liée par pont disulfure à la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuFab V2.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le poids moléculaire de la chaîne légère et de la chaîne lourde calculé à partir de la séquence d'acides aminés est de 23 433 et de 24 957 Da, respectivement. Le poids moléculaire du fragment Fab est de 48 kDa et il est produit à l'aide d'un système d'expression de l'*E. coli* dans un milieu nutritif contenant de la tétracycline, un antibiotique. La tétracycline n'est pas perceptible dans le produit final.

Formule de structure : Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans les cellules *Escherichia coli* à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. Il consiste en une chaîne légère de résidu 214 liée par pont disulfure à son extrémité C au segment N terminal du résidu 231 de la chaîne lourde. Les séquences prévues d'acides aminés des chaînes lourde et légère sont illustrées ci-dessous. Le ranibizumab n'est pas glycosylé.

Séquence d'acides aminés de la chaîne lourde du ranibizumab :

10	20	30	40	50	60
<u>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS</u> <u>CAASGYDF</u> <u>THYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTY</u> <u>TGPTY</u>					
70	80	90	100	110	120
<u>AADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMN</u> <u>SLRAEDTAVYYCAKYP</u> <u>YYYGTSHWYFDVWGQGT</u> <u>LVT</u>					
130	140	150	160	170	180
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS <u>GVHTFPAVL</u>					
190	200	210	220	230	
<u>QSSGLYSLS</u> <u>SVVTV</u> <u>PSSSLGTQTYI</u> <u>CNVNHKPSNTKVDKKVEPKS</u> <u>CDKTHL</u>					

Les régions déterminantes de la complémentarité sont soulignées.

Séquence d'acides aminés de la chaîne légère du ranibizumab :

10 20 30 40 50 60
 DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPS
 70 80 90 100 110 120
 RFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQOYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
 130 140 150 160 170 180
 SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT
 190 200 210
 LSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Les régions déterminantes de complémentarité sont soulignées.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de la DMLA néovasculaire

L'innocuité et l'efficacité cliniques de Lucentis (ranibizumab injectable) dans le traitement de la DMLA néovasculaire ont été évaluées dans le cadre de trois études randomisées à double insu contrôlées par injection simulée (i.e. simulation)¹ ou par principe actif chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Au total, 1 323 patients (879 ayant reçu le principe actif et 444 le contrôle) ont participé à ces études.

¹La méthode d'administration des injections simulées de Lucentis pour le groupe contrôle a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de Lucentis. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

Dans le cadre de l'étude FVF2598g (MARINA), des patients atteints de néovascularisation choroïdienne (NVC) minimalement classique ou occulte sans élément classique ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de Lucentis 0,3 mg ou 0,5 mg ou des injections simulées. Au total, 716 patients ont été inclus à cette étude (simulation, 238; Lucentis 0,3 mg, 238; Lucentis 0,5 mg, 240). On dispose de données jusqu'à la fin du 24^e mois.

Dans le cadre de l'étude FVF2587g (ANCHOR), des patients atteints de lésions de NVC surtout classiques ont reçu, soit 1) des injections intravitréennes mensuelles de Lucentis 0,3 mg et une thérapie photodynamique (TPD) simulée, soit 2) des injections intravitréennes mensuelles de Lucentis 0,5 mg et une TPD simulée, soit 3) des simulations d'injections intravitréenne et une TPD active à la vertéporfine. La TPD simulée ou active à la vertéporfine a été administrée en association avec la première injection de Lucentis et tous les 3 mois par la suite si une angiographie à la fluorescéine indiquait une persistance ou une récurrence de fuite vasculaire. Au total, 423 patients ont participé à cette étude (simulation, 143; Lucentis 0,3 mg, 140; Lucentis 0,5 mg, 140). On dispose de données jusqu'à la fin du 24^e mois.

L'étude FVF3192g (PIER) est une étude randomisée de 2 ans, à double insu, contrôlée contre des injections simulées, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de Lucentis chez des patients

atteints de DMLA néovasculaire (avec ou sans NVC classique). Des données sont disponibles jusqu'à la fin du 12^e mois. Les patients ont reçu des injections intravitréennes de 0,3 mg ou 0,5 mg de Lucentis ou des injections simulées une fois par mois à raison de 3 doses consécutives, suivie d'une dose administrée une fois tous les 3 mois. Au total, 184 patients ont participé à cette étude (Lucentis 0,3 mg, 60; Lucentis 0,5 mg, 61; simulation, 63); 171 (93 %) patients ont terminé les 12 premiers mois de cette étude.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité des études MARINA ET ANCHOR était la proportion de patients ayant conservé leur vision, définis comme les patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle après 12 mois par rapport aux données de départ. Presque tous les patients traités par Lucentis (90-96 %) ont conservé leur acuité visuelle, selon l'étude et la dose administrée (se reporter au Tableau 20 et à la Figure 1). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude PIER était la variation moyenne de l'acuité visuelle la mieux corrigée (AVMC) après 12 mois par rapport aux données de départ (se reporter à la Figure 2). L'acuité visuelle des deux groupes posologiques s'est, en moyenne, maintenue.

Tableau 20 : Aperçu des principaux critères d'évaluation par étude, sujets randomisés, avec méthode de report de la dernière observation utilisée pour imputer les données manquantes :

Étude MARINA (Résultats après 12 et 24 mois)						
Mesure du résultat	Mois	Simulation (N = 238)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Écart estimé entre la simulation et Lucentis 0,3 mg	Lucentis 0,5 mg (N = 240)	Écart estimatif entre la simulation et Lucentis 0,5 mg
Perte de < 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC 95 %)	12	62,2 (56,0 , 68,3)	94,5 (91,7 , 97,4)	32,4 (25,5 , 39,2)	94,6 (91,7 , 97,4)	32,4 (25,6 , 39,2)
	24	52,9 (46,6 , 59,3)	92,0 (88,6 , 95,5)	39,1 (31,9 , 46,3)	90,0 (86,2 , 93,8)	37,1 (29,7 , 44,4)

Étude ANCHOR (Résultats après 12 mois et 24 mois)						
Mesure du résultat	Mois	TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 140)	Écart estimé entre la TPD et Lucentis 0,3 mg	Lucentis 0,5 mg (N = 139)	Écart estimatif entre la TPD et Lucentis 0,5 mg
Perte de < 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC 95 %)	12	64,3 (56,5 , 72,2)	94,3 (90,4 , 98,1)	30,0 (21,2 , 38,7)	96,4 (93,3 , 99,5)	32,1 (23,6 , 40,5)
	24	65,7 (58,0 , 73,5)	90,0 (85,0 , 95,0)	24,3 (15,0 , 33,5)	89,9 (84,9 , 94,9)	24,2 (14,9 , 33,4)

Étude PIER (Résultats après 12 mois)						
Mesure du résultat	Mois	Simulation (N = 63)	Lucentis 0,3 mg (N = 60)	Écart estimé entre la simulation et	Lucentis 0,5 mg (N = 61)	Écart estimatif entre la

				Lucentis 0,3 mg		simulation et Lucentis 0,5 mg
Changement moyen (DS) de l'AVMC# à partir des données de départ (lettres) (IC 95 %)	12	-16,3 (22,3) (-21,9 , -10,7)	-1,6 (15,1) (-5,4 , 2,3)	14,8 (7,9 , 21,6)	-0,2 (13,1) (-3,5 , 3,2)	16,2 (9,6 , 22,7)

#Acuité visuelle la mieux corrigée

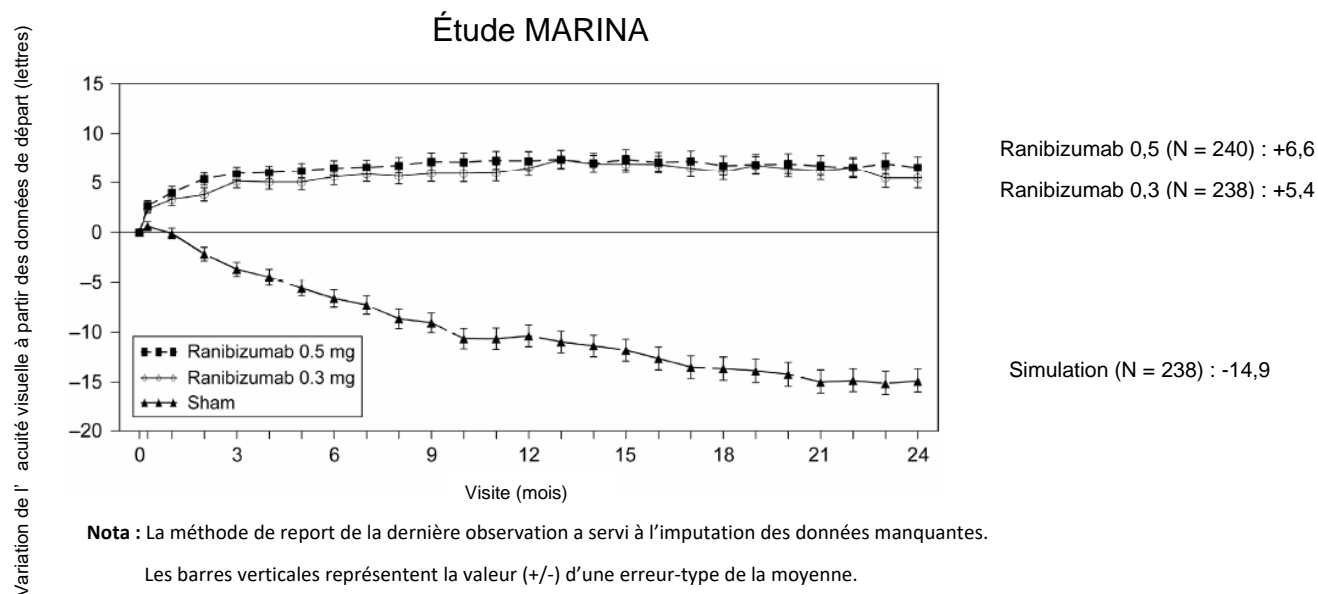
Sujets randomisés = tous les sujets randomisés. Nota pour le groupe Lucentis 0,5 mg de l'étude ANCHOR, 140 sujets avaient été randomisés, mais on n'avait pas une valeur AVNC de départ pour un des sujets; les données de 139 patients sont donc incluses aux résultats de ce groupe.

Taux d'abandon des patients (groupes contrôle, Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg) :

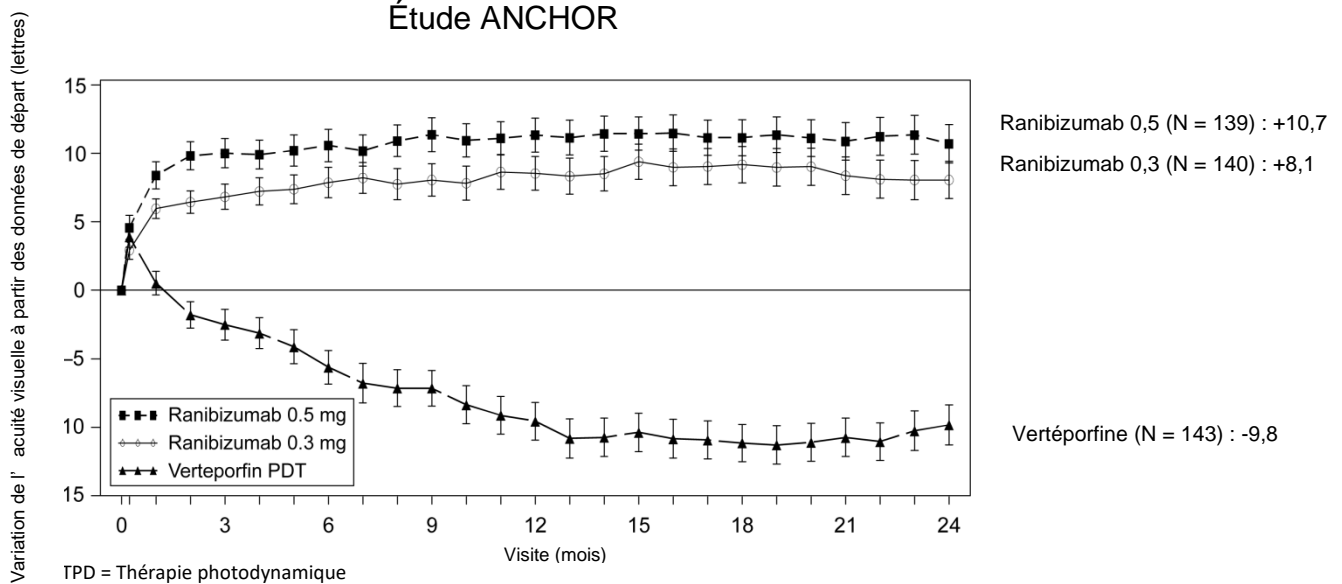
- MARINA 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 8,8 %, 2,5 %, 2,5 %
- MARINA 2 ans (ont abandonné l'étude) : 20,2 %, 11,8 %, 10,4 %
- ANCHOR 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 7,0 %, 7,1 %, 3,6 %
- ANCHOR 2 ans (ont abandonné l'étude) : 23,1 %, 16,4 %, 17,1 %
- PIER 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 12,7 %, 1,7 %, 3,3 %

La méthode d'administration des injections simulées de Lucentis pour le groupe contrôle a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de Lucentis. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

Figure 1 : Variation moyenne de l'acuité visuelle, à partir des données de départ, après 24 mois dans le cadre de l'étude FVF2598g (MARINA) et après 12 mois dans le cadre de l'étude FVF2587g (ANCHOR), sujets randomisés



Étude ANCHOR



Nota : La méthode de report de la dernière observation a servi à l'imputation des données manquantes.

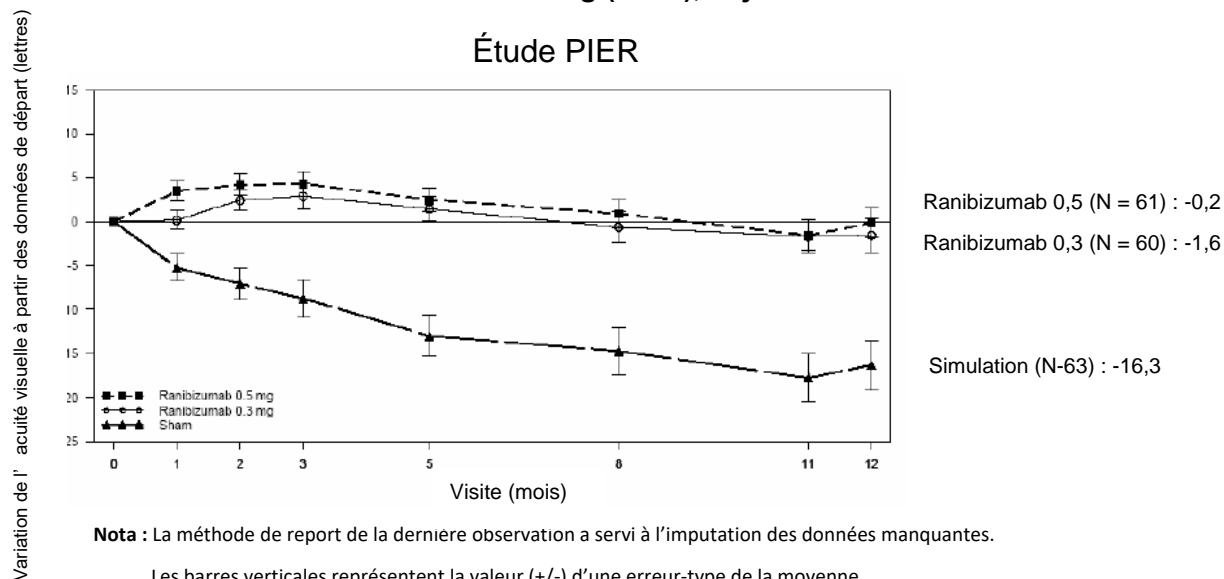
Sujets randomisés = tous les sujets randomisés. Nota pour le groupe Lucentis 0,5 mg de l'étude ANCHOR, 140 sujets avaient été randomisés, mais on n'avait pas une valeur AVNC de départ pour un des sujets; les données de 139 patients sont donc incluses aux résultats de ce groupe.

Taux d'abandon des patients (groupes contrôle, Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg) :

- MARINA 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 8,8 %, 2,5 %, 2,5 %
- MARINA 2 ans (ont abandonné l'étude) : 20,2 %, 11,8 %, 10,4 %
- ANCHOR 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 7,0 %, 7,1 %, 3,6 %
- ANCHOR 2 ans (ont abandonné l'étude) : 23,1 %, 16,4 %, 17,1 %

La méthode d'administration des injections simulées de Lucentis pour le groupe contrôle a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de Lucentis. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

Figure 2 : Variation moyenne de l'acuité visuelle, à partir des données de départ, après 12 mois dans le cadre de l'étude FVF3192g (PIER), sujets randomisés



Sujets randomisés = tous les sujets randomisés.

Taux d'abandon des patients (groupe contrôle, Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg) :

- PIER 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 12,7 %, 1,7 %, 3,3 %

La méthode d'administration des injections simulées de Lucentis pour le groupe contrôle a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de Lucentis. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

De 34 % à 40 % des patients traités par Lucentis (0,5 mg) dans le cadre des études MARINA et ANCHOR ont présenté une amélioration soutenue, significative sur le plan clinique, de leur vision, définie comme un gain d'au moins 15 lettres après 12 mois ($p < 0,01$), indépendamment du type de lésion. De 25 % à 36 % des patients traités par Lucentis (0,3 mg) ont éprouvé une amélioration soutenue, significative sur le plan clinique de leur vision (Tableau 21). Les variations moyennes de l'AVMC dans le cadre des deux études après 12 mois, à partir des données de départ, représentent une amélioration de 7,2-11,3 lettres (0,5 mg) et de 6,5-8,5 lettres (0,3 mg) respectivement. Le gain d'AVMC a été essentiellement observé après les 3 premières injections de Lucentis (après 3 mois) et il s'est maintenu jusqu'au 24^e mois dans le cadre des deux études.

Dans le cadre de l'étude PIER, presque tous les patients traités par Lucentis (90 %) avaient conservé leur acuité visuelle au 12^e mois. Dans le cadre de l'étude FVF3192g (PIER), les proportions de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'AVMC après 12 mois étaient de 90 % pour le groupe ayant reçu 0,5 mg et de 83 % pour celui traité avec 0,3mg.

Tableau 21 : Aperçu des principaux critères secondaires d'évaluation par étude, sujets randomisés, avec méthode de report de la dernière observation utilisée pour imputer les données manquantes

Étude MARINA (Résultats après 12 et 24 mois)

Mesure du résultat	Mois	Simulation (N = 238)	Lucentis 0,3 mg (N = 238)	Écart estimatif entre la simulation et Lucentis 0,3 mg	Lucentis 0,5 mg (N = 240)	Écart estimatif entre la simulation et Lucentis 0,5 mg
Gain de ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC 95 %)	12	4,6 (2,0 , 7,3)	24,8 (19,3 , 30,3)	20,2 (14,1 , 26,3)	33,8 (27,8 , 39,7)	29,1 (22,6 , 35,7)
	24	3,8 (1,4 , 6,2)	26,1 (20,5 , 31,6)	22,3 (16,2 , 28,3)	33,3 (27,4 , 39,3)	29,6 (23,1 , 36,0)
Changement moyen (DS) de l'AVMC# à partir des données de départ (lettres) (IC 95 %)	12	-10,5 (16,6) (-12,6 , -8,3)	6,5 (12,7) (4,9 , 8,1)	17,0 (14,3 , 19,6)	7,2 (14,4) (5,4 , 9,1)	17,7 (14,9 , 20,5)
	24	-14,9 (18,7) (-17,3 , -12,5)	5,4 (15,2) (3,5 , 7,4)	20,3 (17,3 , 23,4)	6,6 (16,5) (4,5 , 8,7)	21,4 (18,3 , 24,6)

Étude ANCHOR (Résultats après 12 mois et 24 mois)						
Mesure du résultat	Mois	TPD (N = 143)	Lucentis 0,3 mg (N = 140)	Écart estimatif entre la TPD et Lucentis 0,3 mg	Lucentis 0,5 mg (N = 139)	Écart estimatif entre la TPD et Lucentis 0,5 mg
Gain de ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC 95 %)	12	5,6 (1,8 , 9,4)	35,7 (27,8 , 43,7)	30,1 (21,3 , 38,9)	40,3 (32,1 , 48,4)	34,7 (25,7 , 43,7)
	24	6,3 (2,3 , 10,3)	34,3 (26,4 , 41,1)	28,0 (19,2 , 36,8)	41,0 (32,8 , 49,2)	34,7 (25,6 , 43,8)
Changement moyen (DS) de l'AVMC# à partir des données de départ (lettres) (IC 95 %)	12	-9,5 (16,4) (-12,3 , -6,8)	8,5 (14,6) (6,1 , 11,0)	18,1 (14,4 , 21,7)	11,3 (14,6) (8,9 , 13,8)	20,9 (17,2 , 24,5)
	24	-9,8 (17,6) (-12,7 , -6,9)	8,1 (16,2) (5,4 , 10,7)	17,9 (13,9 , 21,8)	10,7 (16,5) (7,9 , 13,5)	20,5 (16,5 , 24,5)

Étude PIER (Résultats après 12 mois)						
Mesure du résultat	Mois	Simulation (N = 63)	Lucentis 0,3 mg (N = 60)	Écart estimatif entre la simulation et Lucentis 0,3 mg	Lucentis 0,5 mg (N = 61)	Écart estimatif entre la simulation et Lucentis 0,5 mg
Perte de < 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC 95 %)	12	49,2 (36,9 , 61,6)	83,3 (73,9 , 92,8)	34,1 (18,6 , 49,7)	90,2 (82,7 , 97,6)	41,0 (26,5 , 55,4)

#Acuité visuelle la mieux corrigée

Sujets randomisés = tous les sujets randomisés. Nota pour le groupe Lucentis 0,5 mg de l'étude ANCHOR, 140 sujets avaient été randomisés, mais on n'avait pas une valeur AVNC de départ pour un des sujets; les données de 139 patients sont donc incluses aux résultats de ce groupe.

Taux d'abandon des patients (groupes contrôle, Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg) :

- MARINA 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 8,8 %, 2,5 %, 2,5 %
- MARINA 2 ans (ont abandonné l'étude) : 20,2 %, 11,8 %, 10,4 %
- ANCHOR 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 7,0 %, 7,1 %, 3,6 %
- ANCHOR 2 ans (ont abandonné l'étude) : 23,1 %, 16,4 %, 17,1 %
- PIER 1 an (ont abandonné l'étude au 12^e mois ou avant) : 12,7 %, 1,7 %, 3,3 %

La méthode d'administration des injections simulées de Lucentis pour le groupe contrôle a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de Lucentis. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

Les patients des groupes traités par Lucentis ont en moyenne présenté une croissance minimale des lésions de NVC visibles. Après 12 mois, la variation moyenne de la surface totale des lésions de NVC était de 0,1 à 0,3 de la surface du disque pour le groupe Lucentis par rapport à 2,3 à 2,6 fois la surface du disque pour les groupes contrôle. Les résultats des deux études ont indiqué que la poursuite du traitement par ranibizumab peut être également bénéfique pour les patients ayant perdu 15 lettres d'acuité visuelle la mieux corrigée (AVMC) au cours de la première année du traitement.

La taille de la lésion n'a pas affecté significativement les résultats. En général, les patients dont l'acuité visuelle était déjà piètre au départ (<20/200) ont bénéficié du traitement. Cependant, les cas de DMLA néovasculaire ayant évolué en lésions caractérisées par une fibrose sous-rétinienne et une atrophie géographique avancée ne sont pas susceptibles de répondre à Lucentis.

Après 12 mois dans le cadre des études MARINA et ANCHOR, les patients traités par Lucentis ont signalé, en moyenne, une amélioration significative sur les plans statistique ($p < 0,01$) et clinique de leur capacité à accomplir des activités associées à la vision de près (comme la lecture; MARINA: Lucentis 0,5 mg : augmentation de 10,4 points; Lucentis 0,3 mg : augmentation de 9,4 points; ANCHOR : Lucentis 0,5 mg : augmentation de 9,1 points; Lucentis 0,3 mg : augmentation de 6,6 points), à la vision de loin (comme la conduite automobile, MARINA : Lucentis 0,5 mg : augmentation de 7,0 points; Lucentis 0,3 mg : augmentation de 6,7 points; ANCHOR : Lucentis 0,5 mg : augmentation de 9,3 points; Lucentis 0,3 mg : augmentation de 6,4 points) et dépendant spécifiquement de la vision (comme voir les visages; MARINA : Lucentis 0,5 mg : augmentation de 6,8 points; Lucentis 0,3 mg : augmentation de 3,6 points; ANCHOR : Lucentis 0,5 mg : augmentation de 8,9 points; Lucentis 0,3 mg : augmentation de 7,6 points), tel qu'il a été évalué par le VFQ-25 (*Visual Functioning Questionnaire-25*) du *National Eye Institute* (NEI). Les patients traités par injections simulées ont signalé une diminution de leur capacité à accomplir ces activités et ceux traités par TPD à la vertéporfine ont signalé une légère augmentation ou diminution (MARINA : vision de près : diminution de 2,6 points; vision de loin : diminution de 5,9 points; dépendance spécifique de la vision : diminution de 4,7 points), tandis que les patients traités à la vertéporfine par TPD ont signalé une légère augmentation ou diminution (ANCHOR : vision de près : augmentation de 3,7 points; vision de loin : augmentation de 1,7 point; dépendance spécifique de la vision : diminution de 1,4 point).

Dans le cadre de l'étude MARINA, cette augmentation signalée après 12 mois, par rapport aux données de départ pour chacune des trois sous-échelles, s'est maintenue jusqu'au 24^e mois pour les patients traités par Lucentis, tandis que chez le groupe traité par injections simulées, la variation moyenne à partir des données de départ a continué de diminuer entre le 12^e et le 24^e mois pour chacune de ces trois sous-échelles. Ainsi, le bienfait du traitement par Lucentis par rapport au groupe contrôle traité par simulation après 24 mois était supérieur à ce qu'il était après 12 mois.

Dans le groupe traité à la vertéporfine, l'amélioration moyenne par rapport aux données de départ des scores des sous-échelles d'évaluation des activités faisant appel à la vision de près et de loin du 12^e mois avait disparue au 24^e mois, tandis que la diminution moyenne par rapport aux données de départ des scores des sous-échelles d'évaluation des activités spécifiquement dépendantes de la vision du 12^e mois s'était maintenue au 24^e mois. Ces variations entre les 12^e et 24^e mois dans chaque groupe de traitement se sont traduites par un bienfait soutenu ou supérieur du traitement par ranibizumab comparativement à la TPD à la vertéporfine par rapport au 12^e mois, tandis que le bienfait du traitement par ranibizumab des scores des sous-échelles d'évaluation des activités spécifiquement dépendantes de la vision au 24^e mois était moindre par rapport à celui au 12^e mois (les valeurs p variant de 0,0023 à 0,0006).

Traitement de la déficience visuelle due à un OMD

L'efficacité clinique de Lucentis chez les patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) a été évaluée lors de l'étude randomisée, contrôlée et à double insu D2301 (RESTORE). L'innocuité clinique de Lucentis a quant à elle été évaluée lors des études randomisées, contrôlées et à double insu D2301 (RESTORE) et D2201 (RESOLVE).

Tableau 22 : Portrait démographique de la population des essais cliniques sur la déficience visuelle due à un OMD

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Population (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
D2301 [†] (RESTORE)	Étude multicentrique contrôlée (laser), randomisée et menée à double insu	Injection intravitréenne Lucentis à 0,5 mg (+ laser simulé), au besoin; Injection intravitréenne Lucentis à 0,5 mg + laser, au besoin; ou Injection simulée + laser, au besoin Étude de 12 mois	Lucentis à 0,5 mg : n = 116 Lucentis à 0,5 mg + laser : n = 118 Injection simulée + laser : n = 111	63,5 (37-87 ans)	Hommes : 58,3 % Femmes : 41,7 %
D2201 (RESOLVE)	Étude multicentrique contrôlée (injection simulée), randomisée et menée à double insu	Injection intravitréenne Lucentis à 0,3 mg (la dose pouvait être doublée), au besoin; Injection intravitréenne Lucentis à 0,5 mg (la dose pouvait être doublée), au besoin; ou Injection simulée, au besoin Étude de 12 mois	Lucentis à 0,3 mg : n = 51 Lucentis à 0,5 mg : n = 51 Injection simulée : n = 49	63,6 (32-85 ans)	Hommes : 53,6 % Femmes : 46,4 %

[†] a. Les données sur le traitement de l'OMD lié au diabète de type 1 sont limitées.

b. Les données sur le traitement de l'OMD chez les sujets de plus de 75 ans sont limitées.

c. Les patients dont le taux d'HbA1c était > 10 % n'ont pas été admis à l'essai clinique.

Au total, 345 patients ayant une déficience visuelle causée par un œdème maculaire ont été admis à l'étude D2301 (RESTORE) et ont reçu un des 3 traitements que voici : injection

intravitréenne initiale de ranibizumab à 0,5 mg en monothérapie avec simulation de photocoagulation au laser, traitement d'association par le ranibizumab à 0,5 mg et la photocoagulation au laser, ou simulation d'injection avec photocoagulation au laser en monothérapie. On a amorcé le traitement par le ranibizumab à raison d'injections intravitréennes mensuelles. Devant une acuité visuelle stable lors de trois visites consécutives, on mettait fin au traitement. On remettait ce dernier en place lorsque l'AVMC diminuait en raison d'une progression de l'OMD. La photocoagulation au laser a été administrée en début d'étude, puis au besoin selon l'ETDRS.

Le principal critère d'efficacité était la variation moyenne de l'AVMC du 1^{er} au 12^e mois par rapport à la valeur de départ. Les résultats à 12 mois démontrent une supériorité statistiquement significative du ranibizumab, en monothérapie ou en appoint à la photocoagulation au laser, sur la photocoagulation au laser seule, tant pour les critères principaux et secondaires d'acuité visuelle que pour l'effet sur l'épaisseur rétinienne centrale (ERC). On ignore cependant la portée clinique de l'effet sur l'ERC dans la population visée par l'étude. L'AVMC s'est améliorée rapidement, soit dès la première visite de suivi, et l'amélioration s'est maintenue tout au long des 12 mois de l'étude (Figure 3). L'AVMC sur 12 mois s'est améliorée en moyenne de 5,4 et 4,9 lettres dans les groupes ranibizumab et ranibizumab en appoint au laser, comparativement au groupe laser en monothérapie; dans le groupe traité par le laser, l'AVMC s'est maintenue, voire améliorée d'environ +1 lettre, pendant les 12 mois de l'étude.

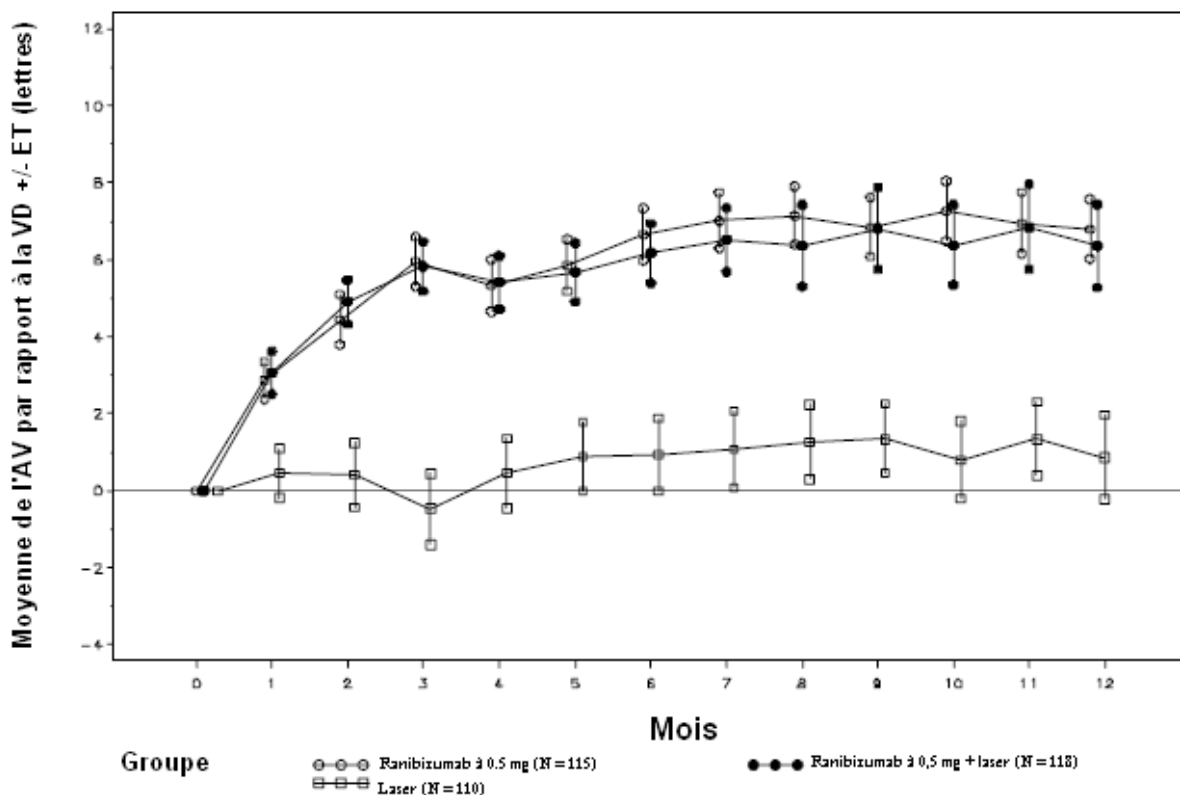
Le Tableau 23 et la Figure 3 montrent les résultats obtenus au chapitre du critère principal.

Tableau 23 : Résultats à 12 mois de l'étude D2301 (RESTORE), série complète d'analyses, report de la dernière observation

Critère principal					
Mesure du résultat	Ranibizumab à 0,5 mg (n = 116)	Ranibizumab à 0,5 mg + laser (n = 118)	Laser (n = 111)	Écart estimé entre le laser et le ranibizumab à 0,5 mg	Écart estimé entre le laser et le ranibizumab à 0,5 mg + laser
Variation moyenne (en lettres) de l'AVMC du 1 ^{er} au 12 ^e mois par rapport à la valeur de départ (ET) (IC à 95 %) ^b	6,1 (6,43) (4,9; 7,3)	5,9 (7,92) (4,4; 7,3)	0,8 (8,56) (-0,8; 2,4)	5,4 (3,5; 7,4)	4,9 (2,8; 7,0)

^b $p < 0,0001$

Figure 3 Variation moyenne de l'AVMC par rapport à la valeur de départ au fil du temps – Étude D2301 (RESTORE)



En ce qui concerne les critères d'efficacité secondaires, reposant eux aussi sur l'AVMC, les résultats reflètent les données obtenues pour le critère principal, et on note des écarts statistiquement significatifs entre les sujets traités par le ranibizumab et les sujets traités par le laser. À 12 mois, l'amélioration moyenne de l'AVMC par rapport à la valeur de départ sous ranibizumab et ranibizumab en appoint au laser était de 6,8 et 6,4 lettres, comparativement à 0,9 lettre dans le groupe laser. Par ailleurs, la proportion de patients sous ranibizumab qui, à 12 mois, avaient gagné au moins 15 lettres par rapport au résultat de départ s'est établie à 22,6 % (ranibizumab) et à 22,9 % (ranibizumab + laser), contre 8,2 % chez les témoins traités par le laser.

Cette amélioration des paramètres de l'acuité visuelle était accompagnée d'une régression rapide et durable de l'œdème maculaire, comme en a fait foi l'ERC. On ignore cependant la portée clinique de l'effet sur l'ERC dans la population visée par l'étude.

L'étude D2201 (RESOLVE) a porté sur 151 patients ayant une déficience visuelle causée par une atteinte centrale de la macula et qui ont reçu : 1) une injection intravitréenne initiale de ranibizumab à 0,3 mg (préparation à 6 mg/mL) suivie d'injections mensuelles jusqu'à ce qu'on conclue à la réussite ou à l'inutilité du traitement (51 patients); 2) une injection intravitréenne initiale de ranibizumab à 0,5 mg (préparation à 10 mg/mL) suivie d'injections mensuelles jusqu'à ce qu'on conclue à la réussite ou à l'inutilité du traitement (51 patients); ou 3) une injection initiale simulée suivie d'injections mensuelles simulées, au besoin, en fonction des mêmes critères de traitement (49 patients). Une fois la première dose de ranibizumab administrée, le chercheur pouvait doubler les autres doses quand bon lui semblait s'il estimait la réponse insuffisante. Pour ce faire, il devait doubler le volume injecté, le faisant passer de 0,05 à 0,1 mL. Le recours à la photocoagulation au laser en traitement de rattrapage était

autorisé après 3 mois de participation à l'étude, tant chez les patients sous traitement actif que chez les témoins, au moment jugé opportun par le chercheur.

Traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR

L'innocuité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR ont été évaluées lors des études randomisées, contrôlées et à double insu BRAVO et CRUISE.

Dans le cadre de l'étude BRAVO, on a admis 397 patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR qui ont reçu 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab par voie intravitréenne ou encore des injections simulées¹. Si un traitement de secours était nécessaire, il était permis de procéder dans les 3 groupes à une photocoagulation au laser, la norme de soins, à partir du 3^e mois et selon des critères définis dans le protocole. Au moins 1 traitement au laser a été réalisé chez 57,6 % des patients du groupe contrôle ayant reçu les injections simulées et 20,1 % et 21,4 % des patients des groupes traités par le ranibizumab (à 0,3 mg et à 0,5 mg) au cours des 6 premiers mois de l'étude.

Après 6 mois, les patients du groupe contrôle ont été permutés au groupe ranibizumab à 0,5 mg. La proportion de patients de chacun des groupes qui a reçu au moins 1 traitement au laser au cours des 12 mois qu'a duré l'étude était la suivante : 61,4 % dans le groupe simulation/ranibizumab à 0,5 mg, 41,0 % dans le groupe ranibizumab à 0,3 mg et enfin 34,4 % dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg.

Le principal critère d'évaluation était la variation moyenne de l'acuité visuelle la mieux corrigée (AVMC) au 6^e mois par rapport aux valeurs initiales : le traitement par le ranibizumab à 0,5 mg a permis une amélioration moyenne statistiquement significative de 18,3 lettres par rapport à un gain de 7,3 lettres dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). L'amélioration de l'AVMC était rapide (observée dès le 7^e jour, $p < 0,0001$) et s'est maintenue dans les mois qui ont suivi, jusqu'au 12^e mois (critère d'évaluation secondaire), une amélioration moyenne par rapport aux valeurs initiales du score relatif à l'AVMC au 12^e mois de 18,3 lettres dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg comparativement à 12,1 lettres dans le groupe simulation/0,5 mg ayant été observée.

Des améliorations significatives sur le plan statistique touchant les critères d'évaluation secondaires ont également été observées au 6^e mois et maintenues jusqu'au 12^e mois. Au 6^e mois, 61,1 % des patients du groupe ranibizumab à 0,5 mg avaient montré un gain ≥ 15 lettres par rapport au début de l'étude au score d'acuité visuelle alors qu'une telle amélioration avait été relevée chez 28,8 % des patients du groupe ayant reçu les injections simulées, ce qui représente une différence estimée de 31,3 % entre les 2 groupes. Au 12^e mois, ce sont 60,3 % des patients du groupe ranibizumab à 0,5 mg qui avaient eu un gain ≥ 15 lettres par rapport au score d'acuité visuelle initial et 43,9 % des patients du groupe injections simulées/ranibizumab à 0,5 mg. Dans le groupe des injections simulées qui est passé au ranibizumab à 0,5 mg lors de la permutation, des améliorations de l'acuité visuelle avaient également été observées au cours de la période d'observation de 6 mois.

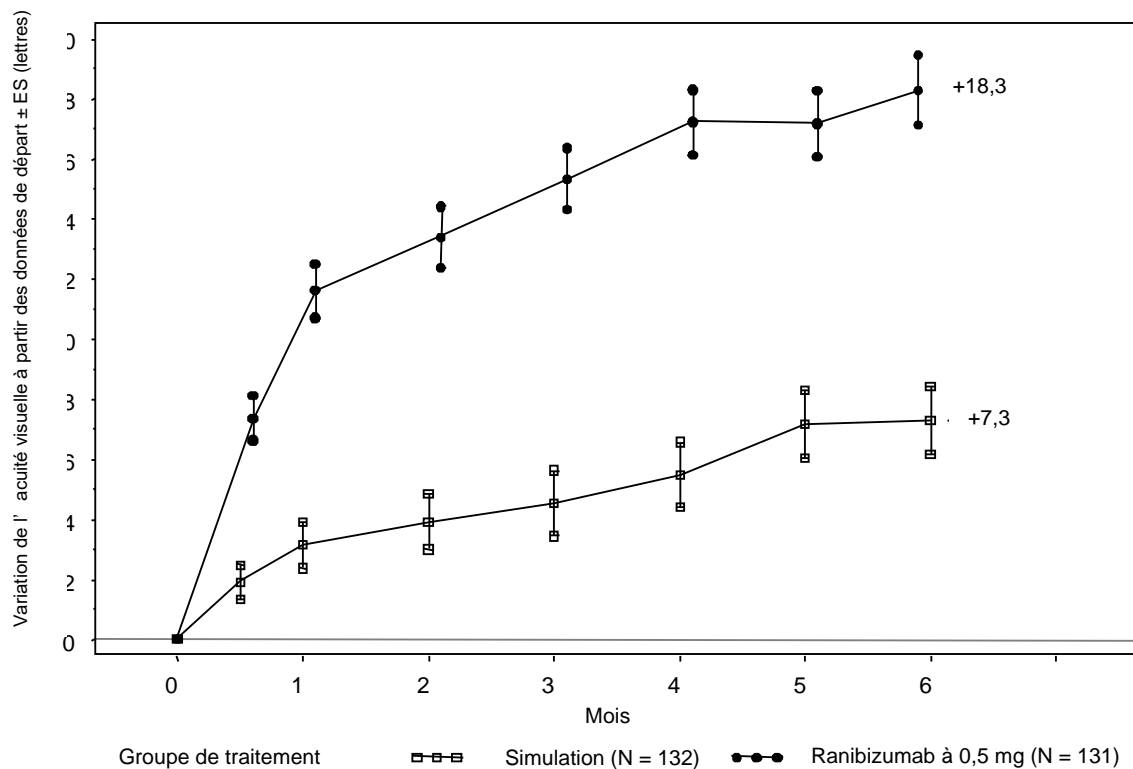
Tableau 24 : Principal critère d'évaluation de l'efficacité relatif à l'AVMC au 6^e mois (étude BRAVO), patients randomisés, avec méthode de report de la dernière observation utilisée pour imputer les données manquantes

Principal critère d'évaluation	Simulation (n = 132)	Lucentis à 0,5 mg (n = 131)	Écart estimé entre la simulation et Lucentis à 0,5 mg
Changement moyen (DS) de l'AVMC à partir des données de départ à l'échelle ETDRS ^a (lettres) (IC 95 %) ^b	+7,3 (13,0) (5,1 , 9,5)	+18,3 (13,2) (16,0 , 20,6)	10,6 (7,6 , 13,6)

a : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

b : $p < 0,0001$

Figure 4 Variation moyenne de l'AVMC du début de l'étude au 6^e mois (étude BRAVO)



Au cours de l'étude CRUISE, on a admis 392 patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVCR qui ont reçu 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab par voie intravitréenne ou encore des injections simulées. Après 6 mois, les patients du groupe contrôle (injections simulées) sont passés au groupe ranibizumab à 0,5 mg.

Le principal critère d'évaluation était la variation moyenne de l'AVMC au 6^e mois par rapport aux valeurs initiales : le traitement par le ranibizumab à 0,5 mg a permis une amélioration moyenne statistiquement significative de 14,9 lettres par rapport à un gain de 0,8 lettre dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). L'amélioration de l'AVMC était rapide (observée dès le 7^e jour, $p < 0,0001$) et s'est maintenue dans les mois qui ont suivi, jusqu'au 12^e mois, une amélioration moyenne par rapport aux valeurs initiales du score relatif à l'AVMC au 12^e mois de 13,9 lettres dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg comparativement à 7,3 lettres dans le groupe simulation/0,5 mg ayant été observée.

Des améliorations significatives sur le plan statistique touchant les critères d'évaluation secondaires ont également été observées au 6^e mois et maintenues jusqu'au 12^e mois. Au 6^e mois, 47,7 % des patients du groupe ranibizumab à 0,5 mg avaient montré un gain \geq 15 lettres par rapport au début de l'étude au score d'acuité visuelle alors qu'une telle amélioration avait été relevée chez 16,9 % des patients du groupe ayant reçu les injections simulées, ce qui représente une différence estimée de 30,3 % entre les 2 groupes. Au 12^e mois, ce sont 50,8 % des patients du groupe ranibizumab à 0,5 mg qui avaient eu un gain \geq 15 lettres par rapport au score d'acuité visuelle initial et 33,1 % des patients du groupe injections simulées/ranibizumab à 0,5 mg. Dans le groupe des injections simulées qui est passé au ranibizumab à 0,5 mg lors de la permutation, des améliorations de l'acuité visuelle avaient également été observées au cours de la période d'observation de 6 mois.

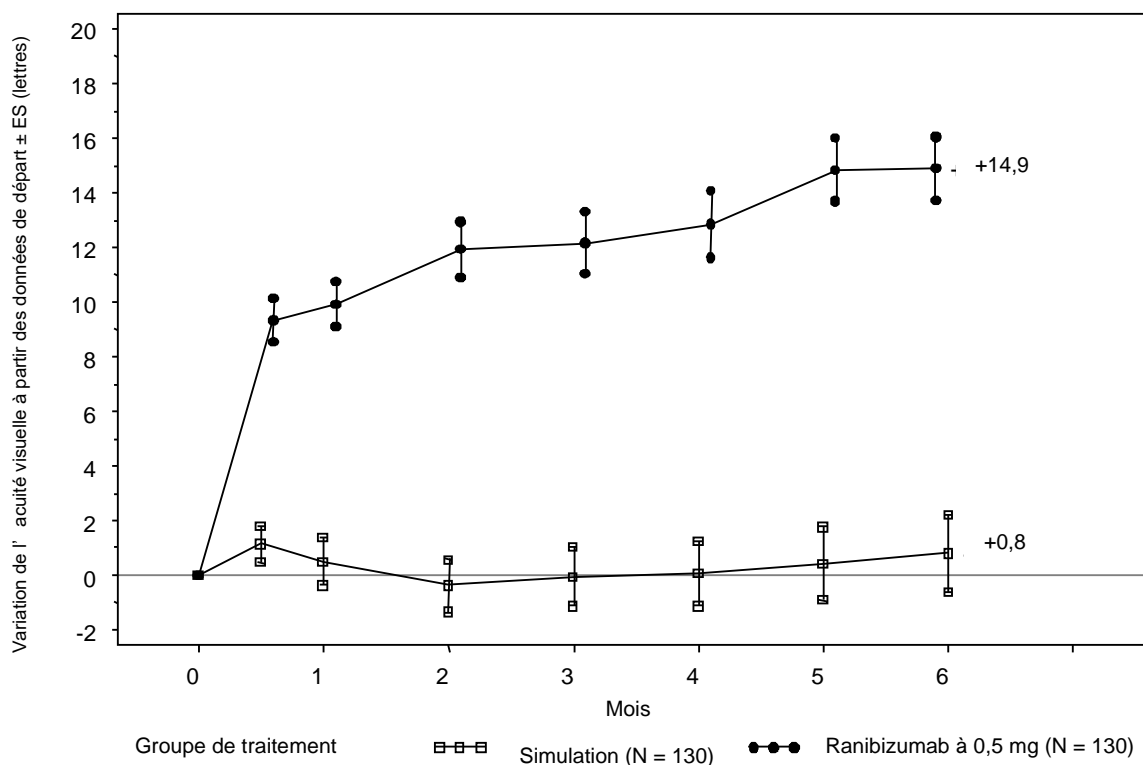
Tableau 25 : Principal critère d'évaluation de l'efficacité relatif à l'AVMC au 6^e mois (étude CRUISE), patients randomisés, avec méthode de report de la dernière observation utilisée pour imputer les données manquantes

Principal critère d'évaluation	Simulation (n = 130)	Lucentis à 0,5 mg (n = 130)	Écart estimé entre la simulation et Lucentis à 0,5 mg
Changement moyen (DS) de l'AVMC à partir des données de départ à l'échelle ETDRS ^a (lettres) (IC 95 %) ^b	+0,8 (16,2) (-2,0 , 3,6)	+14,9 (13,2) (12,6 , 17,2)	13,8 (10,3 , 17,4)

a : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

b : $p < 0,0001$

Figure 5 : Variation moyenne de l'AVMC du début de l'étude au 6^e mois (étude CRUISE)



Dans les deux études, l'amélioration des résultats d'acuité visuelle était accompagnée d'une diminution rapide et durable de l'œdème maculaire, évaluée à partir de l'épaisseur rétinienne centrale, au 6^e et au 12^e mois.

De plus, on a constaté dans les deux études que l'amélioration des résultats d'acuité visuelle observés au 6^e et au 12^e mois de traitement par le ranibizumab était accompagnée de bienfaits déclarés par le patient, mesurés à l'aide du questionnaire NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*), particulièrement en ce qui a trait aux sous-échelles d'évaluation des activités faisant appel à la vision de près et de loin, qui constituaient des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité préétablis.

Lors des études BRAVO et CRUISE, les patients traités par le ranibizumab ont montré une amélioration statistiquement significative de la capacité à accomplir des activités faisant appel à la vision de près (BRAVO – ranibizumab à 0,5 mg : +13,7; simulation : +7,3; $p = 0,0002$; CRUISE – ranibizumab à 0,5 mg : +9,3; simulation : +5,1; $p = 0,0099$) et des activités faisant appel à la vision de loin (BRAVO – ranibizumab à 0,5 mg : +11,3; simulation : +6,3; $p = 0,0014$; CRUISE – ranibizumab à 0,5 mg : +6,7; simulation : +2,8; $p = 0,0199$) au 6^e mois.

L'augmentation par rapport aux valeurs initiales des scores aux deux sous-échelles du VFQ-25 observée à 6 mois s'est maintenue à 12 mois dans les deux études.

Études post-commercialisation

L'innocuité et l'efficacité cliniques à long terme (24 mois) de Lucentis chez les patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR ont été évaluées au cours des études BRIGHTER (OBVR) et CRYSTAL (OVCR). Dans le cadre de

ces études, les sujets ont reçu une injection de 0,5 mg de ranibizumab au besoin selon un schéma posologique basé sur des critères de stabilisation individualisés.

L'étude BRIGHTER, une étude contrôlée par traitement actif menée auprès de trois groupes de patients randomisés, visait à évaluer l'administration d'une dose de 0,5 mg de ranibizumab en monothérapie ou en appoint à la photocoagulation au laser par rapport à la photocoagulation au laser seule. Après 6 mois, les sujets de ce dernier groupe étaient autorisés à recevoir le ranibizumab à 0,5 mg. L'étude CRYSTAL comportait un seul groupe de traitement traité par le ranibizumab à 0,5 mg en monothérapie.

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation des études BRIGHTER et CRYSTAL sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 26 : Résultats au 6^e et au 24^e mois (BRIGHTER et CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis à 0,5 mg N=180	Lucentis à 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis à 0,5 mg (N=356)
Variation moyenne (en lettres) de l'AVMC entre le début de l'étude et le 6 ^e mois (écart-type)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Variation moyenne (en lettres) de l'AVMC entre le début de l'étude et le 24 ^e mois (écart-type)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)

* À partir du 6^e mois, l'administration du ranibizumab à 0,5 mg était autorisée (24 patients ont été traités par le laser seul).

Dans le cadre des études BRIGHTER and CRYSTAL, tous les patients traités par le ranibizumab à 0,5 mg en monothérapie ont observé une amélioration de la vision, peu importe le temps écoulé depuis l'apparition de leur maladie.

Traitement de la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP

L'innocuité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP ont été évaluées en fonction des données obtenues à 12 mois durant l'étude de base randomisée, contrôlée et à double insu F2301 (RADIANCE). Cette étude visait à comparer deux schémas posologiques reposant sur l'injection de 0,5 mg de ranibizumab par voie intravitréenne à un schéma comportant l'utilisation d'une thérapie photodynamique (TPD) faisant appel à la vertéporfine. La MP se caractérise par un allongement anormal et progressif du globe oculaire défini par une longueur axiale généralement supérieure à 26 mm et par une erreur de réfraction de plus de -6,0 dioptries, s'accompagnant de modifications dégénératives du segment postérieur de l'œil, comme un staphylome postérieur, une atrophie chorioretinienne, des fissures dans la membrane de Bruch, une hémorragie sous-rétinienne, un décollement de la rétine ou une NVC.

Tableau 27 : Portrait démographique de la population de l'essai clinique sur la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Population (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
F2301 (RADIANCE)	Étude multicentrique contrôlée par traitement actif, randomisée et menée à double insu	Groupe I : Injection intravitréenne de ranibizumab à 0,5 mg (stabilisation de l'acuité visuelle) Groupe II : Injection intravitréenne de ranibizumab à 0,5 mg (activité de la maladie) Groupe III : TPD à la vertéporfine [†] Étude de 12 mois	Groupe I : n = 106 Groupe II : n = 116 Groupe III : n = 55	55,5 (18-87 ans)	Hommes : 24,5 % Femmes : 75,5 %

[†] Les patients soumis à une TPD à la vertéporfine étaient autorisés à recevoir un traitement par le ranibizumab à partir du 3^e mois.

Les 277 patients ont été répartis au hasard dans l'un ou l'autre des groupes suivants :

- Groupe I (ranibizumab à 0,5 mg; schéma posologique basé sur un critère « de stabilisation » défini par l'absence de variation de l'acuité visuelle la mieux corrigée (AVMC) par rapport aux deux évaluations mensuelles précédentes)
- Groupe II (ranibizumab à 0,5 mg; schéma posologique basé sur un critère « d'activité de la maladie » défini par un trouble de la vision attribuable à la présence de liquide intra ou sous-rétinien ou à une fuite active secondaire à une lésion de NVC observée par TCO et/ou AF)
- Groupe III (TPD à la vertéporfine; les patients étaient autorisés à recevoir un traitement par le ranibizumab à partir du 3^e mois)

Au cours des 12 mois de l'étude, les patients du groupe I ont reçu en moyenne 4,6 injections (médiane de 4,0; entre 1 et 12) et ceux du groupe II, 3,5 injections (médiane de 2,0; entre 1 et 12). Dans le groupe II (correspondant au schéma posologique recommandé en fonction de l'activité de la maladie; consulter [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), 50,9 % des patients ont nécessité 1 ou 2 injections, 34,5 %, 3 à 5 injections et 14,7 %, 6 à 12 injections au cours des 12 mois de l'étude. Notons que 62,9 % des patients du groupe II n'ont nécessité aucune injection au cours des six derniers mois de l'étude.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne de l'AVMC du 1^{er} au 3^e mois par rapport aux valeurs initiales. Les deux schémas comportant l'injection de ranibizumab se sont avérés significativement supérieurs sur le plan statistique au schéma faisant appel à la TPD à la vertéporfine : du 1^{er} au 3^e mois de l'étude, le traitement par le ranibizumab a offert une amélioration de 10,5 (groupe I; valeurs extrêmes : -19,3 à +31,0) et 10,6 lettres (groupe II; valeurs extrêmes : -8,3 à +32,0) du score moyen relatif à l'AVMC pour l'œil à l'étude par rapport aux valeurs initiales comparativement à un gain de 2,2 lettres chez ceux traités par TPD à la vertéporfine (groupe III; valeurs extrêmes : -24,7 à +24,3). Ce bienfait du traitement s'est maintenu pendant les 12 mois de l'étude. L'augmentation moyenne de l'AVMC observée du 1^{er} au 12^e mois par rapport aux valeurs initiales s'est établie à 12,8 et 12,5 lettres dans les groupes I et II, respectivement.

Tableau 28 : Principal critère d'évaluation de l'efficacité au 3^e mois (étude RADIANCE), patients randomisés, avec méthode de report de la dernière observation modifiée

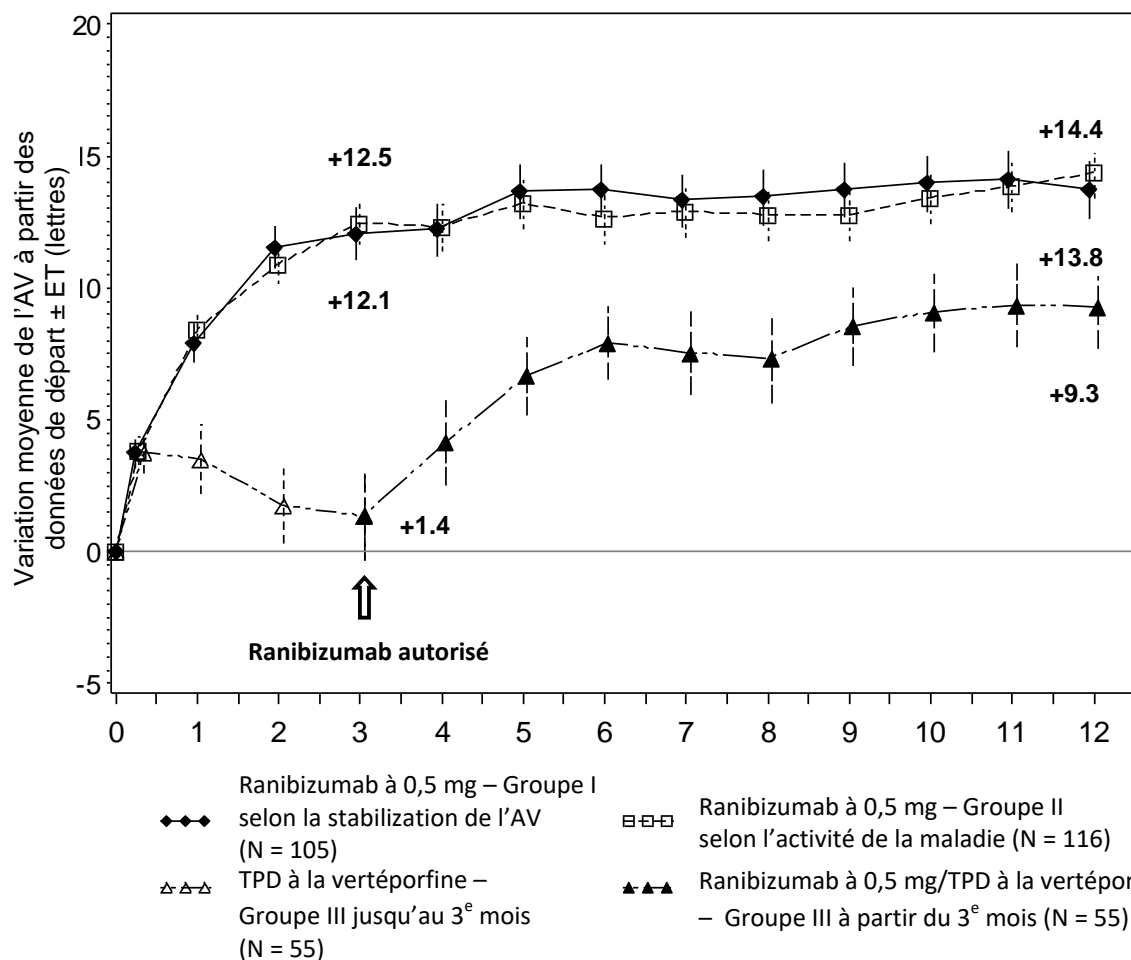
Principal critère d'évaluation	Groupe I Ranibizumab à 0,5 mg « stabilisation de l'acuité visuelle » (n = 105)	Groupe II Ranibizumab à 0,5 mg « activité de la maladie » (n = 116)	Groupe III TPD à la vertéporfine (n = 55) [†]
Variation moyenne de l'AVMC du 1 ^{er} au 3 ^e mois par rapport aux valeurs initiales ^a (lettres) (ET)	+10,5 (8,16)	+10,6 (7,26)	+2,2 (9,47)

† Groupe témoin jusqu'au 3^e mois. Les patients du groupe soumis à une TPD à la vertéporfine étaient autorisés à recevoir un traitement par le ranibizumab à partir du 3^e mois, à la discrétion de l'investigateur (38 patients du groupe III ont reçu du ranibizumab à partir du 3^e mois.)

^a $p < 0,00001$; comparaison avec le groupe témoin (TPD à la vertéporfine)

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation secondaires ont corroboré ceux du critère principal. En moyenne, l'AVMC s'est améliorée rapidement entre le début de l'étude et le 12^e mois, les progrès les plus marqués étant survenus au cours des deux premiers mois. L'augmentation de l'AVMC s'est poursuivie jusqu'au 12^e mois, totalisant un gain moyen d'environ 14 lettres dans les deux groupes traités par le ranibizumab (Figure 6). Au 3^e mois, la proportion de patients qui avaient gagné ≥ 10 lettres (ou atteint ≥ 84 lettres d'AVMC) par rapport au départ s'élevait à 61,9 % et 65,5 % dans les groupes I et II, alors qu'elle se situait à 27,3 % dans le groupe III; la proportion de patients ayant gagné ≥ 15 lettres (ou atteint ≥ 84 lettres au total) était de 38,1 %, 43,1 % et 14,5 % dans les groupes I, II et III, respectivement. Au 12^e mois, la proportion de patients qui avaient gagné ≥ 10 lettres (ou atteint ≥ 84 lettres au total) depuis le début de l'étude s'établissait à 69,5 % dans le groupe I et à 69,0 % dans le groupe II; dans la même période, la proportion de patients ayant gagné ≥ 15 lettres (ou atteint ≥ 84 lettres au total) se situait à 53,3 % et 51,7 % dans les groupes I et II, respectivement.

Figure 6 : Variation moyenne de l'AVMC du début de l'étude au 12e mois (RADIANCE)



ET = erreur-type de la moyenne

Les patients du groupe soumis à une TPD à la vertéporfine étaient autorisés à recevoir un traitement par le ranibizumab à partir du 3^e mois.

On dispose de peu de données sur le traitement par Lucentis chez les patients atteints de MP qui présentent des lésions extrafovéales.

L'amélioration de la vision s'est accompagnée d'une réduction de l'épaisseur centrale de la rétine; cependant, la signification clinique de cette observation reste encore à déterminer.

Traitement de la déficience visuelle due à une NVC

L'innocuité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients ayant une déficience visuelle due à une NVC non secondaire à une DMLA néovasculaire ou à une MP ont été évaluées à partir des données obtenues durant l'étude de phase III G2301 (MINERVA), une étude multicentrique randomisée, à double insu, contrôlée avec injections simulées pendant 2 mois, suivie d'une période de prolongation en mode ouvert d'une durée de 10 mois.

Tableau 29 : Portrait démographique de la population de l'essai clinique sur la déficience visuelle due à une NVC

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Population (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
G2301 (MINERVA)	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée avec injections simulées	Groupe 1 : ranibizumab à 0,5 mg par injection intravitréenne Groupe 2 : injection intravitréenne simulée (jusqu'au 2 ^e mois) À partir du 2 ^e mois, le traitement était administré en mode ouvert Étude de 12 mois	Groupe 1 : n = 119 Groupe 2 : n = 59	53,7 ans (19 à 86 ans)	Homme : 49,4 % Femme : 50,6 %

Dans le cadre de cette étude, 178 patients adultes ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans l'un des groupes suivants, stratifiés selon la présence initiale de stries angioïdes (oui/non) :

- Ranibizumab à 0,5 mg au début de l'étude, puis schéma thérapeutique individualisé selon les signes d'activité de la maladie;
- Injection simulée au début de l'étude, puis schéma thérapeutique individualisé selon les signes d'activité de la maladie.

À partir du 2^e mois, tous les patients recevaient un traitement individualisé en mode ouvert par le ranibizumab selon les signes d'activité de la maladie. Le principal critère d'évaluation était la variation de l'acuité visuelle la mieux corrigée (AVMC) entre le début de l'étude et le 2^e mois.

Selon le principal critère d'évaluation, une efficacité supérieure a été démontrée dans le groupe traité par le ranibizumab par comparaison au groupe recevant l'injection simulée (Tableau 30).

Tableau 30: Variation de l'acuité visuelle au 2^e mois (étude MINERVA)

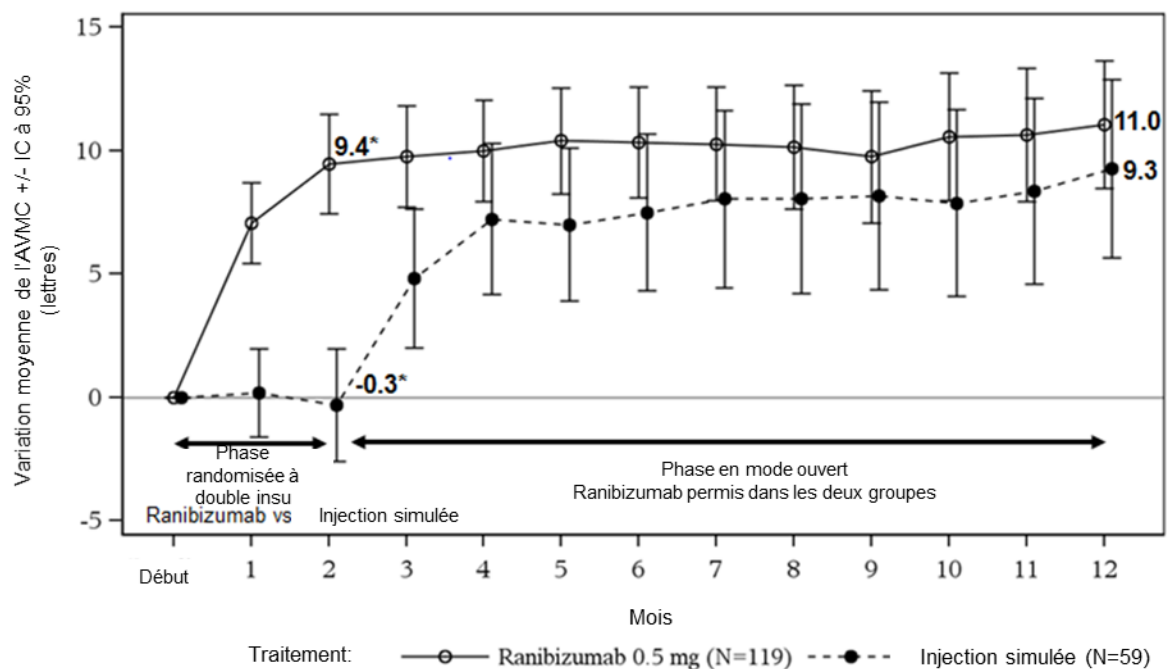
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 119)	Simulation (N = 59)
n	118	57
Variation moyenne de l'AVMC entre le début de l'étude et le 2 ^e mois (lettres) (moyenne calculée par la méthode des MC)	+9,5 (0,95)	-0,4 (1,16)
IC 95 % pour la moyenne calculée par la méthode des MC	(7,6 , 11,4)	(-2,8 , 1,9)
Écart des moyennes calculées par la méthode des MC (ranibizumab moins simulation) (ET)	9,94 (1,502)	
IC 95 % pour l'écart	(6,97 , 12,91)	
Valeur de <i>p</i> unilatérale pour l'écart entre les traitements ⁽¹⁾	< 0,001	

n est le nombre de patients pour lesquels on disposait de données aux fins de l'analyse

⁽¹⁾ Analysée au moyen d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR), comprenant la visite prévue, le type de mécanisme physiopathologique (stries angioïdes vs autres) et le groupe de traitement comme effets fixes, l'AVMC initiale ajustée comme covariable continue, ainsi que les interactions entre le groupe de traitement et la visite et entre la visite et l'AVMC initiale ajustée.

La variation moyenne de l'AVMC entre le début de l'étude et le 12^e mois est illustrée à la Figure 7.

Figure 7 : Variation moyenne de l'AVMC entre le début de l'étude et le 12^e mois (MINERVA)



* L'AVMC moyenne observée peut différer de l'AVMC moyenne calculée par la méthode des MC (applicable seulement au 2^e mois)

Une différence a été observée dans la variation de l'AVMC entre le début de l'étude et le 2^e mois (13,0 lettres vs 4,2 lettres) pour les 2 groupes d'âge (patients ≤ 60 ans vs patients > 60 ans, respectivement).

Une analyse de sous-groupes a été effectuée pour le critère d'évaluation principal dans les sous-groupes suivants établis d'après le type de mécanisme physiopathologique oculaire sous-jacent (étiologie initiale) dans l'œil à l'étude : (i) stries angioïdes; (ii) rétinocoroïdopathie post-inflammatoire; (iii) chorioretinopathie idiopathique; (iv) chorioretinopathie séreuse centrale (CSC) et (v) causes diverses (causes n'appartenant pas aux autres sous-groupes). Les sous-groupes ont été constitués d'après les données inscrites dans le cahier de recherche électronique (eCRF), et la définition de l'étiologie initiale pour chacun des sous-groupes a été déterminée avant le verrouillage de la base de données. Dans le groupe des « causes diverses », il y avait 15 étiologies différentes à l'origine de la NVC. Au total, des patients ayant 19 étiologies différentes ont été admis à l'étude. Les résultats de l'analyse de sous-groupes pour le critère d'évaluation principal en fonction de l'étiologie initiale sont présentés au Tableau 31, et indiquent que l'effet du traitement varie selon l'étiologie initiale.

Tableau 31: Variation de l'acuité visuelle au 2^e mois, dans l'ensemble et selon l'étiologie initiale (MINERVA)

Cause initiale	Variation de l'AVMC entre le début de l'étude et le 2 ^e mois (lettres)

	ranibizumab		injection simulée		Effet du traitement par rapport à l'injection simulée (lettres)
	n	Moyenne calculée par la méthode des MC	n	Moyenne calculée par la méthode des MC	
Total	118*	9,5	57*	-0,4	9,9
Stries angioïdes	18	11,0	9	-3,5	14,6
Rétinohoroidopathie post-inflammatoire	18	7,0	9	0,4	6,5
Choriorétinopathie séreuse centrale	17	6,6	6	1,6	5,0
Choriorétinopathie idiopathique	37	12,5	25	1,1	11,4
Causes diverses ^a	28	7,5	8	-3,0	10,6

^a Comprend les causes de NVC n'appartenant pas aux autres sous-groupes

* Nombre de patients pour qui on disposait de données aux fins d'analyse

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab administrées dans l'œil à l'étude pendant la période de 12 mois était de 5,8 (plage : 1-12) dans le groupe ranibizumab par rapport à 5,4 (plage : 1-10) sur 10 mois dans le groupe de patients ayant reçu des injections simulées avant de recevoir le ranibizumab. Dans le groupe des injections simulées, 7 patients sur 59 n'ont reçu aucune injection de ranibizumab dans l'œil à l'étude durant la période de 12 mois.

AC-C

Traitement de la RDP chez le nourrisson prématuré

L'innocuité et l'efficacité cliniques de Lucentis à 0,2 mg et à 0,1 mg ont été évaluées pour le traitement de la RDP chez les nourrissons prématurés à partir des données à 6 mois de l'étude de supériorité H2301 (RAINBOW) menée en mode ouvert dans 3 groupes parallèles et après répartition aléatoire, qui était conçue pour comparer le ranibizumab à 0,2 mg et à 0,1 mg administré par injection intravitréenne avec le traitement au laser. Les patients admissibles devaient présenter l'une des atteintes rétinienne suivantes dans chaque œil :

- Zone I, maladie de stade 1+, 2+, 3 ou 3+, ou
- Zone II, maladie de stade 3+, ou
- RDP postérieure agressive

Tableau 32 : Portrait démographique de la population de l'essai clinique sur le traitement de la rétinopathie des prématurés (RDP)

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Population (n)	Âge gestationnel moyen (plage)	Sexe
Étude H2301 (RAINBOW)	Étude multicentrique contrôlée et randomisée	Groupe 1 : Injection intravitréenne de ranibizumab à 0,2 mg Groupe 2 : Injection intravitréenne de ranibizumab à 0,1 mg Groupe 3 : Laser Étude de 6 mois	Groupe 1 : n = 74 Groupe 2 : n = 77 Groupe 3 : n = 74	26,1 semaines (23 – 32 semaines)	Garçons : 47,6 % Filles : 52,4 %

Dans le cadre de l'étude, 225 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir le ranibizumab par injection intravitréenne à 0,2 mg (n = 74) ou à 0,1 mg (n = 77) ou encore un traitement au laser (n = 74).

Le critère d'évaluation principal était la réussite du traitement mesurée par l'absence de RDP évolutive et de résultats structurels défavorables dans les deux yeux 24 semaines après le début du traitement. Le décès et le changement de traitement avant ou à la 24^e semaine étaient aussi considérés comme un échec thérapeutique. Le principal objectif de l'étude n'a pas été atteint

Les résultats de la comparaison de la différence des taux de manifestations sont présentés ci-dessous au Tableau 33.

Tableau 33 : Absence de RDP évolutive et de résultats structurels défavorables dans les deux yeux 24 semaines après le premier traitement à l'étude (ensemble d'analyse intégral)

Traitement	n/M (%)	IC à 95 %	Différence de fréquence de survenue d'événements (%) (par rapport au groupe laser)	IC à 95 %	Valeur de p ^a
Ranibizumab à 0,2 mg (N = 74)	56/70 (80,0)	(0,6873; 0,8861)	14,7	(0,3; 29,2)	0,0254
Ranibizumab à 0,1 mg (N = 77)	57/76 (75,0)	(0,6374; 0,8423)	9,3	(-5,5; 24,1)	0,1118 ^b
Laser (N = 74)	45/68 (66,2)	(0,5368; 0,7721)			

IC = intervalle de confiance,
- n : nombre de patients ne présentant pas de RDP évolutive ni de résultats structurels défavorables dans les deux yeux 24 semaines après le premier traitement à l'étude (incluant les valeurs imputées); M : nombre total de patients pour lesquels aucune donnée n'était manquante au chapitre du principal critère d'évaluation de l'efficacité (incluant les valeurs imputées selon l'approche d'imputation simple en deux étapes).
- En cas de décès ou de changement de traitement à l'étude avant ou à la 24^e semaine, le patient était considéré comme présentant une RDP évolutive et des résultats structurels défavorables à la 24^e semaine.
- La différence et l'IC à 95 % de la réponse ont été pondérés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel pour stratifier les patients en fonction de la zone qui était touchée par la RDP au début de l'étude.
- ^a Le seuil de signification prédéterminé de la valeur de p unilatérale s'établissait à 0,025.
- ^b La valeur de p de la comparaison par paires est unilatérale, sans ajustement pour les valeurs multiples.

Lors d'une analyse de sensibilité du critère d'évaluation principal dans laquelle toute réponse manquante était interprétée comme un échec du traitement, le pourcentage de patients ne présentant pas de RDP évolutive ni de résultats structurels défavorables dans les deux yeux 24 semaines après le premier traitement à l'étude était de 75,7 %, 74,0 % et 60,8 % dans les groupes ranibizumab à 0,2 mg, ranibizumab à 0,1 mg et laser, respectivement.

À la 24^e semaine, le taux de récurrence de la RDP (c'est-à-dire les patients ayant reçu une intervention après le départ, soit un nouveau traitement par le ranibizumab ou le passage à un traitement au laser dans les groupes ranibizumab ou le passage au ranibizumab dans le groupe laser) était de 31,1 %, 31,2 % et 18,9 % dans les groupes ranibizumab à 0,2 mg, ranibizumab à 0,1 mg et laser, respectivement. À la 40^e semaine, ces pourcentages étaient de 31,1 %, 33,8 %

et 20,4 % dans les groupes ranibizumab à 0,2 mg, ranibizumab à 0,1 mg et laser, respectivement.

14.3 Immunogénicité

Au cours des études sur la DMLA néovasculaire, l'incidence d'immunoréactivité à Lucentis lors du prétraitement a été de 0 à 3 % dans l'ensemble des groupes. Après l'administration mensuelle de Lucentis pendant 12 à 24 mois, de faibles titres d'anticorps à Lucentis ont été détectés chez environ 1 à 6 % des patients. Ces renseignements sur le plan de l'immunogénicité reflètent le pourcentage de patients dont les résultats d'examens étaient positifs en termes d'anticorps à Lucentis dans le cadre d'une analyse par électrochimiluminescence et sont grandement fonction de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. La signification clinique de l'immunoréactivité à Lucentis est incertaine pour l'instant, bien qu'on ait observé que certains patients affichant les degrés les plus élevés d'immunoréactivité souffraient d'une iritis ou d'une hyalite.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

L'innocuité non clinique du ranibizumab a été principalement évaluée chez des macaques de Buffon en raison de la proche homologie du VEGF de ce macaque et de celui de l'humain. Toutes les études toxicologiques de doses répétées ont été menées sur des macaques de Buffon, tandis qu'on a eu recours à des lapins dans le cadre des études de tolérance locale de doses uniques.

Le programme toxicologique a été conçu pour appuyer l'administration intravitréenne et s'est composé d'études de 4, 13 et 26 semaines portant sur la toxicité intravitréenne de doses répétées chez des macaques de Buffon. Comme on a pu observer une inflammation oculaire transitoire lors des études de toxicité, on a mené une étude de 16 semaines pour examiner l'innocuité non clinique des divers schémas posologiques intravitréens (divers schémas d'augmentation de doses et de fréquence d'administration), et pour analyser l'effet d'un traitement oral et topique aux corticostéroïdes sur l'inflammation oculaire. L'innocuité non clinique de traitements combinés de ranibizumab/vertéporfine/TPD a été évaluée chez des macaques de Buffon chez qui une NVC avait été provoquée par laser. On a également examiné la réactivité croisée des tissus humains, le risque d'hémolyse et la compatibilité sanguine.

Après administration intravitréenne bilatérale de ranibizumab à des macaques de Buffon à des doses allant de 0,25 mg/œil à 2,0 mg/œil, une fois toutes les 2 semaines pendant 26 semaines, des effets oculaires dose-dépendants ont été observés.

Au niveau intraoculaire, des augmentations dose-dépendantes de l'effet Tyndall protéique et cellulaire ont été observées dans la chambre antérieure, avec une crête 2 jours après l'injection. La sévérité de la réponse inflammatoire a généralement diminué lors des injections ultérieures ou pendant la période de récupération. Dans le segment postérieur, une infiltration

cellulaire et des corps flottants ont été observés dans le vitré. Ils ont également eu tendance à être dose-dépendants et ont généralement persisté jusqu'à la fin de la période de traitement. Dans l'étude de 26 semaines, la sévérité de l'inflammation vitréenne a augmenté avec le nombre d'injections. Toutefois, des signes de réversibilité ont été observés après la période de récupération. La nature et la chronologie de l'inflammation du segment postérieur sont évocatrices d'une réponse anticorps à médiation immunitaire, qui pourrait être cliniquement non pertinente. La formation de cataractes a été observée chez certains animaux après une période relativement longue d'inflammation intense, suggérant que les modifications du cristallin ont été secondaires à une inflammation sévère. Une élévation passagère de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose.

Les modifications oculaires microscopiques ont été considérées comme liées à l'inflammation et non à un processus dégénératif. Des modifications inflammatoires granulomateuses ont été observées dans la papille optique de certains yeux. Ces modifications du segment postérieur ont diminué et, dans certains cas, ont disparu, pendant la période de récupération. Après une administration intravitréenne, aucun signe de toxicité systémique n'a été détecté. Des anticorps sériques et vitréens anti-ranibizumab ont été retrouvés chez un sous-groupe d'animaux traités.

Cancérogénicité et mutagénicité : On ne dispose d'aucune donnée de carcinogénicité ni de mutagénicité.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : On a étudié l'effet du ranibizumab sur le développement embryofœtal et / ou placentaire chez la guenon (macaque de Buffon) gravide après injection intravitréenne bilatérale de ranibizumab tous les 14 jours, du 20^e au 62^e jour de la gestation. On a fixé les doses, soit 0,125 et 1,0 mg/œil dans un volume de 50 µL, en visant un taux sérique maximal (C_{max}) chez la mère environ 10 et 100 fois plus élevé, respectivement, que la C_{max} médiane chez l'être humain recevant chaque mois une injection intravitréenne unilatérale de 0,5 mg de ranibizumab/œil. La dose de 1,0 mg/œil était considérée comme la plus forte pouvant être administrée à des femelles gravides, eu égard à l'inflammation oculaire observée lors des études de toxicologie de 4 à 26 semaines menées antérieurement chez des singes non gravides. Lors de ces études, on n'avait noté aucun effet toxique général jusqu'à la dose la plus élevée étudiée, soit 2,0 mg/œil. Le schéma de progression posologique appliqué chez les singes non gravides ne convenait pas, a-t-on estimé, à une étude sur le développement embryofœtal (DEF).

Dans le cadre de l'étude sur le DEF, on a prélevé un échantillon de sang fœtal (sang cordonal) au moment de la césarienne (100^e jour \pm 1 de la gestation), 32 \pm 1 jours (soit environ 7 à 9 demi-vies, si l'on en juge par la demi-vie sérique « apparente » de 3,5 à 4,5 jours du ranibizumab chez le singe) après l'administration de la dernière dose de ranibizumab (le 62^e jour de la gestation). À une exception près, la concentration de ranibizumab dans le sérum fœtal était inférieure au seuil quantifiable, sans égard à la dose. Le cas exceptionnel était celui d'un animal du groupe sous forte dose (1,0 mg/œil), porteur d'anticorps anti-ranibizumab et dont la mère présentait une concentration sérique exceptionnellement élevée de ranibizumab (1990 ng/mL, probablement en raison de la présence d'anticorps anti-ranibizumab) après la dernière dose, soit celle du 62^e jour de la gestation. Chez cet animal, la concentration sérique fœtale (sang cordonal) de ranibizumab s'élevait à 230 pg/mL au moment de la césarienne, ce qui représente environ le double de la « concentration minimale quantifiable » (CMQ) de l'analyte (soit le seuil quantifiable multiplié par le facteur de dilution minimal nécessaire au dosage exact de l'analyte dans la matrice de l'échantillon), soit 100 pg/mL.

Chez cet animal, les anticorps anti-ranibizumab pourraient avoir agi à titre de transporteurs (comportant un fragment Fc) pour le ranibizumab, ce qui aurait fait diminuer la clairance sérique chez la mère et permis le franchissement de la barrière placentaire. Cependant, l'étude sur le DEF chez le singe n'était pas conçue pour explorer cette question, et c'est pourquoi les données recueillies ne fournissent pas de réponse claire et nette.

Chez la guenon gravide, le traitement intravitréen par le ranibizumab n'a pas eu d'effet toxique sur le développement ni d'effet tératogène, et n'a eu aucun effet non plus sur le poids ou la structure du placenta. Malgré tout, on doit considérer que le ranibizumab a un potentiel tératogène, embryotoxique et fœtotoxique en raison de son effet pharmacologique. L'absence d'effets engendrés par le ranibizumab sur le développement embryonnaire et fœtal est probablement liée à l'incapacité du fragment Fab à traverser le placenta. Les études sur le développement embryofœtal ont été réalisées chez des animaux gravides en bonne santé, mais il faut tenir compte du fait que la présence d'une maladie (comme le diabète) peut modifier la perméabilité du placenta au fragment Fab (consulter les recommandations dans [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

Études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées

Espèce ou souche	N ^{bre} / Sexe/ Groupe	Voie d'admin.	Doses nominales (mg/œil)	Durée de l'étude	Schéma posologique	Conclusions
Macaque de Buffon	2-4/M 2-4/F	Intravitréenne (bilatérale)	0 0,5 2,0	Doses pendant 4 semaines/ récupération pendant 4 semaines	Tous les 14 jours	<p>Aucun effet (non oculaire) systémique associé au matériel de l'essai.</p> <p><i>Observations oculaires</i> : Inflammation oculaire transitoire, dose-dépendante, caractérisée par des cellules de la chambre intérieure, un reflet et des cellules du vitré. Preuve d'affaiblissement sclérotical en raison de doses intravitréennes répétées et prélèvement d'échantillons de fluide vitré en à des sites identiques. Infiltrats et(ou) gaine périvasculaire rétinienne pouvant avoir été associés au matériel de l'essai chez 2 animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Intensité des réactions inflammatoires partiellement ou complètement diminuée lors de la récupération. Hausse de la pression intraoculaire, le plus vraisemblablement attribuable à l'accroissement du volume intraoculaire associé à l'injection.</p> <p>Aucun changement associé au matériel de l'essai lors d'une angiographie à la fluorescéine ni aucun effet lors d'une électrorétinographie (ERG) scotopique/photopique.</p> <p>Présence d'anticorps antidrogues sériques, mais non dans le corps vitré, chez 4 des 16 animaux ayant reçu du ranibizumab.</p>
Macaque de Buffon	4-6/M 4-6/F	Intravitréenne (bilatérale)	0 0,25 0,5/0,75 0,5/2,0	Doses pendant 13 semaines/ récupération pendant 4 semaines	Tous les 14 jours	<p>Aucun effet (non oculaire) systémique associé au matériel de l'essai.</p> <p><i>Observations oculaires (pour minimiser le degré d'inflammation oculaire transitoire, on a eu recours à un modèle d'accroissement progressif de la dose)</i> : Inflammation oculaire transitoire, dose-dépendante, caractérisée par des cellules de la chambre intérieure, un reflet et des cellules du vitré, et ayant diminué lors des injections subséquentes. L'intensité de la réaction inflammatoire a diminué lors de la récupération. Présence de gaines périvasculaires rétiniennes dans 9 des 24 yeux ayant reçu 2,0 mg de ranibizumab et dans 3 des 16 yeux en ayant reçu 0,75 mg. Exsudat blanc sur la surface du disque optique dans 3 cas et dans la région maculaire/fovéale dans 1 cas. Modifications du disque optique, caractérisées par un infiltrat cellulaire inflammatoire essentiellement périvasculaire. Petits corps flottant du vitré dans les yeux d'animaux traités par excipient et par ranibizumab.</p> <p>Hausse de la pression intraoculaire, le plus vraisemblablement attribuable à l'accroissement du volume intraoculaire associé à l'injection.</p> <p>Aucun effet lors d'une électrorétinographie (ERG) scotopique/photopique ou sur le potentiel évoqué cortical visuel.</p>

Espèce ou souche	N ^{bre} / Sexe/ Groupe	Voie d'admin.	Doses nominales (mg/œil)	Durée de l'étude	Schéma posologique	Conclusions
						Présence d'anticorps antidrogues sériques et dans le corps vitré, chez 3 et 15 des 28 animaux, respectivement, ayant reçu du ranibizumab.
Macaque de Buffon	4-6/M 4-6/F	Intravitréenne (bilatérale)	0 0,5 0,5/1,0 0,5/1,0/2,0	Doses pendant 26 semaines/ récupération pendant 8 semaines	Tous les 14 jours	<p>Aucun effet (non oculaire) systémique associé au matériel de l'essai.</p> <p><i>Observations oculaires (pour minimiser le degré d'inflammation oculaire transitoire, on a eu recours à un modèle d'accroissement de la dose) :</i> Inflammation oculaire transitoire, dose-dépendante, caractérisée par des cellules de la chambre intérieure, un reflet et des cellules du vitré, et ayant diminué lors des injections subséquentes. L'intensité de la réaction inflammatoire a diminué lors de l'arrêt du traitement ou de la récupération. Deux types de réactions inflammatoires dans la partie postérieure de l'œil : hémorragies rétiniennes périveineuses simples ou multifocales, présentant typiquement des centres blancs dans la rétine périphérique éloignée, et gaines périvasculaires blanches, focales ou multifocales autour des veinules rétiniennes périphériques. L'inflammation oculaire a eu tendance à s'aggraver lors des doses subséquentes, ce qui laisse croire que l'intervalle de 2 semaines entre les doses n'a pas permis à l'œil de récupérer complètement avant l'administration de la dose suivante.</p> <p>Cataractes uniquement après de longues périodes d'inflammation intense et exclusivement dans les groupes ayant reçu 1,0 mg ou 2,0 mg par œil, ce qui laisse croire qu'elles étaient secondaires à l'inflammation grave. On n'a rien observé qui pourrait suggérer des processus dégénératifs dans toutes les structures oculaires. Des photos couleur du fond de l'œil ont révélé la dilatation, la tortuosité et la formation en chapelet des veines, la possibilité d'un épaississement rétinien péripapillaire, l'épaississement de la macula, la possibilité d'une enflure papillaire, un peloton papillaire avasculaire et de petites gouttelettes préréiniennes. À l'exception des gouttelettes préréiniennes (considérées être des artéfacts associés à l'injection), ces observations ont été associées à l'inflammation constatée et elles avaient tendance à être liées à la dose administrée. La fonction rétinienne n'a pas été affectée, selon une évaluation faite par ERG.</p> <p>Présence d'anticorps sériques du ranibizumab chez 15 des 28 animaux traités par cette substance.</p>
Macaque de Buffon	4/M 4/F	Intravitréenne (bilatérale)	0,25/0,5/2,0/2,0 ou 0,25/2,0/2,0	Doses pendant 9 semaines/ récupération	Injections intravitréennes aux jours 1, 15, 29 et 57;	Aucun effet (non oculaire) systémique associé au matériel de l'essai.

Espèce ou souche	N ^{bre} / Sexe/ Groupe	Voie d'admin.	Doses nominales (mg/œil)	Durée de l'étude	Schéma posologique	Conclusions
			ou 0,5/2,0/2,0	pendant 7 semaines	ou aux jours 1, 29 et 57	<p><i>Observations oculaires</i> : Inflammation transitoire de la chambre antérieure à son maximum après la première injection. Les injections subséquentes administrées à la même dose, à une dose doublée ou à 2 semaines d'intervalle ont entraîné une réaction inflammatoire moindre. L'inflammation n'a pas diminué lors de l'administration d'une quadruple dose par rapport à la dose antérieure ou après un intervalle de 4 semaines. L'administration de corticostéroïdes systémiques et topiques avant et après le traitement n'a pas atténué la réaction inflammatoire. Hausse de la pression intraoculaire, le plus vraisemblablement attribuable à l'accroissement du volume intraoculaire associé à l'injection.</p> <p><i>Modifications du segment postérieur de l'œil</i> : Hémorragies focales ou multifocales aiguës, avec ou sans centres blancs dans les veinules de la rétine périphérique éloignée à la suite de la première dose; celles-ci se sont résorbées en moins d'une semaine et elles ont été moindres ou ne se sont pas manifestées lors des traitements subséquents. Gainés périvasculaires blanches, focales ou multifocales, autour des veinules rétinienne périphériques. Des doses répétées de 2,0 mg/œil ont entraîné la formation plus évidente de gainés.</p> <p>Infiltrats dans diverses structures oculaires chez tous les groupes.</p> <p>L'administration de corticostéroïdes systémiques et topiques avant et après le traitement n'a pas atténué de façon appréciable la réaction inflammatoire.</p> <p>Présence faible ou modérée de titres d'anticorps sériques anti-ranibizumab chez 11 des 24 animaux.</p>

Études de tolérance locale

Espèce/ souche	N ^{bre} / Sexe/ Groupe	Voie d'admin.	Doses nominales (mg/œil)	Schéma posologique	Conclusions
Lapin Hra : (lapin albinos New Zealand) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	9/M	Intravitréenne (unilatérale, œil gauche)	2,0 (œil droit : véhicule)	Dose unique (nécropsie 1, 3 et 7 jours après l'administration de la dose)	Aucun signe d'inflammation active, comme un reflet ou des cellules inflammatoires, dans le segment antérieur. Corps flottants dans le vitré de 1 des 9 yeux traités par ranibizumab et inflammation de l'iris dans 1 des 9 yeux ainsi traités le lendemain de l'administration de la dose. Baisse de la pression oculaire dans 4 des 9 yeux traités par ranibizumab, laquelle peut avoir été associée à une cyclite bénigne transitoire. Les modifications microscopiques ont été limitées à une inflammation subaiguë du vitré visible sous forme d'infiltration de neutrophiles et de cellules mononucléaires dans le vitré adjacent à la rétine, au corps ciliaire ou à l'iris, sans inclure ceux-ci. La gravité s'est légèrement accentuée entre le 2 ^e et le 8 ^e jour.
Lapin Hra : (lapin albinos New Zealand) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	9/M	Intravitréenne (bilatérale)	2,5 (œil droit : Lot M4-TOX8 œil gauche : Lot M4-TOX14)	Dose unique (nécropsie 1, 3 et 7 jours après l'administration de la dose)	Au 4 ^e jour, présence de corps flottants dans le vitré de 3 des 6 yeux ayant reçu le lot M4-TOX14 de ranibizumab et dans 1 des 6 yeux ayant reçu le lot M4-TOX8 de ranibizumab. Au 2 ^e jour, une poussée inflammatoire du vitré s'est manifestée dans 1 des 9 yeux ayant reçu le lot M4-TOX8 de ranibizumab. Les conclusions indiquent une cyclite de faible intensité pouvant avoir été provoquée, en partie, par l'injection intravitréenne. Les observations microscopiques comprenaient des infiltrats de cellules inflammatoires dans divers endroits du globe oculaire. Les lots M4-TOX8 et M4-TOX14 ont causé des réactions dans l'ensemble très semblables dont les légères différences portaient sur les temps d'absorption et la durée des réactions.
Lapin Hra : (lapin albinos New Zealand) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	9/M	Intravitréenne (bilatérale)	2,0 (œil droit : Lot M4-TOX14 œil gauche : Lot M4-TOX61)	Dose unique (nécropsie 1, 3 et 7 jours après l'administration de la dose)	Poussée inflammatoire transitoire de l'iris et du vitré, le lendemain de l'administration de la dose, associée à l'injection intravitréenne. Faible pression intraoculaire aux 2 ^e et 4 ^e jours chez certains animaux ayant reçu du ranibizumab des lots M4-TOX14 ou M3-TOX61. Présence de corps flottants dans le vitré aux 2 ^e , 4 ^e et 8 ^e jours dans 1 des 9, 2 des 6 et 1 des 3 yeux ayant reçu le lot M4-TOX14, respectivement. Poussée inflammatoire du vitré aux 2 ^e et 8 ^e jours dans 2 des 9 et 1 des 3 yeux ayant reçu le lot M4-TOX14, respectivement. Ces observations dans le vitré combinées aux cas de faible pression oculaire indiquent une cyclite de faible intensité pouvant avoir été provoquée, en partie, par l'injection intravitréenne. Des infiltrats de cellules inflammatoires ont été observés dans plusieurs zones intraoculaires ainsi que dans la conjonctive/les paupières des yeux ayant reçu le lot M4-TOX14 ou M3-TOX61. Dans le cadre d'autres observations faites à partir du lot M4-TOX14, la composition cellulaire des infiltrats n'affichait aucune différence entre les deux lots.

Autres études de toxicité

Type d'étude	Espèce ou souche	N ^{bre} /Sexe / Groupe	Voie d'admin.	Doses nominales	Durée de l'étude	Schéma posologique	Conclusions
Innocuité d'un traitement combiné à de la vertéporfine i.v./TPD à la suite d'une provocation de NVC par laser	Macaque de Buffon	2-7/M et F	Intravitréenne (unilatérale, véhicule dans l'autre œil)	0,5→2,0 mg/œil (vertéporfine : 6 mg/m ²)	42-63 jours	Tous les 14 jours, avant, après ou simultanément à la TPD	Le traitement combiné par ranibizumab et TPD, indépendamment du schéma posologique, dans des yeux soit normaux, soit présentant des lésions de NVC provoquées par laser, n'a pas modifié la réaction inflammatoire provoquée par le ranibizumab. Présence d'anticorps antidrogue sériques, mais non dans le vitré, chez 2 des 21 animaux.
Réactivité tissulaire croisée	Être humain	--	<i>In vitro</i>	0,01, 0,025 ou 0,4 mg/mL de rhuMab VEGF (anticorps homologue pleine longueur du ranibizumab)	--	--	Aucune liaison réactive croisée ou à un antigène cible particulier du rhuMab VEGF n'a été observée dans les tissus humains normaux examinés.
Potentiel hémolytique/compatibilité du sang et du liquide vitréen	Être humain; macaque de Buffon	--	<i>In vitro</i>	0, 2,5, 7,5 ou 20 mg/mL (concentration finale)	--	--	Le ranibizumab n'a causé aucune hémolyse des érythrocytes humains et s'est révélé compatible avec le sérum et le plasma du macaque de Buffon et de l'être humain de même qu'avec le fluide vitréen humain. La faible réaction hémolytique positive du véhicule du ranibizumab et des échantillons d'un premier, mais non d'un second, donneur macaque n'a pas été jugée être causée par la protéine du ranibizumab. Il est possible que les globules rouges de l'animal ayant manifesté une faible réaction positive aient été atypiquement sensibles au véhicule du ranibizumab dans le cadre de cet essai.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^r**LUCENTIS**^{MD}

ranibizumab injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Lucentis**^{MD} et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Lucentis**.

Si vous avez de la difficulté à lire ce document, demandez l'aide de quelqu'un.

Pour quoi Lucentis est-il utilisé?

Lucentis est administré par injection dans l'œil, par un professionnel de la santé, sous anesthésie locale.

Chez l'adulte, Lucentis sert à traiter les dommages à la rétine (la partie sensible à la lumière du fond de l'œil) causés par la croissance de vaisseaux sanguins anormaux qui fuient dans l'œil (phénomène appelé *néovascularisation choroïdienne* ou NVC) survenant dans le cas de maladies qui peuvent entraîner une baisse de la vue comme :

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),
- l'œdème maculaire diabétique (OMD) ou l'œdème causé par une occlusion veineuse rétinienne (OVR), dans lesquelles du liquide s'accumule dans la partie arrière de l'œil et cause de l'enflure (« œdème »),
- la NVC secondaire à une myopie pathologique (MP),
- la NVC secondaire à d'autres causes.

Chez le nourrisson prématuré, Lucentis sert à traiter la rétinopathie des prématurés (RDP).

Si vous êtes le parent ou le tuteur d'un bébé traité par Lucentis, les renseignements suivants s'appliquent aussi à votre enfant.

On a démontré que Lucentis ralentit la progression de la perte de vision et améliore la vision ainsi que la capacité à accomplir des activités associées à la vision (p. ex., lecture, conduite automobile).

Pour l'indication suivante, Lucentis a été approuvé **avec conditions** (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- traiter la rétinopathie des prématurés (RDP) en zone I (stade 1 avec maladie « plus »)

[1+], stade 2 avec maladie « plus » [2+] ou stade 3 avec ou sans maladie « plus » [3 ou 3+]) ou en zone II (stade 3 avec maladie « plus » [3+]) et de la RDP postérieure agressive (RDP-PA).

Pour les indications suivantes, Lucentis a été approuvé **sans conditions**. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada.

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),
- l'œdème maculaire diabétique (OMD) ou l'œdème causé par une occlusion veineuse rétinienne (OVR), dans lesquelles du liquide s'accumule dans la partie arrière de l'œil et cause de l'enflure (« œdème »),
- la NVC secondaire à une myopie pathologique (MP),
- la NVC secondaire à d'autres causes

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'un avis de conformité avec conditions (AC-C) de Santé Canada. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité, être de haute qualité et raisonnablement sécuritaire. Il doit aussi répondre à un besoin médical important qui n'est pas comblé au Canada ou être beaucoup plus sûr que d'autres traitements existants.

Le fabricant doit accepter par écrit d'indiquer clairement sur l'étiquette qu'il s'agit d'un AC-C; de soumettre son produit à d'autres essais pour s'assurer qu'il fonctionne comme il le devrait; d'assurer une surveillance après la commercialisation et d'en communiquer les résultats à Santé Canada.

Comment Lucentis agit-il?

La substance active de Lucentis est le ranibizumab, lequel est un fragment d'anticorps. Les anticorps sont des protéines qui reconnaissent certaines autres protéines particulières présentes dans le corps humain et auxquelles ils se lient.

Le ranibizumab se lie sélectivement à toutes les formes d'une protéine présente dans la rétine et appelée facteur de croissance vasculaire endothéliale humain de type A (aussi appelée VEGF-A). Le ranibizumab aide à freiner la croissance et la fuite de nouveaux vaisseaux sanguins dans l'œil, des processus anormaux qui contribuent à diverses maladies de l'œil pouvant entraîner une baisse de la vision.

Quels sont les ingrédients dans Lucentis?

Ingrédient médicinal: La substance active de Lucentis est le ranibizumab.

Ingrédients non médicinaux : α , α -tréhalose dihydraté; chlorhydrate d'histidine monohydraté; histidine; polysorbate 20; eau pour préparations injectables.

Lucentis ne contient aucun agent de conservation.

Lucentis est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Flacon (adultes et nourrissons prématurés):

Lucentis est une solution injectable fournie dans un flacon de verre incolore. Le flacon contient 0,23 mL d'une solution stérile, limpide, incolore à jaune pâle à brun.

Lucentis est fourni sous forme d'emballage contenant 1 flacon de verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et d'une aiguille-filtre pour prélever le contenu du flacon.

Seringue préremplie (adultes seulement):

Lucentis est une solution injectable fournie dans une seringue préremplie. La seringue préremplie contient 0,165 mL d'une solution aqueuse, stérile, limpide, incolore à jaune pâle à brun.

Lucentis est fourni sous forme d'emballage contenant 1 seringue préremplie.

Ne prenez pas Lucentis si :

- vous êtes allergique au ranibizumab ou à n'importe quel autre des ingrédients de Lucentis énumérés ci-dessus. Si vous croyez être allergique, demandez conseil à votre professionnel de la santé;
- si vous avez déjà éprouvé une réaction allergique, avisez-en votre professionnel de la santé avant de recevoir Lucentis;
- vous avez ou suspectez avoir une infection dans l'œil ou autour de l'œil;
- vous ressentez de la douleur ou avez une rougeur dans l'œil.

Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il ne devrait pas vous administrer Lucentis.

Votre bébé ne doit pas recevoir Lucentis s'il :

- est allergique au ranibizumab ou à n'importe quel autre des ingrédients de Lucentis énumérés ci-dessus;
- a une infection dans l'œil ou autour de l'œil;
- ressent de la douleur ou a une rougeur dans l'œil.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre bébé ne receviez Lucentis, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Les mises en garde et précautions visant les adultes s'appliquent aussi aux nourrissons prématurés atteints de RDP.

Le risque de suppression générale du VEGF après l'administration intravitréenne de ranibizumab chez les nourrissons prématurés atteints de RDP ne peut être exclus.

Le profil d'innocuité à long terme du ranibizumab n'a pas été établi chez les nourrissons prématurés atteints de RDP.

Faites attention avec Lucentis :

- **Indiquez à votre professionnel de la santé si vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral ou éprouvé des signes transitoires d'accident vasculaire cérébral (faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler ou à comprendre). Votre professionnel de la santé tiendra compte de ces**

renseignements lorsqu'il évaluera si Lucentis est un traitement approprié à votre cas.

- Lucentis est administré sous forme d'injection dans l'œil. À l'occasion, après le traitement par Lucentis, il peut se développer une infection de la partie interne de l'œil, de la douleur et une rougeur, un décollement ou une déchirure de la rétine ou une opacification du cristallin. Il est important d'identifier et de traiter le plus tôt possible un tel type d'infection ou un décollement de la rétine. Veuillez aviser immédiatement votre professionnel de la santé si vous éprouvez des symptômes, comme une douleur à l'œil ou une gêne oculaire accrue, une rougeur oculaire qui empire, une vision trouble ou une baisse de vision, un nombre accru de petites particules dans votre champ visuel ou une sensibilité accrue à la lumière.
- Chez certains patients, la pression dans l'œil peut augmenter pendant une courte période juste après l'injection. Des cas d'augmentation prolongée de la pression dans l'œil ont également été signalés. Comme il est possible que vous ne ressentiez rien, votre professionnel de la santé devra surveiller l'apparition de cette complication après chaque injection.
- Des cas d'hémorragie non oculaire ont été signalés après le traitement par Lucentis.

Si vous remarquez un changement après avoir reçu Lucentis, **veuillez en informer votre professionnel de la santé sans tarder.**

Avant que votre bébé reçoive Lucentis, discutez avec son professionnel de la santé.

- Lucentis est administré sous forme d'injection dans l'œil. À l'occasion, après le traitement par Lucentis, il peut se développer une infection de la partie interne de l'œil, de la douleur et une rougeur, un décollement ou une déchirure de la rétine ou une opacification du cristallin. Il est important d'identifier et de traiter le plus tôt possible un tel type d'infection ou un décollement de la rétine.
- Chez certains patients, la pression dans l'œil peut augmenter pendant une courte période juste après l'injection. Le professionnel de santé de votre bébé pourrait vérifier sa pression intra-oculaire après chaque injection.
- Des cas d'altération du neurodéveloppement ont été signalés chez des nourrissons prématurés atteints de RDP traités par des anti-VEGF, y compris Lucentis.

Si vous remarquez un changement après que votre bébé a reçu Lucentis, **veuillez en informer son professionnel de la santé sans tarder.**

AVANT de recevoir Lucentis, indiquez à votre professionnel de la santé ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou comptez le devenir. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation de Lucentis chez les femmes enceintes. Il faut éviter de tomber enceinte pendant au moins trois mois après avoir terminé le traitement par Lucentis. Vous devez discuter des risques possibles du traitement par Lucentis durant la grossesse avec votre professionnel de la santé;
- vous utilisez ou comptez utiliser des moyens contraceptifs pendant votre traitement par Lucentis;
- vous allaitez. Lucentis n'est pas recommandé pendant l'allaitement parce qu'il peut être transmis dans le lait maternel. Demandez des conseils à votre professionnel de la santé ou pharmacien avant le traitement par Lucentis.

L'emploi de Lucentis chez les enfants et les adolescents n'a pas fait l'objet d'études cliniques et il est par conséquent déconseillé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous ou votre bébé prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Lucentis :

Aucune interaction pertinente n'est connue.

Comment recevoir Lucentis :

Toutes les injections de Lucentis vous seront administrées par votre professionnel de la santé. Suivez à la lettre toutes les directives données par votre professionnel de la santé.

Si vous recevez Lucentis pour traiter la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, on fait une injection par mois pendant les 3 premiers mois. Par la suite, votre professionnel de la santé continuera de surveiller régulièrement votre vision et la fréquence d'administration peut aller de 1 à 3 mois. Lorsqu'il a été administré aux 3 mois, Lucentis n'a pas été aussi efficace que lorsqu'il a été administré une fois par mois.

Si vous recevez Lucentis pour traiter une perte visuelle due à un œdème maculaire diabétique ou à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne, on fait une injection par mois. Votre professionnel de la santé examinera votre vision tous les mois. Si votre vision ne change pas durant le traitement par Lucentis, votre professionnel de la santé pourrait décider d'arrêter le traitement par Lucentis. Il continuera de surveiller votre vision tous les mois et décidera si le traitement par Lucentis doit être recommencé ou non. Votre professionnel de la santé pourrait décider que vous avez également besoin d'un traitement au laser; le cas échéant, vous pourrez recevoir ce traitement avec Lucentis.

Si vous recevez Lucentis pour traiter une perte visuelle due à une NVC secondaire à une MP, on commencera par vous faire une seule injection de Lucentis. Par la suite, votre professionnel de la santé continuera de surveiller l'état de vos yeux et décidera, selon votre réponse au traitement, si vous avez besoin de recevoir une autre injection de Lucentis et, le cas échéant, à quel moment.

Si vous recevez Lucentis pour traiter une perte visuelle due à une NVC, on commencera par vous faire une seule injection de Lucentis. Par la suite, votre professionnel de la santé continuera de surveiller fréquemment l'état de vos yeux et décidera, selon votre réponse au traitement, si vous avez besoin de recevoir une autre injection de Lucentis et, le cas échéant, à quel moment.

Avant l'injection, votre professionnel de la santé utilisera une goutte pour les yeux qui tue les microbes ou lavera minutieusement votre œil pour prévenir l'infection. Il vous administrera également un anesthésiant local pour réduire ou prévenir toute douleur pouvant survenir pendant l'injection.

Si votre bébé est traité pour une rétinopathie des prématurés (RDP), Lucentis est administré en une injection unique dans l'œil, par l'ophtalmologiste (médecin spécialiste des yeux), sous anesthésie locale. Si la RDP touche les deux yeux, une deuxième injection de Lucentis peut

être administrée le même jour chez votre bébé. La dose habituelle d'une injection est de 0,01 mL (elle contient 0,1 mg de substance active). L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins 4 semaines. Toutes les injections seront administrées par l'ophtalmologiste.

Avant l'injection, le professionnel de la santé lavera minutieusement l'œil de votre bébé pour prévenir l'infection. Il lui administrera également un anesthésiant local pour réduire ou prévenir toute douleur pouvant survenir pendant l'injection.

Par la suite, le professionnel de la santé continuera de surveiller l'état des yeux de votre bébé et décidera, selon sa réponse au traitement, s'il a besoin de recevoir d'autres injections de Lucentis et, le cas échéant, à quel moment.

Si vous avez d'autres questions au sujet de l'utilisation de ce produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou au professionnel de la santé de votre bébé.

Dose habituelle :

Lucentis est administré sous forme d'injection unique dans l'œil. Chez l'adulte, la dose habituelle est de 0,05 mL (elle contient 0,5 mg de médicament). Chez le nourrisson prématuré, la dose habituelle est de 0,01 mL (elle contient 0,1 mg de médicament). L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Personnes d'âge mûr (65 ans et plus) : Les personnes âgées peuvent recevoir Lucentis sans qu'on ait besoin de modifier la dose.

Surdosage :

Si vous croyez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de Lucentis communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de vous présenter à un rendez-vous

Contactez votre professionnel de la santé ou l'hôpital le plus tôt possible pour fixer un nouveau rendez-vous.

Avant d'arrêter votre traitement par Lucentis

Si vous envisagez d'arrêter votre traitement par Lucentis veuillez vous présenter à votre prochain rendez-vous pour en discuter avec votre professionnel de la santé. Celui-ci vous conseillera et décidera de la durée de votre traitement par Lucentis.

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Lucentis de votre bébé, veuillez vous présenter à votre prochain rendez-vous pour en discuter avec le professionnel de la santé de votre bébé. Celui-ci vous conseillera et décidera de la durée du traitement de votre bébé par Lucentis.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Lucentis?

Comme pour tous les médicaments, Lucentis peut causer des effets secondaires, bien que ça ne soit pas le cas chez tous les gens. Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Lucentis. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

L'administration de Lucentis peut entraîner certains effets secondaires, surtout dans l'œil et en raison de l'injection. Il peut parfois se développer une infection de la partie interne de l'œil, un décollement ou une déchirure de la rétine ou une opacification du cristallin dans les deux semaines suivant le traitement par Lucentis. Une douleur ou une rougeur oculaire ou une pression accrue dans l'œil sont d'autres effets secondaires possibles. Les symptômes que vous pourriez éprouver sont décrits à la section « **Ne prenez pas Lucentis si** ». Veuillez lire cette section. On vous y indique ce que vous devez faire en présence de ces symptômes.

Les effets secondaires le plus souvent observés chez les bébés prématurés sont décrits ci-dessous.

Les effets secondaires visuels comprennent : saignement au fond de l'œil (saignement rétinien), œil injecté de sang (saignement conjonctival), saignement dans le liquide gélatineux qui remplit l'œil (hémorragie du corps vitré) et inflammation ou infection de la membrane transparente de l'œil (conjonctivite).

Les effets secondaires non visuels comprennent : fièvre, congestion nasale, écoulement nasal et toux (infection des voies respiratoires supérieures), faible nombre de globules rouges (s'accompagnant de symptômes comme fatigue, essoufflement et pâleur), infection des voies urinaires, réactions allergiques (p. ex., éruption cutanée et rougeurs), diarrhée et battements cardiaques lents (bradycardie).

Les autres effets secondaires qui ont été observés avec Lucentis chez les adultes sont énumérés ci-dessous. Ces effets secondaires peuvent également se produire chez les bébés nés prématurément.

Effets secondaires très fréquents (*pouvant toucher plus de 1 patient sur 10*)

Les effets secondaires oculaires les plus fréquents signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- œil injecté de sang
- douleur oculaire
- petites particules ou taches dans le champ visuel
- augmentation de la pression dans l'œil
- déplacement de la portion gélatineuse à l'intérieur de l'œil (corps vitré)
- enflure de l'œil
- vision trouble
- irritation de l'œil
- opacification du cristallin
- sensation d'avoir quelque chose dans l'œil
- troubles visuels
- enflure ou infection du bord des paupières
- formation de tissu fibreux sous la rétine
- rougeur de l'œil
- vision trouble ou diminution de l'acuité visuelle

- sécheresse oculaire
- inflammation de la portion gélatineuse à l'intérieur de l'œil
- cécité temporaire
- augmentation de la production de larmes
- démangeaison de l'œil
- décollement d'une couche de la rétine

Les effets secondaires non visuels les plus fréquents signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- maux de tête
- élévation de la tension artérielle
- mal de gorge
- douleur des articulations

Effets secondaires fréquents (*pouvant toucher de 1 à 10 patients sur 100*)

Les autres effets secondaires oculaires fréquents signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- gêne oculaire
- opacification d'une partie du cristallin
- dépôts à l'arrière de l'œil
- infection de la surface de l'œil
- modifications de la partie de la rétine responsable de la vision centrale
- saignement au fond de l'œil
- dégénérescence de la rétine
- petites éraflures sur la cornée (partie avant de l'œil)
- saignement dans l'œil ou au point d'injection
- déchirure ou décollement de la rétine
- rougeur de l'œil
- sensibilité à la lumière
- enflure de la paupière
- douleur de la paupière
- écoulement provenant de l'œil
- saignement dans la portion gélatineuse à l'intérieur de l'œil

Les autres effets secondaires non visuels fréquents signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- accident vasculaire cérébral
- infection des voies respiratoires inférieures
- réduction du nombre de globules rouges (vous pourriez ressentir de la fatigue, un essoufflement, des étourdissements et vous pourriez être pâle)
- sensation de tension ou d'engorgement dans le nez, les joues et l'arrière des yeux, parfois avec des douleurs lancinantes
- infection des voies urinaires (de la vessie)

- grippe
- toux
- nausées
- mal de dos
- inflammation des articulations
- fatigue
- sensation générale de malaise
- réactions allergiques (éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, rougeur de la peau)
- modifications du rythme cardiaque

Effets secondaires peu fréquents (*pouvant toucher de 1 à 10 patients sur 1000*)

Les effets secondaires oculaires peu fréquents signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- irritation et œdème des paupières
- cécité
- dépôts inflammatoires dans la partie avant de l'œil
- réactions au point d'injection
- sensation anormale dans l'œil
- vision trouble accompagnée de sensibilité à la lumière
- vision double
- perte visuelle
- vision déformée
- réaction allergique grave

Les autres effets secondaires non visuels peu fréquents signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- respiration sifflante
- augmentation des sécrétions des voies respiratoires supérieures
- maladie inflammatoire de la peau
- crise cardiaque
- inflammation des sinus
- augmentation de la sensibilité de la peau
- sensation de faiblesse
- faible taux de sucre dans le sang
- anxiété

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Douleur ou rougeur dans l'œil		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Décollement de la couche à l'arrière de l'œil		√	
Déchirure de la couche à l'arrière de l'œil		√	
Augmentation de la pression intraoculaire		√	
Signes d'accident vasculaire cérébral, comme une sensation de faiblesse, la paralysie des membres ou du visage, de la difficulté à parler ou à comprendre. Si vous éprouvez ces symptômes, veuillez vous rendre à l'urgence de votre hôpital, car des soins médicaux immédiats s'imposent.		√	
Signes d'hémorragie non oculaire, comme des selles noires ou goudronneuses, des vomissements semblant contenir du marc de café, de la faiblesse, des maux de tête apparaissant soudainement, des nausées et vomissements, ou des ecchymoses (« bleus ») violacées.		√	
RARE			
Infection de l'œil		√	
Opacification du cristallin		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Votre vision peut être trouble pendant une courte période après le traitement par Lucentis. En pareil cas, évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines tant que votre vision n'est pas revenue à la normale.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des [Déclarations des Effets Indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Ne pas utiliser Lucentis après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette. La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué.
- Ne pas utiliser ce médicament si l'emballage est endommagé.

Flacon :

- Conserver au réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C). NE PAS CONGELER.
- Le flacon qui n'a pas été ouvert peut être conservé à la température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'administration.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Seringue préremplie :

- Conserver au réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C). NE PAS CONGELER.
- Le plateau scellé peut être conservé à la température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'administration.
- Conserver la seringue préremplie dans son plateau scellé, dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour en savoir davantage au sujet de Lucentis:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.novartis.ca ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision 28 septembre 2022

LUCENTIS est une marque déposée de Genentech Inc., utilisée en vertu d'une autorisation par Novartis Pharma Canada inc.

Vous pouvez obtenir ce document imprimé en gros caractères en communiquant avec le commanditaire, Novartis Pharma Canada, au : 1-800-363-8883.