Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrEYDENZELT™

Aflibercept en solution injectable

Seringues préremplies à usage unique et flacons à usage unique pour le traitement d'un seul œil
Produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant
Solution pour injection intravitréenne à 2 mg/0,05 mL
Médicament ophtalmologique/contre la néovascularisation

Fabriqué par :
Celltrion, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon
République de Corée
22014

Date d'approbation:
2026-10-13

Importé et distribué par :
Celltrion Healthcare Canada Limited
121 King Street West, Suite 1110
Toronto, Ontario M5H 3T9
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 502496

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2026-10
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2026-10
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2026-10
7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle	2026-10
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents	2026-10

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2
TABLE DES MATIÈRES 2
PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4
1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4
2 Contre-indications 4
4 Posologie et administration 4
4.1 Considérations posologiques 4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5
4.4 Administration 6
4.5 Dose oubliée 16
5 Surdose 16
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 17
7 Mises en garde et précautions 17
Généralités 17
Conduite et utilisation de machines 18
Système immunitaire 18
Fonction visuelle 18
Fonction rénale 19
Effets systémiques 19
7.1 Populations particulières 20
8 Effets indésirables 21
8.1 Aperçu des effets indésirables 21
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 23

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 39
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 40
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 40
9 Interactions médicamenteuses 40
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 40
9.4 Interactions médicament-médicament 40
9.5 Interactions médicament-aliment 40
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 40
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 40
10 Pharmacologie clinique 41
10.1 Mode d'action 41
10.2 Pharmacodynamie 41
10.3 Pharmacocinétique 42
10.4 Immunogénicité 43
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 44
12 Instructions particulières de manipulation du produit 44
PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 45
13 Renseignements pharmaceutiques 45
14 Études cliniques 46
14.1 Études cliniques par indication 46
15 Microbiologie 66
16 Toxicologie non clinique 66
17 Monographies de référence 68
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 69

EYDENZELT (aflibercept pour injection) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à l'Eylea®. Un biosimilaire est un médicament biologique qui a été approuvé en raison de la démonstration de similarité à une version précédemment approuvée au Canada, appelée médicament biologique de référence.

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

EYDENZELT (aflibercept pour injection) est indiqué dans le traitement :

- de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR)
- de l'œdème maculaire diabétique (OMD)
- de la néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Selon les données présentées à Santé Canada aux fins d'évaluation, l'innocuité et l'efficacité d'EYDENZELT n'ont été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication chez les enfants.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur EYDENZELT comprennent des participants de 65 ans et plus. Au cours de ces études, le vieillissement n'a pas produit de modifications cliniquement significatives de l'efficacité ni de l'innocuité.

2 Contre-indications

- Hypersensibilité au médicament ou à un de ses ingrédients ou des composants de son contenant. Une liste complète figure à la rubrique 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- Infection oculaire ou péri-oculaire
- Inflammation intra-oculaire active

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- POUR INJECTION INTRAVITRÉENNE SEULEMENT
- La seringue préremplie ou le flacon d'EYDENZELT est **à usage unique**.
- Le contenu ne doit pas être divisé ni recomposé. Le risque de contamination et d'infection peut être accru si l'on utilise la même seringue préremplie ou le flacon pour plus d'une injection.
- EYDENZELT ne doit être administré que par un professionnel de la santé qualifié expérimenté dans l'administration d'injections intravitréennes.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de la forme humide de la DMLA

La dose recommandée d'EYDENZELT est de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres) administrés par injection intravitréenne une fois par mois (toutes les quatre semaines) pendant les trois premiers doses, puis de 2 mg (0,05 mL) par injection intravitréenne tous les deux mois (huit semaines).

Selon l'évaluation par l'ophtalmologue traitant des paramètres visuels et anatomiques, excluant l'identification de variantes génétiques, on peut maintenir à deux mois l'intervalle entre les injections ou l'allonger graduellement par intervalles de deux semaines si les paramètres visuels demeurent stables, si la tomographie par cohérence optique ne détecte aucun exsudat et si l'on ne perçoit pas d'hémorragie. Si les paramètres visuels et/ou anatomiques montrent une détérioration, l'intervalle entre les doses doit être réduit à deux mois (voir 14.1 Études cliniques par indication).

L'intervalle maximal entre les injections ne doit pas dépasser 12 semaines pendant la première année de traitement, et 16 semaines par la suite. Il faut évaluer les patients régulièrement. Les consultations de suivi peuvent être plus fréquentes que les visites au cours desquelles on administre les injections.

Au cours des essais cliniques sur la DMLA, on a montré qu'aflibercept n'était pas inférieur au ranibizumab quand il était administré toutes les quatre ou huit semaines. Toutefois, aflibercept n'a pas été plus efficace quand on l'administrait toutes les quatre semaines plutôt que toutes les huit semaines (voir 14.1 Études cliniques par indication). À la discrétion de l'ophtalmologue traitant et selon les paramètres visuels et anatomiques, on peut envisager d'administrer le médicament une fois par mois (toutes les quatre semaines) après les trois premiers mois (12 semaines) chez certains patients.

Traitement de l'OVCR et de l'OBVR

La dose recommandée d'EYDENZELT est de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres) administrés par injection intravitréenne une fois par mois (toutes les quatre semaines). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être de moins d'un mois. On peut, selon les paramètres visuels et anatomiques, espacer les doses jusqu'à trois mois (12 semaines). On recommande aux prescripteurs d'évaluer périodiquement (une fois par mois ou tous les deux mois) s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

On n'a pas souvent administré une dose mensuelle de 2 mg d'aflibercept pendant plus de six mois contre l'OVCR et l'OBVR au cours des essais cliniques. Après 24 semaines, on pouvait, selon les paramètres visuels et anatomiques, espacer les doses de plus de quatre semaines au cours des essais cliniques sur l'OVCR et de huit semaines au cours de l'essai clinique sur l'OBVR (voir 14.1 Études cliniques par indication).

Traitement de l'OMD

La dose recommandée d'EYDENZELT (aflibercept) est de 2 mg (équivalant à 50 microlitres de solution injectable) administrés par injection intravitréenne une fois par mois (toutes les quatre semaines) pendant les cinq premiers mois et tous les deux mois (huit semaines) par la suite.

Selon l'évaluation par l'ophtalmologue traitant des paramètres visuels et anatomiques, on peut maintenir à tous les deux mois l'intervalle entre les injections ou l'allonger graduellement jusqu'à deux semaines à la fois si les paramètres visuels et/ou anatomiques demeurent stables. Les données sur les intervalles de plus de quatre mois (16 semaines) entre les injections sont limitées.

En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, il faut réduire en conséquence l'intervalle entre les injections. Les intervalles de moins de quatre semaines entre les injections n'ont pas été étudiés.

Il faut évaluer les patients régulièrement. La fréquence des visites de suivi doit être déterminée par le professionnel de la santé traitant, celles-ci pouvant être plus fréquentes que les visites au cours

desquelles on administre les injections.

Au cours des essais cliniques sur l'OMD, l'efficacité de l'administration de 2 mg d'aflibercept jusqu'à une fois par mois a été comparable à celle de l'administration de 2 mg d'aflibercept tous les deux mois (voir 14.1 Études cliniques par indication). À la discrétion de l'ophtalmologue traitant et selon les paramètres visuels et anatomiques, on peut envisager d'administrer le médicament une fois par mois (toutes les quatre semaines) après les cinq premiers mois (20 semaines) chez certains patients (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

Traitement de la NVC myopique

La dose recommandée d'EYDENZELT est d'une seule injection intravitréenne de 2 mg (équivalant à 50 microlitres de solution injectable).

Il ne faut administrer des doses supplémentaires que si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la maladie persiste. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être de moins d'un mois (4 semaines). Les récurrences sont traitées comme une nouvelle manifestation de la maladie.

Populations particulières

Insuffisance rénale et/ou hépatique : Aucune étude particulière n'a été menée sur EYDENZELT chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'y a pas de considérations posologiques particulières chez les personnes âgées.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'EYDENZELT n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

4.4 Administration

Les injections intravitréennes doivent être effectuées par un professionnel de la santé qualifié qui est expérimenté dans l'administration de telles injections, conformément aux normes médicales, et dans des conditions d'asepsie strictes comprenant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles et l'utilisation d'un champ opératoire et d'un spéculum à paupières (ou équivalent) stériles. Il faut désinfecter la peau péri-oculaire, la paupière et la surface oculaire. Avant l'injection, il faut assurer une anesthésie adéquate et appliquer un microbicide topique à large spectre.

Examiner la solution injectable avant de l'administrer. Ne pas utiliser la seringue préremplie ou le flacon si la solution contient des particules, est trouble ou a changé de couleur. Ne pas utiliser si un élément de la seringue préremplie est endommagé ou s'est détaché, ou si le capuchon de la seringue s'est détaché de l'embout Luer-Lock.

Pour l'injection intravitréenne, on doit utiliser une aiguille de calibre 30 d'un demi-pouce (l'aiguille n'est pas fournie).

Immédiatement après l'injection intravitréenne, on doit s'assurer qu'il n'y a pas d'augmentation de la pression intraoculaire. La surveillance appropriée consiste par exemple à vérifier la perfusion de la tête du nerf optique ou à mesurer la pression par la tonométrie. On doit disposer de matériel stérile pour pouvoir effectuer une paracentèse au besoin.

Il faut dire au patient de signaler sans tarder tout symptôme évoquant une endophtalmie, un décollement rétinien, une déchirure rétinienne, une cataracte, une sclérite ou une augmentation de la pression intraoculaire (p. ex. douleur oculaire, rougeur/irritation des yeux, photophobie, vision trouble ou perte de vision, écoulement oculaire, gonflement des paupières) survenant après l'injection intravitréenne.

LA SERINGUE PRÉREMPLIE OU LE FLACON EST À USAGE UNIQUE. CHAQUE SERINGUE PRÉREMPLIE OU FLACON DOIT SERVIR SEULEMENT À L'ADMINISTRATION DANS UN ŒIL D'UNE DOSE D'EYDENZELT DE 50 microlitres (2 mg).

La seringue préremplie contient plus que la dose recommandée d'aflibercept de 2 mg (équivalant à 50 microlitres de solution injectable). **La quantité excédentaire doit être expulsée avant l'injection** (voir 12 Instructions particulières de manipulation du produit).

Pour éliminer toutes les bulles d'air et expulser l'excédent de médicament, appuyer lentement sur le piston de façon à **aligner la base de l'extrémité en dôme du piston avec la ligne de dosage noire sur la seringue** (qui correspond à 50 microlitres, c-à-d., 2 mg d'aflibercept) (voir 5 Surdose et 12 Instructions particulières de manipulation du produit).

APRÈS L'INJECTION, IL FAUT JETER TOUTE SOLUTION RESTANTE.

L'emballage-coque d'EYDENZELT peut être laissé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant un maximum de 7 jours avant l'emploi. Flacon d'EYDENZELT peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 31 jours avant l'emploi. Une fois l'emballage-coque ou le flacon ouvert, on doit respecter les règles de l'asepsie.

Pour préparer EYDENZELT en vue de l'injection intravitréenne, procéder comme suit :

Aiguille à filtre :

L'aiguille (de remplissage) à filtre est émoussée et **n'est pas** destinée à l'injection cutanée. L'aiguille (de remplissage) à filtre émoussée **ne doit pas** être autoclavée. L'aiguille à filtre est apyrogène. **Ne pas** l'utiliser si son emballage est endommagé. Après l'emploi, jeter l'aiguille (de remplissage) à filtre émoussée dans un contenant pour objets tranchants approuvé. **Attention :** La réutilisation de l'aiguille à filtre peut causer des infections ou d'autres maladies/lésions.

Flacons :

Matériel

La trousse du flacon d'EYDENZELT comprend le matériel à usage unique suivant (voir Figure 1) :

- Aiguille à filtre stérile de 5 microns et de calibre 18 d'un pouce et demi
- Flacon

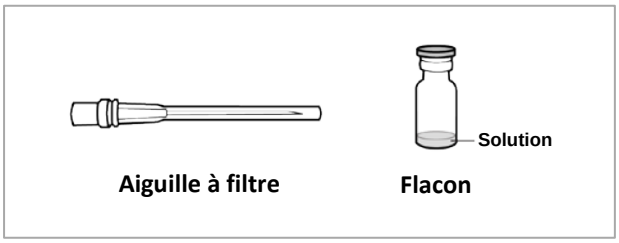


Figure 1

Matériel non compris dans la trousse :

- Aiguille d'injection de calibre 30 d'un demi-pouce
- Seringue à embout Luer-Lock de 1 mL

1. **Rassembler le matériel.**

   En respectant les règles de l'asepsie, rassembler le matériel et le placer sur une surface propre et plane.

2. **Inspecter EYDENZELT.**

   Observer le flacon et s'assurer d'avoir le bon médicament (EYDENZELT) et la bonne posologie.

   Vérifier la date de péremption sur l'étiquette (voir Figure 2) pour s'assurer qu'elle n'est pas dépassée.

   - **Ne pas** utiliser EYDENZELT si la solution contient des particules, est trouble ou a changé de couleur.
   - **Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.

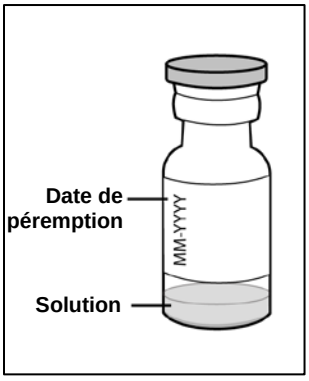


Figure 2

3. **Retirer le capuchon protecteur en plastique du flacon (voir Figure 3).**

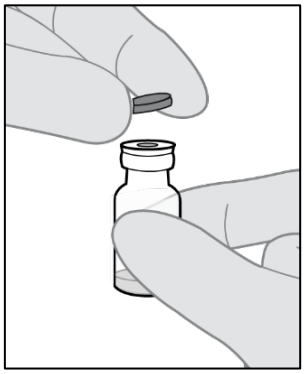


Figure 3

4. **Désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon imbibé d'alcool (voir Figure 4).**



Figure 4

5. Fixer l'aiguille à filtre sur la seringue.

Retirer l'aiguille à filtre de 5 microns et de calibre 18 d'un pouce et demi, fournie dans la boîte, et la seringue à embout Luer-Lock de 1 mL, non fournie dans la boîte, de leur emballage.

Fixer l'aiguille à filtre à la seringue en la vissant sur l'embout Luer-Lock de la seringue (voir Figure 5).

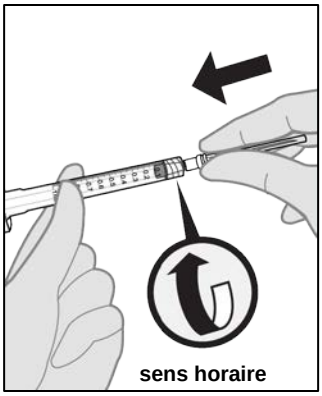


Figure 5

6. Insérer l'aiguille à filtre dans le flacon.

En respectant les règles de l'asepsie, enfoncer l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce qu'elle soit complètement insérée dans le flacon, et que son extrémité touche le fond ou le bord inférieur du flacon.

Pour éviter d'aspirer de l'air, incliner le flacon pendant l'aspiration, en s'assurant que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans la solution (voir Figure 6).

Aspirer tout le contenu du flacon d'EYDENZELT dans la seringue.

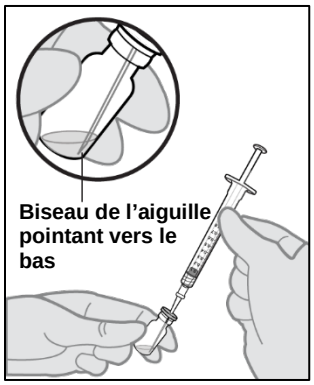


Figure 6

Remarque : S'assurer de tirer suffisamment sur la tige du piston en vidant le flacon afin de vider complètement l'aiguille à filtre.

7. Retirer l'aiguille à filtre.

Retirer l'aiguille à filtre de la seringue.
Jeter l'aiguille à filtre de façon appropriée.

- **Ne pas** utiliser l'aiguille à filtre pour pratiquer l'injection intravitréenne.
- **Ne pas** remettre le capuchon sur l'aiguille à filtre afin de prévenir les piqûres d'aiguille avant l'injection.

8. Fixer l'aiguille d'injection sur la seringue.

Retirer l'aiguille de calibre 30 d'un demi-pouce, non fournie dans la boîte, de son emballage.

En respectant les règles de l'asepsie, fixer l'aiguille d'injection à la seringue en vissant fermement l'aiguille d'injection sur la seringue à embout Luer-Lock (voir Figure 7).

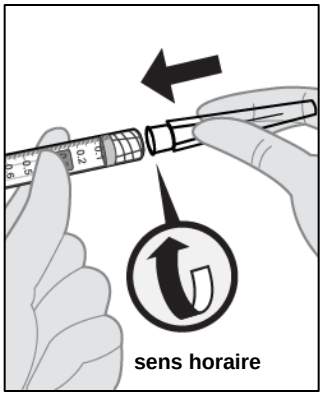


Figure 7

9. Vérifier la présence de bulles d'air.

En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, examiner la solution pour voir si des bulles sont présentes.

Vérifier si des bulles d'air sont présentes dans la seringue et, le cas échéant, tapoter doucement la seringue du doigt pour faire remonter les bulles à la surface (voir Figure 8).

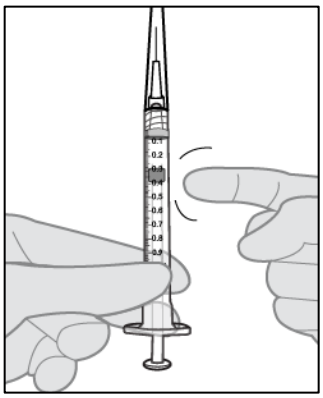


Figure 8

10. Retirer les bulles d'air et confirmer la bonne dose.

Pour éliminer toutes les bulles d'air et expulser l'excédent de médicament, appuyer LENTEMENT sur le piston de façon à aligner l'extrémité du piston avec la ligne qui correspond à 0,05 mL sur la seringue (voir Figure 9).

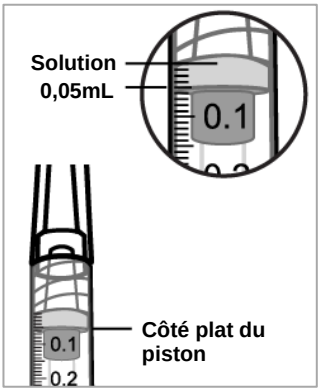


Figure 9

11. Pour procéder à l'injection d'EYDENZELT, retirer le capuchon en plastique de l'aiguille (voir Figure 10).

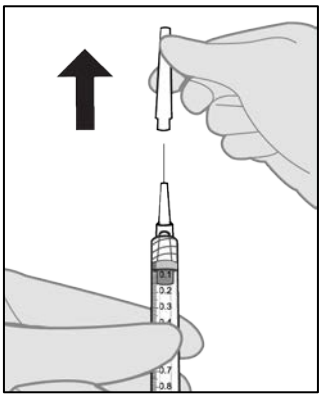


Figure 10

12. Lorsque prêt, procéder à l'injection intravitréenne.

Les injections intravitréennes doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie strictes comprenant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles et l'utilisation d'un champ opératoire et d'un spéculum à paupières (ou équivalent) stériles. Avant l'injection, il faut assurer une anesthésie adéquate et appliquer un microbicide topique à large spectre.

Chaque flacon doit être utilisé pour le traitement d'un seul œil. Si l'autre œil doit être traité, un nouveau flacon doit être utilisé et le champ opératoire stérile, la seringue, les gants, les draps, le spéculum à paupières, le filtre et les aiguilles d'injection doivent être changés avant d'administrer EYDENZELT dans l'autre œil.

13. Le flacon est à usage unique.

Il faut jeter tout produit médicinal non utilisé ou tout déchet en conformité avec les règlements locaux. Le risque de contamination et d'infection subséquente peut être accru si l'on extrait de multiples doses d'un même flacon.

14. Après l'injection, il faut surveiller le patient.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, il faut surveiller le patient afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'augmentation de la pression intraoculaire. La surveillance appropriée consiste par exemple à vérifier la perfusion de la tête du nerf optique ou à mesurer la pression par la tonométrie. On doit disposer d'une aiguille stérile pour pouvoir effectuer une paracentèse au besoin.

Il faut dire au patient et/ou aux personnes soignantes de signaler sans tarder tout signe ou symptôme évoquant une endophtalmie, un décollement rétinien, une déchirure rétinienne, une cataracte, une sclérite ou une augmentation de la pression intraoculaire (p. ex. douleur oculaire, rougeur/irritation des yeux, photophobie, vision trouble ou perte de vision, écoulement oculaire, gonflement des paupières) survenant après l'injection intravitréenne.

Seringue préremplie :

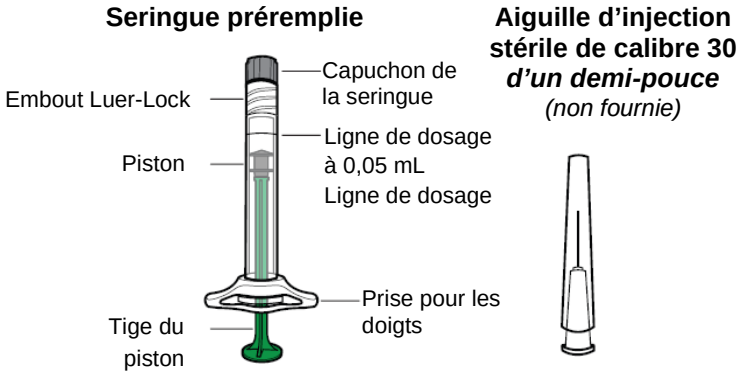


Figure 11

1. Rassembler le matériel.

En respectant les règles de l'asepsie, rassembler le matériel et le placer sur une surface propre et plane.

2. Ouvrir la boîte.

Pour administrer EYDENZELT, ouvrir la boîte et en retirer l'emballage-coque stérilisé. Ouvrir soigneusement l'emballage-coque stérilisé afin que son contenu demeure stérile.

- **Ne pas** retirer la seringue préremplie de l'emballage-coque stérilisé avant d'être prêt à l'assembler à l'aiguille d'injection.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée.
- **Ne pas** ouvrir l'emballage-coque stérilisé de la seringue préremplie en dehors de la zone d'administration propre.

3. Retirer la seringue préremplie.

En respectant les règles de l'asepsie, retirer la seringue préremplie de l'emballage-coque stérilisé.

4. Inspecter la seringue préremplie et le produit médicamenteux.

4a. Observer la seringue préremplie et s'assurer qu'elle n'est pas endommagée et que le capuchon de la seringue est fixé sur l'embout Luer-Lock.

- **Ne pas** utiliser si un élément de la seringue préremplie est endommagé, ou si le capuchon de la seringue s'est détaché de l'embout Luer-Lock.

4b. Observer la solution de médicament et confirmer qu'elle est limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune brunâtre très pâle, et qu'elle ne contient pas de particules.

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

5. Dévisser le capuchon de la seringue.

Pour dévisser le capuchon de la seringue, tenir la seringue préremplie d'une main et saisir le capuchon avec le pouce et l'index de l'autre main (voir Figure 12).

- **Ne pas** retirer le capuchon de la seringue d'un coup sec.
- Pour éviter de compromettre la stérilité du produit médicamenteux, veiller à **ne pas** tirer sur la tige du piston.

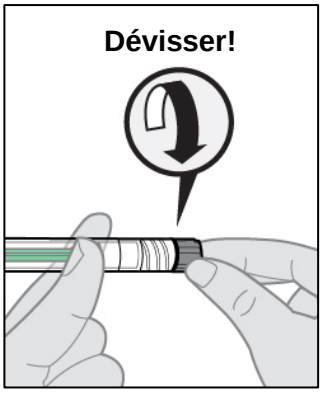


Figure 12

6. Fixer l'aiguille à la seringue préremplie.

En respectant les règles de l'asepsie, visser fermement l'aiguille d'injection de calibre 30 d'un demi-pouce sur l'embout Luer-Lock de la seringue (voir Figure 13).

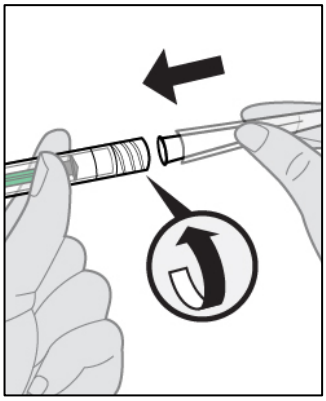


Figure 13

7. Vérifier la présence de bulles d'air.

En tenant la seringue préremplie à la verticale, aiguille vers le haut, examiner la solution pour voir si des bulles sont présentes (voir Figure 14) et, le cas échéant, tapoter doucement la seringue préremplie du doigt pour faire remonter les bulles à la surface (voir Figure 15).

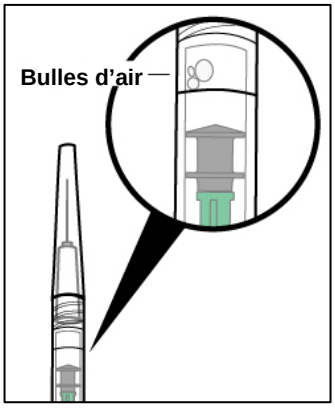


Figure 14

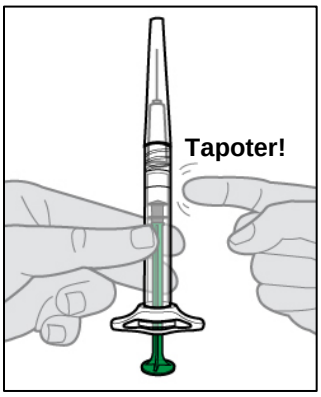


Figure 15

8. Retirer les bulles d'air et régler la dose.

Pour éliminer toutes les bulles d'air et **expulser l'excédent de médicament, appuyer LENTEMENT sur la tige du piston de façon à aligner la base de l'extrémité en dôme du piston (voir Figure 16) avec la ligne de dosage sur le corps de la seringue préremplie (qui correspond à 0,05 mL c.-à-d., 2 mg d'aflibercept) (voir Figure 17).**

Remarque : Ce positionnement précis du piston est très important, car un mauvais positionnement du piston peut entraîner l'administration d'une dose supérieure ou inférieure à la dose approuvée.

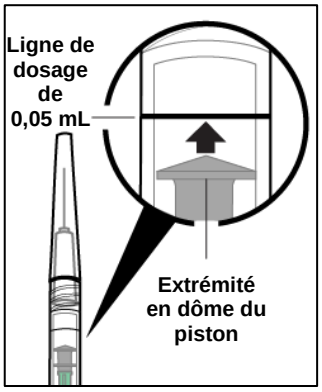


Figure 16

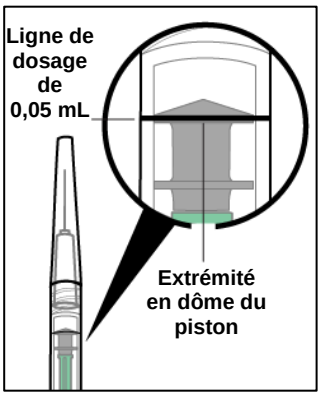


Figure 17

9. Retirer le protecteur d'aiguille.

Pour procéder à l'injection d'EYDENZELT, retirer le protecteur en plastique de l'aiguille (voir Figure 18).

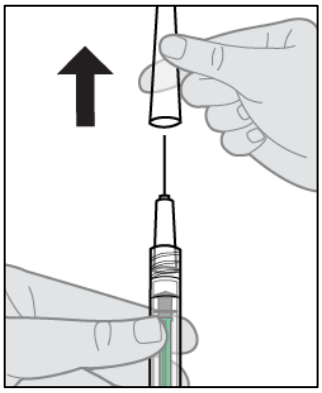


Figure 18

10. Lorsque prêt, procéder à l'injection intravitréenne.

Les injections intravitréennes doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie strictes comprenant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles et l'utilisation d'un champ opératoire et d'un spéculum à paupières (ou équivalent) stériles. Avant l'injection, il faut assurer une anesthésie adéquate et appliquer un microbicide topique à large spectre.

Chaque seringue stérile préremplie doit être utilisée pour le traitement d'un seul œil. Si l'autre œil doit être traité, une nouvelle seringue préremplie stérile doit être utilisée et le champ opératoire stérile, la seringue, les gants, les draps, le spéculum à paupières, le filtre et les aiguilles d'injection doivent être changés avant d'administrer EYDENZELT dans l'autre œil.

11. Injecter en prenant bien soin d'exercer une pression constante sur le piston.

- **Ne pas** exercer de pression supplémentaire une fois que le piston a atteint le fond de la seringue.
- **Ne pas** administrer de solution résiduelle observée dans la seringue.

12. La seringue préremplie est à usage unique.

Le risque de contamination et d'infection subséquente peut être accru si l'on extrait de multiples doses de la seringue préremplie. Il faut jeter tout produit médicamenteux non utilisé ou tout déchet en conformité avec les règlements locaux.

13. Après l'injection, il faut surveiller le patient.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, il faut surveiller le patient afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'augmentation de la pression intraoculaire. La surveillance appropriée consiste par exemple à vérifier la perfusion de la tête du nerf optique ou à mesurer la pression par la tonométrie. On doit disposer de matériel stérile pour pouvoir effectuer une paracentèse au besoin.

Il faut dire au patient et/ou aux personnes soignantes de signaler sans tarder tout signe ou symptôme évoquant une endophtalmie, un décollement rétinien, une déchirure rétinienne, une cataracte, une sclérite ou une augmentation de la pression intraoculaire (p. ex. douleur oculaire, rougeur/irritation des yeux, photophobie, vision trouble ou perte de vision, écoulement oculaire, gonflement des paupières) survenant après l'injection intravitréenne.

4.5 Dose oubliée

Si le patient manque un rendez-vous au cours duquel il devait recevoir une injection d'EYDENZELT, le professionnel de la santé doit fixer un nouveau rendez-vous en vue de procéder à un examen et d'administrer une injection. Il doit ajuster le calendrier des injections et administrer la dose séquentielle suivante après la dose sautée.

5 Surdose

Des cas de surdose accidentel ont été signalés au cours des études cliniques. Les effets indésirables associés au surdosage accidentel ont été l'augmentation de la pression intraoculaire, l'œdème de la cornée et la douleur oculaire.

L'administration d'une dose excessive peut faire augmenter la pression intraoculaire. Par conséquent, en cas de surdose, il faut surveiller la pression intraoculaire et, à la discrétion du professionnel de la santé traitant, mettre en route un traitement convenable (voir 12 Instructions particulières de manipulation du produit).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intravitréenne	Solution/2 mg/0,05 mL	L-histidine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, chlorure de sodium, tréhalose, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables

Description

EYDENZELT est une solution aqueuse iso-osmotique stérile, limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune brunâtre très pâle. Elle ne contient aucun agent de conservation. Ses ingrédients sont la L-histidine, le monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, le chlorure de sodium, le tréhalose, le polysorbate 20 et l'eau pour préparations injectables.

Un millilitre de solution pour injection intravitréenne contient 40 mg d'aflibercept. Ce produit médicinal contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose et est donc essentiellement « sans sodium ».

Seringues préremplies

La boîte contient une seringue en plastique préremplie sans huile de silicone contenant un volume de remplissage nominal de 182 microlitres de solution pour injection intravitréenne.

Chaque seringue préremplie permet d'administrer une dose unique de 50 microlitres contenant 2 mg d'aflibercept.

Flacons

La boîte contient un flacon en verre de type 1 contenant un volume de remplissage nominal de 283 microlitres de solution pour injection intravitréenne et muni d'un bouchon en caoutchouc élastomère, ainsi qu'une aiguille à filtre de calibre 18.

Le flacon permet d'administrer une dose unique de 50 microlitres contenant 2 mg d'aflibercept.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

- **Le traitement par EYDENZELT (aflibercept pour injection) doit seulement être administré par injection intravitréenne.**

Conduite et utilisation de machines

L'injection intravitréenne d'EYDENZELT et les examens de la vue connexes peuvent causer des troubles visuels temporaires. Le patient ne doit pas prendre le volant ni utiliser de machines avant d'avoir recouvré une fonction visuelle suffisante.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

EYDENZELT n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie. Les réactions d'hypersensibilité peuvent prendre la forme de rash, de prurit, d'urticaire, de graves réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ou de grave inflammation intraoculaire. Il faut demander au patient de signaler tous les symptômes d'anaphylaxie, de réactions allergiques ou d'inflammation intraoculaire (par exemple la douleur, la photophobie ou la rougeur, qui doivent être évaluées comme des réactions d'hypersensibilité potentielles, même si ce ne sont pas des symptômes spécifiques).

Fonction visuelle

Endophtalmie, décollement rétinien et cataractes

Les injections intravitréennes, y compris celles d'aflibercept, ont été associées à l'endophtalmie, au décollement rétinien, à la déchirure rétinienne, à la déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, à la cataracte, dont la cataracte traumatique, à l'hémorragie du vitré et à l'hyphéma (voir 8 Effets indésirables). On doit toujours respecter les règles de l'asepsie quand on administre EYDENZELT (voir 4.4 Administration). Il faut demander au patient de signaler sur-le-champ tout symptôme évoquant les symptômes ci-dessus et prendre au besoin les mesures voulues.

Vasculite rétinienne et vasculite rétinienne occlusive

Des cas de vasculite rétinienne et de vasculite rétinienne occlusive ont été signalés lors du traitement par Eylea, la plupart du temps en présence d'inflammation intraoculaire ou d'un traitement par d'autres agents à administration intravitréenne. Les patients qui remarquent l'apparition d'un trouble de la vision doivent en informer leur professionnel de la santé sans tarder pour déterminer comment procéder pour la poursuite du traitement.

Augmentation de la pression intraoculaire

On a observé des augmentations de la pression intraoculaire dans les 60 minutes suivant une injection intravitréenne, dont celle d'aflibercept (voir 8 Effets indésirables). On a signalé des augmentations soutenues (présentes à au moins deux consultations consécutives) de la pression intraoculaire de plus de 21 mm Hg chez 34 (1,9 %) des patients traités par aflibercept et 30 (5,0 %) de ceux traités par le ranibizumab au cours des essais cliniques sur la forme humide de la DMLA, chez 5 (2,3 %) des patients traités par aflibercept et 9 (6,3 %) de ceux recevant un traitement factice au cours des essais cliniques sur l'OVCR et chez 7 (7,7 %) des patients traités par aflibercept et 4 (4,3 %) de ceux traités au laser au cours de l'essai clinique sur l'OBVR. Au cours des essais cliniques de phase III sur l'OMD, des augmentations soutenues de la pression intraoculaire ont été signalées chez 3,6 % des patients (21 sur 578) randomisés pour recevoir aflibercept et 2,4 % des patients (7 sur 287) randomisés pour recevoir le traitement au laser. Dans tous les cas, il faut donc surveiller et prendre en charge convenablement la pression intraoculaire et la perfusion de la tête du nerf optique.

On n'a pas évalué EYDENZELT chez les patients qui présentent un glaucome mal maîtrisé.

Autre

Le traitement par EYDENZELT, comme par d'autres anti-VEGF administrés par voie intravitréenne, doit être interrompu et repris seulement quand on juge qu'il convient de le faire dans les cas suivants :

- pression intraoculaire ≥ 30 mm Hg;
- 28 jours avant et après une chirurgie intraoculaire;
- déchirure rétinienne; le traitement ne doit reprendre qu'une fois la déchirure bien réparée.

L'expérience est limitée en matière de traitement de sujets atteints d'OMD attribuable à un diabète de type 1 ou de sujets diabétiques présentant un taux d'HbA1c supérieur à 12 % ou une rétinopathie diabétique proliférante.

Aflibercept n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'infections actives généralisées ou de troubles oculaires concomitants tels qu'un décollement rétinien ou un trou maculaire. On n'a pas non plus fait l'expérience de l'administration d'aflibercept chez les patients diabétiques présentant une hypertension non maîtrisée. Le professionnel de la santé doit tenir compte de ce qui précède avant de traiter de tels patients.

Un essai clinique sur la NVC myopique a été mené au Japon, en Corée du Sud, à Singapour, à Taïwan et à Hong Kong. Il n'y a donc pas eu d'essais cliniques sur le traitement de la NVC myopique par aflibercept chez les patients non asiatiques. Il n'y a pas non plus eu d'essais cliniques sur les patients ayant déjà reçu un traitement de la NVC myopique et les patients porteurs de lésions extrafovéales. Le professionnel de la santé doit tenir compte de ce manque de renseignements avant de traiter de tels patients.

Au cours des essais cliniques sur la DMLA, l'OVCR, l'OBVR et la NCVC myopique, on a traité par aflibercept un seul œil par patient. On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de l'administration d'aflibercept dans les deux yeux en même temps ou de façon consécutive.

Fonction rénale

EYDENZELT n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10.3 Pharmacocinétique).

Santé reproductive

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins trois mois après la dernière injection intravitréenne d'EYDENZELT (voir 7.1.1 Grossesse).

Effets systémiques

Événements thromboemboliques

Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables qui peuvent être liés à l'inhibition systémique du VEGF. L'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, dont EYDENZELT, est associée à un risque potentiel d'ETA.

Selon les critères de l'APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), les ETA comprennent les infarctus du myocarde non mortels, les accidents vasculaires cérébraux non mortels et les décès d'origine vasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Il y a peu de données sur l'innocuité dans le traitement des patients atteints d'OVCR, d'OBVR, d'OMD ou de NVC myopique qui ont subi un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire ou un infarctus du myocarde au cours des six derniers mois.

Au cours des 96 semaines des études VIEW1 et VIEW2 sur la forme humide de la DMLA, l'incidence des ETA de l'APTC a été de 3,3 % (60 patients sur 1 824) dans le groupe comprenant l'ensemble des patients

traités par aflibercept et de 3,2 % (19 patients sur 595) dans le groupe traité par le ranibizumab.

L'incidence des ETA de l'APTC au cours des études sur l'OVCR (GALILEO, durée de 76 semaines; COPERNICUS, durée de 100 semaines) a été de 0,9 % (2 patients sur 218) chez les patients du groupe aflibercept-traitement PRN, par rapport à 1,4 % (2 patients sur 142) chez les patients du groupe ne recevant qu'un traitement factice.

L'incidence des ETA de l'APTC au cours de l'étude sur l'OBVR (VIBRANT, durée de 52 semaines) a été de 0 % chez les patients traités par aflibercept et de 2,2 % (2 patients sur 92) chez les patients du groupe laser + aflibercept jusqu'à la 52e semaine. Un de ces patients du groupe traité au laser avait reçu un traitement de secours par aflibercept.

Au cours des 578 semaines des études sur l'OMD (VISTA^{DME} et VIVID^{DME}), l'incidence des ETA de l'APTC a été de 6,4 % (37 patients sur 578) et de 4,2 % (12 patients sur 287) à la semaine 100; et de 9,0 % (52 patients sur 578) et 7,7 % (22 patients sur 287) à la semaine 148 dans le groupe composé de tous les patients traités par aflibercept, par rapport au groupe témoin (traité au laser), respectivement. Au cours des études sur l'OMD (VISTA^{DME} et VIVID^{DME}), l'incidence des décès d'origine vasculaire confirmés définis selon les critères de l'APTC était de 2,1 % (12 patients sur 578) dans le groupe composé de tous les patients traités par aflibercept et 1,0 % (3 patients sur 287) dans le groupe témoin (traité au laser) après 100 semaines, et de 2,9 % (17 patients sur 578) et 1,4 % (4 patients sur 287), respectivement, après 148 semaines.

L'incidence des ETA de l'APTC au cours de l'étude sur la NVC myopique (MYRROR, durée de 48 semaines) a été de 1,1 % (1 patient sur 91) dans le groupe traité par aflibercept et de 0 % (0 patient sur 31) dans le groupe témoin (recevant un traitement factice).

Hémorragies non oculaires

Des hémorragies non oculaires ont été signalées après l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, dont EYDENZELT, et il y a un risque théorique qu'elles soient liées à l'inhibition du VEGF.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de l'aflibercept pendant la grossesse. Les études sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction après l'administration systémique, dont pertes fœtales et graves malformations embryofœtales (voir 16 Toxicologie non clinique). EYDENZELT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf s'il y a un besoin médical manifeste et si les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque pour le nourrisson et qu'aflibercept soit transmis dans le lait humain. EYDENZELT n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Il faut soit cesser l'allaitement, soit, si possible, retarder le traitement par aflibercept. Il faut soupeser les avantages du traitement et les risques potentiels pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants et adolescents

Utilisation chez les enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'EYDENZELT n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Au cours des essais cliniques randomisés de phase III sur la forme humide de la DMLA, 89 % des patients (1 616 sur 1 817) traités par aflibercept avaient au moins 65 ans et 63 % des patients (1 139 sur 1 817) avaient au moins 75 ans.

Au cours des études randomisées sur l'OVCR, environ 52 % des patients (112 sur 217) traités par aflibercept avaient au moins 65 ans et environ 18 % des patients (38 sur 217) avaient au moins 75 ans.

Au cours de l'étude randomisée sur l'OBVR, environ 58 % des patients (53 sur 91) traités par aflibercept avaient au moins 65 ans et environ 23 % des patients (21 sur 91) avaient au moins 75 ans.

Au cours des études randomisées de phase III sur l'OMD, environ 47 % des patients (268 sur 576) traités par aflibercept avaient au moins 65 ans et environ 9 % des patients (52 sur 576) avaient au moins 75 ans.

Au cours de l'étude randomisée sur la NVC myopique, environ 36 % des patients (33 sur 91) traités par aflibercept avaient au moins 65 ans et environ 10 % des patients (9 sur 91) avaient au moins 75 ans.

Au cours de ces essais, le vieillissement n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité.

8 Effets indésirables

Les profils des réactions indésirables signalés dans les études cliniques qui comparaient EYDENZELT au médicament biologique de référence étaient comparables. La description des réactions indésirables dans cette section s'appuie sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Traitement de la forme humide de la DMLA

L'innocuité a été évaluée chez un total de 1 824 patients exposés à aflibercept pendant jusqu'à 96 semaines au cours des deux études cliniques à double insu contrôlées par substance active sur la DMLA (VIEW1 et VIEW2); 1 223 de ces patients ont reçu la dose de 2 mg (voir 14.1 Études cliniques par indication).

Au cours des essais de phase III sur la DMLA, des effets indésirables graves liés à l'injection intravitréenne d'aflibercept ou de ranibizumab, dont endophtalmie, cataracte traumatique, augmentation de la pression intraoculaire, décollement rétinien et décollement du vitré, sont survenues dans moins d'un cas sur 1 000 (22 injections sur 36 206) (voir 7 Mises en garde et précautions).

Chez les patients randomisés pour recevoir aflibercept à raison de 2 mg toutes les huit semaines (2Q8), il y a eu moins d'effets indésirables graves liés à l'injection que chez les patients recevant aflibercept à raison de 2 mg toutes les quatre semaines (2Q4) ou le ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines (0,5Q4) (3 [0,5 %], 8 [1,3 %] et 12 [2,0 %], respectivement). Les effets indésirables graves les plus courants chez les patients traités par aflibercept 2Q8, aflibercept 2Q4 et ranibizumab 0,5Q4 ont été diminution de l'acuité visuelle (7 [1,1 %], 7 [1,1 %] et 7 [1,2 %]), hémorragie rétinienne (6 [1,0 %], 3 [0,5 %] et 6 [1,0 %]), cataracte (4 [0,7 %], 5 [0,8 %] et 5 [0,8 %]), déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (3 [0,5 %], 0 [0,0 %] et 1 [0,2 %]) et endophtalmie (0 [0,0 %], 4 [0,7 %] et 6 [1,0 %]).

Les effets indésirables les plus courants (soit ceux survenus chez au moins 5 % des patients traités par aflibercept) ont été hémorragie conjonctivale (26,7 %), douleur oculaire (10,3 %), décollement du vitré (8,4 %), cataracte (7,9 %), corps flottants du vitré (7,6 %) et augmentation de la pression intraoculaire (7,2 %). L'incidence de ces effets indésirables a été semblable dans le groupe traité par le ranibizumab.

Traitement de l'OVCR

Des effets indésirables graves liés à l'injection intravitréenne d'aflibercept, dont une endophtalmie, une cataracte et un décollement rétinien (voir 7 Mises en garde et précautions), sont survenus dans 3 cas sur 2 728.

Jusqu'à la 76e/100e semaine, les effets indésirables graves qui sont survenus chez au moins deux patients et plus souvent dans le groupe aflibercept-traitement PRN que dans le groupe traitement factice-traitement PRN au cours d'au moins des essais cliniques sur l'OVCR ont été les suivants (aflibercept-traitement PRN vs traitement factice-traitement PRN) : cataracte (4 [2 %] vs 1 [1 %]), œdème maculaire (5 [2 %] vs 2 [1 %]) et œdème maculaire cystoïde (2 [1 %] *vs* 0 [0 %]). Les effets indésirables oculaires graves suivants sont survenus chez seulement un (0,5 %) des patients traités par aflibercept et chez aucun de ceux recevant le traitement factice : endophtalmie, abrasion cornéenne, décollement du vitré, occlusion d'une artère rétinienne et ischémie maculaire.

Jusqu'à la 24e semaine, les effets indésirables oculaires les plus courants (survenus chez ≥ 5 % des patients traités par aflibercept et plus souvent chez eux que chez ceux recevant le traitement factice) ont été les suivants (aflibercept vs traitement factice) : douleur oculaire (13 % *vs* 5 %), hémorragie conjonctivale (12 % *vs* 11 %), augmentation de la pression intraoculaire (8 % *vs* 6 %), exsudats rétiniens (6 % *vs* 4 %), troubles vasculaires de la papille optique (6 % *vs* 3 %) et corps flottants du vitré (5 % *vs* 1 %). L'effet indésirable non oculaire le plus courant (≥ 5 % des patients) survenu plus souvent dans le groupe traité par aflibercept que dans le groupe recevant le traitement factice a été l'hypertension (6 % *vs* 5 %).

Jusqu'à la 76e/100e semaine, les effets indésirables les plus courants survenus plus souvent dans le groupe aflibercept-traitement PRN que dans le groupe traitement factice-traitement PRN au cours d'au moins un essai clinique ont été les suivants (aflibercept-traitement PRN *vs* traitement factice-traitement PRN) : œdème maculaire (29 % *vs* 11 %), œdème maculaire cystoïde (10 % *vs* 4 %), corps flottants du vitré (7 % *vs* 4 %), hyperémie oculaire (7 % *vs* 4 %), déficience visuelle (4 % *vs* 1 %) et dégénérescence maculaire (4 % *vs* 1 %).

Traitement de l'OBVR

Un effet indésirable grave lié à l'injection intravitréenne d'EYDENZELT (cataracte traumatique) est survenu dans un cas sur 1 115 (voir 7 Mises en garde et précautions).

Au cours de l'étude sur le traitement de l'OBVR, on a observé un effet indésirable grave (cataracte traumatique) dans le groupe traité par aflibercept. L'incidence globale des effets indésirables graves était de 10 % dans le groupe traité au laser et 10 % dans le groupe traité par aflibercept après 24 semaines et de 11 % dans le groupe traité au laser et 15 % dans le groupe traité par aflibercept après 52 semaines. On n'a pas signalé d'effet indésirable grave lié au médicament. Après 24 semaines, les patients traités au laser étaient admissibles au traitement par aflibercept.

Les effets indésirables les plus courants (≥ 5 %) dans l'œil étudié ont été l'hémorragie conjonctivale (4 % dans le groupe traité au laser et 20 % dans le groupe traité par aflibercept après 24 semaines; 15 % dans le groupe traité au laser et 24 % dans le groupe traité par aflibercept après 52 semaines), la douleur oculaire (5 % dans le groupe traité au laser et 4 % dans le groupe traité par aflibercept après 24 semaines; 8 % dans le groupe traité au laser et 5 % dans le groupe traité par aflibercept après 52 semaines) et l'irritation oculaire (1 % dans le groupe traité au laser et 8 % dans le groupe traité par aflibercept après 52 semaines).

Traitement de l'OMD

Au cours de l'étude de phase III sur l'OMD VISTA^{DME}, deux patients ont présenté des effets indésirables graves liés à l'injection (hémorragie du vitré et hyphéma). Au cours de l'étude VIVID^{DME}, cinq patients

ont présenté des effets indésirables graves liés à l'injection, soit une lésion de la capsule postérieure, un décollement rétinien, une cataracte et une hémorragie du vitré (voir 7 Mises en garde et précautions).

Les effets indésirables oculaires graves chez les patients traités par aflibercept (2Q4 ou 2Q8) et le laser ont été les suivants : cataracte (10 [1,7 %] *vs* 1 [0,3 %]), hémorragie du vitré (5 [0,9 %] *vs* 5 [1,7 %]), décollement rétinien (2 [0,3 %] *vs* 0 [0,0 %]), cataracte sous-capsulaire (1 [0,2 %] vs 0 [0,0 %]), kératite ponctuée (1 [0,2 %] vs 0 [0,0 %]), hyphéma (1 [0,2 %] *vs* 0 [0,0 %]) et augmentation de la pression intraoculaire (1 [0,2 %] *vs* 0 [0,0 %]).

Les effets indésirables oculaires les plus courants (survenus chez au moins 5 % des patients randomisés pour recevoir le traitement par aflibercept [2Q4 ou 2Q8]) ont été les suivants : hémorragie conjonctivale (31,1 %), cataracte (11,6 %), douleur oculaire (10,7 %), augmentation de la pression intraoculaire (9,2 %), corps flottants du vitré (8,5 %) et décollement du vitré (8,0 %).

Au cours de 100 semaines, l'incidence des décès toutes causes confondues pour l'étude VISTA a été de 5,2 % dans le groupe recevant aflibercept 2Q4, 2,6 % dans le groupe recevant aflibercept 2Q8 et 1,9 % dans le groupe traité au laser. Pour l'étude VIVID, l'incidence dans ces groupes a été de 2,9 %, 4,4 % et 0,8 %, respectivement. Au cours de 148 semaines, l'incidence des décès toutes causes confondues pour les études sur l'OMD (VISTA^{DME} et VIVID^{DME}) a été de 6,5 % (19 patients sur 291) dans le groupe recevant aflibercept 2Q4, 4,5 % (13 patients sur 287) dans le groupe recevant aflibercept 2Q8 et 2,9 % (8 patients sur 287) dans le groupe traité au laser. Le taux global était faible, et les causes des décès concordaient avec les complications avancées du diabète et les affections concomitantes que présentaient ces patients. Les deux études n'ont montré aucune relation dose-effet.

Traitement de la NVC myopique

Au cours de l'étude de phase III sur la NVC myopique (MYRROR), un effet indésirable grave lié à l'injection intravitréenne d'aflibercept (trou maculaire) est survenu dans un cas sur 474.

Un effet indésirable oculaire grave (trou maculaire) est survenu chez les patients traités par aflibercept.

Les effets indésirables les plus courants (survenus chez au moins 5 % des patients randomisés pour recevoir aflibercept) ont été les suivants : hémorragie conjonctivale (11,0 %), douleur oculaire (7,7 %) et kératite ponctuée (6,6 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des effets indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements qui viennent d'essais cliniques peuvent être utiles pour cerner les effets indésirables et en évaluer la fréquence.

Traitement de la forme humide de la DMLA

Les données sur l'innocuité portent sur tous les effets indésirables (graves ou non) raisonnablement susceptibles d'avoir été causés par l'injection ou le produit médicinal (voir Tableau 2 pour les données obtenues du début des études à la 52^{e} semaine et le Tableau 3 pour les données obtenues de la 52^{e} à la 96^{e} semaine).

Tableau 2 : Effets indésirables (oculaires ou non) au cours des études VIEW1 et VIEW2 sur la DMLA humide Effets indésirables possiblement liés à aflibercept dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % (52 semaines de données; population chez qui l'innocuité a été évaluée)

	VIEW1			VIEW2		
Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 16.0 de MedDRA	**Ranibizumab 0,5 mg Q4 N = 304 (100 %)**	**aflibercept 2,0 mg Q4 N = 304 (100 %)**	**aflibercept 2,0 mg Q8 N = 303 (100 %)**	**Ranibizumab 0,5 mg Q4 N = 291 (100 %)**	**aflibercept 2,0 mg Q4 N = 309 (100 %)**	**aflibercept 2,0 mg Q8 N = 307 (100 %)**
Troubles oculaires						
Hémorragie conjonctivale	144 (47,4 %)	109 (35,9 %)	131 (43,2 %)	24 (8,2 %)	25 (8,1 %)	29 (9,4 %)
Douleur oculaire	26 (8,6 %)	33 (10,9 %)	22 (7,3 %)	27 (9,3 %)	33 (10,7 %)	21 (6,8 %)
Décollement du vitré	24 (7,9 %)	26 (8,6 %)	21 (6,9 %)	9 (3,1 %)	20 (6,5 %)	15 (4,9 %)
Corps flottants du vitré	33 (10,9 %)	40 (13,2 %)	20 (6,6 %)	10 (3,4 %)	10 (3,2 %)	8 (2,6 %)
Sensation de corps étrangers dans les yeux	9 (3,0 %)	8 (2,6 %)	16 (5,3 %)	13 (4,5 %)	13 (4,2 %)	5 (1,6 %)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	6 (2,0 %)	9 (3,0 %)	11 (3,6 %)	2 (0,7 %)	7 (2,3 %)	5 (1,6 %)
Décollement rétinien	5 (1,6 %)	4 (1,3 %)	11 (3,6 %)	5 (1,7 %)	4 (1,3 %)	11 (3,6 %)
Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien	5 (1,6 %)	1 (0,3 %)	11 (3,6 %)	2 (0,7 %)	2 (0,6 %)	7 (2,3 %)
Cataracte	6 (2,0 %)	11 (3,6 %)	8 (2,6 %)	15 (5,2 %)	16 (5,2 %)	12 (3,9 %)
Vision trouble	10 (3,3 %)	11 (3,6 %)	8 (2,6 %)	2 (0,7 %)	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)
Cataracte nucléaire	7 (2,3 %)	4 (1,3 %)	6 (2,0 %)	4 (1,4 %)	5 (1,6 %)	1 (0,3 %)
Cataracte sous-capsulaire	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	6 (2,0 %)	1 (0,3 %)	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)
Cataracte corticale	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	4 (1,3 %)	1 (0,3 %)	0	2 (0,7 %)
Œdème de la cornée	3 (1,0 %)	4 (1,3 %)	4 (1,3 %)	0	5 (1,6 %)	2 (0,7 %)
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	6 (2,0 %)	5 (1,6 %)	4 (1,3 %)	14 (4,8 %)	19 (6,1 %)	12 (3,9 %)
Inflammation de la chambre antérieure	3 (1,0 %)	0	3 (1,0 %)	4 (1,4 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Œdème des paupières	5 (1,6 %)	2 (0,7 %)	3 (1,0 %)	7 (2,4 %)	7 (2,3 %)	4 (1,3 %)
Hyperémie oculaire	11 (3,6 %)	8 (2,6 %)	3 (1,0 %)	18 (6,2 %)	13 (4,2 %)	8 (2,6 %)
Hyperémie conjonctivale	4 (1,3 %)	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	14 (4,8 %)	6 (1,9 %)	1 (0,3 %)
Anomalie de l'épithélium cornéen	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)	0	2 (0,7 %)	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)
Érosion de la cornée	0	0	0	7 (2,4 %)	3 (1,0 %)	7 (2,3 %)
Troubles généraux et du point d'administration						
Douleur au point d'injection	11 (3,6 %)	9 (3,0 %)	12 (4,0 %)	9 (3,1 %)	11 (3,6 %)	8 (2,6 %)
Hémorragie au point d'injection	5 (1,6 %)	6 (2,0 %)	6 (2,0 %)	5 (1,7 %)	5 (1,6 %)	4 (1,3 %)
Irritation au point d'injection	2 (0,7 %)	0	4 (1,3 %)	0	0	0
Infections et infestations						
Endophtalmie	3 (1,0 %)	3 (1,0 %)	0	0	0	0

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 16.0 de MedDRA	VIEW1 Ranibizumab 0,5 mg Q4 N = 304 (100 %)	VIEW1 aflibercept 2,0 mg Q4 N = 304 (100 %)	VIEW1 aflibercept 2,0 mg Q8 N = 303 (100 %)	VIEW2 Ranibizumab 0,5 mg Q4 N = 291 (100 %)	VIEW2 aflibercept 2,0 mg Q4 N = 309 (100 %)	VIEW2 aflibercept 2,0 mg Q8 N = 307 (100 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux perfusions						
Abrasion cornéenne	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)	4 (1,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Investigations						
Augmentation de la pression intraoculaire	21 (6,9 %)	14 (4,6 %)	15 (5,0 %)	20 (6,9 %)	24 (7,8 %)	16 (5,2 %)

Remarque : Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

Tableau 3 : Effets indésirables (oculaires ou non) au cours des études VIEW1 et VIEW2 sur la DMLA humide Effets indésirables possiblement liés à aflibercept dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % (données obtenues de la 52e à la 96e semainea; population chez qui l'innocuité a été évaluée)

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 16.0 de MedDRA	VIEW1 Ranibizumab 0,5 mg Q4 N = 280 (100 %)	VIEW1 aflibercept 2,0 mg Q4 N = 290 (100 %)	VIEW1 aflibercept 2,0 mg Q8 N = 274 (100 %)	VIEW2 Ranibizumab 0,5 mg Q4 N = 276 (100 %)	VIEW2 aflibercept 2,0 mg Q4 N = 281 (100 %)	VIEW2 aflibercept 2,0 mg Q8 N = 284 (100 %)
Troubles oculaires						
Hémorragie conjonctivale	52 (18,6 %)	37 (12,8 %)	41 (15,0 %)	9 (3,3 %)	4 (1,4 %)	3 (1,1 %)
Corps flottants du vitré	16 (5,7 %)	13 (4,5 %)	12 (4,4 %)	1 (0,4 %)	0	3 (1,1 %)
Douleur oculaire	11 (3,9 %)	12 (4,1 %)	11 (4,0 %)	2 (0,7 %)	6 (2,1 %)	6 (2,1 %)
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	8 (2,9 %)	7 (2,5 %)	3 (1,1 %)	4 (1,4 %)
Sensation de corps étrangers dans les yeux	4 (1,4 %)	4 (1,4 %)	8 (2,9 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)
Vision trouble	4 (1,4 %)	8 (2,8 %)	7 (2,6 %)	3 (1,1 %)	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)
Décollement du vitré	9 (3,2 %)	10 (3,4 %)	7 (2,6 %)	7 (2,5 %)	6 (2,1 %)	4 (1,4 %)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	5 (1,8 %)	3 (1,0 %)	6 (2,2 %)	0	5 (1,8 %)	4 (1,4 %)
Cataracte	7 (2,5 %)	12 (4,1 %)	5 (1,8 %)	13 (4,7 %)	15 (5,3 %)	18 (6,3 %)
Cataracte nucléaire	2 (0,7 %)	4 (1,4 %)	4 (1,5 %)	2 (0,7 %)	5 (1,8 %)	1 (0,4 %)
Œdème des paupières	2 (0,7 %)	0	4 (1,5 %)	1 (0,4 %)	0	1 (0,4 %)
Kératite ponctuée	2 (0,7 %)	3 (1,0 %)	4 (1,5 %)	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)
Cataracte corticale	3 (1,1 %)	1 (0,3 %)	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)
Cataracte sous-capsulaire	2 (0,7 %)	4 (1,4 %)	3 (1,1 %)	0	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)
Œdème de la cornée	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)	0	3 (1,1 %)	0
Hyperémie oculaire	2 (0,7 %)	0	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	5 (1,8 %)	1 (0,4 %)
Hyperémie conjonctivale	6 (2,1 %)	0	1 (0,4 %)	6 (2,2 %)	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Décollement rétinien	0	1 (0,3 %)	0	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Investigations						
Augmentation de la pression intraoculaire	15 (5,4 %)	4 (1,4 %)	8 (2,9 %)	18 (6,5 %)	13 (4,6 %)	15 (5,3 %)

a Pendant cette période (soit de la 52e à la 96e semaine), les patients ont continué de recevoir la dose qu'ils recevaient au début de l'étude, mais l'intervalle entre les doses était modifié sur la foi d'une évaluation des paramètres visuels et anatomiques, et ne pouvait, en vertu du protocole, être de plus de 12 semaines.

Remarque : Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

De plus, 157 patients atteints de la forme humide de la DMLA ont été traités pendant jusqu'à 44 mois au cours d'une prolongation de longue durée des études des phases I et II. Le profil d'innocuité a été semblable à celui observé au cours des études de phase III sur la forme humide de la DMLA.

Traitement de l'OVCR

L'innocuité a été évaluée chez un total de 317 patients ayant reçu au moins une dose d'aflibercept au cours des deux études de phase III sur l'OVCR (COPERNICUS et GALILEO).

Les patients des groupes traités par aflibercept (n = 218) ont reçu 2 mg d'aflibercept une fois par mois pendant six mois, puis ont reçu aflibercept jusqu'à la 76e (étude GALILEO) ou 100e (étude COPERNICUS) semaine uniquement s'ils répondaient à des critères précisés au préalable. Les patients des groupes témoins ont reçu une injection factice par mois du début des études à la 24e (étude COPERNICUS, n = 74) ou 52e (étude GALILEO, n = 68) semaine, puis ont reçu aflibercept s'ils répondaient à des critères précisés au préalable.

Au cours des études sur l'OVCR (COPERNICUS et GALILEO), les effets indésirables les plus courants (≥ 1 %) dont le lien avec l'un ou l'autre des médicaments à l'étude ou avec l'injection était raisonnable ou présumé sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables (≥ 1 %) au cours des études sur l'OVCR (COPERNICUS et GALILEO; jusqu'à la 76e/100e semaine)

Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	aflibercept[a] (N = 218)	Groupe témoin (traitement factice)[a] (N = 142)	aflibercept[a] et traitement PRN (N = 218)	Groupe témoin (traitement factice)[a] et traitement PRN (N = 142)	aflibercept Total[b] (N = 317)
	Du début de l'étude à la 24e semaine		Du début de l'étude à la 76e/100e semaine		
Hémorragie conjonctivale	11,9 %	11,3 %	18,3 %	14,1 %	15,8 %
Augmentation de la pression intraoculaire	7,8 %	6,3 %	14,7 %	12,0 %	12,9 %
Douleur oculaire	12,8 %	4,9 %	16,5 %	7,7 %	12,6 %
Décollement du vitré	2,8 %	4,2 %	9,2 %	5,6 %	6,9 %
Corps flottants du vitré	5,0 %	1,4 %	7,3 %	3,5 %	5,7 %
Augmentation de la sécrétion lacrymale	2,8 %	3,5 %	4,6 %	7,0 %	5,0 %
Hyperémie oculaire	4,1 %	2,8 %	6,9 %	2,8 %	5,0 %
Cataracte	0 %	0,7 %	5,0 %	3,5 %	4,4 %
Sensation de corps étrangers dans les yeux	3,2 %	4,9 %	4,1 %	5,6 %	3,5 %
Douleur au point d'injection	2,8 %	1,4 %	4,1 %	2,1 %	3,2 %
Abrasion cornéenne	1,8 %	0,7 %	2,8 %	1,4 %	2,2 %
Vision trouble	1,4 %	0,7 %	2,3 %	1,4 %	1,9 %
Cataracte nucléaire	0 %	0,7 %	1,8 %	0,7 %	1,6 %
Hémorragie au point d'injection	0 %	0 %	1,4 %	1,4 %	1,6 %
Opacités du cristallin	0,9 %	0,7 %	1,8 %	0,7 %	1,3 %
Érosion de la cornée	1,4 %	0,7 %	1,4 %	2,1 %	1,3 %
Déchirure rétinienne	0,5 %	0,7 %	1,4 %	1,4 %	1,3 %

PRN : au besoin (*pro re nata*)

a Selon la répartition aléatoire au cours de l'étude GALILEO ou COPERNICUS

b Aflibercept, total : tous les patients qui ont reçu au moins une injection d'aflibercept, y compris ceux qui faisaient antérieurement partie du groupe témoin.

Remarque : Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

Tableau 5 : Effets indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (effets indésirables apparus sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquels il y a eu une différence ≥ 2 % entre aflibercept et le traitement factice (études COPERNICUS et GALILEO, 24e semaine)

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	**aflibercept 2Q4** **N = 218**	**Groupe témoin** **(injection factice)** **N = 142**
Troubles oculaires		
Irritation oculaire	9 (4,1 %)	10 (7,0 %)
Douleur oculaire	28 (12,8 %)	7 (4,9 %)
Néovascularisation de l'iris	2 (0,9 %)	7 (4,9 %)
Dégénérescence maculaire	5 (2,3 %)	0
Œdème maculaire	6 (2,8 %)	12 (8,5 %)
Maculopathie	13 (6,0 %)	3 (2,1 %)
Trouble vasculaire de la papille optique	12 (5,5 %)	4 (2,8 %)
Exsudats rétiniens	14 (6,4 %)	6 (4,2 %)
Hémorragie rétinienne	10 (4,6 %)	11 (7,7 %)
Néovascularisation rétinienne	1 (0,5 %)	4 (2,8 %)
Trouble vasculaire rétinien	12 (5,5 %)	12 (8,5 %)
Diminution de l'acuité visuelle	9 (4,1 %)	20 (14,1 %)
Corps flottants du vitré	13 (6,0 %)	2 (1,4 %)
Hémorragie du vitré	5 (2,3 %)	8 (5,6 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	0	4 (2,8 %)
Investigations		
Augmentation de la pression intraoculaire	18 (8,3 %)	9 (6,3 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux perfusions		
Chute	0	3 (2,1 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	2 (0,9 %)	6 (4,2 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	1 (0,5 %)	4 (2,8 %)

Remarque : Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

Tableau 6 : Effets indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (effets indésirables apparus sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquels il y a eu une différence ≥ 2 % entre aflibercept et le traitement factice au cours d'au moins une étude (études COPERNICUS et GALILEO, de la 24e semaine à la 76e/100e semaine)

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	COPERNICUS		GALILEO			
	De la 24e à la 100e semaine		De la 24e à la 52e semaine		De la 52e à la 76e semaine	
	aflibercept et traitement PRN N = 110	Traitement factice et traitement PRN N = 60	aflibercept et traitement PRN N = 97	Traitement factice N = 57	aflibercept et traitement PRN N = 91	Traitement factice et traitement PRN N = 52
Troubles du sang et du système lymphatique						
Anémie	5 (4,5 %)	2 (3,3 %)	0	2 (3,5 %)	0	1 (1,9 %)
Troubles cardiaques						
Insuffisance cardiaque congestive	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Coronaropathie	3 (2,7 %)	0	0	0	0	1 (1,9 %)
Troubles oculaires						
Néovascularisation de l'angle de la chambre antérieure	0	0	2 (2,1 %)	0	1 (1,1 %)	0
Blépharite	3 (2,7 %)	0	2 (2,1 %)	0	0	1 (1,9 %)
Hémorragie conjonctivale	16 (14,5 %)	9 (15,0 %)	5 (5,2 %)	1 (1,8 %)	6 (6,6 %)	1 (1,9 %)
Érosion de la cornée	0	1 (1,7 %)	1 (1,0 %)	2 (3,5 %)	0	0
Œdème maculaire cystoïde	16 (14,5 %)	4 (6,7 %)	3 (3,1 %)	0	4 (4,4 %)	1 (1,9 %)
Rétinopathie diabétique	1 (0,9 %)	3 (5,0 %)	0	0	0	0
Sécheresse oculaire	1 (0,9 %)	4 (6,7 %)	2 (2,1 %)	0	0	1 (1,9 %)
Irritation oculaire	5 (4,5 %)	2 (3,3 %)	4 (4,1 %)	1 (1,8 %)	0	2 (3,8 %)
Douleur oculaire	10 (9,1 %)	5 (8,3 %)	6 (6,2 %)	2 (3,5 %)	1 (1,1 %)	0
Sensation de corps étrangers dans les yeux	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	2 (2,1 %)	0	1 (1,1 %)	0
Néovascularisation de l'iris	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	3 (3,1 %)	0	2 (2,2 %)	0
Augmentation de la sécrétion lacrymale	4 (3,6 %)	4 (6,7 %)	3 (3,1 %)	4 (7,0 %)	1 (1,1 %)	2 (3,8 %)
Kyste maculaire	2 (1,8 %)	1 (1,7 %)	1 (1,0 %)	2 (3,5 %)	1 (1,1 %)	0
Dégénérescence maculaire	2 (1,8 %)	2 (3,3 %)	3 (3,1 %)	0	0	0
Fibrose maculaire	8 (7,3 %)	6 (10,0 %)	4 (4,1 %)	3 (5,3 %)	2 (2,2 %)	4 (7,7 %)
Œdème maculaire	21 (19,1 %)	2 (3,3 %)	33 (34,0 %)	7 (12,3 %)	21 (23,1 %)	2 (3,8 %)
Maculopathie	6 (5,5 %)	2 (3,3 %)	1 (1,0 %)	0	0	0
Hyperémie oculaire	4 (3,6 %)	0	2 (2,1 %)	1 (1,8 %)	4 (4,4 %)	1 (1,9 %)
Hémorragie papillaire	3 (2,7 %)	0	2 (2,1 %)	0	1 (1,1 %)	0

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	COPERNICUS		GALILEO			
	De la 24e à la 100e semaine		De la 24e à la 52e semaine		De la 52e à la 76e semaine	
	aflibercept et traitement PRN N = 110	Traitement factice et traitement PRN N = 60	aflibercept et traitement PRN N = 97	Traitement factice N=57	aflibercept et traitement PRN N= 91	Traitement factice et traitement PRN N = 52
Hyperémie papillaire	1 (0,9 %)	0	2 (2,1 %)	0	0	0
Trouble vasculaire de la papille optique	8 (7,3 %)	5 (8,3 %)	2 (2,1 %)	3 (5,3 %)	0	0
Opacification de la capsule postérieure	3 (2,7 %)	0	0	0	0	1 (1,9 %)
Kératite ponctuée	2 (1,8 %)	3 (5,0 %)	1 (1,0 %)	0	1 (1,1 %)	1 (1,9 %)
Anévrisme rétinien	4 (3,6 %)	3 (5,0 %)	(%)	(%)	2 (2,2 %)	0
Dégénérescence rétinienne	3 (2,7 %)	4 (6,7 %)	3 (3,5 %)	2 (3,5 %)	0	1 (1,9 %)
Exsudats rétiniens	7 (6,4 %)	5 (8,3 %)	3 (3,1 %)	4 (7,0 %)	1 (1,1 %)	0
Hémorragie rétinienne	15 (13,6 %)	8 (13,3 %)	7 (7,2 %)	4 (7,0 %)	7 (7,7 %)	3 (5,8 %)
Ischémie rétinienne	0	0	3 (3,1 %)	3 (5,3 %)	1 (1,1 %)	0
Œdème rétinien	3 (2,7 %)	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Épithéliopathie pigmentaire rétinienne	4 (3,6 %)	12 (20,0 %)	1 (1,0 %)	0	0	2 (3,8 %)
Trouble vasculaire rétinien	9 (8,2 %)	3 (5,0 %)	9 (9,3 %)	3 (5,3 %)	1 (1,1 %)	3 (5,8 %)
Occlusion veineuse rétinienne	5 (4,5 %)	0	5 (5,2 %)	0	2 (2,2 %)	0
Diminution de l'acuité visuelle	30 (27,3 %)	8 (13,3 %)	11 (11,3 %)	2 (3,5 %)	9 (9,9 %)	1 (1,9 %)
Déficience visuelle	2 (1,8 %)	0	4 (4,1 %)	0	1 (1,1 %)	0
Décollement du vitré	8 (7,3 %)	3 (5,0 %)	2 (2,1 %)	0	3 (3,3 %)	0
Hémorragie du vitré	2 (1,8 %)	4 (6,7 %)	2 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	1 (1,9 %)
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	0	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Constipation	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Diarrhée	2 (1,8 %)	2 (3,3 %)	1 (1,0 %)	1 (1,8 %)	0	2 (3,8 %)
Dyspepsie	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	1 (1,0 %)	0	0	0
Dysphagie	0	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Gastrite	0	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Nausées	5 (4,5 %)	0	0	3 (5,3 %)	0	0
Mal de dents	1 (0,9 %)	0	1 (1,0 %)	0	2 (2,2 %)	0
Vomissements	1 (0,9 %)	1 (1,7 %)	0	3 (5,3 %)	1 (1,1 %)	0
Troubles généraux et du point d'administration						
Pyrexie	2 (1,8 %)	3 (5,0 %)	0	2 (3,5 %)	0	0

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	COPERNICUS		GALILEO			
	De la 24e à la 100e semaine		De la 24e à la 52e semaine		De la 52e à la 76e semaine	
	aflibercept et traitement PRN N = 110	Traitement factice et traitement PRN N = 60	aflibercept et traitement PRN N = 97	Traitement factice N = 57	aflibercept et traitement PRN N= 91	Traitement factice et traitement PRN N = 52
Troubles du système immunitaire						
Hypersensibilité au médicament	0	4 (6,7 %)	1 (1,0 %)	0	0	0
Allergie saisonnière	3 (2,7 %)	3 (5,0 %)	0	1 (1,8 %)	0	0
Infections et infestations						
Bronchite	5 (4,5 %)	3 (5,0 %)	4 (4,1 %)	0	0	1 (1,9 %)
Zona	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	0	1 (1,8 %)	0	0
Grippe	7 (6,4 %)	3 (5,0 %)	5 (5,2 %)	1 (1,8 %)	1 (1,1 %)	1 (1,9 %)
Nasopharyngite	6 (5,5 %)	3 (5,0 %)	10 (10,3 %)	11 (19,3 %)	4 (4,4 %)	2 (3,8 %)
Pharyngite	3 (2,7 %)	0	0	0	0	0
Pneumonie	3 (2,7 %)	5 (8,3 %)	1 (1,0 %)	1 (1,8 %)	0	0
Infection dentaire	3 (2,7 %)	0	0	0	1 (1,1 %)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (5,5 %)	2 (3,3 %)	0	0	1 (1,1 %)	0
Infection des voies urinaires	5 (4,5 %)	1 (1,7 %)	1 (1,0 %)	1 (1,8 %)	0	0
Lésion, intoxications et complications liées à l'intervention						
Accident	1 (0,9 %)	3 (5,0 %)	0	0	0	0
Contusion	1 (0,9 %)	1 (1,7 %)	0	2 (3,5 %)	0	1 (1,9 %)
Chute	3 (2,7 %)	4 (6,7 %)	1 (1,0 %)	1 (1,8 %)	0	0
Investigations						
Augmentation de la glycémie	3 (2,7 %)	3 (5,0 %)	0	0	0	0
Augmentation de la pression sanguine	1 (0,9 %)	3 (5,0 %)	0	0	0	0
Augmentation de la pression systolique	1 (0,9 %)	4 (6,7 %)	0	0	0	0
Sang dans l'urine	2 (1,8 %)	4 (6,7 %)	0	0	0	0
Glucose dans l'urine	2 (1,8 %)	3 (5,0 %)	0	0	0	0
Augmentation de la pression intraoculaire	10 (9,1 %)	11 (18,3 %)	13 (13,4 %)	2 (3,5 %)	0	0
Réduction du nombre de lymphocytes	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Protéines dans l'urine	4 (3,6 %)	5 (8,3 %)	0	1 (1,8 %)	0	0
Anomalies des tests d'acuité visuelle	4 (3,6 %)	2 (3,3 %)	5 (5,2 %)	0	0	0

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	COPERNICUS		GALILEO			
	De la 24e à la 100e semaine		De la 24e à la 52e semaine		De la 52e à la 76e semaine	
	aflibercept et traitement PRN N = 110	Traitement factice et traitement PRN N = 60	aflibercept et traitement PRN N = 97	Traitement factice N = 57	aflibercept et traitement PRN N= 91	Traitement factice et traitement PRN N = 52
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diabète	3 (2,7 %)	0	1 (1,0 %)	0	0	0
Hypercholestérolémie	1 (0,9 %)	3 (5,0 %)	1 (1,0 %)	0	0	2 (3,8 %)
Hypokaliémie	0	3 (5,0 %)	0	0	0	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Arthralgie	4 (3,6 %)	2 (3,3 %)	2 (2,1 %)	1 (1,8 %)	2 (2,2 %)	0
Dorsalgie	4 (3,6 %)	0	3 (3,1 %)	0	1 (1,1 %)	0
Bursite	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Arthrose	3 (2,7 %)	4 (6,7 %)	1 (1,0 %)	0	2 (2,2 %)	0
Douleur des membres	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	1 (1,0 %)	0	0	0
Troubles du système nerveux						
Syncope	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	1 (1,0 %)	2 (3,5 %)	0	0
Troubles psychiatriques						
Anxiété	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires						
Insuffisance rénale aiguë	1 (0,9 %)	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Hypoxie	0	2 (3,3 %)	0	0	0	0
Troubles vasculaires						
Hypertension	13 (11,8 %)	9 (15,0 %)	4 (4,1 %)	4 (7,0 %)	3 (3,3 %)	2 (3,8 %)

PRN : Au besoin (*pro re nata*)

Remarque : Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

Traitement de l'OBVR

L'innocuité a été évaluée chez un total de 183 patients au cours de l'étude sur le traitement de l'OBVR par aflibercept (VIBRANT).

Les patients du groupe traité par aflibercept (n = 91) ont reçu 2 mg d'aflibercept une fois par mois jusqu'à la 24e semaine, puis tous les deux mois jusqu'à la 52e semaine. Les patients du groupe témoin traité au laser ont été soumis à une photocoagulation au laser en grille le 1er jour, puis ont reçu une injection factice une fois par mois jusqu'à la 24e semaine. Les sujets du groupe traité au laser devenaient admissibles au traitement de secours par aflibercept à la 24e semaine et, s'ils répondaient à des critères précisés au préalable, recevaient 2 mg d'aflibercept par mois pendant trois mois, puis 2 mg tous les deux mois. Dans le groupe témoin traité au laser, 67 patients ont reçu un traitement de secours par aflibercept après la 24e semaine.

Le Tableau 7 présente les effets indésirables les plus courants (≥ 1 %) dont le lien avec l'un ou l'autre des médicaments à l'étude ou avec l'injection était raisonnable ou présumé au cours de l'étude sur l'OBVR (VIBRANT).

Tableau 7 : Effets indésirables les plus courants (≥ 1 %) au cours de l'étude sur l'OBVR (VIBRANT; du départ à la 24e semaine et de la 24e à la 52e semaine)

Terme privilégié selon la version 17.0 de MedDRA	**aflibercept (N = 91)**	**Laser (N = 92)**	**aflibercept (N = 85)**	**Laser (N = 83)**	**aflibercept Total[b] (N = 152)**
	Du début de l'étude à la 24e semaine		**De la 24e à la 52e semaine[a]**		
Hémorragie conjonctivale	19,8 %	4,3 %	10,6 %	13,3 %	11,2 %
Douleur oculaire	4,4 %	5,4 %	1,2 %	3,6 %	2,0 %
Sensation de corps étrangers dans les yeux	3,3 %	0 %	1,2 %	0 %	0,7 %
Augmentation de la sécrétion lacrymale	3,3 %	0 %	1,2 %	0 %	0,7 %
Cataracte	2,2 %	0 %	1,2 %	0 %	0,7 %
Anomalie de l'épithélium cornéen	2,2 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Augmentation de la pression intraoculaire	2,2 %	0 %	2,4 %	1,2 %	2,0 %
Hyperémie oculaire	2,2 %	2,2 %	0 %	1,2 %	0 %
Décollement du vitré	2,2 %	0 %	0 %	2,4 %	1,3 %
Corps flottants du vitré	1,1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Vision trouble	1,1 %	1,1 %	1,2 %	2,4 %	2,0 %
Œdème des paupières	1,1 %	0 %	1,2 %	0 %	0,7 %
Cataracte corticale	1,1 %	0 %	1,2 %	0 %	0,7 %
Cataracte sous-capsulaire	1,1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Cataracte traumatique	1,1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Douleur au point d'injection	1,1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Abrasion cornéenne	0 %	0 %	2,4 %	1,2 %	2,0 %
Kératite ponctuée	0 %	0 %	1,2 %	0 %	0,7 %
Hypersensibilité	0 %	1,1 %	1,2 %	0 %	0,7 %

a Selon la randomisation au cours de l'étude sur l'OBVR (VIBRANT). En raison du plan de l'étude, les patients du groupe témoin (recevant un traitement au laser) pourraient avoir reçu des injections d'aflibercept et ceux du groupe traité par aflibercept pourraient avoir reçu un traitement au laser.

b Aflibercept, total : tous les patients qui ont reçu au moins une injection d'aflibercept, y compris ceux qui faisaient antérieurement partie du groupe témoin traité au laser.

Remarque : Les effets indésirables oculaires au médicament sont uniquement les effets indésirables apparus sous traitement dans l'œil étudié. Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

Traitement de l'OMD

Les données du Tableau 8 reflètent l'exposition à aflibercept pendant jusqu'à 52 semaines au cours de deux études de phase III randomisées, à double insu et avec comparaison au laser (2Q4 : n = 291; 2Q8 : n = 287; laser : n = 287.

Le Tableau 9 présente les effets indésirables observés au cours de deux études de phase III randomisées, à double insu et avec comparaison au laser chez des patients exposés à aflibercept pendant jusqu'à 100 semaines. Six cent quatre-vingt-sept (687) patients ont reçu au moins une injection de 2 mg d'aflibercept.

Tableau 8 : Effets indésirables dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans un des groupes traités par aflibercept au cours d'au moins une étude (études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}; données obtenues après 52 semaines)[a]

Classe de systèmes d'organes (terme privilégié selon la version 17.0 de MedDRA)	VIVID^{DME}			VISTA^{DME}		
	Groupe témoin (laser) (N = 133)	aflibercept 2Q4 (N = 136)	aflibercept 2Q8 (N = 135)	Groupe témoin (laser) (N = 154)	aflibercept 2Q4 (N = 155)	aflibercept 2Q8 (N = 152)
Troubles oculaires						
Hémorragie conjonctivale	2,3 %	22,8 %	23,0 %	30,5 %	37,4 %	27,6 %
Douleur oculaire	2,3 %	6,6 %	2,2 %	9,7 %	14,2 %	11,8 %
Corps flottants du vitré	0,8 %	4,4 %	1,5 %	5,2 %	9,7 %	7,2 %
Décollement du vitré	1,5 %	1,5 %	1,5 %	5,2 %	4,5 %	5,9 %
Cataracte	3,8 %	2,9 %	5,9 %	6,5 %	7,1 %	3,9 %
Sensation de corps étrangers dans les yeux	1,5 %	0,7 %	3,0 %	4,5 %	5,2 %	3,3 %
Hyperémie oculaire	0,8 %	1,5 %	4,4 %	7,1 %	3,9 %	3,3 %
Cataracte corticale	0	2,2 %	2,2 %	1,9 %	0,6 %	2,6 %
Cataracte sous-capsulaire	0	1,5 %	0,7 %	2,6 %	1,3 %	2,6 %
Augmentation de la sécrétion lacrymale	0	3,7 %	2,2 %	3,2 %	4,5 %	2,0 %
Vision trouble	0,8 %	0	1,5 %	3,2 %	5,2 %	2,0 %
Œdème des paupières	1,5 %	0	0,7 %	0,6 %	0	1,3 %
Kératite ponctuée	1,5 %	3,7 %	4,4 %	0,6 %	2,6 %	1,3 %
Hyperémie conjonctivale	3,0 %	2,2 %	0,7 %	0	1,9 %	0,7 %
Hémorragie du vitré	2,3 %	2,2 %	2,2 %	5,2 %	4,5 %	0,7 %
Cataracte nucléaire	1,5 %	0	1,5 %	2,6 %	1,3 %	0
Érosion de la cornée	1,5 %	2,2 %	3,7 %	0	0	0
Décollement rétinien	0,8 %	0	1,5 %	0	0	0
Troubles généraux et du point d'administration						
Douleur au point d'injection	0,8 %	1,5 %	1,5 %	0	2,6 %	1,3 %
Troubles du système immunitaire						
Hypersensibilité	0	2,6 %	0	0	0	0

Classe de systèmes d'organes (terme privilégié selon la version 17.0 de MedDRA)	VIVID^{DME}			VISTA^{DME}		
	Groupe témoin (laser) (N = 133)	aflibercept 2Q4 (N = 136)	aflibercept 2Q8 (N = 135)	Groupe témoin (laser) (N = 154)	aflibercept 2Q4 (N = 155)	aflibercept 2Q8 (N = 152)
Lésion, intoxications et complications liées à l'intervention						
Abrasion cornéenne	0	0	0	2,6 %	1,9 %	2,6 %
Investigations						
Augmentation de la pression intraoculaire	6,8 %	8,8 %	4,4 %	0,6 %	3,2 %	3,9 %

a Selon la répartition aléatoire au cours des études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. En raison du plan des études, à compter de la 24^{e} semaine, s'ils répondaient aux critères, les patients du groupe témoin (recevant un traitement au laser) pouvaient recevoir des injections d'aflibercept (2 mg toutes les huit semaines) et ceux du groupe traité par aflibercept pouvaient recevoir un traitement au laser.

Remarque : Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

Tableau 9 : Effets indésirables dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % au cours des études de phase III sur l'OMD (VISTA^{DME} et VIVID^{DME}, 100 semaines)[a]

Classe de systèmes d'organes (terme privilégié selon la version 17.0 de MedDRA)	VIVID^{DME} Groupe témoin (laser) (N = 133)	VIVID^{DME} aflibercept 2Q4 (N = 136)	VIVID^{DME} aflibercept 2Q8 (N = 135)	VISTA^{DME} Groupe témoin (laser) (N = 154)	VISTA^{DME} aflibercept 2Q4 (N = 155)	VISTA^{DME} aflibercept 2Q8 (N = 152)
Troubles oculaires						
Hémorragie conjonctivale	5,3 %	26,5 %	24,4 %	34,4 %	40,6 %	31,6 %
Décollement du vitré	2,3 %	2,9 %	4,4 %	9,7 %	9,0 %	14,5 %
Douleur oculaire	4,5 %	8,1 %	5,2 %	13,0 %	14,8 %	13,8 %
Corps flottants du vitré	1,5 %	6,6 %	1,5 %	9,1 %	13,5 %	11,2 %
Cataracte	6,0 %	11,0 %	13,3 %	11,0 %	13,5 %	8,6 %
Cataracte sous-capsulaire	0,8 %	5,1 %	2,2 %	4,5 %	3,9 %	5,3 %
Kératite ponctuée	3,0 %	4,4 %	5,2 %	0,6 %	3,2 %	4,6 %
Cataracte corticale	0	4,4 %	3,7 %	5,2 %	1,3 %	4,6 %
Augmentation de la sécrétion lacrymale	0	4,4 %	2,2 %	3,9 %	4,5 %	3,9 %
Hyperémie oculaire	1,5 %	2,2 %	4,4 %	7,8 %	3,9 %	3,9 %
Vision trouble	1,5 %	0,7 %	1,5 %	6,5 %	7,1 %	3,9 %
Sensation de corps étrangers dans les yeux	1,5 %	1,5 %	3,0 %	5,2 %	5,2 %	3,3 %
Œdème des paupières	2,3 %	2,2 %	2,2 %	0,6 %	0	2,0 %
Hémorragie du vitré	4,5 %	2,9 %	3,0 %	9,1 %	6,5 %	2,0 %
Cataracte nucléaire	3,0 %	1,5 %	3,0 %	3,9 %	3,2 %	1,3 %
Anomalie de l'épithélium cornéen	0	0	0	0,6 %	0	1,3 %
Hyperémie conjonctivale	3,8 %	3,7 %	0,7 %	0,6 %	1,9 %	0,7 %
Érosion de la cornée	3,0 %	2,2 %	3,7 %	0	0,6 %	0
Iridocyclite	0	0	0,7 %	0	1,3 %	0
Opacités du cristallin	1,5 %	1,5 %	0,7 %	0,6 %	0	0
Décollement rétinien	0,8 %	0	1,5 %	0	0,6 %	0
Troubles généraux et du point d'administration						
Douleur au point d'injection	0,8 %	1,5 %	2,2 %	0,6 %	2,6 %	1,3 %
Troubles du système immunitaire						
Hypersensibilité	0	0	0	0	2,6 %	0,7 %

Classe de systèmes d'organes (terme privilégié selon la version 17.0 de MedDRA)	Groupe témoin (laser) (N = 133)	VIVID^{DME} aflibercept 2Q4 (N = 136)	aflibercept 2Q8 (N = 135)	Groupe témoin (laser) (N = 154)	VISTA^{DME} aflibercept 2Q4 (N = 155)	aflibercept 2Q8 (N = 152)
Lésion, intoxications et complications liées à l'intervention						
Abrasion cornéenne	0	0	0	3,9 %	2,6 %	3,9 %
Investigations						
Augmentation de la pression intraoculaire	8,3 %	15,4 %	7,4 %	1,3 %	7,7 %	6,6 %

a Selon la répartition aléatoire au cours des études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. En raison du plan des études, à compter de la 24^{e} semaine, s'ils répondaient aux critères, les patients du groupe témoin (recevant un traitement au laser) pouvaient recevoir des injections d'aflibercept (2 mg toutes les huit semaines) et ceux du groupe traité par aflibercept pouvaient recevoir un traitement au laser.

Remarque : Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

Traitement de la NVC myopique

L'innocuité a été évaluée chez un total de 122 patients traités par aflibercept au cours de l'étude sur la NVC myopique (MYRROR) menée au Japon, en Corée du Sud, à Singapour, à Taïwan et à Hong Kong.

Les patients du groupe traité par aflibercept (n = 91) ont reçu 2 mg une fois au début de l'étude, puis au besoin (PRN) par la suite jusqu'à la 44e semaine.

Les patients du groupe recevant le traitement factice (n = 31) ont reçu une injection factice toutes les quatre semaines jusqu'à la 20e semaine. Ils ont reçu une première dose obligatoire d'aflibercept à la 24e semaine, puis d'autres injections d'aflibercept, s'ils répondaient à des critères précisés au préalable, jusqu'à la 44e semaine.

Le Tableau 10 présente les effets indésirables les plus courants (≥ 1 %) au cours de l'étude MYRROR.

Tableau 10 : Effets indésirables dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % chez les patients recevant aflibercept ou une injection factice (étude MYRROR, du départ à la 48e semaine)

Classe de systèmes d'organes (Terme privilégié selon la version 16.0 de MedDRA)	aflibercept[a] (n = 91) %	Injection factice[b] (n = 31) %	aflibercept[a] (n = 91) %	Injection factice /aflibercept[c] (n = 31) %
	Du début de l'étude à la 24e semaine		Du début de l'étude à la 48e semaine	
Troubles oculaires				
Cataracte sous-capsulaire	0	0	1 (1,1 %)	0
Hémorragie conjonctivale	6 (6,6 %)	1 (3,2 %)	10 (11,0 %)	1 (3,2 %)
Érosion de la cornée	2 (2,2 %)	1 (3,2 %)	2 (2,2 %)	1 (3,2 %)
Douleur oculaire	6 (6,6 %)	1 (3,2 %)	7 (7,7 %)	1 (3,2 %)
Hyperémie oculaire	2 (2,2 %)	1 (3,2 %)	2 (2,2 %)	1 (3,2 %)
Kératite ponctuée	4 (4,4 %)	3 (9,7 %)	6 (6,6 %)	3 (9,7 %)
Décollement rétinien, sans liquide sous-rétinien	0	1 (3,2 %)	0	1 (3,2 %)
Décollement rétinien, avec liquide sous-rétinien	0	1 (3,2 %)	0	1 (3,2 %)
Déchirure rétinienne	1 (1,1 %)	0	1 (1,1 %)	0
Corps flottants du vitré	0	0	1 (1,1 %)	0

a Aflibercept était administré au départ et de nouveau administré en cas de persistance ou de récurrence de la maladie.
b Injections factices toutes les quatre semaines jusqu'à la 20e semaine
c Aflibercept était obligatoirement administré à la 24e semaine et pouvait être administré de nouveau en cas de persistance ou de récurrence de la maladie.
Remarque : Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables moins courants, soit ceux survenus chez moins de 1 % des patients traités par aflibercept au cours des études de phase III (données groupées des études de phase III sur la forme humide de la DMLA [96 semaines], l'OVCR [100 semaines], l'OBVR [52 semaines] et l'OMD [100 semaines]), ont été les suivants :

Troubles oculaires : sensation anormale dans l'œil, inflammation de la chambre antérieure, cataracte traumatique, œdème de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen, irritation des paupières, iridocyclite, iritis, opacités du cristallin, décollement rétinien, déchirure rétinienne, uvéite, hyalite

Troubles généraux et du point d'administration : irritation au point d'injection

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : endophtalmie[1], hypopyon

Il n'y a pas eu d'effets indésirables moins courants, c'est-à-dire survenus chez moins de 1 % des patients traités par aflibercept au cours de l'étude de phase III sur la NVC myopique (48 semaines).

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Il n'y a pas eu d'anomalies des épreuves sanguines ou biologiques au cours des études de phase III sur la forme humide de la DMLA et sur l'OMD.

Au cours des études de phase III sur l'OVCR, l'OBVR et la NVC myopique, on n'a pas observé de tendances indiquant qu'il y avait un lien entre aflibercept et la survenue d'anomalies cliniquement significatives des épreuves sanguines et biologiques.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Affections oculaires: sclérite, épisclérite, cécité

Affections du système immunitaire: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: prurit, éruptions cutanées, urticaire

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur aflibercept. Aflibercept ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux.

On n'a pas étudié l'association de la thérapie photodynamique (TPD) à la vertéporfine au traitement par aflibercept.

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité d'aflibercept chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA qui ont déjà été traités par photocoagulation au laser.

9.4 Interactions médicament-médicament

On n'a pas mis en évidence d'interactions avec d'autres médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas mis en évidence d'interactions avec des aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas déterminé s'il existe des interactions avec les épreuves de laboratoire.

[1] Endophtalmie à culture positive ou négative

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) sont des facteurs pro-angiogéniques de la famille des VEGF qui peuvent agir comme de puissants facteurs mitogènes, chimiotactiques et de perméabilité vasculaire pour les cellules endothéliales. Le VEGF agit par l'entremise de deux récepteurs tyrosine kinase, soit le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents à la surface des cellules endothéliales. Le PlGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est également présent à la surface des leucocytes. L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive, laquelle semblerait contribuer à la perte de vision associée à diverses maladies oculaires.

L'aflibercept agit comme un récepteur leurre soluble dont l'affinité de liaison pour le VEGF-A et le PlGF est plus grande que celle de leurs récepteurs naturels, ce qui inhibe la liaison et l'activation de ces récepteurs cognats du VEGF.

10.2 Pharmacodynamie

Traitement de la forme humide de la DMLA

L'effet pharmacodynamique de l'aflibercept, mesuré au moyen de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) et du changement de la zone de néovascularisation choroïdienne (NVC), n'a pas été le même au cours des études de phase I et de phase II. Au cours des études de phase III (VIEW1 et VIEW2), on a signalé des réductions semblables de la zone de NVC et de l'ERC moyennes du départ à la 52^{e} semaine dans les trois groupes traités par l'aflibercept (0,5Q4, 2Q4 et 2Q8). À la 52^{e} semaine de l'étude VIEW1, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ était de -130 microns dans le groupe traité par aflibercept 2Q8, -121 microns dans le groupe traité par aflibercept 2Q4 et -129 microns dans le groupe traité par le ranibizumab 0,5Q4. À la 96^{e} semaine, le changement moyen était de -121, -108 et -114 microns, respectivement. À la 52^{e} semaine de l'étude VIEW2, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ était de -149 microns dans le groupe traité par aflibercept 2Q8, -157 microns dans le groupe traité par aflibercept 2Q4 et -139 microns dans le groupe traité par le ranibizumab 0,5Q4. À la 96^{e}/100^{e} semaine, le changement moyen était de -145, -146 et -121 microns, respectivement.

Traitement de l'OVCR

On a observé des réductions de l'épaisseur rétinienne moyenne (en microns, aflibercept *vs* traitement factice) au cours des études GALILEO (-449 *vs* -169) et COPERNICUS (-457 *vs* -145) entre le début des études et la 24^{e} semaine. On n'a toutefois pas encore déterminé la pertinence clinique de ces données.

Traitement de l'OBVR

Après 24 semaines, le changement moyen de l'épaisseur rétinienne était de -280 microns dans le groupe traité par aflibercept et de -128 microns dans le groupe traité au laser.

Traitement de l'OMD

Études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}

Au cours des essais cliniques VIVID^{DME} et VISTA^{DME} sur l'OMD, il y a eu une réduction de l'ERC chez les patients traités par aflibercept. Au cours de l'essai VIVID^{DME}, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ était, à la 52^{e} semaine, de -192,4 microns dans le groupe recevant aflibercept 2Q8, -195,0 microns dans le groupe recevant aflibercept 2Q4 et -66,2 microns dans le groupe témoin et, à la 100^{e} semaine, de -195,8 microns dans le groupe recevant aflibercept 2Q8, -211,8 microns dans le groupe recevant aflibercept 2Q4 et -85,7 microns dans le groupe témoin. Au cours de l'essai VISTA^{DME}, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ était, à la 52^{e} semaine, de -183,1 microns dans le groupe recevant aflibercept 2Q8, -185,9 microns dans le groupe recevant aflibercept 2Q4 et -73,3

microns dans le groupe témoin et, à la 100e semaine, de -191,1 microns dans le groupe recevant aflibercept 2Q8, -191,4 microns dans le groupe recevant aflibercept 2Q4 et 83,9 microns dans le groupe témoin.

Étude VIOLET

À la 52e semaine de l'étude (deuxième année de traitement), les changements moyens de l'ERC dans le groupe chez qui on espaçait les injections, dans le groupe recevant une injection au besoin et dans le groupe recevant une injection toutes les huit semaines étaient respectivement de -2,1; 2,2 et -18,8 microns.

À la 100e semaine (troisième année de traitement), les changements moyens de l'ERC dans le groupe chez qui on espaçait les injections, dans le groupe recevant une injection au besoin et dans le groupe recevant une injection toutes les huit semaines étaient respectivement de 2,3; -13,9 et -15,5 microns.

Traitement de la NVC myopique

Chez les patients traités par aflibercept (une injection au début du traitement, puis une injection supplémentaire en cas de persistance ou de récurrence de la maladie), on a évalué l'épaisseur rétinienne par la tomographie par cohérence optique (TCO). Le changement moyen de l'ERC (en microns, aflibercept *vs* traitement factice) du début de l'étude à la 24e semaine a été de -79 *vs* -4. Le changement moyen de l'ERC jusqu'à la 48e semaine a été de -83 et -57, respectivement.

10.3 Pharmacocinétique

EYDENZELT doit être administré directement dans le vitré pour produire ses effets locaux dans l'œil.

Absorption :

Après l'administration intravitréenne d'aflibercept, une fraction de la dose devrait se lier au VEGF endogène libre pour former un complexe VEGF-aflibercept inactif dans l'œil. Les formes libre et liée de l'aflibercept passent lentement de l'espace oculaire à la circulation systémique, où l'aflibercept est surtout présent sous forme de complexe inactif stable avec le VEGF; toutefois, seul l'aflibercept libre peut se lier au VEGF endogène. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'aflibercept libre sont atteintes d'un à trois jours après l'administration.

Distribution :

Au cours d'une sous-étude pharmacocinétique (sur la forme humide de la DMLA) prévoyant de fréquents prélèvements, les concentrations plasmatiques maximales d'aflibercept libre (C_{max} systémique) étaient faibles, soit d'en moyenne environ 0,02 microgramme/mL (écart de 0 à 0,054 microgramme/mL), d'un à trois jours après l'injection intravitréenne de 2 mg, et les concentrations d'aflibercept étaient indécelables deux semaines après l'administration chez presque tous les patients. L'aflibercept ne s'accumule pas dans le plasma quand il est administré par voie intravitréenne toutes les quatre semaines.

Au cours d'une étude menée auprès de volontaires en bonne santé, après l'administration intravitréenne de 2 mg à des patients, on a estimé que la concentration plasmatique maximale moyenne d'aflibercept libre était plus de 100 fois plus basse que la concentration d'aflibercept nécessaire à la liaison d'au maximum la moitié du VEGF systémique (2,91 microgrammes/mL).

Les résultats ci-dessus ont été conformes à ceux de sous-études pharmacocinétiques menées auprès de patients atteints d'OVCR, d'OBVR, d'OMD ou de NVC myopique, la C_{max} moyenne d'aflibercept libre dans le plasma ayant été d'entre 0,03 et 0,05 microgramme/mL. Les concentrations plasmatiques d'aflibercept libre ont baissé, atteignant des valeurs inférieures à ou près de la limite inférieure de quantification après en général une semaine; les concentrations d'aflibercept étaient indécelables après deux semaines chez tous les patients.

Métabolisme :

Comme injection d'aflibercept est un médicament à base de protéines, on n'a pas mené d'études sur son métabolisme.

Élimination :

L'aflibercept devrait être éliminé tant par la liaison au VEGF endogène que par un mécanisme non saturable plus lent (p. ex., la protéolyse).

Populations et affections particulières

- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :** On n'observe pas la forme humide de la DMLA chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité injection d'aflibercept pour le traitement de la forme humide de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique n'ont pas été étudiées chez eux.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Il n'y a pas de considérations particulières chez les personnes âgées.
- **Insuffisance hépatique :** On n'a pas mené d'études particulières sur injection d'aflibercept chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale :** On n'a pas mené d'études particulières sur injection d'aflibercept chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une analyse des données pharmacocinétiques sur les sujets de l'étude VIEW2 atteints de la forme humide de la DMLA, dont 40 % présentaient une insuffisance rénale (légère, modérée ou grave chez respectivement 24 %, 15 % et 1 % des patients), n'a pas fait ressortir de différences pour ce qui est des concentrations plasmatiques de médicament actif après l'administration intravitréenne toutes les quatre ou huit semaines.

  On a obtenu des résultats semblables chez les sujets de l'étude GALILEO présentant une OVCR. Une analyse des données pharmacocinétiques sur les patients atteints d'OMD ayant participé à l'étude VIVID^{DME}, dont 47 % présentaient une insuffisance rénale (légère, modérée ou grave chez respectivement 35 %, 10 % et 2 % des patients), n'a pas fait ressortir de différences pour ce qui est des concentrations d'aflibercept libre entre les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave.

  On a constaté des résultats similaires chez les sujets de l'étude MYRROR présentant une NVC myopique.

10.4 Immunogénicité

EYDENZELT, comme toutes les protéines thérapeutiques, est associé à un risque d'immunogénicité.

On a mesuré l'immunogénicité dans des échantillons de sérum. Les données sur l'immunogénicité témoignent du pourcentage des patients chez qui on a jugé que l'immunodosage des anticorps dirigés contre aflibercept avait donné un résultat positif, et dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité des dosages.

Au cours des études de phase III, l'incidence de la réactivité immunitaire à aflibercept avant le traitement a été d'environ 1 % à 3 % dans tous les groupes traités. Après l'administration d'aflibercept pendant jusqu'à 96 semaines (forme humide de la DMLA), 52 semaines (OVCR et OBVR), 100 semaines (OMD) et 48 semaines (NVC myopique), on a retrouvé des anticorps dirigés contre aflibercept chez un pourcentage semblable de patients. Au cours des études sur la forme humide de la DMLA, l'OVCR, l'OBVR, l'OMD et la NVC myopique, l'efficacité et l'innocuité ont été les mêmes en présence et en l'absence de réactivité immunitaire.

Dans l'ensemble, le risque d'immunogénicité significative du traitement par Eylea semble très faible.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Flacon

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler.

Laisser le flacon dans sa boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

Seringue préremplie

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler.

Laisser la seringue préremplie dans son emballage-coque et dans sa boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Pour l'injection intravitréenne, on doit utiliser une aiguille de calibre 30 d'un demi-pouce.

Flacon

LE FLACON EST À USAGE UNIQUE POUR LE TRAITEMENT D'UN SEUL ŒIL.

Examiner la solution injectable avant de l'administrer. Ne pas utiliser le flacon si la solution contient des particules, est trouble ou a changé de couleur.

Le flacon non ouvert d'EYDENZELT peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 31 jours avant l'emploi. Une fois le flacon ouvert, on doit procéder de façon aseptique. Jeter le flacon d'EYDENZELT si non utilisé avant la date de péremption ou après conservation à température ambiante (25 °C) pendant plus de 31 jours.

Seringue préremplie

LA SERINGUE PRÉREMPLIE EST À USAGE UNIQUE POUR LE TRAITEMENT D'UN SEUL ŒIL.

La seringue préremplie contient plus que la dose recommandée d'aflibercept de 2 mg (équivalant à 50 microlitres). Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'administration.

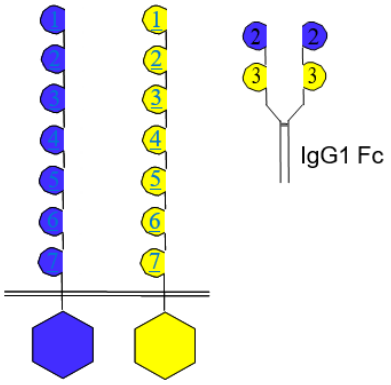
Examiner la solution injectable avant de l'administrer. Ne pas utiliser la seringue préremplie ou le flacon si la solution contient des particules, est trouble ou a changé de couleur.

L'emballage-coque non ouvert d'EYDENZELT peut être laissé à température ambiante (jusqu'à 30°C) pendant un maximum de 7 jours avant l'emploi. Si nécessaire, le produit peut être remis au réfrigérateur une seule fois dans un délai de 7 jours, sans dépasser la date de péremption indiquée. À utiliser après un retrait subséquent du réfrigérateur. Une fois l'emballage-coque ouvert, on doit procéder de façon aseptique. Jeter l'emballage-coque avec la seringue préremplie d'EYDENZELT si non utilisé avant la date de péremption ou après conservation à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant plus de 7 jours.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses:	Aflibercept
Nom chimique:	(211-211':214-214')-bisdisulfure du dimère de la des-432-lysine-[récepteur 1 humain du facteur de croissance endothélial vasculaire-(103-204)-peptide (contenant le domaine Ig-like C2-type 2) protéine de fusion avec le récepteur 2 humain du facteur de croissance endothélial vasculaire-(206-308)-peptide (contenant un fragment du domaine Ig-like C2-type 3) protéine de fusion avec l'immunoglobuline G1 humaine-(227 résidus C-terminaux)-peptide (fragment Fc)]
Formule moléculaire:	$C_{4318}H_{6788}N_{1164}O_{1304}S_{32}$
Masse moléculaire:	Sans glycolysation : 97 kDa Avec glycolysation : 115 kDa
Structure:	
Propriétés physicochimiques:	L'aflibercept est une glycoprotéine dimérique. La solution pour administration intravitréenne est iso-osmotique, stérile, limpide et incolore ou jaune pâle.
pH:	6,2

Caractéristiques du produit:

EYDENZELT (aflibercept pour injection) est une protéine hybride recombinante composée de fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine et formulée sous forme de solution iso-osmotique pour administration intravitréenne. L'aflibercept est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de la forme humide de la DMLA

Études VIEW1 et VIEW2

L'innocuité et l'efficacité d'aflibercept (injection) ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par substance active menées auprès de patients atteints de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). L'étude VIEW1 a été menée au Canada et aux États-Unis. L'étude VIEW2 a été menée en Europe, en Amérique latine et en Asie. L'efficacité a pu être évaluée chez au total 2 412 patients (dont 1 817 traités par aflibercept) au cours des deux études de phase III (VIEW1 et VIEW2). Au cours de chaque étude, les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1:1:1 entre les quatre groupes ci-dessous. Dans deux des groupes traités, aflibercept a été administré toutes les quatre semaines et dans le troisième, aflibercept a été administré toutes les huit semaines.

1) Les groupes étaient les suivants : aflibercept à raison de 2 mg toutes les huit semaines après trois doses mensuelles (aflibercept 2Q8),
2) aflibercept à raison de 2 mg toutes les quatre semaines (aflibercept 2Q4),
3) aflibercept à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines (aflibercept 0,5Q4),
4) ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines (ranibizumab 0,5Q4).

Au cours de la deuxième année des études, les patients ont continué de recevoir la dose qu'ils recevaient au début de l'étude, mais l'intervalle entre les doses était modifié sur la foi de critères de reprise du traitement précisés au préalable, et ne pouvait, en vertu du protocole, être de plus de 12 semaines :

- augmentation ≥ 100 µm de l'ERC par rapport à la valeur antérieure la plus basse mesurée par tomographie par cohérence optique (TCO), ou
- perte ≥ 5 lettres, selon l'échelle ETDRS, comparativement au meilleur résultat antérieur, en plus d'un exsudat persistant, en vertu de la TCO, ou
- exsudat nouveau ou persistant, en vertu de la TCO, ou
- nouvelle apparition d'une néovascularisation classique, ou
- exsudat nouveau ou persistant selon l'angiographie à la fluorescéine (AF), ou
- nouvelle hémorragie maculaire, ou
- délai de 12 semaines depuis l'injection précédente.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la proportion des patients qui avaient conservé leur vision (soit perdu moins de 15 lettres de MAVC [meilleure acuité visuelle corrigée] par rapport au départ) après 52 semaines. La marge de non-infériorité était de 10 %. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient les changements du début des études à la 52^{e} semaine des facteurs suivants : (1) MAVC (nombre de lettres sur l'échelle ETDRS); (2) proportion des patients chez qui il y avait un gain d'au moins 15 lettres; (3) score total du questionnaire NEI VFQ-25 (*National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire*); et (4) zone de néovascularisation choroïdienne (NVC) selon l'angiographie à la fluorescéine (AF).

Les patients avaient de 49 à 99 ans (âge moyen : 76 ans). Selon l'AF, ils présentaient surtout des lésions de NVC sous-fovéales actives attribuables à la forme humide de la DMLA, ainsi que des lésions juxta-fovéales. Environ 89 % des patients (1 616 sur 1 817) traités par aflibercept au cours des études cliniques avaient au moins 65 ans et environ 63 % (1 139 sur 1 817) avaient au moins 75 ans.

Tableau 11: Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la forme humide de la DMLA

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
VIEW1	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement actif Étude de 96 semaines	Injection intravitréenne • aflibercept à raison de 2 mg toutes les huit semaines après trois doses mensuelles (aflibercept 2Q8), • aflibercept à raison de 2 mg toutes les quatre semaines (aflibercept 2Q4), • aflibercept à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines (aflibercept 0,5Q4), • ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines (ranibizumab 0,5Q4).	aflibercept 2Q8 : n = 303 aflibercept 2Q4 : n = 304 aflibercept 0,5Q4 : n = 304 ranibizumab 0,5Q4 : n = 306	78,1 (49 à 99 ans)	Hommes : 41,2 % Femmes : 58,8 %
VIEW2			aflibercept 2Q8 : n = 313 aflibercept 2Q4 : n = 313 aflibercept 0,5Q4 : n = 311 ranibizumab 0,5Q4 : n = 303	73,9 (50 à 93 ans)	Hommes : 44,5 % Femmes : 55,5 %

Tableau 12 : Résultats relatifs à l'efficacité après 52 semaines; études VIEW1 et VIEW2 (sur la forme humide de la DMLA)

	VIEW1			VIEW2		
Critères d'évaluation de l'efficacité	**aflibercept 2 mg Q8[a]**	**aflibercept 2 mg Q4**	**ranibizumab 0,5 mg Q4**	**aflibercept 2 mg Q8[a]**	**aflibercept 2 mg Q4**	**ranibizumab 0,5 mg Q4**
Ensemble conforme au protocole	N = 265	N = 285	N = 270	N = 270	N = 274	N = 269
Proportion des patients ayant maintenu leur acuité visuelle (%) (perte < 15 lettres de MAVC)	95,1 %	95,1	94,4 %	95,6 %	95,6	94,4 %
Différence[b] (%)	0,7	0,7		1,1	1,2	
(IC de 95 %)[c]	(-3,1; 4,5)[d]	(-3,1; 4,4)[d]		(-2,6; 4,8)[d]	(-2,5; 4,9)[d]	
Ensemble d'analyse intégral	N = 301	N = 304	N = 304	N = 306	N = 309	N = 291
Nombre moyen d'injections actives sur 52 semaines	7,6	12,5	12,1	7,7	12,6	12,7
Changement moyen de la MAVC par rapport au départ selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS	7,9	10,9	8,1	8,9	7,6	9,4
Différence[b] de la moyenne des moindres carrés (IC de 95 %)[c]	0,3 (-2,0, 2,5)	3,2 (0,9; 5,4)		-0,9 (-3,1; 1,3)	-1,9 (-4,1; 0,2)	
Patients chez qui il y a eu une amélioration d'au moins 15 lettres de l'acuité visuelle par rapport au départ (%)	92 (30,6 %)	114 (37,5 %)	94 (30,9 %)	96 (31,4 %)	91 (29,5 %)	99 (34,0 %)
Différence[b] (%)	-0,4	6,6		-2,7	-4,6	
(IC de 95 %)[c]	(-7,7; 7,0)	(-1; 14,1)		(-10,2; 4,9)	(-12,2; 2,9)	

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IC = intervalle de confiance; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée;

a Après traitement initial de trois doses mensuelles

b Valeur dans le groupe traité par aflibercept moins valeur dans le groupe traité par le ranibizumab.

c IC de 95,1 % pour l'étude VIEW1; l'IC reflétait un ajustement de l'alpha de 0,1 % pour tenir compte des évaluations de l'innocuité faites par un comité indépendant de surveillance des données.

d Un intervalle de confiance qui se situe entièrement au-dessus de -10 % témoigne de la non-infériorité d'aflibercept par rapport au ranibizumab.

Analyses effectuées après 52 semaines

Selon une analyse de sensibilité supposant que les patients ayant abandonné le traitement n'avaient pas répondu au traitement (indépendamment du moment de l'abandon du traitement et de l'acuité visuelle du patient au moment de l'abandon du traitement), la proportion des patients chez qui l'acuité visuelle s'était maintenue dans le groupe recevant aflibercept à raison de 2 mg toutes les huit semaines (2Q8), dans le groupe recevant aflibercept à raison de 2 mg toutes les quatre semaines (2Q4) et dans le groupe recevant le ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines (0,5Q4) était respectivement de 88,0 %, 91,8 % et 87,8 % selon l'étude VIEW1 et de 88,6 %, 86,1 % et 89,4 % selon l'étude VIEW2.

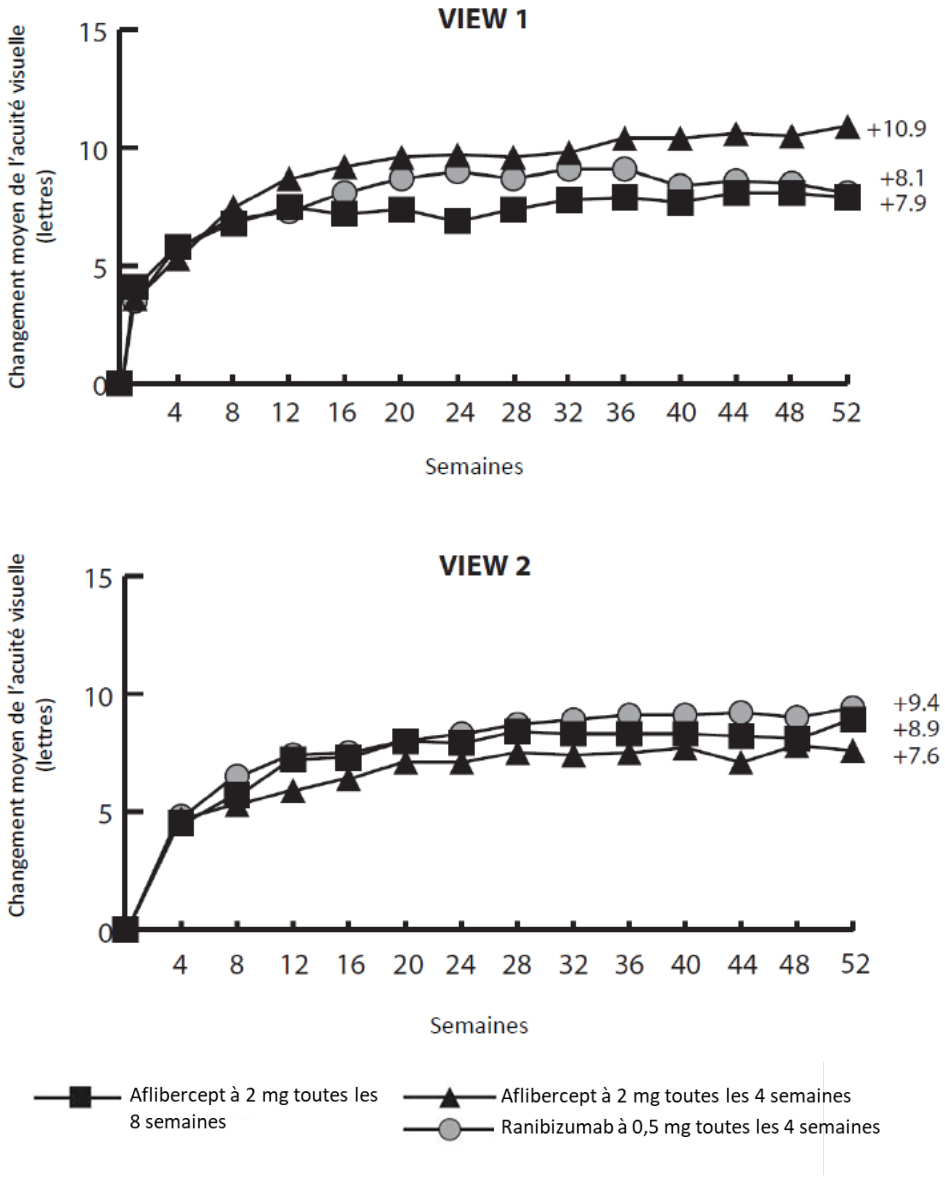
Au cours des deux études de phase III, il y a eu moins d'injections dans le groupe ayant reçu aflibercept 2Q8 que dans les groupes ayant reçu aflibercept 2Q4 et le ranibizumab 0,5Q4 (moyenne [écart type (ÉT)] de 7,6 [1,1] injections d'aflibercept par rapport à 12,3 [1,8] et 12,3 [1,9] injections, respectivement).

On a montré qu'aflibercept 2Q8 et aflibercept 2Q4 étaient non inférieurs au ranibizumab 0,5Q4 pour ce qui est de la proportion des patients ayant conservé leur vision.

Analyses *effectuées après 96 semaines*

Au cours de la deuxième année de l'étude VIEW1, le nombre moyen d'injections actives a été de 4,3 dans le groupe ayant reçu aflibercept 2Q8, 4,1 dans le groupe ayant reçu aflibercept 2Q4 et 4,6 dans le groupe ayant reçu le ranibizumab 0,5Q4. Dans l'étude VIEW2, le nombre moyen d'injections actives a été de 4,0, 4,0 et 4,9, respectivement. Parmi les patients ayant reçu au départ aflibercept 2Q8 et aflibercept 2Q4, 90 % ont reçu six doses ou moins. Parmi les patients ayant terminé la deuxième année des études, respectivement 72 % et 78 % ont reçu quatre doses ou moins. Dans l'étude VIEW 1, l'acuité visuelle s'est maintenue chez 91,4 % des patients du groupe recevant aflibercept 2Q8, 93,1 % des patients recevant aflibercept 2Q4 et 89,8 % des patients recevant ranibizumab 0,5Q4. Dans l'étude VIEW2, les taux respectifs de maintien de l'acuité visuelle ont été de 93,5 %, 91,3 % et 93,5 %. Le changement moyen de MAVC par rapport au départ dans l'étude VIEW1 a été de +7,1 lettres, +9,3 lettres et +7,3 lettres, respectivement. Dans l'étude VIEW2, le changement moyen a été de +8,1, +6,0 et +8,5 lettres, respectivement. La proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres dans l'étude VIEW1 était de 32,9 %, 35,5 % et 30,6 %, respectivement, alors qu'il était de 34,0 %, 26,9 % et 32,7 %, respectivement, dans l'étude VIEW2.

Figure 19 : Changement moyen de l'acuité visuelle du début des études à la 52e semaine selon les données des études VIEW1 et VIEW2



Étude ALTAIR

L'étude ALTAIR est une étude exploratoire de phase IV ouverte qui a été menée pendant 96 semaines auprès de 247 patients japonais atteints de la forme humide de la DMLA n'ayant jamais été traités. Elle visait à comparer, des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité, deux allongements de l'intervalle entre les injections (deux ou quatre semaines).

Tous les patients ont reçu trois doses mensuelles de 2 mg d'aflibercept, puis une injection deux mois plus tard. À la 16e semaine, les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre les deux groupes suivants :

1) allongements de deux semaines de l'intervalle entre les injections d'aflibercept;
2) allongements de quatre semaines de l'intervalle entre les injections d'aflibercept.

La décision d'allonger ou de raccourcir l'intervalle entre les injections était prise en fonction de critères visuels et/ou anatomiques définis par le protocole.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était le changement moyen de la MAVC du début de l'étude à la 52e semaine.

À la 52e semaine, dans le groupe chez qui on avait allongé de deux semaines l'intervalle entre les injections, le gain moyen par rapport au départ était de 9,0 ± 14,6 lettres (échelle de -62 à 46).

Étude ARIES

L'étude ARIES est une étude multicentrique, randomisée, ouverte et contrôlée par traitement actif de 104 semaines menée auprès de patients atteints de la forme humide de la DMLA n'ayant jamais été traités dans plusieurs pays, dont le Canada. Deux cent quatre-vingt-sept (287) patients ont reçu les trois doses consécutives mensuelles suivies d'une dose après huit semaines. À la 16e semaine, 271 patients ont été répartis au hasard dans deux groupes : les patients du premier groupe ont été traités selon un schéma d'allongement de deux semaines de l'intervalle entre les injections jusqu'à la fin des deux années (début précoce) et les patients du deuxième groupe ont poursuivi le traitement toutes les huit semaines pour le reste de la première année, puis selon un schéma d'allongement de deux semaines de l'intervalle entre les injections pendant la deuxième année (début tardif). Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était le changement moyen de la MAVC de la 16e (répartition aléatoire) à la 104e semaine.

Le changement moyen de la MAVC de la 16e à la 104e semaine était de -2,1 ± 11,4 (intervalle : -44 à 23) dans le groupe ayant reçu le traitement précoce au moyen d'un schéma posologique avec allongement de l'intervalle entre les injections, et de -0,4 ± 8,4 (intervalle : -25 à 17) dans le groupe ayant reçu le traitement tardif au moyen d'un schéma posologique avec allongement de l'intervalle entre les injections.

Traitement de l'OVCR

L'innocuité et l'efficacité d'aflibercept ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par traitement factice menées auprès de patients présentant un œdème maculaire attribuable à une OVCR. Au total, l'efficacité a pu être évaluée chez 358 patients traités (dont 217 par aflibercept) au cours des études COPERNICUS et GALILEO. Au cours des deux études, les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 3:2 pour recevoir soit 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines, soit une injection factice toutes les quatre semaines (groupe témoin) pendant les 24 premières semaines (soit un total de six injections).

Après six injections mensuelles, les patients ne recevaient un traitement que s'ils répondaient à des critères précisés au préalable, sauf pour les patients du groupe témoin de l'étude GALILEO, qui continuaient de recevoir les injections factices (groupe témoin-groupe témoin) (voir Tableau 13).

Les critères de reprise du traitement précisés au préalable étaient comme suit :

- augmentation de plus de 50 microns de l'ERC par rapport à la plus petite mesure antérieure selon la tomographie par cohérence optique (TCO)
- modifications rétiniennes kystiques nouvelles ou persistantes ou liquide sous-rétinien selon la TCO
- œdème diffus persistant d'au moins 250 microns dans le sous-champ central selon la TCO
- perte d'au moins 5 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à la meilleure mesure antérieure et augmentation de l'ERC selon la TCO
- gain d'au moins 5 lettres de MAVC par rapport à l'évaluation la plus récente.

De la 52e semaine à la 76e semaine (étude GALILEO) ou à la 100e semaine (étude COPERNICUS), tous les

patients étaient de nouveau traités s'ils répondaient aux critères visuels ou anatomiques précisés au préalable.

Au cours des deux études, le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la proportion des patients qui avaient gagné au moins 15 lettres de MAVC à la 24e semaine par rapport au départ. Les critères secondaires comprenaient le changement de l'acuité visuelle à la 24e semaine par rapport au départ, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ, le changement moyen du score total du questionnaire NEI VFQ-25 (*National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire*) à la 24e semaine par rapport au départ et la proportion des patients progressant vers une néovascularisation du segment antérieur.

Les patients avaient de 22 à 89 ans (âge moyen : 64 ans). Au cours des études sur l'OVCR, environ 52 % des patients (112 sur 217) répartis au hasard pour recevoir le traitement par aflibercept avaient au moins 65 ans et environ 18 % des patients (38 sur 217) avaient au moins 75 ans.

Tableau 13 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'OVCR

Étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
COPERNICUS	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement factice	Injection intravitréenne • aflibercept à raison de 2 mg toutes les 4 semaines (aflibercept 2Q4) jusqu'à la 24e semaine, puis aflibercept à raison de 2 mg PRN • Injection factice toutes les 4 semaines jusqu'à la 24e semaine, puis aflibercept à raison de 2 mg PRN Étude de 100 semaines	aflibercept : n = 114 Traitement factice : n = 74	66,3 (22 à 89 ans)	Hommes : 57 % Femmes : 43 %
GALILEO		Injection intravitréenne • Aflibercept à raison de 2 mg toutes les 4 semaines (aflibercept 2Q4) jusqu'à la 24e semaine, puis aflibercept à raison de 2 mg PRN • Injection factice toutes les 4 semaines jusqu'à la 52e semaine, puis aflibercept à raison de 2 mg PRN Étude de 76 semaines	aflibercept : n = 104 Traitement factice : n = 68	61,5 (29 à 88 ans)	Hommes : 55,6 % Femmes : 44,4 %

PRN= au besoin (*pro re nata*)

La supériorité du traitement par aflibercept sur le traitement par des injections factices a été démontrée selon le principal critère d'évaluation à la 24e semaine tant au cours de l'étude COPERNICUS que de l'étude GALILEO. Le traitement par aflibercept a rapidement amélioré l'acuité visuelle, soit dès quatre semaines après la première injection.

Le Tableau 14 et la Figure 20 présentent les résultats des études COPERNICUS et GALILEO :

Tableau 14 : Résultats relatifs à l'efficacité après 24 semaines (EAI avec RDO) au cours des études COPERNICUS et GALILEO

Critères d'évaluation de l'efficacité	COPERNICUS		GALILEO	
	aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Groupe témoin (traitement factice)[a] (N = 73)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Groupe témoin (traitement factice)[a] (N = 68)
Proportion des patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ[b]	56 %	12 %	60 %	22 %
Différence pondérée (%)[c,d]	44,8 %		38,3 %	
(IC de 95 %)	(33,0, 56,6)		(24,4, 52,1)	
Valeur p	p < 0,0001		p < 0,0001	
Changement moyen de la MAVC par rapport au départ selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS (ÉT)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)
Différence de la moyenne des MC[c,e]	21,7		14,7	
(IC de 95 %)	(17,4, 26,0)		(10,8, 18,7)	
Valeur p	p < 0,0001		p < 0,0001	

a Les sujets du groupe témoin ont reçu une injection factice toutes les quatre semaines.
b Les sujets de l'étude COPERNICUS qui avaient été retirés de l'étude avant la 24e semaine et reçu moins de cinq injections du médicament à l'étude ou factice ont été considérés comme des non-répondeurs; autrement, les valeurs manquantes ont été imputées au moyen d'analyses du RDO. Les sujets de l'étude GALILEO qui avaient été retirés de l'étude avant la 24e semaine ont été considérés comme des non-répondeurs.
c Groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines moins groupe témoin
d La différence et l'intervalle de confiance sont calculés au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) corrigé en fonction de la région (Amérique versus reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe versus Asie-Pacifique pour l'étude GALILEO) et de la catégorie de la MAVC au départ (> 20/200 et ≤ 20/200).
e La différence de la moyenne des MC et l'intervalle de confiance sont fondés sur un modèle d'analyse de covariance dont les facteurs sont le groupe traité, la région (Amérique versus reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe versus Asie-Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de la MAVC au départ (> 20/200 et ≤ 20/200).
MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; RDO : report de la dernière observation; ÉT : écart type; MC : moyennes des moindres carrés selon l'analyse de covariance

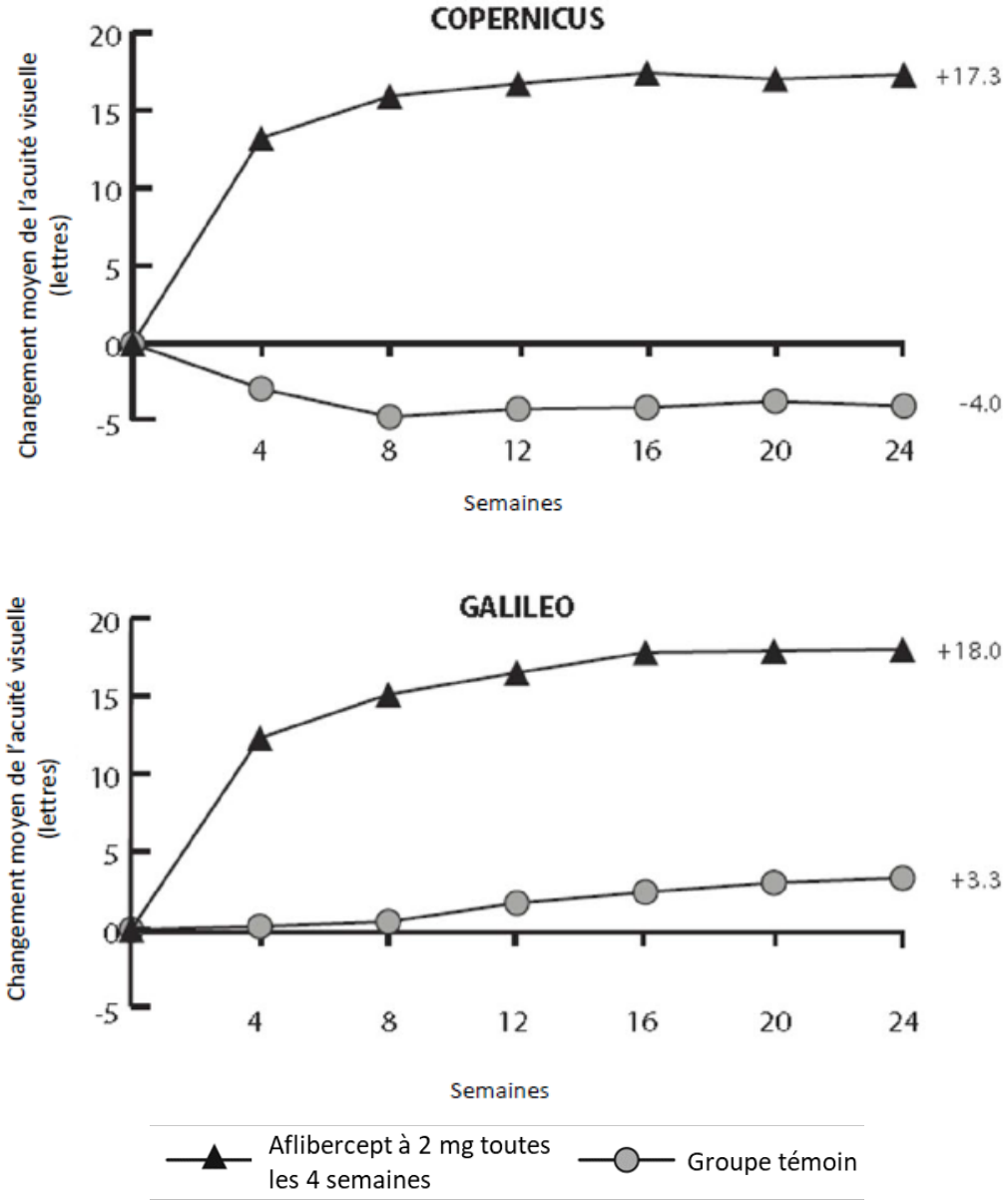
Au cours de l'étude COPERNICUS, la proportion des patients chez qui il y avait un gain d'au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ était de 55 % dans le groupe traité par aflibercept et 30 % dans le groupe ayant initialement reçu le traitement factice après 52 semaines, et respectivement de 49,1 % et 23,3 % après 100 semaines. L'amélioration moyenne de la MAVC par rapport au départ était de +16,2 lettres dans le groupe traité par aflibercept et +3,8 lettres dans le groupe ayant initialement reçu le traitement factice après 52 semaines, et respectivement de 13,0 et 1,5 lettres après 100 semaines.

Au cours de l'étude GALILEO, la proportion des patients chez qui il y avait un gain d'au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ était de 60 % dans le groupe traité par aflibercept et 32 % dans le

groupe ayant initialement reçu le traitement factice après 52 semaines, et respectivement de 57,3 % et 29,4 % après 76 semaines. L'amélioration moyenne de la MAVC par rapport au départ était de +16,9 lettres dans le groupe traité par aflibercept et +3,8 lettres dans le groupe ayant initialement reçu le traitement factice après 52 semaines, et respectivement de 13,7 et 6,2 lettres après 76 semaines.

Les effets du traitement dans les sous-groupes évaluables (p. ex., âge, sexe, race, acuité visuelle au départ, état de la perfusion rétinienne et durée de l'OVCR) de chaque étude correspondaient dans l'ensemble à ceux observés dans les populations générales.

Figure 20 : Changement moyen de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport au départ après 24 semaines en fonction du groupe traité des études COPERNICUS et GALILEO (ensemble d'analyse intégral, report de la dernière observation)



Traitement de l'OBVR

L'innocuité et l'efficacité d'aflibercept (solution pour injection intravitréenne) ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement actif menée auprès de patients présentant un œdème maculaire attribuable à une OBVR. L'efficacité a pu être évaluée chez au total 181 patients traités (dont 91 par aflibercept) au cours de l'étude VIBRANT. Au cours de l'étude, les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 soit pour recevoir 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines (total de six injections), soit pour être soumis à une photocoagulation au laser au départ puis au besoin, à la 12e semaine et après (groupe témoin traité au laser) (voir Tableau 15).

Après six injections mensuelles (24 semaines), les patients traités par aflibercept ont reçu une injection tous les deux mois (huit semaines) jusqu'à la 52e semaine. Un traitement au laser de secours était permis à la 36e semaine chez les patients qui répondaient à au moins un des critères suivants :

- augmentation de plus de 50 microns de l'ERC selon la TCO par rapport à la plus petite mesure antérieure
- modifications kystiques nouvelles ou persistantes, liquide sous-rétinien ou œdème diffus persistant dans le sous-champ central selon la TCO
- perte d'au moins 5 lettres par rapport à la meilleure mesure antérieure en raison de l'OBVR, de concert avec toute augmentation de l'épaisseur rétinienne dans le sous-champ central selon la TCO par rapport à la meilleure mesure antérieure.

Les patients du groupe témoin traité au laser pouvaient recevoir d'autres traitements au laser de secours et un traitement de secours par aflibercept à compter de la 24e semaine (une injection par mois pendant trois mois, puis une injection tous les deux mois) s'ils répondaient à des critères précis (voir ci-dessus).

Neuf patients sur 91 dans le groupe traité par aflibercept ont reçu un traitement au laser à la 36e semaine et 67 patients sur 90 dans le groupe traité au laser ont reçu un traitement par aflibercept après la 24e semaine.

Les patients avaient de 42 à 94 ans (âge moyen : 65 ans). Au départ, chez 22 % des patients (20 sur 91) randomisés pour recevoir aflibercept, la rétine était classée comme non irriguée. Le taux de retrait de l'étude avant la 52e semaine a été de 19,8 % dans le groupe traité par aflibercept et 16,3 % dans le groupe laser + aflibercept.

Au cours de l'étude VIBRANT, le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la proportion des patients qui avaient gagné au moins 15 lettres de MAVC à la 24e semaine par rapport au départ. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient le changement par rapport au départ de la MAVC et de l'ERC.

Tableau 15 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'OBVR

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
VIBRANT	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement actif	Injection intravitréenne • aflibercept à raison de 2 mg toutes les 4 semaines (aflibercept 2Q4) jusqu'à la 24e semaine, puis aflibercept à raison de 2 mg toutes les 8 semaines (aflibercept 2Q8). Traitement au laser de secours à la 36e semaine si les critères de traitement de secours étaient satisfaits • Traitement au laser le 1er jour et injection factice toutes les 4 semaines jusqu'à la 48e semaine Traitement de secours par aflibercept à compter de la 24e semaine si les critères de traitement de secours étaient satisfaits Étude de 52 semaines	Aflibercept : n = 91 Traitement factice : n = 92	65,5 (42 à 94 ans)	Hommes : 54,1 % Femmes : 45,9 %

À la 24e semaine, les résultats chez les patients traités par aflibercept étaient supérieurs à ceux chez les patients du groupe témoin traité au laser pour ce qui est du critère primaire (proportion des patients qui avaient gagné au moins 15 lettres de MAVC à la 24e semaine) et des critères secondaires liés à l'acuité visuelle (changement moyen par rapport au départ de la MAVC après 24 semaines). On a observé un gain d'acuité visuelle à peine une semaine après le début du traitement par aflibercept.

Le Tableau 16 et la Figure 21 présentent les résultats de l'étude VIBRANT :

Tableau 16 : Résultats relatifs à l'efficacité après 24 semaines (EAI avec RDO) contre l'OBVR (étude VIBRANT)

Critères d'évaluation de l'efficacité	Semaine 24	
	aflibercept 2mg Q4 (N = 91)	Groupe témoin (laser)[a] (N = 90)
Proportion des patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ	52,7 %	26,7 %
Différence ajustée (%)[b,c]	26,6 %	
(IC de 95 %)	(13,0, 40,1)	
Valeur p[d]	p = 0,0003	
Changement moyen de la MAVC par rapport au départ selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS (ÉT)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)
Différence de la moyenne des MC[b,e]	10,5	
(IC de 95 %)	(7,1, 14,0)	
Valeur p[d]	p < 0,0001	

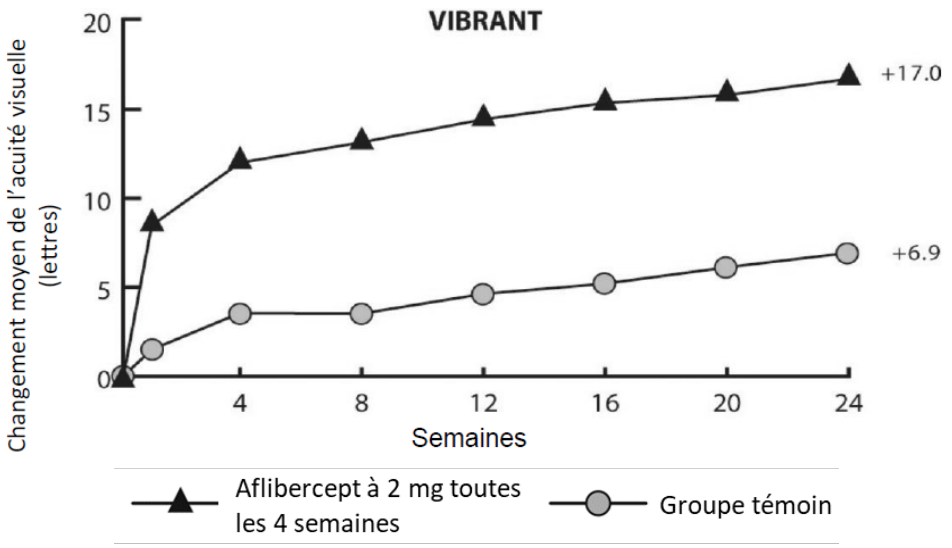
a Les sujets du groupe témoin ont reçu une injection factice toutes les quatre semaines.
b Groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines moins groupe traité au laser
c La différence et l'intervalle de confiance ont été calculés au moyen de la pondération de Mantel-Haenszel ajustée en fonction de la région (Japon *vs* Amérique du Nord) et de la MAVC au départ (≤ 20/200 et > 20/200).
d La valeur p a été calculée au moyen du test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction de la région (Japon *vs* Amérique du Nord) et de la MAVC au départ (≤ 20/200 et > 20/200).
e La différence de la moyenne des MC, l'intervalle de confiance et la valeur p sont fondés sur un modèle d'analyse de covariance dans lequel la mesure initiale est une covariable et le groupe traité, la région et la MAVC au départ (≤ 20/200 et > 20/200) sont des facteurs fixes.

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; RDO : report de la dernière observation; ÉT : écart type; MC : moyennes des moindres carrés selon l'analyse de covariance

Au cours de l'étude VIBRANT, la proportion des patients chez qui il y avait un gain d'au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ était de 57,1 % dans le groupe traité par aflibercept et 41,1 % dans le groupe ayant initialement reçu le traitement au laser. Après 52 semaines, l'amélioration moyenne de la MAVC par rapport au départ était de +17,1 lettres dans le groupe traité par aflibercept et +12,2 lettres dans le groupe ayant initialement reçu le traitement au laser. Après 52 semaines, le changement moyen de l'ERC était de -284 microns dans le groupe traité par aflibercept et de -249 microns dans le groupe ayant initialement reçu le traitement au laser.

Dans les sous-groupes évaluables (p. ex., âge, sexe et état de l'irrigation sanguine de la rétine au départ), les effets du traitement au cours de l'étude correspondaient en général à ceux observés dans les populations générales.

Figure 21 : Changement par rapport au départ après 24 semaines de la MAVC moyenne au cours de l'essai sur l'OBVR (VIBRANT) (report de la dernière observation, ensemble d'analyse intégral)



Traitement de l'OMD

Études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}

L'innocuité et l'efficacité d'aflibercept ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par traitement actif menées auprès de patients atteints d'OMD (VIVID^{DME} et VISTA^{DME}). L'étude VIVID^{DME} a été menée en Europe, en Australie et au Japon, et l'étude VISTA^{DME} a été menée aux États-Unis. L'efficacité a pu être évaluée chez un total de 862 patients traités, dont 576 faisaient partie des groupes des deux études traités par aflibercept (voir Tableau 17). Au cours de chaque étude, les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1:1 entre les trois groupes ci-dessous :

1) Aflibercept à raison de 2 mg toutes les huit semaines après cinq injections mensuelles initiales;
2) Aflibercept à raison de 2 mg toutes les quatre semaines;
3) Photocoagulation maculaire au laser (comparateur actif).

À compter de la 24^{e} semaine, les patients qui atteignaient un seuil de perte de vision précisé au préalable pouvaient recevoir un traitement supplémentaire : les patients traités par aflibercept pouvaient recevoir un traitement au laser et les patients du groupe témoin (traité au laser) pouvaient recevoir aflibercept.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité des deux études était le changement moyen par rapport au départ de la MAVC après 52 semaines selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS. Les principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient la proportion des patients ayant gagné au moins 10 ou 15 lettres sur l'échelle ETDRS après 52 semaines par rapport au départ, la proportion des patients chez qui il y avait, par rapport au départ, une amélioration d'au moins deux stades sur l'échelle de gravité de la rétinopathie diabétique (EGRD) de l'ETDRS et le changement moyen de l'ERC par rapport au départ.

Les patients avaient de 23 à 87 ans, et la moyenne d'âge des patients était de 63 ans Au cours des études randomisées de phase III sur l'OMD, environ 47 % des patients (268 sur 576) traités par aflibercept avaient au moins 65 ans, et environ 9 % des patients (52 sur 576) avaient au moins 75 ans.

Le diabète était mal maîtrisé au départ chez la moitié de tous les sujets des études VIVID[DME] et VISTA[DME].

Au cours de l'étude VIVID[DME], le nombre moyen d'injections dans les groupes recevant 2 mg toutes les huit semaines et 2 mg toutes les quatre semaines a été de 8,7 et 12,2, respectivement, et le nombre moyen de traitements dans le groupe traité au laser a été de 2,1. Au cours de l'étude VISTA[DME], le nombre moyen d'injections dans les groupes recevant 2 mg toutes les huit semaines et 2 mg toutes les quatre semaines a été de 8,4 et 11,8, respectivement, et le nombre moyen de traitements dans le groupe traité au laser a été de 2,7.

Au cours des études VIVID[DME] et VISTA[DME], 36 (8,9 %) et 197 (42,9 %) des patients, respectivement, avaient déjà reçu un anti-VEGF au moins trois mois auparavant. Les effets du traitement dans le sous-groupe de patients qui avaient reçu un inhibiteur du VEGF avant de participer aux études ont été semblables à ceux observés chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur du VEGF avant de participer aux études.

Plus de 80 % des patients de tous les groupes traités des études VIVID[DME] et VISTA[DME] présentaient au départ une rétinopathie diabétique non proliférante légère, modérée ou grave selon l'EGRD.

Au cours de l'étude VISTA[DME], plus de 60 % des patients traités par aflibercept ont reçu des injections d'aflibercept dans les deux yeux.

Tableau 17 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'OMD

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
VIVID[DME]	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement actif	Injection intravitréenne • aflibercept à raison de 2 mg toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles initiales (aflibercept 2Q8), • aflibercept à raison de 2 mg toutes les 4 semaines (aflibercept 2Q4), Photocoagulation au laser (avec injections intraoculaires factices) Étude de 100 semaines	aflibercept 2Q8 : n = 135 aflibercept 2Q4 : n = 136 aflibercept laser : n = 135	63,6 (32 à 84 ans)	Hommes : 61,8 % Femmes : 38,2 %
VISTA[DME]			aflibercept 2Q8 : n = 154 aflibercept 2Q4 : n = 156 aflibercept laser : n = 156	62,2 (23 à 87 ans)	Hommes : 54,5 % Femmes : 45,5 %

Les résultats obtenus après 52 semaines au cours des études VIVID[DME] et VISTA[DME] démontrent que le traitement par aflibercept (2 mg toutes les huit ou quatre semaines) est supérieur, et de façon statistiquement significative, au traitement au laser pour ce qui est tant du critère d'évaluation primaire que des critères d'évaluation secondaires.

On a observé une amélioration rapide de la MAVC dès la première semaine chez les patients traités par aflibercept. Au cours de l'étude VIVID[DME], le changement moyen de la MAVC après la période initiale de quatre semaines était +5,4 lettres (2 mg toutes les huit semaines), +5,7 lettres (2 mg toutes les quatre semaines) et +0,9 lettre (laser). Au cours de l'étude VISTA[DME], le changement moyen de la MAVC après la période initiale de quatre semaines était de +6,6 lettres (2 mg toutes les huit semaines), +7,0 lettres (2 mg toutes les quatre semaines) et +2,6 lettres (laser).

Le Tableau 18 et la Figure 22 présentent les résultats de l'analyse des données des études VIVID[DME] et VISTA[DME].

Tableau 18 : Résultats relatifs à l'efficacité après 52 semaines (EAI avec RDO) au cours des études VIVID[DME] et VISTA[DME] [e]

Critères d'évaluation de l'efficacité	VIVID[DME]			VISTA[DME]		
	aflibercept 2Q8[a] (n = 135)	52 semaines aflibercept 2Q4 (n = 136)	Groupe témoin (laser) (n = 132)	aflibercept 2Q8[a] (n = 151)	52 semaines aflibercept 2Q4 (n = 154)	Groupe témoin (laser) (n = 154)
Changement moyen de la MAVC par rapport au départ selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS (ÉT)	10,7 (9,3)	10,5 (9,6)	1,2 (10,7)	10,7 (8,2)	12,5 (9,5)	0,2 (12,5)
Différence de la moyenne des MC[b, c]	9,1	9,3		10,5	12,2	
(IC de 97,5 %)	(6,3, 11,8)	(6,5, 12,0)		(7,7, 13,2)	(9,4, 15,0)	
Valeur p	p < 0,0001	p < 0,0001		p < 0,0001	p < 0,0001	
Proportion des patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ	33,3 %	32,4 %	9,1 %	31,1 %	41,6 %	7,8 %
Différence ajustée[c, d]	24,2 %	23,3 %		23,3 %	34,2 %	
(IC de 97,5 %)	(13,5, 34,9)	(12,6, 33,9)		(13,5, 33,1)	(24,1, 44,4)	
Valeur p	p < 0,0001	p < 0,0001		p < 0,0001	p < 0,0001	

a Après cinq injections mensuelles initiales

b La moyenne des MC et l'intervalle de confiance sont fondés sur un modèle d'analyse de covariance dans lequel la MAVC au départ est une covariable et le groupe traité est un facteur. On a aussi inclus la région (Europe/Australie *vs* Japon) comme facteur pour l'étude VIVID[DME] et les antécédents d'IM et/ou d'AVC comme facteurs pour l'étude VISTA[DME]. Groupe traité par aflibercept moins groupe recevant le comparateur actif (laser)

c La différence avec l'IC et le test statistique est calculée au moyen de la pondération de Mantel-Haenszel corrigée en fonction de la région (Europe/Australie *vs* Japon) pour l'étude VIVID[DME] et des antécédents médicaux d'IM ou d'AVC pour l'étude VISTA[DME].

d Au cours des études VIVID[DME] et VISTA[DME], à compter de la 24[e] semaine, s'ils répondaient aux critères, les patients du groupe témoin (recevant un traitement au laser) pouvaient recevoir des injections d'aflibercept (2 mg toutes les huit semaines) et ceux du groupe traité par aflibercept pouvaient recevoir un traitement au laser.

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; RDO : report de la dernière observation; ÉT : écart type; MC : Moyennes des moindres carrés selon l'analyse de covariance; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral

Analyse effectuée après 52 semaines

Au cours de l'étude VIVID[DME], après 52 semaines, la proportion des patients qui avaient gagné au moins 10 lettres de MAVC par rapport au départ était de 53,3 % dans le groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines, 54,4 % dans le groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines et 25,8 % dans le groupe témoin (traité au laser). Au cours de l'étude VISTA[DME], les résultats correspondants après 52 semaines étaient respectivement de 58,3 %, 64,9 % et 19,5 %.

Au cours de l'étude VIVID[DME], après 52 semaines, la proportion des patients chez qui il y avait une amélioration d'au moins deux stades sur l'EGRD de l'étude ETDRS par rapport au départ était de 27,7 % dans le groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines, 33,3 % dans le groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines et 7,5 % dans le groupe témoin (traité au laser). Au cours de l'étude VISTA[DME], les résultats correspondants après 52 semaines étaient respectivement de 29,1 %, 33,8 % et 14,3 %.

Analyse effectuée après 100 semaines

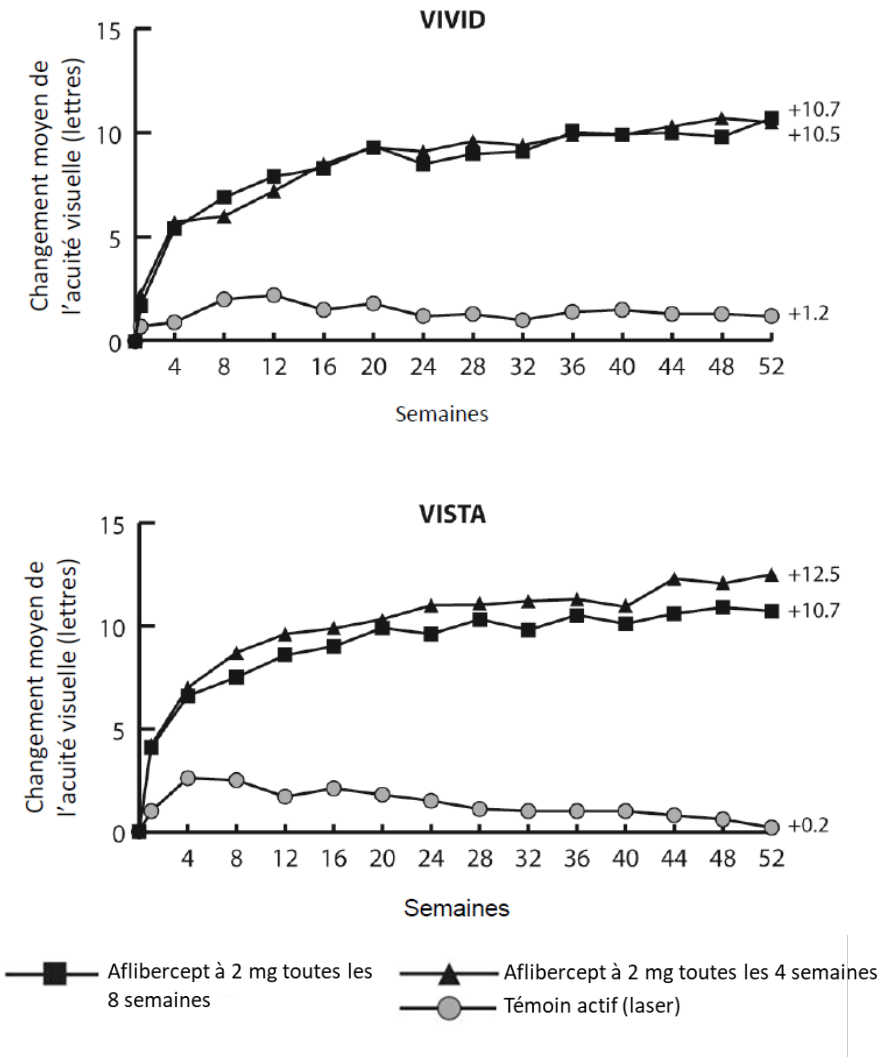
Quatre-vingt-deux pour cent (82 %) des patients ont terminé l'étude de 100 semaines. Le nombre moyen d'injections a été de 21,9 dans le groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines et 13,6 injections dans le groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines. En raison du plan des études, à compter de la 24[e] semaine, 5,2 % des patients du groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines ont reçu 1,8 traitement au laser et 9,8 % des patients du groupe recevant 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines ont reçu 1,5 traitement au laser; 38,0 % des patients traités au laser ont reçu en moyenne 8,8 injections d'aflibercept (2 mg toutes les 8 semaines).

Le changement moyen de la MAVC par rapport au départ a été de +9,4 lettres dans le groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines, +11,4 lettres dans le groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines et +0,7 lettre dans le groupe témoin (traité au laser) au cours de l'étude VIVID[DME]; au cours de l'étude VISTA[DME], le changement moyen a été de +11,1, +11,5 et +0,9 lettres, respectivement. La proportion des patients chez qui il y a eu une amélioration d'au moins 15 lettres de l'acuité visuelle par rapport au départ au cours de l'étude VIVID[DME] a été de 31,1 % dans le groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines, 38,2 % dans le groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines et 12,1 % dans le groupe témoin (traité au laser); elle a été de 33,1 %, 38,3 % et 13,0 %, respectivement, au cours de l'étude VISTA[DME].

Au cours de l'étude VIVID[DME], après 100 semaines, la proportion des patients qui avaient gagné au moins 10 lettres de MAVC par rapport au départ était de 49,6 % dans le groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines, 58,1 % dans le groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines et 25,0 % dans le groupe témoin (traité au laser). Au cours de l'étude VISTA[DME], les résultats correspondants après 100 semaines étaient respectivement de 59,6 %, 63,6 % et 27,9 %.

Au cours de l'étude VIVID[DME], après 100 semaines, la proportion des patients chez qui il y avait une amélioration d'au moins deux stades sur l'EGRD de l'étude ETDRS par rapport au départ était de 32,6 % dans le groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines, 29,3 % dans le groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept toutes les quatre semaines et 8,2 % dans le groupe témoin (traité au laser). Au cours de l'étude VISTA[DME], les résultats correspondants après 100 semaines étaient respectivement de 37,1 %, 37,0 % et 15,6 %.

Figure 22 : Changement moyen de la MAVC (selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS) après 52 semaines par rapport au départ au cours des études VIVID[DME] et VISTA[DME]



Les effets du traitement dans les sous-groupes évaluables (p. ex., âge, sexe, race, taux d'HbA1c au départ, acuité visuelle au départ, traitement antérieur par un anti-VEGF) de chaque étude et selon l'analyse des données réunies correspondaient à ceux observés dans l'ensemble des populations.

Une comparaison des données individuelles des patients à l'aide de la méthode d'appariement des coefficients de propension a été effectuée avec les données de trois études indépendantes. Par cette méthode, des sous-groupes de 179 patients appariés ont été définis à partir des études VIVID[DME] et VISTA[DME] groupées (selon un schéma posologique fixe d'aflibercept) et de l'étude Protocol T (selon un schéma posologique flexible basé sur des critères stricts de TCO et de reprise du traitement de la vision). L'analyse par la méthode d'appariement des coefficients de propension a montré que le changement moyen de la MAVC par rapport à la 52[e] semaine était de 10,9 lettres pour le schéma posologique fixe de 2 mg d'aflibercept toutes les huit semaines (VIVID[DME] et VISTA[DME]) et de 13,7 lettres pour le schéma posologique flexible de 2 mg d'aflibercept (Protocol T).

Étude VIOLET

L'étude VIOLET, étude multicentrique, randomisée, ouverte, contrôlée par substance active et d'une

durée de 100 semaines, a été menée pour comparer trois schémas posologiques différents de la dose de 2 mg d'aflibercept pour le traitement de l'OMD chez 463 patients après au moins un an d'un traitement amorcé par cinq doses mensuelles consécutives suivies d'injections administrées à des intervalles fixes de deux mois. Les patients admissibles ont été randomisés (dans un rapport de 1:1:1) pour recevoir des injections de 2 mg d'aflibercept administrées au moins toutes les huit semaines et espacées graduellement en fonction de paramètres cliniques et anatomiques, des injections de 2 mg d'aflibercept administrées au besoin, c'est-à-dire si les paramètres cliniques et anatomiques le justifiaient selon un examen effectué toutes les quatre semaines, ou des injections de 2 mg d'aflibercept administrées toutes les huit semaines pendant les deuxième et troisième années du traitement. Dans le groupe chez qui on espaçait les injections, la modification de l'intervalle entre les injections était à la discrétion de l'investigateur et fondée sur des paramètres visuels et anatomiques; on recommandait en général d'allonger l'intervalle de deux semaines à la fois.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était le changement de la MAVC à la 52^{e} semaine par rapport au début de l'étude.

Le changement de la MAVC à la 52^{e} semaine par rapport au début de l'étude a été de 0,5 ± 6,7 lettres dans le groupe chez qui on espaçait les injections, et 1,7 ± 6,8 lettres dans le groupe recevant une injection au besoin, par rapport à 0,4 ± 6,7 lettres dans le groupe recevant une injection toutes les huit semaines. Les changements de la MAVC à la 100^{e} semaine par rapport au début de l'étude ont correspondu aux résultats obtenus à la 52^{e} semaine : -0,1 ± 9,1 lettres dans le groupe chez qui on espaçait les injections et 1,8 ± 9,0 lettres dans le groupe recevant une injection au besoin, par rapport à 0,1 ± 7,2 lettres dans le groupe recevant une injection toutes les huit semaines. Le nombre moyen d'injections pendant les 100 semaines a été de 12,3 dans le groupe recevant une injection toutes les huit semaines, 10,0 dans le groupe chez qui on espaçait les injections et 11,5 dans le groupe recevant une injection au besoin.

Traitement de la NVC myopique

On a évalué l'innocuité et l'efficacité d'aflibercept chez les sujets présentant une néovascularisation choroïdienne attribuable à une myopie pathologique (NVC myopique) au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par traitement factice menée au Japon, à Hong Kong, à Singapour, à Taïwan et en Corée du Sud (voir Tableau 19).

Cent vingt-deux (122) sujets ont été répartis au hasard dans un rapport de 3:1 pour recevoir aflibercept ou le traitement factice (91 aflibercept et 31, le traitement factice). Les patients du groupe traité par aflibercept ont reçu une injection au départ. Ils ont reçu des injections supplémentaires, en cas de persistance ou de récurrence de la NVC, au moment des consultations mensuelles, jusqu'à la 44^{e} semaine. Les patients du groupe témoin ont reçu une injection factice au départ. Chez les patients de ce groupe, on a procédé à une évaluation des critères de reprise du traitement pour maintenir l'insu, mais aucune injection du médicament actif n'a été administrée, indépendamment du résultat de cette évaluation. On a évalué la MAVC des patients à intervalles de quatre semaines à l'aide de l'échelle ETDRS à 4 mètres. À la 24^{e} semaine, après une évaluation du critère primaire d'évaluation de l'efficacité, les patients du groupe recevant le traitement factice devaient obligatoirement recevoir une injection d'aflibercept; ils recevaient par la suite une injection d'aflibercept (en cas de persistance ou de récurrence de la maladie) ou une injection factice toutes les quatre semaines.

Au total, 14 sujets ont abandonné l'étude avant la 24^{e} semaine, soit huit (8,8 %) dans le groupe traité par aflibercept et 6 (19,4 %) dans le groupe recevant le traitement factice. De la 24^{e} à la 48^{e} semaine, on a abandonné le traitement chez cinq sujets (5,5 %) dans le groupe traité par aflibercept et un sujet (3,2 %) dans le groupe recevant le traitement factice + aflibercept.

La majorité des patients étaient des femmes (76,0 %) et des Japonais (74,4 %), et la moyenne d'âge des patients était de 58,2 ans (échelle de 27 à 83 ans). Une NVC classique était présente chez 98,3 % des

patients et la durée de la maladie était de moins de deux mois chez 80,2 % des patients. La longueur axiale moyenne était de 28,7 mm (écart type de 1,6 mm). Chez 97 % des patients, la MAVC était de plus de 20/200 (≥ 35 lettres) au départ et, dans les deux groupes, le score moyen de MAVC au départ était d'environ 56,5 lettres.

Globalement, les patients du groupe traité par aflibercept ont reçu un nombre médian d'injections de 3,0 (échelle de 1 à 12) pendant les 48 semaines de l'étude.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était le changement moyen de l'acuité visuelle à la 24e semaine par rapport au départ.

Le critère d'évaluation secondaire de confirmation était la proportion des patients qui avaient gagné au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ à la 24e semaine.

Tableau 19 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la NVC myopique

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
MYRROR	multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par traitement factice	Injection intravitréenne • aflibercept à raison de 2 mg le 1er jour, puis aflibercept à raison de 2 mg ou traitement factice si les critères de reprise du traitement de l'étude étaient satisfaits • Injection factice toutes les 4 semaines jusqu'à la 20e semaine, aflibercept à raison de 2 mg la 24e semaine, puis aflibercept à raison de 2 mg ou injection factice si les critères de reprise du traitement de l'étude étaient satisfaits Étude de 48 semaines	aflibercept : n = 91 Traitement factice : n = 31	58,2 ans (27 à 83 ans)	Hommes : 24,6 % Femmes : 75,4 %

Les résultats obtenus après 24 semaines au cours de l'étude MYRROR démontrent qu'aflibercept est statistiquement supérieur aux injections factices tant pour ce qui est du critère d'évaluation primaire que du critère d'évaluation secondaire de confirmation (Tableau 20). Dans le groupe traité par aflibercept, le changement moyen de la MAVC se maintenait après 48 semaines (Figure 22).

Tableau 20 : Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 24 (analyse primaire) au cours de l'étude MYRROR (EAI avec RDO)

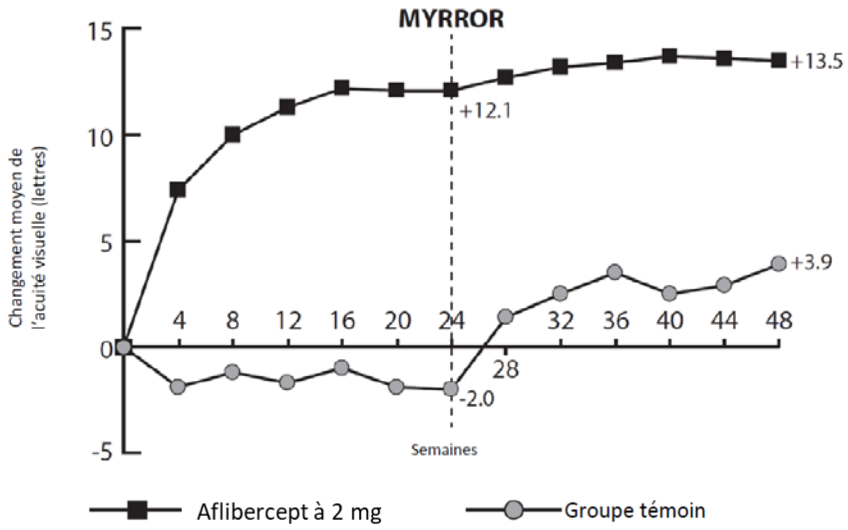
Critères d'évaluation de l'efficacité	24 semaines	
	aflibercept 2 mg (N = 90)	**Traitement factice (N = 31)**
Changement moyen de la MAVC par rapport au départ selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS (ÉT)	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)
Différence de la moyenne des MC[a,b]	14,1	
(IC de 95 %)	(10,8, 17,4)	
Valeur p[d] –	p < 0,0001	
Proportion des patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ	38,9 %	9,7 %
Différence pondérée[a,c] – –	29,2 %	
(IC de 95 %)	(14,4, 44,0)	
Valeur p[d] –	p = 0,0001	

a Groupe ayant reçu 2 mg d'aflibercept moins groupe ayant reçu le traitement factice à la 24e semaine.
b Différence de la moyenne des MC et IC de 95 % fondés sur un modèle d'analyse de covariance dans lequel le groupe traité et le pays (désignations de pays) sont des effets fixes et la MAVC au départ est une covariable
c Différence et IC de 95 % calculés au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) corrigé en fonction du pays (désignations de pays)
d Pour contrôler le taux d'erreur de type 1 lors d'une séquence de tests, on a confirmé les critères d'évaluation secondaire seulement si on pouvait rejeter l'hypothèse nulle pour le critère d'évaluation principal

RDO : report de la dernière observation; MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; ÉT : écart type; Moyenne des MC : moyennes des moindres carrés selon l'analyse de covariance; IC : intervalle de confiance

À la 48e semaine, l'amélioration moyenne de la MAVC par rapport au départ était de +13,5 lettres dans le groupe ayant reçu aflibercept et de +3,9 lettres le groupe recevant le traitement factice + aflibercept. À la 48e semaine, la proportion des patients qui avaient gagné au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ était de 50,0 % dans le groupe ayant reçu aflibercept et de 29,0 % dans le groupe ayant initialement reçu les injections factices.

Figure 22 : Changement moyen de l'acuité visuelle par rapport au départ après 48 semaines en fonction du groupe traité de l'étude MYRROR (ensemble d'analyse intégral, report de la dernière observation)



15 Microbiologie

Aucun renseignement microbiologique n'est requis sur ce médicament.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Le profil toxicologique de l'aflibercept a été évalué dans le cadre de plusieurs études à doses répétées menées sur des singes. En bref, les études pivots suivantes ont été réalisées :

1) Étude de 9 semaines ou de 6 mois sur des doses répétées administrées par injection intravitréenne comportant une période de récupération de 12 semaines, au cours de laquelle des singes ont reçu des doses d'aflibercept de 0, de 4 ou de 7 mg/œil bilatéralement toutes les 4 semaines. On a observé une érosion et une ulcération de l'épithélium respiratoire des cornets nasaux de singes ayant reçu l'aflibercept à toutes les doses. Aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été établie. Chez les singes, à la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 4 mg par œil, l'exposition systémique était 637 et 1 143 fois plus élevée selon la C_{max} et l'ASC que les valeurs correspondantes observées chez les adultes atteints de la forme néovasculaire de la DMLA après l'administration intravitréenne unilatérale d'une seule dose de 2 mg. La toxicité systémique n'a pas été entièrement étudiée.

2) Étude de 8 mois sur des doses répétées administrées par injection intravitréenne comportant une période de récupération de 4 mois, au cours de laquelle des singes ont reçu des doses d'aflibercept de 0, de 0,5, de 2 ou de 4 mg/œil bilatéralement toutes les 4 semaines. Les effets systémiques se sont limités aux érosions et aux ulcérations de l'épithélium respiratoire des cornets nasaux des singes traités par l'aflibercept aux doses de 2 ou de 4 mg/œil. À la DSENO de 0,5 mg/œil chez des singes, l'exposition systémique était 42 et 56 fois plus élevée selon la Cmax et l'ASC que les valeurs correspondantes chez les adultes atteints de la forme néovasculaire de la DMLA après l'administration d'une seule dose unilatérale de 2 mg par injection intravitréenne.

3) Étude de 6 mois sur des doses répétées administrées par voie intraveineuse comportant une période de récupération de 5 mois, au cours de laquelle des singes ont reçu des doses d'aflibercept

administrées par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 15 semaines; puis une fois toutes les 2 semaines pendant 12 semaines à des doses de 0, de 3, de 10 ou de 30 mg/kg. Aucune DSENO n'a été établie. À la DMENO de 3 mg/œil chez des singes, l'exposition systémique était 1 546 fois plus élevée selon l'ASC que les valeurs correspondantes chez les adultes atteints de la forme néovasculaire de la DMLA après l'administration d'une seule dose unilatérale de 2 mg par injection intravitréenne. Dans ces conditions et en contexte d'exposition systémique élevée, l'aflibercept peut causer des effets sur l'ensemble des organes. Les singes qui ont reçu de l'aflibercept affichaient un poids corporel réduit et présentaient des érosions/ulcérations de l'épithélium des cornets nasaux entraînant une hémorragie. Une anémie liée aux saignements résultant des lésions de la cavité nasale a entraîné l'euthanasie prématurée d'un singe du groupe traité par une faible dose. Les singes qui ont reçu des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg ont présenté des déformations ou une croissance osseuse anormale des vertèbres ou des os des membres, ainsi qu'une atrophie musculaire et une dégénérescence des articulations. Les singes ont également présenté une inflammation rénale et une glomérulopathie accompagnée d'une protéinurie et d'une albuminurie. Chez les singes qui ont reçu des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg, une prolifération/dégénérescence vasculaire dans les tissus du tractus gastro-intestinal, du cœur, des articulations et du système nerveux, ainsi qu'une inflammation du foie et une nécrose, ont été observées.

Cancérogénicité : On n'a pas mené d'études sur le pouvoir carcinogène de l'aflibercept.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été menée sur le pouvoir mutagène de l'aflibercept.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Les effets sur la fertilité des mâles et des femelles ont été évalués au cours d'une étude de six mois à doses répétées par voie intraveineuse comportant une période de récupération de 5 mois, au cours de laquelle des singes ont reçu des doses hebdomadaires d'aflibercept par voie intraveineuse durant 15 semaines, puis une fois toutes les 2 semaines durant 12 semaines à des doses de 0, de 3, de 10 ou de 30 mg/kg. À toutes les doses, on a observé une absence de menstruations ou des menstruations irrégulières associées à des altérations des taux d'hormones de la reproduction chez les femelles, et des modifications de la morphologie et de la mobilité des spermatozoïdes chez les mâles. Chez les femelles, on a en outre observé une réduction du poids des ovaires et de l'utérus accompagnée d'une altération du développement lutéal et d'une réduction du nombre de follicules en voie de maturation. Ces changements étaient en corrélation avec une atrophie utérine et vaginale. On n'a pas cerné de DSENO. L'administration intraveineuse de la plus faible dose d'aflibercept évaluée chez le singe (3 mg/kg) a produit une exposition systémique (ASC) environ 1 500 plus élevée que celle observée chez les adultes atteints de la forme néovasculaire de la DMLA après l'administration intravitréenne d'une seule dose unilatérale de 2 mg. Toutes les modifications ont disparu dans les 20 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal, l'administration d'aflibercept par voie intraveineuse (3 à 60 mg/kg les jours de gestation 6, 9, 12, 15 et 18) à des lapines gravides a produit une toxicité embryofœtale. La DSENO chez la mère a été de 3 mg/kg. À cette dose, l'exposition systémique était environ 2 000 et 600 fois plus élevée que celle observée chez les adultes atteints de la forme néovasculaire de la DMLA après l'administration intravitréenne d'une seule dose unilatérale de 2 mg, selon la C_{max} et l'ASC de l'aflibercept libre, respectivement.

Au cours d'une étude du développement embryofœtal sur des lapines gravides, l'aflibercept a produit une toxicité embryofœtale quand il avait été administré par voie intraveineuse tous les trois jours pendant l'organogenèse à des doses d'au moins 3 mg par kg (3 à 60 mg/kg), ou tous les six jours par voie sous-cutanée à des doses d'au moins 0,1 mg par kilogramme. Les effets indésirables sur le développement embryofœtal ont été comme suit : augmentation de l'incidence des pertes post-implantation et des malformations fœtales, dont anasarque, hernie ombilicale, hernie diaphragmatique, gastroschisis, fente palatine, ectrodactylie, atrésie intestinale, spina-bifida, encéphaloméningocèle, importantes anomalies cardiovasculaires et malformations du squelette

(vertèbres, sternèbres et côtes soudées, arcs vertébraux et côtes flottantes surnuméraires et ossification incomplète). Au cours de ces études, la DSENO chez la mère a été de 3 mg par kg.

L'aflibercept a produit des malformations fœtales à toutes les doses évaluées chez le lapin et la DSENO chez le fœtus a été de moins de 0,1 mg par kg. L'administration de la plus faible dose évaluée chez le lapin (0,1 mg par kg) a produit une exposition systémique (ASC) environ dix fois plus élevée que celle observée chez les adultes atteints de la forme néovasculaire de la DMLA après l'administration intravitréenne d'une seule dose unilatérale de 2 mg. Aucune étude sur le développement pré- et post- natal n'a été menée avec l'aflibercept.

Toxicité juvénile : On n'a pas mené d'études sur la toxicité juvénile de l'aflibercept.

17 Monographies de référence

Eylea® (seringues préremplies à usage unique et flacons à usage unique, 2 mg / 0,05 mL de solution pour injection intravitréenne), numéro de contrôle 278211, monographie de produit, Bayer Inc. (2025-05-02).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

(se prononce I-den-zelt)

PrEYDENZELT™

(Aflibercept pour injection, solution pour injection intravitréenne)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra EYDENZELT. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de EYDENZELT, adressez-vous à un professionnel de la santé.

EYDENZELT est un médicament biologique (biosimilaire) du médicament biologique de référence PrEYLEA®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée au Canada.

À quoi sert EYDENZELT:

EYDENZELT (se prononce « I-den-zelt ») est une solution qui est injectée dans l'œil (injection intravitréenne) sous anesthésie locale par un professionnel de la santé.

Chez les adultes, EYDENZELT est utilisé pour traiter les maladies oculaires suivantes :

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),
- l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR),
- l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR),
- l'œdème maculaire diabétique (OMD),
- la néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique, des maladies de l'œil. Il n'y a pas eu d'essais cliniques sur le traitement de la NVC myopique par aflibercept chez les patients non asiatiques.

Comment fonctionne EYDENZELT:

Des facteurs de croissance (appelés VEGF-A et PlGF) peuvent entraîner la formation de vaisseaux sanguins supplémentaires, lesquels peuvent être à l'origine d'une fuite de sang dans la partie postérieure de l'œil qui peut causer une perte de vision.

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) sont des protéines qui jouent un rôle important dans la formation de vaisseaux sanguins anormaux qui contribuent à la progression de la forme humide de la DMLA et de l'œdème (enflure) maculaire observé en présence d'œdème maculaire diabétique (OMD). Ces vaisseaux sanguins sont fragiles et peuvent laisser fuir du liquide et du sang dans la macula, ce qui entraîne une perte de vision. L'OMD est une enflure de la rétine qui survient chez les patients diabétiques quand les vaisseaux sanguins laissent fuir du liquide dans la macula, partie de la rétine responsable de la vision fine. Quand du liquide provoque une enflure de la macula, la vision centrale devient floue.

L'OVCR désigne un blocage du principal vaisseau sanguin qui véhicule le sang depuis la rétine (partie postérieure de l'œil qui est sensible à la lumière) qui entraîne une accumulation de liquide dans la partie postérieure de l'œil, ce qui cause une enflure (ou œdème maculaire).

Chez les patients qui présentent une OBVR, il y a un blocage d'une ou plusieurs branches du principal vaisseau sanguin qui véhicule le sang depuis la rétine, ce qui cause une accumulation de liquide dans la

partie postérieure de l'œil (enflure appelée œdème maculaire).

La néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique est une forme grave de myopie qui entraîne un étirement de l'œil et d'autres anomalies, telles qu'amincissement, fissures et ruptures de certaines des couches du fond de l'œil. Il s'ensuit une formation anormale de nouveaux vaisseaux sanguins, ce qui peut entraîner des saignements dans les yeux et finir par causer une perte de vision.

L'aflibercept, ingrédient actif d'EYDENZELT, bloque ces facteurs de croissance, et l'on a démontré qu'il contribue à améliorer la vision ou à ralentir la perte de vision causée par la forme humide de la DMLA, l'OVCR, l'OBVR, l'OMD et la NVC myopique.

Ces maladies peuvent entraîner une réduction de la vision.

Les ingrédients de EYDENZELT sont :

Ingrédient médicinal : aflibercept

Ingrédients non médicinaux : L-histidine; monochlorhydrate monohydraté de L-histidine; chlorure de sodium; tréhalose; polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

EYDENZELT se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

EYDENZELT est une solution injectable stérile, limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune brunâtre très pâle et iso-osmotique (c'est-à-dire qui a des propriétés semblables à celles de l'intérieur de l'œil). Solution pour injection intravitréenne à 2 mg/0,05 mL dans une seringue préremplie ou un flacon.

Flacons :

La boîte contient un flacon en verre à dose unique contenant 283 microlitres de solution pour injection et muni d'un bouchon en caoutchouc, ainsi qu'une aiguille à filtre de calibre 18.

Seringues préremplies :

La boîte contient une seringue préremplie à dose unique contenant 182 microlitres de solution pour injection intravitréenne.

N'utilisez pas EYDENZELT dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'aflibercept ou à un des ingrédients d'EYDENZELT qui figurent ci-dessous ou à un des composants du contenant;
- Vous présentez une inflammation de l'œil (dont les symptômes sont douleur ou rougeur de l'œil et troubles de la vue);
- Vous présentez une infection de l'œil (oculaire) ou du pourtour de l'œil (péri-oculaire).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser EYDENZELT, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

EYDENZELT doit être utilisé avec prudence.

- L'injection d'EYDENZELT peut déclencher une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 60 minutes suivant l'injection. Votre professionnel de la santé pourrait vérifier votre pression intraoculaire après chaque injection. Si vous présentez un glaucome (augmentation de la pression dans l'œil), veuillez en informer votre professionnel de la santé.
- Toutes les injections intravitréennes, dont celles d'EYDENZELT, peuvent, dans de rares cas, causer une grave infection ou inflammation dans l'œil (endophtalmie), une inflammation des vaisseaux sanguins de la rétine (vasculite rétinienne avec ou sans occlusion), un

décollement ou une déchirure de la rétine dans la partie postérieure de l'œil (dont les symptômes sont douleur de l'œil, aggravation de la rougeur de l'œil, vision floue ou réduite, sensibilité à la lumière, perte soudaine de la vue, taches noires et éclairs lumineux) et une cataracte (opacification du cristallin). **Veuillez communiquer sans tarder avec votre professionnel de la santé si vous présentez les symptômes ci-dessus**.

- Si vous avez déjà présenté un accident vasculaire cérébral (AVC) ou des signes transitoires d'AVC (faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, ou difficulté à parler ou à comprendre), dites-le à votre professionnel de la santé pour qu'il puisse en tenir compte et déterminer si EYDENZELT est le médicament qui vous convient.
- **Si vous présentez des signes d'une réaction allergique possible** (par exemple pouls rapide, faible pression sanguine, transpiration, réactions allergiques cutanées telles qu'éruption cutanée, démangeaisons ou sensation de brûlure), **veuillez en informer votre professionnel de la santé sans tarder**.

Avant le traitement par EYDENZELT, consultez votre professionnel de la santé ou un pharmacien dans les cas ci-dessous :

- **Vous prenez d'autres médicaments :** Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, dont des médicaments sans ordonnance, dites-le à votre professionnel de la santé.
- **Vous êtes enceinte ou prévoyez concevoir :** EYDENZELT n'a jamais été utilisé chez des femmes enceintes. Chez des animaux, on a montré que de fortes doses avaient des effets toxiques sur le fœtus. EYDENZELT n'est donc pas recommandé pendant la grossesse, sauf si les avantages possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus. Si vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte, parlez-en à votre professionnel de la santé avant le traitement par EYDENZELT. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins trois mois après la dernière injection intravitréenne d'EYDENZELT.
- **Vous allaitez :** EYDENZELT n'est pas recommandé pendant l'allaitement, car on ne sait pas si l'aflibercept passe dans le lait maternel. On ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque pour le nourrisson. Demandez conseil à votre professionnel de la santé avant d'amorcer le traitement par EYDENZELT. Il faut choisir entre cesser l'allaitement ou éviter le traitement par EYDENZELT.
- Vous avez des antécédents de perception d'éclairs lumineux ou de corps flottants, ou il y a une augmentation soudaine du nombre ou de la taille des corps flottants.

EYDENZELT n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents et n'est donc pas recommandé chez eux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'injection d'EYDENZELT, vous pourriez présenter des troubles temporaires de la vision. Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines tant que ces troubles sont présents.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous la médicaments que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Comment utiliser EYDENZELT:

Dose habituelle :

EYDENZELT doit être injecté dans l'œil. Il ne doit être administré que par un professionnel de la santé qui est expérimenté dans l'administration d'injections dans les yeux.

Pour injecter EYDENZELT, on respecte les règles de l'asepsie (propreté et stérilité). Avant de pratiquer l'injection, votre professionnel de la santé utilisera un désinfectant oculaire pour bien nettoyer votre œil et prévenir l'infection. Votre professionnel de la santé vous administrera aussi un anesthésique local pour que l'injection ne soit pas douloureuse.

Traitement de la DMLA

La dose recommandée d'EYDENZELT est de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres). Elle est administrée une fois par mois (toutes les 4 semaines) pendant les 3 premiers mois (12 semaines) et une fois tous les 2 mois (toutes les 8 semaines) par la suite. Votre professionnel de la santé décidera si l'intervalle entre les injections continuera d'être de 2 mois (8 semaines) ou s'il sera prolongé de 2 semaines. L'intervalle maximal entre deux doses est de 16 semaines.

Après vous avoir examiné, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une injection d'EYDENZELT par mois (toutes les 4 semaines) après les 3 premiers mois. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être de moins d'un mois. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre vision.

Traitement de l'OVCR et de l'OBVR

La dose recommandée d'EYDENZELT est de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres). EYDENZELT est administré une fois par mois (toutes les 4 semaines), mais votre professionnel de la santé pourrait espacer les doses jusqu'à trois mois (12 semaines) après vous avoir examiné. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être de moins d'un mois. Le professionnel de la santé évaluera votre vision une fois par mois ou tous les deux mois pour déterminer s'il convient de poursuivre le traitement.

Traitement de l'OMD

Pour le traitement de l'OMD, la dose recommandée d'EYDENZELT est de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres). Vous recevrez EYDENZELT une fois par mois (toutes les quatre semaines) pendant les cinq premiers mois et une fois tous les deux mois (huit semaines) par la suite. On peut maintenir à 2 mois (8 semaines) l'intervalle entre les injections ou l'allonger, de jusqu'à 2 semaines à la fois, selon l'examen effectué par votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé déterminera la fréquence des examens de suivi.

Après vous avoir examiné, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une injection d'EYDENZELT par mois (toutes les 4 semaines) après les 5 premiers mois.

Traitement de la NVC myopique

La dose d'EYDENZELT contre la néovascularisation choroïdienne myopique est d'une seule injection de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres) au début du traitement. Vous ne recevrez des injections supplémentaires que si votre professionnel de la santé constate en vous examinant que la maladie persiste. En cas de guérison, votre traitement cessera. Si vous présentez une récurrence, elle sera traitée comme une nouvelle maladie.

L'intervalle entre deux doses ne doit pas être de moins d'un mois.

Utilisation chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité d'EYDENZELT n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Avant d'abandonner le traitement par EYDENZELT

Consultez votre professionnel de la santé avant d'abandonner le traitement. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation d'EYDENZELT, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de EYDENZELT, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous sautez une dose d'EYDENZELT, prenez un autre rendez-vous pour subir un examen et recevoir une injection dès que possible.

Effets secondaires possibles de l'utilisation EYDENZELT :

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles d'EYDENZELT n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, EYDENZELT peut avoir des effets secondaires chez certaines personnes.

L'injection d'EYDENZELT peut causer des effets secondaires. Des effets secondaires graves sont survenus au cours des études cliniques sur la DMLA – dont infection ou inflammation dans l'œil (endophtalmie), perte ou altération soudaine de l'acuité visuelle (décollement ou déchirure de la rétine), augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil (pression intraoculaire), opacification du cristallin causée par une lésion (cataracte traumatique) et décollement du vitré (substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil) de la rétine –, sur l'OVCR – endophtalmie, cataracte et décollement du vitré –, sur l'OBVR – cataracte – sur l'OMD – décollement rétinien – et sur la NVC myopique – trou maculaire. Ces effets secondaires graves sont survenus après moins d'une injection intravitréenne sur 1 000 (16 injections sur 26 780 au cours des études cliniques sur la DMLA; 3 injections sur 2 728 au cours des études cliniques sur l'OVCR; 1 injection sur 1 115 au cours des études sur l'OBVR; 1 injection sur 5 940 au cours des études cliniques sur l'OMD; et 1 injection sur 474 au cours de l'étude clinique sur la NVC myopique).

Voici une liste des effets secondaires qui pourraient être liés à l'injection ou au médicament. Ne vous inquiétez pas, car il se pourrait que vous ne présentiez aucun d'entre eux. Si vous croyez présenter un effet secondaire, parlez-en toujours à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très fréquents (peuvent survenir chez plus d'un patient sur dix) :

- œil injecté de sang en raison du saignement de petits vaisseaux sanguins dans les couches externes de l'œil (hémorragie conjonctivale);
- douleur de l'œil.

Effets secondaires courants (peuvent survenir chez entre un et dix patients sur 100) :

- diminution de l'acuité visuelle (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien*, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien);
- certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte, cataracte corticale, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire);
- atteinte de la couche externe du globe oculaire (érosion de la cornée, abrasion de la cornée, kératite ponctuée);
- augmentation de la pression dans l'œil (augmentation de la pression intraoculaire);
- vision floue;
- taches mouvantes devant les yeux (corps flottants du vitré);
- décollement du vitré (substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil) de la rétine;

- sensation d'avoir quelque chose dans l'œil (sensation de corps étrangers dans les yeux);
- augmentation de la production de larmes (augmentation de la sécrétion lacrymale);
- œdème (enflure) de la paupière;
- douleur ou hémorragie (saignement) au point d'injection;
- rougeur de l'œil (hyperémie conjonctivale, hyperémie oculaire).

* Troubles associés à la forme humide de la DMLA et qui ne sont observés que chez les patients qui en sont atteints.

Effets secondaires peu fréquents (peuvent survenir chez entre un et dix patients sur 1 000) :

- sensation anormale dans l'œil;
- infection ou inflammation dans l'œil (endophtalmie);
- irritation au point d'injection;
- irritation de la paupière;
- diminution de l'acuité visuelle (décollement rétinien, déchirure rétinienne);
- réactions allergiques généralisées (hypersensibilité)**;
- inflammation de certaines parties de l'œil (iridocyclite, inflammation de la chambre antérieure, uvéite);
- certaines formes d'opacification du cristallin (opacités du cristallin);
- atteinte de la couche externe du globe oculaire (anomalie de l'épithélium cornéen);
- enflure de la couche externe du globe oculaire (œdème de la cornée);
- inflammation de l'iris (iritis).

** On a signalé des réactions allergiques telles que le rash, les démangeaisons (prurit), l'urticaire et la fièvre et quelques cas de réactions allergiques (anaphylactiques/anaphylactoïdes) graves.

Effets secondaires rares (peuvent survenir chez entre un et dix patients sur 10 000) :

- inflammation de certaines parties de l'œil (hyalite);
- pus dans l'iris (partie colorée de l'œil) (hypopyon);
- opacification du cristallin causée par une lésion (cataracte traumatique).

Effets secondaires dont la fréquence est inconnue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- inflammation de la partie blanche de l'oeil associée à une rougeur et des douleurs (sclérite).

L'utilisation d'inhibiteurs du VEGF semblables à ceux que contient EYDENZELT, mais qui ont un effet systémique (sur l'organisme entier) pourrait être associée à un risque d'événements thromboemboliques artériels (obstruction des vaisseaux sanguins par des caillots de sang) pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. L'injection d'EYDENZELT dans l'œil est associée à un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels.

Comme toutes les protéines thérapeutiques, EYDENZELT peut causer une réaction immunitaire (formation d'anticorps).

Si vous présentez un effet secondaire grave ou qui n'est pas mentionné dans le présent dépliant, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Fréquent (peut survenir chez entre un et dix patients sur 100)			
Décollement de la couche externe de la rétine (les symptômes peuvent être apparition soudaine de corps flottants, d'éclairs lumineux ou d'un assombrissement d'une partie du champ de vision)		✓	
Opacification de la vision		✓	
Lésions de la cornée (couche externe du globe oculaire) (les symptômes peuvent être douleur oculaire, vision floue, larmoiement, rougeur et sensibilité extrême à la lumière)		✓	
Troubles visuels causés par le décollement de la couche interne de l'œil (perte soudaine de la vue, éclairs lumineux, taches noires)		✓	
Signes d'accident vasculaire cérébral, tels que faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler ou à comprendre, vision floue ou perte de vision soudaine : consultez un professionnel de la santé d'urgence*		✓	
Peu fréquent (peut survenir chez entre un et dix patients sur 1 000)			
Infection ou inflammation dans l'œil (les symptômes peuvent être douleur de l'œil, enflure autour de l'œil, sensibilité à la lumière et détérioration de la vision) (endophtalmie)		✓	
Augmentation de la pression dans l'œil		✓	
Choc (hypersensibilité – pouls rapide, faible pression sanguine, transpiration)		✓	
Vision perturbée ou floue (déchirure de la rétine)		✓	
Apparition soudaine de nouvelles taches mouvantes devant les yeux et d'éclairs lumineux dans le champ de vision latéral (décollement du vitré)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Sensation d'avoir quelque chose dans l'œil, œil rouge et larmoyant, vision floue dans un œil, maux de tête ou sensibilité anormale à la lumière (abrasion de la cornée)		✓	
Saignement dans l'œil (hémorragie du vitré, hyphéma)		✓	
Rare (peut survenir chez entre un et dix patients sur 10 000)			
Hypopyon (pus dans l'œil)		✓	
Trou maculaire (les symptômes peuvent comprendre vision centrale déformée ou floue, lignes droites ou objets prenant un aspect courbé ou ondulé)*		✓	
Inconnue			
Lésion dans la partie blanche de l'oeil (les symptômes peuvent inclure douleur oculaire, vision trouble, larmoiement, rougeur et sensibilité extrême à la lumière [sclérite])		✓	

** Après l'injection d'EYDENZELT dans l'œil, il y a un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, y compris d'accidents vasculaires cérébraux.*

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez au réfrigérateur (2 à 8 °C). Le produit ne doit pas être congelé.

Seringue préremplie

- L'emballage-coque non ouvert peut être laissé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant un maximum de 7 jours avant l'emploi. Si nécessaire, le produit peut être remis au réfrigérateur une seule fois dans un délai de 7 jours, sans dépasser la date de péremption indiquée. À utiliser après un retrait subséquent du réfrigérateur. Jeter l'emballage-coque avec la seringue préremplie d'EYDENZELT si non utilisé avant la date de péremption ou après conservation à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant plus de 7 jours.
- Laissez la seringue préremplie dans son emballage-coque et dans sa boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

Flacons

- Le flacon peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 31 jours avant l'emploi. Jeter le flacon d'EYDENZELT si non utilisé avant la date de péremption ou après conservation à température ambiante (25 °C) pendant plus de 31 jours.
- Laissez le flacon dans sa boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

Pour en savoir plus sur EYDENZELT :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (www.celltrionhealthcare.ca/).

Le présent feuillet a été rédigé par Celltrion, Inc.

Date d'approbation: 2026-10-13

**Toutes les marques déposées sont utilisées sous licence.

Toutes les marques déposées sont la propriété de leur(s) détenteur(s) respectif(s).