

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrEYLEA[®]

Aflibercept

Flacon à usage unique pour le traitement d'un seul œil

Solution à 40 mg/mL pour injection intravitréenne

Médicament ophtalmologique/contre la néovascularisation

Code ATC : S01LA05

Fabricant :
Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6

Date d'homologation :
10 décembre 2015

<http://www.bayer.ca>

Numéro de contrôle de la présentation : 180861

© 2015, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Table des matières

Table des matières.....	2
--------------------------------	----------

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
--	----------

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	34
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	35
SURDOSAGE	40
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	40
CONSERVATION ET STABILITÉ	43
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	43
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	43

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	44
--	-----------

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	44
ESSAIS CLINIQUES	45
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	61
TOXICOLOGIE	61
RÉFÉRENCES	63

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	65
---	-----------

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intravitréenne	Solution – 40 mg/mL	Aucun <i>Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

EYLEA (aflibercept, solution pour injection intravitréenne) 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.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EYLEA (aflibercept, solution pour injection intravitréenne) 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).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à un de ses ingrédients ou des composants de son contenant. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Infection oculaire ou péri-oculaire

- Inflammation intra-oculaire active

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

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 EYLEA, 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). Au cours des 96 semaines des études VIEW1 et VIEW2 sur la forme humide de la DMLA, l'incidence des ETA a été de 3,3 % (60 patients sur 1 824) dans le groupe comprenant l'ensemble des patients traités par EYLEA 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 EYLEA-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 EYLEA et de 2,2 % (2 patients sur 92) chez les patients du groupe laser + EYLEA jusqu'à la 52^e semaine. Un de ces patients du groupe traité au laser avait reçu un traitement de secours par EYLEA.

Au cours des 52 semaines des études sur l'OMD (VISTA^{DME} et VIVID^{DME}), l'incidence des ETA définis selon les critères de l'APTC a été de 3,3 % (19 patients sur 578) dans le groupe composé de tous les patients traités par EYLEA, par rapport à 2,8 % (8 patients sur 287) dans le groupe témoin (voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – ESSAIS CLINIQUES**).

Foie/voies biliaires/pancréas

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

Immunogénicité

EYLEA, comme toutes les protéines thérapeutiques, est associé à un risque d'immunogénicité et de réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie. Il faut demander aux patients de signaler tous les symptômes d'inflammation intra-oculaire, par exemple douleur, photophobie ou rougeur. Bien que ces symptômes ne soient pas spécifiques, il faut les évaluer comme des réactions d'hypersensibilité potentielles.

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 EYLEA 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 l'immunoréactivité à EYLEA avant le traitement était d'environ 1 à 3 % dans tous les groupes traités. Après 96 semaines (étude sur la forme humide de la DMLA) et 52 semaines (étude sur l'OVCR, l'OBVR et l'OMD) de traitement par EYLEA, on a retrouvé des anticorps dirigés contre EYLEA chez un pourcentage semblable de patients. Au cours des études sur la forme humide de la DMLA, l'OVCR, l'OBVR et l'OMD, l'efficacité et l'innocuité ont été les mêmes en présence et en l'absence d'immunoréactivité.

Ceil

Endophtalmie, décollement rétinien et cataracte

Les injections intravitréennes, y compris celles d'EYLEA, ont été associées à l'endophtalmie, au décollement rétinien, à la déchirure rétinienne, à la déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien et à la cataracte, dont la cataracte traumatique (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). On doit toujours respecter les règles de l'asepsie quand on administre EYLEA (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration**). Il faut demander aux patients de signaler sur-le-champ tout symptôme évoquant les symptômes ci-dessus et prendre au besoin les mesures voulues.

Augmentation de la pression intra-oculaire

On a observé des augmentations de la pression intra-oculaire dans les 60 minutes suivant une injection intravitréenne, dont celle d'EYLEA (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). On n'a pas évalué EYLEA chez les patients qui présentent un glaucome mal maîtrisé. On a signalé des augmentations soutenues (présentes à au moins deux consultations consécutives) de la pression intra-oculaire de plus de 21 mm Hg chez 34 (1,9 %) des patients traités par EYLEA 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 EYLEA 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 EYLEA 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 intra-oculaire ont été signalées chez 3,6 % des patients (21 sur 578) randomisés pour recevoir EYLEA et 2,4 % des patients (7 sur 287) randomisés pour recevoir le laser. Dans tous les cas, il faut donc surveiller et prendre en charge convenablement la pression intra-oculaire et la perfusion de la tête du nerf optique.

Autre

Le traitement par EYLEA, 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 intra-oculaire ≥ 30 mm Hg
- 28 jours avant et après une chirurgie intra-oculaire
- 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'HbA_{1c} supérieur à 12 % ou une rétinopathie diabétique proliférante.

EYLEA 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'EYLEA chez les patients diabétiques présentant une hypertension non maîtrisée. Le médecin doit tenir compte de ce qui précède avant de traiter de tels patients.

Rein

EYLEA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Dose recommandée et réglage de la posologie** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Insuffisance rénale**).

Populations particulières

Femmes enceintes

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 **TOXICOLOGIE – Toxicologie de la reproduction**). EYLEA 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.

Femmes en âge de procréer

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'EYLEA.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'aflibercept passe dans le lait humain. On ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque pour le nourrisson. EYLEA n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Il faut choisir entre cesser l'allaitement et éviter le traitement par EYLEA.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA n'ont pas été établies chez les enfants.

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 EYLEA 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 EYLEA 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 EYLEA 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 EYLEA avaient au moins 65 ans et environ 9 % des patients (52 sur 576) avaient au moins 75 ans.

Au cours de ces essais, le vieillissement n'a pas produit de modifications cliniquement significatives de l'efficacité ni de l'innocuité.

Autre

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

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

L'injection d'EYLEA 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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Traitement de la forme humide de la DMLA

L'innocuité a été évaluée chez un total de 1 824 patients exposés à EYLEA 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 **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – ESSAIS CLINIQUES**).

Au cours des essais de phase III sur la DMLA, des réactions indésirables graves liées à l'injection intravitréenne d'EYLEA ou de ranibizumab, dont endophtalmie, cataracte traumatique, augmentation de la pression intra-oculaire, décollement rétinien et décollement du vitré, sont survenues dans moins d'un cas sur 1 000 (22 injections sur 36 206) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Les réactions indésirables les plus courantes (soit celles survenues chez au moins 5 % des patients traités par EYLEA) 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 intra-oculaire (7,2 %). L'incidence de ces réactions indésirables a été semblable dans le groupe traité par le ranibizumab.

Traitement de l'OVCR

Des réactions indésirables graves liées à l'injection intravitréenne d'EYLEA, dont endophtalmie, cataracte et décollement rétinien (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Endophtalmie, décollement rétinien et cataracte**), sont survenues dans trois cas sur 2 728.

Jusqu'à la 76^e/100^e semaine, les effets indésirables graves qui sont survenus chez au moins deux patients et plus souvent dans le groupe EYLEA-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 (EYLEA-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 EYLEA 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 24^e semaine, les effets indésirables oculaires les plus courants (survenus chez ≥ 5 % des patients traités par EYLEA et plus souvent chez eux que chez ceux recevant le traitement factice) ont été les suivants (EYLEA vs traitement factice) : douleur oculaire (13 % vs 5 %), hémorragie conjonctivale (12 % vs 11 %), augmentation de la pression intra-oculaire (8 % vs 6 %), exsudats rétinien (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 EYLEA que dans le groupe recevant le traitement factice a été l'hypertension (6 % vs 5 %).

Jusqu'à la 76^e/100^e semaine, les effets indésirables les plus courants survenus plus souvent dans le groupe EYLEA-traitement PRN que dans le groupe traitement factice-traitement PRN au cours d'au moins un essai clinique ont été les suivants (EYLEA-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

Une réaction indésirable grave liée à l'injection intravitréenne d'EYLEA (cataracte traumatique) est survenue dans un cas sur 1 115 (voir **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 EYLEA. L'incidence globale des effets indésirables graves était de 10 % dans le groupe traité au laser et 10 % dans le groupe traité par EYLEA après 24 semaines et de 11 % dans le groupe traité au laser et 15 % dans le groupe traité par EYLEA 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 EYLEA.

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 EYLEA après 24 semaines; 15 % dans le groupe traité au laser et 24 % dans le groupe traité par EYLEA après 52 semaines), la douleur oculaire (5 % dans le groupe traité au laser et 4 % dans le groupe traité par EYLEA après 24 semaines; 8 % dans le groupe traité au laser et 5 % dans le groupe traité par EYLEA après 52 semaines) et l'irritation oculaire (1 % dans le groupe traité au laser et 8 % dans le groupe traité par EYLEA après 52 semaines).

Traitement de l'OMD

Au cours des études de phase III sur l'OMD, une réaction indésirable grave liée à l'injection intravitréenne (détachement rétinien) est survenue dans un cas sur 5 940 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Œil**).

Les réactions indésirables oculaires graves chez les patients traités par EYLEA (2 mg toutes les 4 ou 8 semaines) et le laser ont été les suivantes : cataracte (3 [0,5 %] vs 1 [0,3 %]), augmentation de la pression intra-oculaire (1 [0,2 %] vs 0 [0,0 %]) et détachement rétinien (1 [0,2 %] vs 0 [0,0 %]).

Les réactions indésirables oculaires les plus courantes (survenues chez au moins 5 % des patients randomisés pour recevoir le traitement par EYLEA [2 mg toutes les 4 ou 8 semaines]) ont été les suivantes : hémorragie conjonctivale (28,0 %), douleur oculaire (9,0 %), cataracte (5,0 %) et corps flottants du vitré (5,9 %).

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions 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 sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Traitement de la forme humide de la DMLA

Les données sur l'innocuité portent sur toutes les réactions indésirables au médicament (graves ou non) raisonnablement susceptibles d'avoir été causées 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).

Le [Tableau 4](#) présente les réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par EYLEA), pour lesquelles il y a eu une différence d'au moins 2 % entre EYLEA et le ranibizumab au cours d'au moins une des études (données obtenues du début des études à la 96^e semaine).

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

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 16,0 de MedDRA	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	VIEW1 EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 303 (100 %)	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 291 (100 %)	VIEW2 EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 309 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 307 (100 %)
Troubles oculaires						
Inflammation de la chambre antérieure	3 (1,0 %)	0	3 (1,0 %)	4 (1,4 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Cataracte	6 (2,0 %)	11 (3,6 %)	8 (2,6 %)	15 (5,2 %)	16 (5,2 %)	12 (3,9 %)
Cataracte corticale	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	4 (1,3 %)	1 (0,3 %)	0	2 (0,7 %)
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 %)
Hémorragie conjonctivale	144 (47,4 %)	109 (35,9 %)	131 (43,2 %)	24 (8,2 %)	25 (8,1 %)	29 (9,4 %)
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 %)
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 %)
Douleur oculaire	26 (8,6 %)	33 (10,9 %)	22 (7,3 %)	27 (9,3 %)	33 (10,7 %)	21 (6,8 %)
Œdème des paupières	5 (1,6 %)	2 (0,7 %)	3 (1,0 %)	7 (2,4 %)	7 (2,3 %)	4 (1,3 %)
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 %)
Hyperémie oculaire	11 (3,6 %)	8 (2,6 %)	3 (1,0 %)	18 (6,2 %)	13 (4,2 %)	8 (2,6 %)
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 %)
Vision trouble	10 (3,3 %)	11 (3,6 %)	8 (2,6 %)	2 (0,7 %)	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)
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 %)

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

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 16,0 de MedDRA	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	VIEW1 EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 303 (100 %)	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 291 (100 %)	VIEW2 EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 309 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 307 (100 %)
Troubles généraux et du point d'administration						
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
Douleur au point d'injection	11 (3,6 %)	9 (3,0 %)	12 (4,0 %)	9 (3,1 %)	11 (3,6 %)	8 (2,6 %)
Infections et infestations						
Endophtalmie	3 (1,0 %)	3 (1,0 %)	0	0	0	0
Lésions, intoxications et complications liées aux injections						
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 intra-oculaire	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 réaction indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'une.

Tableau 3 – Réactions indésirables au médicament (oculaires ou non) au cours des études VIEW1 et VIEW2 sur la forme humide de la DMLA
Réactions indésirables possiblement liées à EYLEA dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % (données obtenues de la 52^e à la 96^e semaine^a; population chez qui l'innocuité a été évaluée)

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 16,0 de MedDRA	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 280 (100 %)	VIEW1 EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 290 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 274 (100 %)	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 276 (100 %)	VIEW2 EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 281 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 284 (100 %)
Troubles oculaires						
Cataracte	7 (2,5 %)	12 (4,1 %)	5 (1,8 %)	13 (4,7 %)	15 (5,3 %)	18 (6,3 %)
Cataracte corticale	3 (1,1 %)	1 (0,3 %)	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)
Cataracte nucléaire	2 (0,7 %)	4 (1,4 %)	4 (1,5 %)	2 (0,7 %)	5 (1,8 %)	1 (0,4 %)
Cataracte sous-capsulaire	2 (0,7 %)	4 (1,4 %)	3 (1,1 %)	0	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)
Hémorragie conjonctivale	52 (18,6 %)	37 (12,8 %)	41 (15,0 %)	9 (3,3 %)	4 (1,4 %)	3 (1,1 %)
Hyperémie conjonctivale	6 (2,1 %)	0	1 (0,4 %)	6 (2,2 %)	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Œdème de la cornée	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)	0	3 (1,1 %)	0
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	8 (2,9 %)	7 (2,5 %)	3 (1,1 %)	4 (1,4 %)
Douleur oculaire	11 (3,9 %)	12 (4,1 %)	11 (4,0 %)	2 (0,7 %)	6 (2,1 %)	6 (2,1 %)
Œdème des paupières	2 (0,7 %)	0	4 (1,5 %)	1 (0,4 %)	0	1 (0,4 %)
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 %)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	5 (1,8 %)	3 (1,0 %)	6 (2,2 %)	0	5 (1,8 %)	4 (1,4 %)
Hyperémie oculaire	2 (0,7 %)	0	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	5 (1,8 %)	1 (0,4 %)

Kératite ponctuée	2 (0,7 %)	3 (1,0 %)	4 (1,5 %)	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)
Décollement rétinien	0	1 (0,3 %)	0	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	5 (1,8 %)
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 %)
Corps flottants du vitré	16 (5,7 %)	13 (4,5 %)	12 (4,4 %)	1 (0,4 %)	0	3 (1,1 %)
Investigations						
Augmentation de la pression intra-oculaire	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 52^e à la 96^e 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 réaction indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'une.

Tableau 4 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par EYLEA), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le ranibizumab au cours d'au moins une des études (données obtenues du départ à la 96^e semaine; population chez qui l'innocuité a été évaluée; études VIEW1 et VIEW2)

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14,0 de MedDRA	VIEW1			VIEW2		
	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 303 (100 %)	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 291 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 309 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 307 (100 %)
Troubles oculaires						
Blépharite	15 (4,9 %)	17 (5,6 %)	15 (5,0 %)	12 (4,1 %)	9 (2,9 %)	6 (2,0 %)
Néovascularisation choroïdienne	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	0	14 (4,8 %)	4 (1,3 %)	5 (1,6 %)
Hémorragie conjonctivale	147 (48,4 %)	117 (38,5 %)	140 (46,2 %)	31 (10,7 %)	28 (9,1 %)	31 (10,1 %)
Hyperémie conjonctivale	9 (3,0 %)	2 (0,7 %)	3 (1,0 %)	16 (5,5 %)	7 (2,3 %)	4 (1,3 %)
Conjonctivite	3 (1,0 %)	0	1 (0,3 %)	15 (5,2 %)	8 (2,6 %)	17 (5,5 %)
Œdème de la cornée	4 (1,3 %)	6 (2,0 %)	5 (1,7 %)	0	7 (2,3 %)	2 (0,7 %)
Érosion de la cornée	1 (0,3 %)	0	0	9 (3,1 %)	3 (1,0 %)	9 (2,9 %)
Irritation oculaire	19 (6,3 %)	13 (4,3 %)	16 (5,3 %)	4 (1,4 %)	5 (1,6 %)	4 (1,3 %)
Douleur oculaire	34 (11,2 %)	39 (12,8 %)	31 (10,2 %)	28 (9,6 %)	35 (11,3 %)	23 (7,5 %)
Sensation de corps étrangers dans les yeux	9 (3,0 %)	10 (3,3 %)	19 (6,3 %)	14 (4,8 %)	13 (4,2 %)	7 (2,3 %)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	11 (3,6 %)	11 (3,6 %)	16 (5,3 %)	2 (0,7 %)	12 (3,9 %)	7 (2,3 %)
Dégénérescence maculaire	18 (5,9 %)	22 (7,2 %)	16 (5,3 %)	31 (10,7 %)	32 (10,4 %)	41 (13,4 %)
Œdème maculaire	13 (4,3 %)	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)	11 (3,8 %)	8 (2,6 %)	15 (4,9 %)
Maculopathie	22 (7,2 %)	10 (3,3 %)	11 (3,6 %)	10 (3,4 %)	13 (4,2 %)	8 (2,6 %)
Gêne oculaire	10 (3,3 %)	7 (2,3 %)	4 (1,3 %)	0	1 (0,3 %)	0
Hyperémie oculaire	12 (3,9 %)	8 (2,6 %)	5 (1,7 %)	19 (6,5 %)	16 (5,2 %)	9 (2,9 %)
Opacification de la capsule postérieure	4 (1,3 %)	8 (2,6 %)	12 (4,0 %)	7 (2,4 %)	6 (1,9 %)	3 (1,0 %)
Kératite ponctuelle	6 (2,0 %)	10 (3,3 %)	6 (2,0 %)	10 (3,4 %)	4 (1,3 %)	7 (2,3 %)

Tableau 4 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par EYLEA), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le ranibizumab au cours d'au moins une des études (données obtenues du départ à la 96^e semaine; population chez qui l'innocuité a été évaluée; études VIEW1 et VIEW2)

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14,0 de MedDRA	VIEW1			VIEW2		
	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 303 (100 %)	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 291 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 309 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 307 (100 %)
Dégénérescence rétinienne	9 (3,0 %)	10 (3,3 %)	13 (4,3 %)	18 (6,2 %)	22 (7,1 %)	10 (3,3 %)
Œdème rétinien	13 (4,3 %)	10 (3,3 %)	25 (8,3 %)	10 (3,4 %)	11 (3,6 %)	17 (5,5 %)
Hémorragie rétinienne	33 (10,9 %)	30 (9,9 %)	43 (14,2 %)	52 (17,9 %)	55 (17,8 %)	56 (18,2 %)
Vision trouble	12 (3,9 %)	18 (5,9 %)	13 (4,3 %)	5 (1,7 %)	6 (1,9 %)	4 (1,3 %)
Diminution de l'acuité visuelle	33 (10,9 %)	37 (12,2 %)	32 (10,6 %)	34 (11,7 %)	39 (12,6 %)	47 (15,3 %)
Cellules vitréennes	7 (2,3 %)	4 (1,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,7 %)	2 (0,6 %)	3 (1,0 %)
Décollement du vitré	33 (10,9 %)	35 (11,5 %)	28 (9,2 %)	15 (5,2 %)	26 (8,4 %)	19 (6,2 %)
Corps flottants du vitré	47 (15,5 %)	49 (16,1 %)	29 (9,6 %)	11 (3,8 %)	10 (3,2 %)	10 (3,3 %)
Troubles cardiaques						
Fibrillation auriculaire	15 (4,9 %)	8 (2,6 %)	18 (5,9 %)	4 (1,4 %)	10 (3,2 %)	7 (2,3 %)
Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré	16 (5,3 %)	18 (5,9 %)	9 (3,0 %)	14 (4,8 %)	23 (7,4 %)	13 (4,2 %)
Bloc de branche gauche	6 (2,0 %)	13 (4,3 %)	4 (1,3 %)	7 (2,4 %)	5 (1,6 %)	4 (1,3 %)
Infarctus du myocarde	8 (2,6 %)	1 (0,3 %)	4 (1,3 %)	6 (2,1 %)	3 (1,0 %)	4 (1,3 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe						
Vertige	4 (1,3 %)	6 (2,0 %)	10 (3,3 %)	3 (1,0 %)	4 (1,3 %)	5 (1,6 %)
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	18 (5,9 %)	18 (5,9 %)	9 (3,0 %)	14 (4,8 %)	9 (2,9 %)	16 (5,2 %)
Gastrite	0	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)	0	3 (1,0 %)	7 (2,3 %)
Reflux gastro-œsophagien	12 (3,9 %)	4 (1,3 %)	10 (3,3 %)	4 (1,4 %)	5 (1,6 %)	6 (2,0 %)
Troubles généraux et du point d'administration						
Fatigue	5 (1,6 %)	5 (1,6 %)	8 (2,6 %)	0	1 (0,3 %)	6 (2,0 %)
Pyrexie	5 (1,6 %)	5 (1,6 %)	6 (2,0 %)	18 (6,2 %)	14 (4,5 %)	9 (2,9 %)
Troubles du système immunitaire						
Allergie saisonnière	6 (2,0 %)	11 (3,6 %)	15 (5,0 %)	0	1 (0,3 %)	4 (1,3 %)
Infections et infestations						
Grippe	15 (4,9 %)	11 (3,6 %)	14 (4,6 %)	13 (4,5 %)	19 (6,1 %)	23 (7,5 %)
Nasopharyngite	36 (11,8 %)	45 (15,1 %)	39 (12,9 %)	38 (13,1 %)	24 (7,8 %)	26 (8,5 %)

Tableau 4 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par EYLEA), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le ranibizumab au cours d'au moins une des études (données obtenues du départ à la 96^e semaine; population chez qui l'innocuité a été évaluée; études VIEW1 et VIEW2)

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14,0 de MedDRA	VIEW1			VIEW2		
	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 303 (100 %)	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 291 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 309 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 307 (100 %)
Pneumonie	24 (7,9 %)	10 (3,3 %)	14 (4,6 %)	2 (0,7 %)	10 (3,2 %)	6 (2,0 %)
Infection dentaire	7 (2,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)	2 (0,7 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	18 (5,9 %)	18 (5,9 %)	26 (8,6 %)	8 (2,7 %)	4 (1,3 %)	7 (2,3 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux injections						
Chute	26 (8,6 %)	24 (7,9 %)	35 (11,6 %)	11 (3,8 %)	10 (3,2 %)	7 (2,3 %)
Investigations						
Augmentation de la pression intra-oculaire	32 (10,5 %)	16 (5,3 %)	21 (6,9 %)	32 (11,0 %)	32 (10,4 %)	26 (8,5 %)
Augmentation de la glycémie	13 (4,3 %)	13 (4,3 %)	16 (5,3 %)	7 (2,4 %)	16 (5,2 %)	15 (4,9 %)
Augmentation de la pression diastolique	2 (0,7 %)	0	0	11 (3,8 %)	4 (1,3 %)	1 (0,3 %)
Augmentation du rapport protéinurie/créatininurie	8 (2,6 %)	14 (4,6 %)	11 (3,6 %)	5 (1,7 %)	2 (0,6 %)	4 (1,3 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diabète sucré	8 (2,6 %)	5 (1,6 %)	1 (0,3 %)	9 (3,1 %)	9 (2,9 %)	10 (3,3 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Arthralgie	17 (5,6 %)	18 (5,9 %)	8 (2,6 %)	11 (3,8 %)	9 (2,9 %)	7 (2,3 %)
Spasmes musculaires	10 (3,3 %)	3 (1,0 %)	7 (2,3 %)	4 (1,4 %)	3 (1,0 %)	3 (1,0 %)
Arthrose	9 (3,0 %)	2 (0,7 %)	11 (3,6 %)	5 (1,7 %)	9 (2,9 %)	9 (2,9 %)
Douleur des extrémités	2 (0,7 %)	11 (3,6 %)	7 (2,3 %)	8 (2,7 %)	5 (1,6 %)	5 (1,6 %)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes)						
Carcinome basocellulaire	5 (1,6 %)	11 (3,6 %)	17 (5,6 %)	3 (1,0 %)	0	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	8 (2,6 %)	10 (3,3 %)	10 (3,3 %)	15 (5,2 %)	8 (2,6 %)	5 (1,6 %)
Maux de tête	21 (6,9 %)	14 (4,6 %)	15 (5,0 %)	13 (4,5 %)	12 (3,9 %)	20 (6,5 %)
Troubles psychiatriques						
Anxiété	12 (3,9 %)	5 (1,6 %)	8 (2,6 %)	3 (1,0 %)	5 (1,6 %)	6 (2,0 %)

Tableau 4 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par EYLEA), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le ranibizumab au cours d'au moins une des études (données obtenues du départ à la 96^e semaine; population chez qui l'innocuité a été évaluée; études VIEW1 et VIEW2)

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14,0 de MedDRA	VIEW1			VIEW2		
	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 304 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 303 (100 %)	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem. N = 291 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 sem. N = 309 (100 %)	EYLEA 2,0 mg toutes les 8 sem. N = 307 (100 %)
Insomnie	10 (3,3 %)	3 (1,0 %)	7 (2,3 %)	1 (0,3 %)	3 (1,0 %)	4 (1,3 %)
Troubles rénaux et urinaires						
Leucocyturie	0	0	0	7 (2,4 %)	5 (1,6 %)	1 (0,3 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Maladie pulmonaire obstructive chronique	9 (3,0 %)	8 (2,6 %)	16 (5,3 %)	2 (0,7 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Toux	16 (5,3 %)	13 (4,3 %)	13 (4,3 %)	11 (3,8 %)	6 (1,9 %)	5 (1,6 %)
Douleur oropharyngée	12 (3,9 %)	7 (3,0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	3 (1,0 %)	4 (1,3 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Rash	7 (2,3 %)	3 (1,0 %)	0	1 (0,3 %)	8 (2,6 %)	1 (0,3 %)
Troubles vasculaires						
Hypertension	36 (11,8 %)	30 (9,9 %)	33 (10,9 %)	39 (13,4 %)	41 (13,3 %)	31 (10,1 %)

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

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'EYLEA au cours des deux études de phase III sur l'OVCR (COPERNICUS et GALILEO).

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

Au cours des études sur l'OVCR (COPERNICUS et GALILEO), les réactions indésirables au médicament les plus courantes ($\geq 1\%$) dont le lien avec l'un ou l'autre des médicaments à l'étude ou avec l'injection était raisonnable ou présumé sont présentées au [Tableau 5](#).

Tableau 5 – Réactions indésirables au médicament (≥ 1 %) au cours des études sur l'OVCR (jusqu'à la 76^e/100^e semaine)

Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	EYLEA ^a (N = 218)	Témoin (N = 142)	EYLEA ^a et traitement PRN (N = 218)	Témoin ^a et traitement PRN (N = 142)	EYLEA, total ^b (N = 317)
	Du début de l'étude à la 24 ^e semaine		Du début de l'étude à la 76 ^e /100 ^e semaine		
Hémorragie conjonctivale	11,9 %	11,3 %	18,3 %	14,1 %	15,8 %
Augmentation de la pression intra-oculaire	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 Tous les patients qui ont reçu au moins une injection d'EYLEA, y compris ceux qui faisaient antérieurement partie du groupe témoin.

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

Tableau 6 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le traitement factice (études COPERNICUS et GALILEO, 24^e semaine)

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	EYLEA 2,0 mg toutes les 4 semaines N = 218	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 rétinien	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 intra-oculaire	18 (8,3 %)	9 (6,3 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux injections		
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 réaction indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'une

Tableau 7 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le traitement factice au cours d'au moins une étude (études COPERNICUS et GALILEO, de la 24^e semaine à la 76^e/100^e semaine)

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	COPERNICUS		GALILEO			
	De la 24 ^e à la 100 ^e semaine EYLEA et traitement PRN N = 110	Traitement factice et traitement PRN N = 60	De la 24 ^e à la 52 ^e semaine EYLEA et traitement PRN N = 97	Traitement factice N = 57	De la 52 ^e à la 76 ^e semaine EYLEA 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

Tableau 7 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le traitement factice au cours d'au moins une étude (études COPERNICUS et GALILEO, de la 24^e semaine à la 76^e/100^e semaine)

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	COPERNICUS		GALILEO			
	De la 24 ^e à la 100 ^e semaine		De la 24 ^e à la 52 ^e semaine		De la 52 ^e à la 76 ^e semaine	
	EYLEA et traitement PRN	Traitement factice et traitement PRN	EYLEA et traitement PRN	Traitement factice N = 57	EYLEA et traitement PRN N = 91	Traitement factice et traitement PRN N = 52
	N = 110	N = 60	N = 97			
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 rétinien	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

Tableau 7 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le traitement factice au cours d'au moins une étude (études COPERNICUS et GALILEO, de la 24^e semaine à la 76^e/100^e semaine)

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	COPERNICUS		GALILEO			
	De la 24 ^e à la 100 ^e semaine EYLEA et traitement PRN N = 110	Traitement factice et traitement PRN N = 60	De la 24 ^e à la 52 ^e semaine EYLEA et traitement PRN N = 97	Traitement factice N = 57	De la 52 ^e à la 76 ^e semaine EYLEA et traitement PRN N = 91	Traitement factice et traitement PRN N = 52
Troubles généraux et du point d'administration						
Pyrexie	2 (1,8 %)	3 (5,0 %)	0	2 (3,5 %)	0	0
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
Lésions, intoxications et complications liées aux injections						
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 intra- oculaire	10 (9,1 %)	11 (18,3 %)	13 (13,4 %)	2 (3,5 %)	0	0

Tableau 7 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le traitement factice au cours d'au moins une étude (études COPERNICUS et GALILEO, de la 24^e semaine à la 76^e/100^e semaine)

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 14.1 de MedDRA	COPERNICUS		GALILEO			
	De la 24 ^e à la 100 ^e semaine EYLEA et traitement PRN N = 110	Traitement factice et traitement PRN N = 60	De la 24 ^e à la 52 ^e semaine EYLEA et traitement PRN N = 97	Traitement factice N = 57	De la 52 ^e à la 76 ^e semaine EYLEA et traitement PRN N = 91	Traitement factice et traitement PRN N = 52
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
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diabète sucré	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 extrémités	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 réaction indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'une.

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 EYLEA (VIBRANT).

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

Le [Tableau 8](#) présente les réactions indésirables au médicament les plus courantes (≥ 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 8 – Réactions indésirables au médicament les plus courantes ($\geq 1\%$) au cours de l'étude sur l'OBVR (VIBRANT; du départ à la 24^e semaine et de la 24^e à la 52^e semaine)

Terme privilégié selon la version 17.0 de MedDRA	EYLEA (N = 91)	Laser (N = 92)	EYLEA (N = 85)	Laser (N = 83)	EYLEA, total ^b (N = 152)
	Du début de l'étude à la 24 ^e semaine		De la 24 ^e à la 52 ^e 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 étranger 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 intra-oculaire	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'EYLEA et ceux du groupe traité par EYLEA pourraient avoir reçu un traitement au laser.

b Tous les patients qui ont reçu au moins une injection d'EYLEA, y compris ceux qui faisaient antérieurement partie du groupe témoin traité au laser.

Remarque : Les réactions 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 réaction indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'une.

Treatment of DME

Les données du [Tableau 9](#) reflètent l'exposition à EYLEA pendant jusqu'à 52 semaines au cours de deux études de phase III randomisées, à double insu et avec comparaison au laser (2 mg toutes les 4 semaines : n = 291; 2 mg toutes les 8 semaines : n = 287; laser : n = 287).

Tableau 9 – Réactions indésirables au médicament dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans un des groupes traités par EYLEA 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 16.0 de MedDRA	Groupe témoin (N = 133)	VIVID ^{DME}		Groupe témoin (N = 154)	VISTA ^{DME}	
		EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 136)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 135)		EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 155)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 152)
Troubles oculaires						
Cataracte	3,8 %	2,9 %	5,9 %	6,5 %	7,1 %	3,9 %
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 %
Hémorragie conjonctivale	2,3 %	22,8 %	23,0 %	30,5 %	37,4 %	27,6 %
Hyperémie conjonctivale	3,0 %	2,2 %	0,7 %	0	1,9 %	0,7 %
Érosion de la cornée	1,5 %	2,2 %	3,7 %	0	0	0
Douleur oculaire	2,3 %	6,6 %	2,2 %	9,7 %	14,2 %	11,8 %
Sensation de corps étrangers dans les yeux	1,5 %	0,7 %	3,0 %	4,5 %	5,2 %	3,3 %
Augmentation de la sécrétion lacrymale	0	3,7 %	2,2 %	3,2 %	4,5 %	2,0 %
Hyperémie oculaire	0,8 %	1,5 %	4,4 %	7,1 %	3,9 %	3,3 %
Vision trouble	0,8 %	0	1,5 %	3,2 %	5,2 %	2,0 %
Décollement du vitré	1,5 %	1,5 %	1,5 %	5,2 %	4,5 %	5,9 %
Corps flottants du vitré	0,8 %	4,4 %	1,5 %	5,2 %	9,7 %	7,2 %
Troubles généraux et du point d’administration						
Douleur au point d’injection	0,8 %	1,5 %	1,5 %	0	2,6 %	1,3 %
Lésions, intoxications et complications liées aux injections						
Abrasion cornéenne	0	0	0	2,6 %	1,9 %	2,6 %
Investigations						
Augmentation de la pression intra-oculaire	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, les patients du groupe témoin (recevant un traitement au laser) pourraient avoir reçu des injections d'EYLEA et ceux du groupe traité par EYLEA pourraient avoir reçu un traitement au laser.

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

Tableau 10 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le groupe témoin 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 16.0 de MedDRA	Groupe témoin (N = 133)	VIVID ^{DME}		Groupe témoin (N = 154)	VISTA ^{DME}	
		EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 136)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 135)		EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 155)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 152)
Troubles du sang et du système lymphatique						
Anémie	1 (0,8 %)	2 (1,5 %)	3 (2,2 %)	6 (3,9 %)	13 (8,4 %)	10 (6,6 %)
Troubles cardiaques						
Arythmie	0	3 (2,2 %)	0	1 (0,6 %)	0	0
Fibrillation auriculaire	1 (0,8 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	4 (2,6 %)	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Insuffisance cardiaque	0	3 (2,2 %)	1 (0,7 %)	0	0	0
Insuffisance cardiaque congestive	0	0	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	8 (5,2 %)	6 (3,9 %)
Infarctus du myocarde	0	1 (0,7 %)	0	1 (0,6 %)	4 (2,6 %)	2 (1,3 %)
Troubles oculaires						
Blépharite	1 (0,8 %)	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)	3 (1,9 %)	0	6 (3,9 %)
Cataracte	5 (3,8 %)	4 (2,9 %)	8 (5,9 %)	10 (6,5 %)	11 (7,1 %)	6 (3,9 %)
Cataracte corticale	0	3 (2,2 %)	3 (2,2 %)	3 (1,9 %)	1 (0,6 %)	4 (2,6 %)
Cataracte nucléaire	2 (1,5 %)	0	2 (1,5 %)	4 (2,6 %)	2 (1,3 %)	0
Hémorragie conjonctivale	3 (2,3 %)	31 (22,8 %)	31 (23,0 %)	47 (30,5 %)	58 (37,4 %)	42 (27,6 %)
Hyperémie conjonctivale	4 (3,0 %)	3 (2,2 %)	1 (0,7 %)	0	3 (1,9 %)	1 (0,7 %)
Érosion de la cornée	2 (1,5 %)	3 (2,2 %)	5 (3,7 %)	0	0	0
Œdème maculaire cystoïde	7 (5,3 %)	1 (0,7 %)	5 (3,7 %)	3 (1,9 %)	0	1 (0,7 %)
Œdème rétinien diabétique	5 (3,8 %)	2 (1,5 %)	2 (1,5 %)	3 (1,9 %)	0	0
Rétinopathie diabétique	2 (1,5 %)	0	0	6 (3,9 %)	0	2 (1,3 %)
Sécheresse oculaire	4 (3,0 %)	3 (2,2 %)	2 (1,5 %)	7 (4,5 %)	12 (7,7 %)	2 (1,3 %)
Douleur oculaire	3 (2,3 %)	9 (6,6 %)	3 (2,2 %)	15 (9,7 %)	22 (14,2 %)	18 (11,8 %)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	0	5 (3,7 %)	3 (2,2 %)	5 (3,2 %)	7 (4,5 %)	3 (2,0 %)
Kyste maculaire	3 (2,3 %)	0	0	0	0	1 (0,7 %)
Œdème maculaire	4 (3,0 %)	0	2 (1,5 %)	2 (1,3 %)	0	0
Maculopathie	3 (2,3 %)	1 (0,7 %)	0	0	0	0
Hyperémie oculaire	1 (0,8 %)	2 (1,5 %)	6 (4,4 %)	11 (7,1 %)	6 (3,9 %)	5 (3,3 %)

Tableau 10 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le groupe témoin 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 16.0 de MedDRA	Groupe témoin (N = 133)	VIVID ^{DME}		Groupe témoin (N = 154)	VISTA ^{DME}	
		EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 136)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 135)		EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 155)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 152)
Hypertension oculaire	0	8 (5,9 %)	3 (2,2 %)	0	2 (1,3 %)	0
Photopsie	0	0	0	5 (3,2 %)	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Kératite ponctuelle	2 (1,5 %)	5 (3,7 %)	6 (4,4 %)	1 (0,6 %)	4 (2,6 %)	2 (1,3 %)
Anévrisme rétinien	3 (2,3 %)	4 (2,9 %)	6 (4,4 %)	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Exsudats rétinien	9 (6,8 %)	5 (3,7 %)	10 (7,4 %)	7 (4,5 %)	6 (3,9 %)	3 (2,0 %)
Hémorragie rétinienne	10 (7,5 %)	5 (3,7 %)	8 (5,9 %)	11 (7,1 %)	4 (2,6 %)	4 (2,6 %)
Néovascularisation rétinienne	6 (4,5 %)	1 (0,7 %)	0	7 (4,5 %)	2 (1,3 %)	2 (1,3 %)
Trouble vasculaire rétinien	1 (0,8 %)	3 (2,2 %)	3 (2,2 %)	0	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Rétinopathie	3 (2,3 %)	0	0	0	0	0
Vision trouble	1 (0,8 %)	0	2 (1,5 %)	5 (3,2 %)	8 (5,2 %)	3 (2,0 %)
Diminution de l'acuité visuelle	17 (12,8 %)	5 (3,7 %)	10 (7,4 %)	8 (5,2 %)	2 (1,3 %)	5 (3,3 %)
Déficience visuelle	2 (1,5 %)	0	2 (1,5 %)	5 (3,2 %)	0	3 (2,0 %)
Corps flottants du vitré	1 (0,8 %)	6 (4,4 %)	2 (1,5 %)	8 (5,2 %)	15 (9,7 %)	11 (7,2 %)
Hémorragie du vitré	3 (2,3 %)	3 (2,2 %)	3 (2,2 %)	8 (5,2 %)	7 (4,5 %)	1 (0,7 %)
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	0	0	0	6 (3,9 %)	3 (1,9 %)	2 (1,3 %)
Constipation	1 (0,8 %)	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)	8 (5,2 %)	8 (5,2 %)	3 (2,0 %)
Carie dentaire	2 (1,5 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	0	0	3 (2,0 %)
Diarrhée	0	2 (1,5 %)	3 (2,2 %)	9 (5,8 %)	11 (7,1 %)	4 (2,6 %)
Gastrite	0	3 (2,2 %)	1 (0,7 %)	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)	1 (0,7 %)
Troubles généraux et du point d'administration						
Douleur thoracique	0	0	0	8 (5,2 %)	3 (1,9 %)	5 (3,3 %)
Œdème périphérique	2 (1,5 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	6 (3,9 %)	14 (9,0 %)	10 (6,6 %)
Fatigue	0	0	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	4 (2,6 %)	1 (0,7 %)
Douleur au point d'injection	1 (0,8 %)	2 (1,5 %)	2 (1,5 %)	0	4 (2,6 %)	2 (1,3 %)
Pyrexie	1 (0,8 %)	0	0	0	4 (2,6 %)	4 (2,6 %)
Troubles du système immunitaire						
Hypersensibilité	0	0	0	0	4 (2,6 %)	0
Infections et infestations						
Bronchite	4 (3,0 %)	7 (5,1 %)	1 (0,7 %)	8 (5,2 %)	7 (4,5 %)	4 (2,6 %)

Tableau 10 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le groupe témoin 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 16.0 de MedDRA	Groupe témoin (N = 133)	VIVID ^{DME}		Groupe témoin (N = 154)	VISTA ^{DME}	
		EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 136)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 135)		EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 155)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 152)
Cellulite	0	0	0	5 (3,2 %)	9 (5,8 %)	9 (5,9 %)
Cystite	0	1 (0,7 %)	0	1 (0,6 %)	4 (2,6 %)	1 (0,7 %)
Infection auriculaire	0	0	1 (0,7 %)	0	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Gastro-entérite	1 (0,8 %)	0	1 (0,7 %)	5 (3,2 %)	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Nasopharyngite	20 (15,0 %)	25 (18,4 %)	22 (16,3 %)	13 (8,4 %)	12 (7,7 %)	9 (5,9 %)
Pharyngite	0	0	3 (2,2 %)	0	1 (0,6 %)	1 (0,7 %)
Pneumonie	1 (0,8 %)	2 (1,5 %)	1 (0,7 %)	3 (1,9 %)	8 (5,2 %)	4 (2,6 %)
Infection dentaire	0	0	0	0	0	3 (2,0 %)
Infection des voies urinaires	2 (1,5 %)	2 (1,5 %)	4 (3,0 %)	11 (7,1 %)	11 (7,1 %)	14 (9,2 %)
Investigations						
Augmentation de la créatine- phosphokinase	2 (1,5 %)	0	0	7 (4,5 %)	3 (1,9 %)	2 (1,3 %)
Augmentation de la glycémie	2 (1,5 %)	6 (4,4 %)	4 (3,0 %)	3 (1,9 %)	4 (2,6 %)	2 (1,3 %)
Augmentation du potassium dans le sang	1 (0,8 %)	0	1 (0,7 %)	5 (3,2 %)	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Augmentation de l'hémoglobine glycosylée	4 (3,0 %)	8 (5,9 %)	4 (3,0 %)	4 (2,6 %)	2 (1,3 %)	5 (3,3 %)
Augmentation de la pression intra-oculaire	9 (6,8 %)	12 (8,8 %)	6 (4,4 %)	1 (0,6 %)	5 (3,2 %)	6 (3,9 %)
Anomalies des tests d'acuité visuelle	19 (14,3 %)	4 (2,9 %)	8 (5,9 %)	4 (2,6 %)	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diabète sucré	3 (2,3 %)	2 (1,5 %)	6 (4,4 %)	11 (7,1 %)	6 (3,9 %)	10 (6,6 %)
Hypercholestérolémie	3 (2,3 %)	2 (1,5 %)	2 (1,5 %)	6 (3,9 %)	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Hyperglycémie	4 (3,0 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	7 (4,5 %)	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Hypoglycémie	2 (1,5 %)	0	3 (2,2 %)	2 (1,3 %)	8 (5,2 %)	2 (1,3 %)
Hyponatrémie	0	0	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	0	4 (2,6 %)
Carence en vitamine D	0	0	0	6 (3,9 %)	2 (1,3 %)	3 (2,0 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Spasmes musculaires	0	0	0	6 (3,9 %)	3 (1,9 %)	2 (1,3 %)

Tableau 10 – Réactions indésirables oculaires et non oculaires, indépendamment du lien avec le traitement (réactions indésirables apparues sous traitement dont le taux d'incidence a été ≥ 1 % dans tout groupe traité), pour lesquelles il y a eu une différence ≥ 2 % entre EYLEA et le groupe témoin 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 16.0 de MedDRA	VIVID ^{DME}			VISTA ^{DME}		
	Groupe témoin (N = 133)	EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 136)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 135)	Groupe témoin (N = 154)	EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (N = 155)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. (N = 152)
Douleur musculo-squelettique	1 (0,8 %)	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)	4 (2,6 %)	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Arthrose	0	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	6 (3,9 %)	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes)						
Carcinome basocellulaire	1 (0,8 %)	0	0	0	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Troubles du système nerveux						
Maux de tête	2 (1,5 %)	3 (2,2 %)	2 (1,5 %)	13 (8,4 %)	13 (8,4 %)	6 (3,9 %)
Syncope	0	1 (0,7 %)	0	5 (3,2 %)	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Troubles psychiatriques						
Anxiété	1 (0,8 %)	2 (1,5 %)	1 (0,7 %)	6 (3,9 %)	4 (2,6 %)	2 (1,3 %)
Troubles rénaux et urinaires						
Hématurie	0	0	0	4 (2,6 %)	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Insuffisance rénale	1 (0,8 %)	0	1 (0,7 %)	3 (1,9 %)	6 (3,9 %)	3 (2,0 %)
Insuffisance rénale chronique	0	1 (0,7 %)	0	1 (0,6 %)	6 (3,9 %)	4 (2,6 %)
Anomalie urinaire	0	0	0	4 (2,6 %)	0	3 (2,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	4 (3,0 %)	2 (1,5 %)	5 (3,7 %)	6 (3,9 %)	13 (8,4 %)	5 (3,3 %)
Dyspnée	0	0	1 (0,7 %)	5 (3,2 %)	8 (5,2 %)	7 (4,6 %)
Douleur oropharyngée	5 (3,8 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Ulcère cutané	3 (2,3 %)	0	0	3 (1,9 %)	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Troubles vasculaires						
Hypertension	17 (12,8 %)	16 (11,8 %)	19 (14,1 %)	34 (22,1 %)	38 (24,5 %)	28 (18,4 %)

a Selon la répartition aléatoire au cours des études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. En raison du plan des études, les patients du groupe témoin (recevant un traitement au laser) pourraient avoir reçu des injections d'EYLEA et ceux du groupe traité par EYLEA pourraient avoir reçu un traitement au laser.

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

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques

Traitement de la forme humide de la DMLA

Les réactions indésirables au médicament moins courantes, soit celles survenues chez moins de 1 % des patients traités par EYLEA pendant au maximum 96 semaines au cours des études de phase III VIEW1 et VIEW2, ont été les suivantes :

Troubles oculaires : sensation anormale dans l'œil, inflammation de la chambre antérieure, cataracte corticale, anomalie de l'épithélium cornéen, érosion de la cornée, irritation des paupières, iridocyclite, iritis, opacités du cristallin, 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, hypopyon

Traitement de l'OVCR

Les réactions indésirables au médicament moins courantes, soit celles survenues chez moins de 1 % des patients traités par EYLEA pendant au maximum 76/100 semaines au cours des études de phase III COPERNICUS et GALILEO, ont été les suivantes :

Troubles oculaires : cataracte sous-capsulaire, hyperémie conjonctivale, anomalie de l'épithélium cornéen, œdème de la cornée, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, œdème des paupières, iridocyclite et iritis.

Infections et infestations : endophtalmie¹

Traitement de l'OBVR

Il n'y a pas eu de réactions indésirables au médicament moins courantes, c'est-à-dire survenues chez moins de 1 % des patients traités par EYLEA pendant au maximum 52 semaines au cours de l'étude de phase III sur l'OBVR (VIBRANT).

Traitement de l'OMD

Les réactions indésirables au médicament moins courantes, soit celles survenues chez moins de 1 % des patients traités par EYLEA pendant au maximum 52 semaines au cours des études de phase III VIVID^{DME} et VISTA^{DME}, ont été les suivantes :

¹ À culture positive ou négative

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

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

On n'a signalé aucun cas d'hypersensibilité, d'hypopyon, d'hyalite, d'endophtalmie, de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien ni de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien lié au médicament dans l'œil étudié.

Anomalies des épreuves sanguines et biologiques

Il n'y a pas eu de réactions indésirables au médicament à type 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 et l'OBVR, on n'a pas observé de tendances indiquant qu'il y avait un lien entre EYLEA et la survenue d'anomalies cliniquement significatives des épreuves sanguines et biologiques.

Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation

Des cas d'inflammation intra-oculaire ont été associés à EYLEA depuis sa commercialisation, soit endophtalmie (infectieuse ou non), inflammation de la chambre antérieure, iridocyclite, uvéite, iritis, hyalite et hypopyon. Ces réactions indésirables ont aussi été observées au cours des essais cliniques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur EYLEA. EYLEA 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 EYLEA.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POUR INJECTION INTRAVITRÉENNE SEULEMENT

Considérations posologiques

- EYLEA ne doit être administré que par un médecin qualifié expérimenté dans l'administration d'injections intravitréennes.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Traitement de la forme humide de la DMLA

La dose recommandée d'EYLEA 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 mois et tous les deux mois (toutes les huit semaines) par la suite.

Après les 12 premiers mois de traitement par EYLEA, on peut espacer les doses de jusqu'à trois mois (12 semaines), selon les paramètres visuels et anatomiques. Il faut évaluer les patients régulièrement.

Au cours des essais cliniques sur la DMLA, EYLEA n'a pas été plus efficace quand on l'administrait toutes les quatre semaines plutôt que toutes les huit semaines (voir **[PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – ESSAIS CLINIQUES : Traitement de la forme humide de la DMLA, Données démographiques et plan des essais](#)**).

Traitement de l'OVCR et de l'OBVR

La dose recommandée d'EYLEA 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 de 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'affibercept 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 **[PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES - ESSAIS CLINIQUES](#)**).

Traitement de l'OMD

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg (équivalent 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.

Au cours des essais cliniques sur l'OMD, l'efficacité de l'administration de 2 mg d'EYLEA jusqu'à une fois par mois a été semblable à celle de l'administration de 2 mg d'EYLEA tous les deux mois.

Populations particulières

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

Personnes âgées : Il n'y a pas de considérations posologiques particulières chez les personnes âgées.

Enfants (< 18 ans) : On n'observe pas la forme humide de la DMLA chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA pour le traitement de la forme humide de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR et de l'OMD n'ont pas été étudiées chez eux.

Administration

Les injections intravitréennes doivent être effectuées par un médecin 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. On doit désinfecter la peau péri-oculaire, la paupière et la surface oculaire. Avant l'injection, on doit assurer une anesthésie adéquate et appliquer un microbicide topique à large spectre.

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.

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 intra-oculaire, par exemple en vérifiant la perfusion de la tête du nerf optique ou en mesurant 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 ou une augmentation de la pression intra-oculaire (p. ex. douleur oculaire, rougeur des yeux, photophobie, vision trouble ou perte de vision) survenant après l'injection intravitréenne.

LE FLACON EST À USAGE UNIQUE. IL DOIT SERVIR SEULEMENT À L'ADMINISTRATION DANS UN ŒIL D'UNE DOSE D'EYLEA DE 50 MICROLITRES (2 mg).

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

Le flacon peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'emploi. Une fois le flacon ouvert, on doit respecter les règles de l'asepsie.

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

Flacons

1. Retirer le capuchon en plastique (voir [Figure 1](#)).

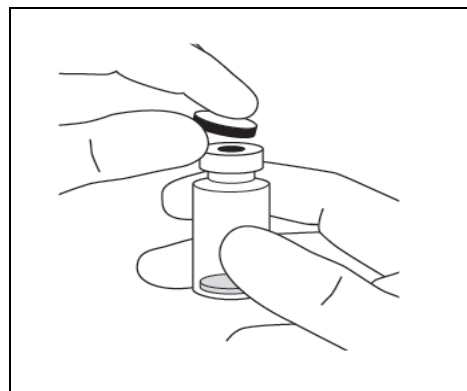


Figure 1

2. Nettoyer le bouchon avec un tampon imbibé d'alcool (voir [Figure 2](#))

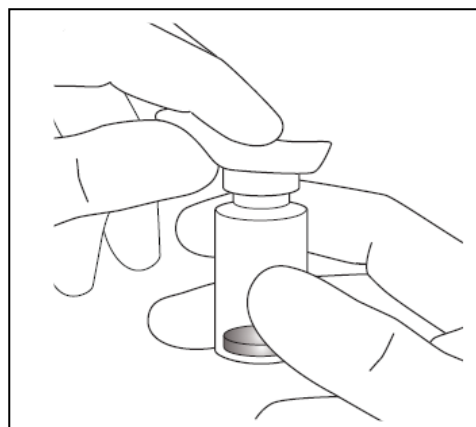


Figure 2

3. Retirer de sa pochette l'aiguille à filtre de 5 microns et de calibre 18 que contient la boîte. Visser l'aiguille à l'embout d'une seringue stérile Luer-Lock de 1 mL (non fournie) (voir [Figure 3](#)).

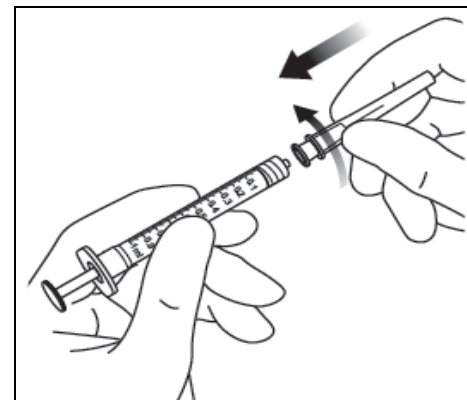


Figure 3

4. Enfoncer l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce qu'elle touche le fond du flacon.
5. En procédant de façon aseptique, aspirer tout le contenu de la solution dans la seringue. Incliner légèrement le flacon pour bien le vider. Pour éviter d'aspirer de l'air, s'assurer que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans la solution. Pour ce faire, continuer d'incliner le flacon pendant l'aspiration de la solution dans la seringue (voir [Figure 4](#) et [Figure 5](#)).

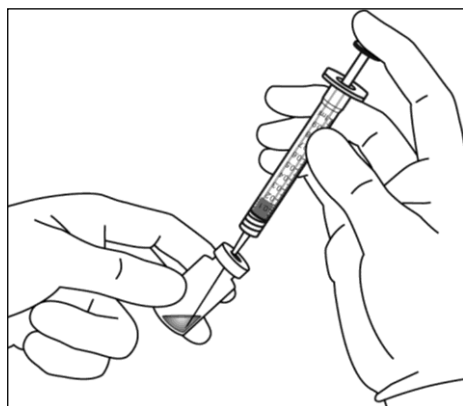


Figure 4

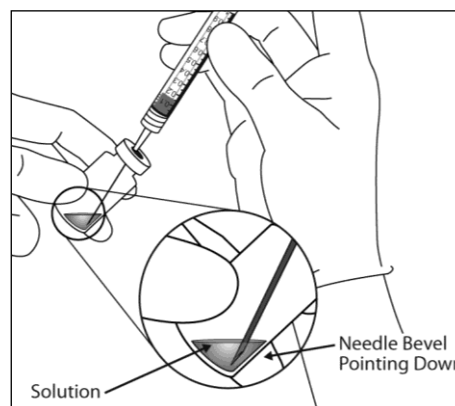


Figure 5

Biseau de l'aiguille vers le bas

6. Tirer suffisamment sur le piston pour s'assurer de vider totalement l'aiguille à filtre.
7. Retirer l'aiguille à filtre de la seringue et la jeter en prenant les précautions d'usage.

Remarque : Ne pas utiliser l'aiguille à filtre pour pratiquer l'injection intravitréenne.

8. Visser une aiguille de calibre 30 d'un demi-pouce (non fournie) à l'embout de la seringue Luer-Lock (voir [Figure 6](#)).

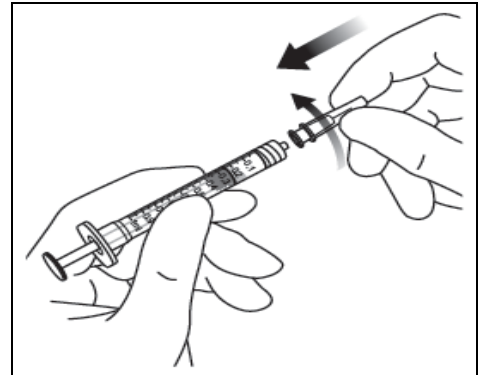


Figure 6

9. Quand on est prêt à administrer EYLEA, retirer la gaine d'aiguille en plastique.

10. En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, examiner la solution pour voir si des bulles sont présentes et, le cas échéant, **tapoter doucement** la seringue du doigt pour les faire remonter à la surface (voir [Figure 7](#)).

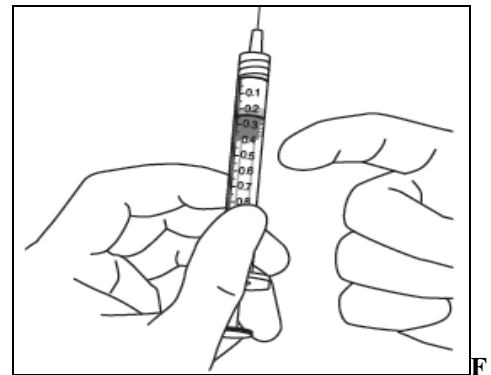


Figure 7

11. 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 ([Figure 8](#) et [Figure 9](#)).

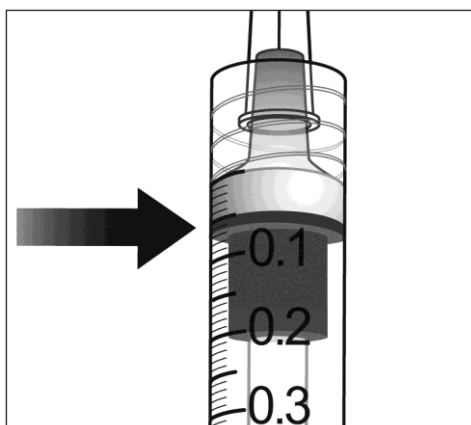


Figure 8

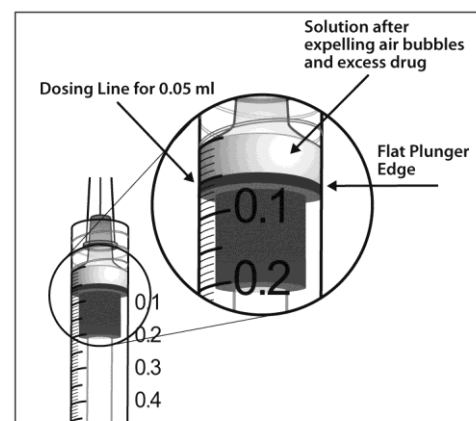


Figure 9

Ligne de dosage (0,05 mL)
Solution après expulsion des bulles d'air et de l'excédent de médicament
Bord du piston plat

SURDOSAGE

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

Des cas de surdosage accidentel ont été signalés au cours des études cliniques. Les réactions indésirables les plus souvent associées au surdosage accidentel ont été l'augmentation de la pression intra-oculaire et la douleur oculaire.

L'administration d'une dose excessive peut faire augmenter la pression intra-oculaire. Par conséquent, en cas de surdosage, il faut surveiller la pression intra-oculaire et, à la discrétion du médecin traitant, mettre en route un traitement convenable.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme 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 (1).

Pharmacodynamique

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 (0,5 mg toutes les 4 semaines, 2 mg toutes les 4 semaines et 2 mg toutes les 8 semaines). À la 52^e semaine de l'étude VIEW 1, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ était de -130 microns dans le groupe traité par EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines et de -129 microns dans le groupe ayant reçu 0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines. À la 96^e semaine, le changement moyen était de -121 et -114 microns, respectivement. À la 52^e semaine de l'étude

VIEW 2, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ était de -149 microns dans le groupe traité par EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines et de -139 microns dans le groupe ayant reçu 0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines. À la 96^e/100^e semaine, le changement moyen était de -145 et -121 microns, respectivement.

Traitement de l'OVCR

On a observé des réductions de l'épaisseur rétinienne moyenne (en microns, EYLEA 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 EYLEA et de -128 microns dans le groupe traité au laser.

Traitement de l'OMD

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 EYLEA. À la 52^e semaine, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ était de -192,4 microns dans le groupe recevant 2 mg d'EYLEA toutes les huit semaines et -66,2 microns dans le groupe témoin au cours de l'étude VIVID^{DME}, et respectivement de -183,1 et -73,3 microns au cours de l'étude VISTA^{DME}.

Pharmacocinétique

EYLEA 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 de 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 indécélables 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) (2).

Les résultats ci-dessus ont été conformes à ceux de sous-études pharmacocinétiques menées auprès de patients atteints d'OVCR, d'OBVR ou d'OMD, 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 indécélables après deux semaines chez tous les patients.

Métabolisme

Comme EYLEA 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) (3).

Populations et affections particulières

Personnes âgées

Il n'y a pas de considérations particulières chez les personnes âgées.

Enfants (< 18 ans)

On n'observe pas la forme humide de la DMLA chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA pour le traitement de la forme humide de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR et de l'OMD n'ont pas été étudiées chez les enfants.

Insuffisance rénale

On n'a pas mené d'études particulières sur EYLEA 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Craint le gel.

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

LE FLACON EST À USAGE UNIQUE. 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 peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'emploi. Une fois le flacon ouvert, on doit respecter les règles de l'asepsie.

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EYLEA est une solution aqueuse iso-osmotique stérile, limpide et incolore ou jaune pâle dont les ingrédients sont chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 20 et saccharose.

Un millilitre de solution pour injection intravitréenne contient 40 mg d'aflibercept.

Flacon

La boîte contient un flacon en verre de type 1 contenant 278 microlitres de solution pour injection intravitréenne et muni d'un bouchon en caoutchouc élastomère, ainsi qu'une aiguille à filtre de calibre 18.

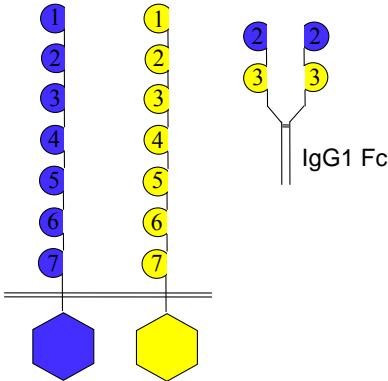
Le flacon contient 278 microlitres de solution pour injection intravitréenne, ce qui donne un volume extractible d'environ 100 microlitres. Le flacon permet d'administrer une dose unique de 50 microlitres contenant 2 mg d'aflibercept.

Ce produit médicamenteux contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose et est donc essentiellement « sans sodium ».

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	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 :	$C_{4318}H_{6788}N_{1164}O_{1304}S_{32}$
Poids moléculaire :	Sans glycolysation : 97 kDa Avec glycolysation : 115 kDa
Formule développée :	<div><div>VEGFR1 VEGFR2 Aflibercept</div></div>
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

ESSAIS CLINIQUES

Traitement de la forme humide de la DMLA

Données démographiques et plan des essais

L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA (aflibercept, solution pour injection intravitréenne) 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 et 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 EYLEA) au cours des deux études de phase III (VIEW1 et VIEW2) (4). 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, EYLEA a été administré toutes les quatre semaines et dans le troisième, EYLEA a été administré toutes les huit semaines. Les groupes étaient les suivants :

- 1) EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines après trois doses mensuelles
- 2) EYLEA à raison de 2 mg toutes les quatre semaines
- 3) EYLEA à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines
- 4) ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines.

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'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 EYLEA 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 – Sommaire des données démographiques chez les patients inscrits aux essais cliniques sur la forme humide de la DMLA

sur la forme humaine de la DMYLEA					
Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
VIEW1	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement actif	Injection intravitréenne	EYLEA 2Q8 : n = 303	78,1 ans (49 à 99 ans)	Hommes : 41,2 %
		• EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines après trois doses mensuelles (EYLEA 2Q8),	EYLEA 2Q4 : n = 304		Femmes : 58,8 %
		• EYLEA à raison de 2 mg toutes les 4 semaines (EYLEA 2Q4),	EYLEA 0.5Q4 : n = 304		
		• EYLEA à raison de 0,5 mg toutes les 4 semaines (EYLEA 0.5Q4), et	ranibizumab 0.5Q4 : n = 306		
VIEW2		• EYLEA à raison de 0,5 mg toutes les 4 semaines (EYLEA 0.5Q4), et	EYLEA 2Q8 : n = 313	73,9 ans (50 à 93 ans)	Hommes : 44,5 %
		• ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les 4 semaines (ranibizumab 0.5Q4)	EYLEA 2Q4 : n = 313		Femmes : 55,5 %
			EYLEA 0.5Q4 : n = 311		
			ranibizumab 0.5Q4 : n = 303		
		Étude de 96 semaines			

Résultats des études

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

	VIEW1		VIEW2	
	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. ^a	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem.	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. ^a	Ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 sem.
Résultats relatifs à l’efficacité				
Ensemble conforme au protocole	N = 265	N = 269	N = 270	N = 269
Proportion des patients ayant maintenu leur acuité visuelle (perte < 15 lettres de MAVC)	95,1 %	94,4 %	95,6 %	94,4 %
Différence ^b (%)	0,7		1,1	
(IC de 95 %) ^c	(-3,1; 4,5) ^d		(-2,6; 4,8) ^d	
Ensemble d’analyse intégral	N = 301	N = 304	N = 306	N = 291
Nombre moyen d’injections actives sur 52 semaines	7,6	12,1	7,7	12,7
Changement moyen de la MAVC par rapport au départ selon le nombre de lettres sur l’échelle ETDRS	7,9	8,1	8,9	9,4
Différence ^b de la moyenne des moindres carrés (IC de 95 %) ^c	0,26 (-1,97; 2,49)		-0,90 (-3,06; 1,26)	
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 %)	94 (30,9 %)	96 (31,4 %)	99 (34,0 %)
Différence ^b (%)	-0,4		-2,7	
(IC de 95 %) ^c	(-7,7; 7,0)		(-10,2; 4,9)	

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 EYLEA 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’EYLEA 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 EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines et dans le groupe recevant le ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines était respectivement de 88,0 % et 87,8 % selon l'étude VIEW1 et de 88,6 % et 89,4 % selon l'étude VIEW2.

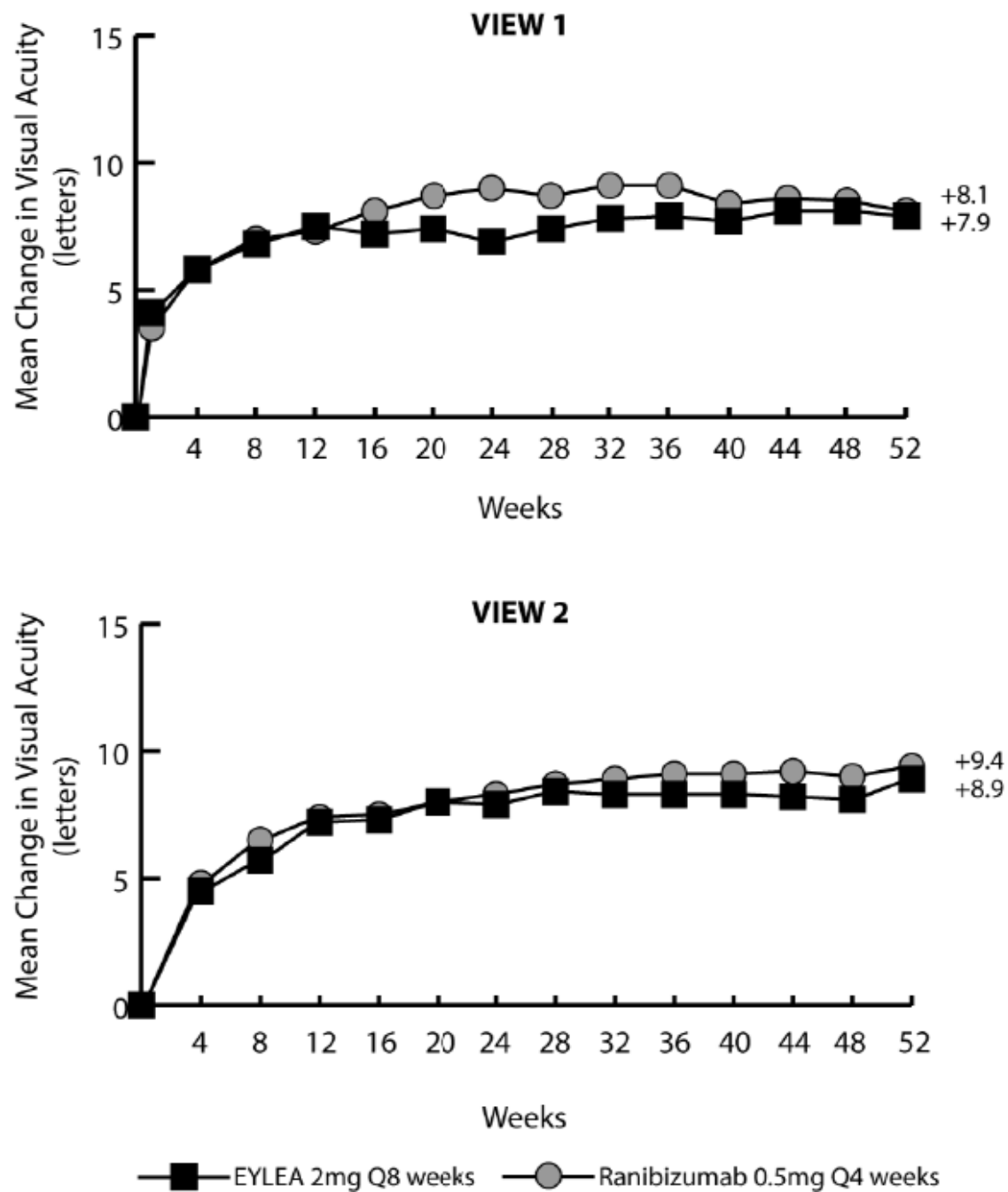
Au cours des deux études de phase III, il y a eu moins d'injections dans le groupe ayant reçu EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines que dans le groupe ayant reçu le ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines (moyenne [écart type (ET)] de 7,6 [1,1] injections d'EYLEA par rapport à 12,3 [1,9] injections de ranibizumab).

On a montré qu'EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines était non inférieur au ranibizumab à raison de 0,5 mg toutes les quatre semaines 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 VIEW 1, le nombre moyen d'injections actives a été de 4,3 dans le groupe recevant EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines et de 4,6 dans le groupe recevant 0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines; dans l'étude VIEW 2, le nombre moyen d'injections actives a été de 4,0 dans le groupe recevant EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines et de 4,9 dans le groupe recevant 0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines. Parmi les patients ayant reçu au départ EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines et ayant terminé la deuxième année des études, 90 % ont reçu six doses ou moins, et 72 % ont reçu quatre doses ou moins. L'acuité visuelle s'est maintenue chez 91,4 % des patients du groupe EYLEA et 89,8 % du groupe ranibizumab de l'étude VIEW 1; elle s'est maintenue chez 93,5 % des patients des deux groupes de l'étude VIEW 2. Le changement moyen de MAVC par rapport au départ dans l'étude VIEW 1 a été de +7,1 lettres dans le groupe EYLEA et de +7,3 lettres dans le groupe ranibizumab; dans l'étude VIEW 2, le changement moyen a été de +8,1 et +8,5 lettres, respectivement. La proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres dans l'étude VIEW 1 était de 32,9 % dans le groupe EYLEA et 30,6 % dans le groupe ranibizumab, alors qu'il était de 34,0 % et 32,7 %, respectivement, dans l'étude VIEW 2.

Figure 10. Changement moyen de l'acuité visuelle du début des études à la 52^e semaine selon les données des études VIEW1 et VIEW2



Traitement de l'OVCR

Données démographiques et plan des essais

L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA (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. L'efficacité a pu être évaluée chez 358 patients au total (dont 217 traités par EYLEA) au cours des études COPENICUS et GALILEO (5-9). Au cours des deux études, les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 3:2 pour recevoir soit 2 mg d'EYLEA 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 rétinienues 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 52^e semaine à la 76^e semaine (étude GALILEO) ou à la 100^e semaine (étude COPENICUS), 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 24^e semaine par rapport au départ. Les critères secondaires comprenaient le changement de l'acuité visuelle à la 24^e 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 24^e 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 aléatoirement pour recevoir le traitement par

EYLEA avaient au moins 65 ans ou et environ 18 % des patients (38 sur 217) avaient au moins 75 ans.

Tableau 13 – Sommaire des données démographiques chez les patients inscrits aux essais cliniques sur l'OVCR

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
COPERNICUS	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement factice	Injection intravitréenne	EYLEA : n = 114	66,3 ans (22 à 89 ans)	Hommes : 57 %
		<ul style="list-style-type: none"> EYLEA à raison de 2 mg toutes les 4 semaines (EYLEA 2Q4) jusqu'à la 24^e semaine, puis EYLEA à raison de 2 mg PRN Injection factice toutes les 4 semaines jusqu'à la 24^e semaine, puis EYLEA à raison de 2 mg PRN 	Traitement factice : n = 74		Femmes : 43 %
		Étude de 100 semaines			
GALILEO		Injection intravitréenne	EYLEA : n = 104	61,5 ans (29 à 88 ans)	Hommes : 55,6 %
		<ul style="list-style-type: none"> EYLEA à raison de 2 mg toutes les 4 semaines (EYLEA 2Q4) jusqu'à la 24^e semaine, puis EYLEA à raison de 2 mg PRN Injection factice toutes les 4 semaines jusqu'à la 52^e semaine, puis EYLEA à raison de 2 mg PRN 	Traitement factice : n = 68		Femmes : 44,4 %
		Étude de 76 semaines			

PRN : au besoin (*pro re nata*)

Résultats des études

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

Le [Tableau 14](#) et la [Figure 11](#) 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

Paramètres	COPERNICUS		GALILEO	
	EYLEA 2 mg toutes les 4 semaines (N = 114)	Groupe témoin (injection factice) ^a (N = 73)	EYLEA 2 mg toutes les 4 semaines (N = 103)	Groupe témoin (injection 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 (ET)	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 24^e 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 24^e semaine ont été considérés comme des non-répondeurs.

c Groupe recevant 2 mg d'EYLEA 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).

EAI : ensemble d'analyse intégral; ET : écart type; ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*;

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; MC : moyennes des moindres carrés selon l'analyse de covariance

RDO : report de la dernière observation

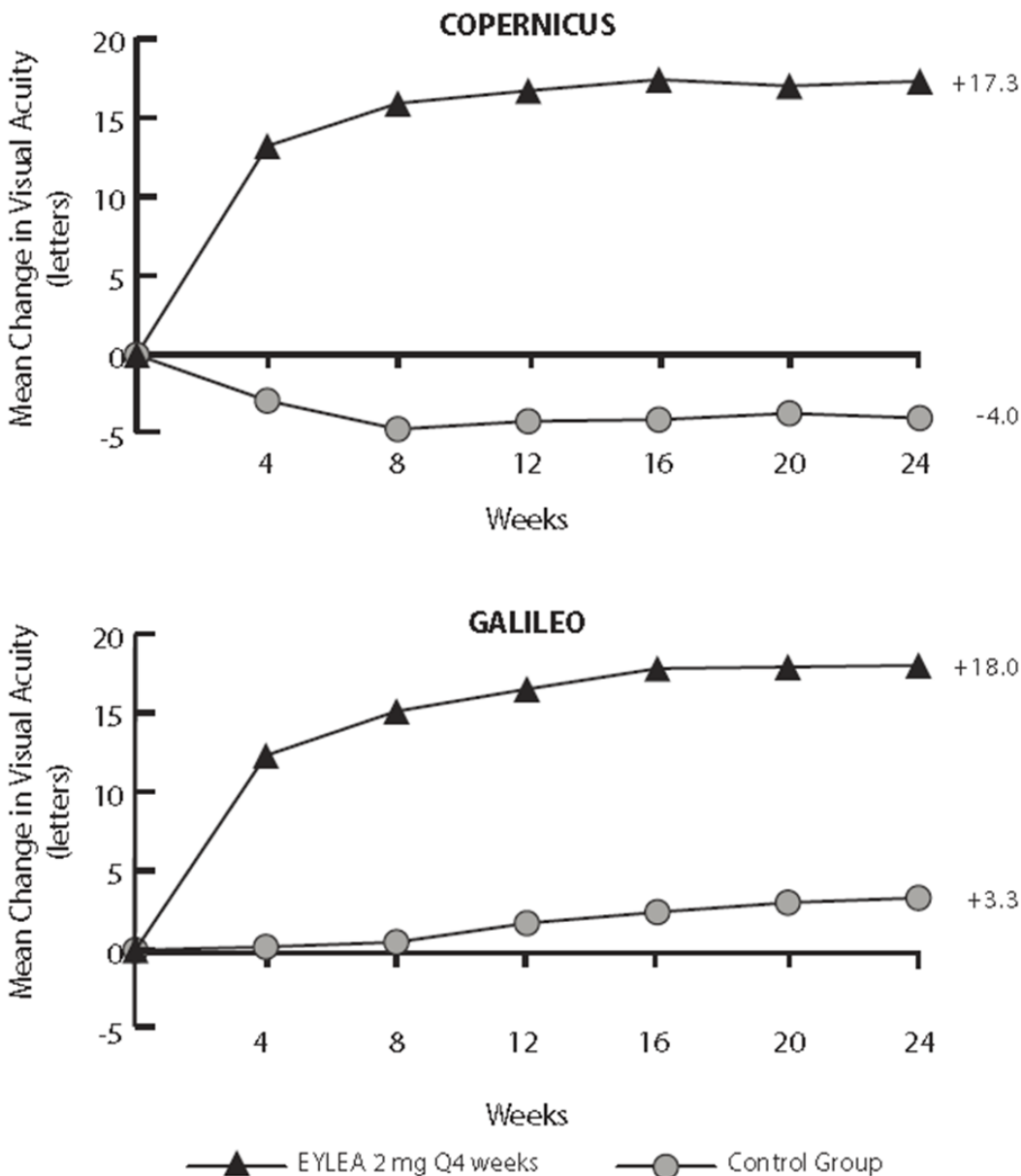
Au cours de l'étude COPERNICUS, la proportion des patients chez qui il y avait un gain d'au moins 15 lettres de MAVC par rapport au départ était de 55 % dans le groupe traité par EYLEA et 30 % dans le groupe ayant initialement reçu le traitement factice après 52 semaines, et respectivement de 49,1 % 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 EYLEA 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 EYLEA 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 EYLEA 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.

Dans chacune des études, les effets du traitement dans les sous-groupes évaluables (p. ex. âge, sexe, race, acuité visuelle initiale, état de l'irrigation sanguine de la rétine et durée de l'OVCR) correspondaient en général à ceux observés dans l'ensemble de la population.

Figure 11 : Changement moyen par rapport au départ après 24 semaines de la meilleure acuité visuelle corrigée en fonction du groupe traité des études COPERNICUS et GALILEO (ensemble d'analyse intégral, report de la dernière observation)



Traitement de l'OBVR

Données démographiques et plan de l'essai

L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA (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 (10, 11). L'efficacité a pu être évaluée chez au total 181 patients traités (dont 91 par EYLEA) 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'EYLEA toutes les quatre semaines (total de six injections), soit pour être soumis à une photocoagulation au laser au départ puis au besoin, à la 12^e semaine et après (groupe témoin traité au laser) (voir [Tableau 15](#)).

Après six injections mensuelles (24 semaines), les patients traités par EYLEA ont reçu une injection tous les deux mois (huit semaines) jusqu'à la 52^e semaine. Un traitement au laser de secours était permis à la 36^e 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 EYLEA à compter de la 24^e 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 EYLEA ont reçu un traitement au laser à la 36^e semaine et 67 patients sur 90 dans le groupe traité au laser ont reçu un traitement par EYLEA après la 24^e 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 EYLEA, la rétine était classée comme non irriguée. Le taux de retrait de l'étude avant la 52^e semaine a été de 19,8 % dans le groupe traité par EYLEA et 16,3 % dans le groupe laser + EYLEA.

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 24^e 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 – Sommaire des données démographiques chez les patients inscrits aux essais cliniques sur l'OBVR

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
VIBRANT	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement actif	<p>Injection intravitréenne</p> <ul style="list-style-type: none"> EYLEA à raison de 2 mg toutes les 4 semaines (EYLEA 2Q4) jusqu'à la 24^e semaine, puis EYLEA à raison de 2 mg toutes les 8 semaines (EYLEA 2Q8). Traitement au laser de secours à la 36^e semaine si les critères de traitement de secours étaient satisfaits Traitement au laser le 1^{er} jour et injection factice toutes les 4 semaines jusqu'à la 48^e semaine Traitement de secours par EYLEA à compter de la 24^e semaine si les critères de traitement de secours étaient satisfaits <p>Étude de 52 semaines</p>	<p>EYLEA : n = 91</p> <p>Traitement factice : n = 92</p>	65,0 ans (42 à 94 ans)	<p>Hommes : 54,1 %</p> <p>Femmes : 45,9 %</p>

Résultats de l'étude

À la 24^e semaine, les résultats chez les patients traités par EYLEA 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 24^e 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 EYLEA.

Le [Tableau 16](#) et la [Figure 12](#) 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)

Paramètres	24 ^e semaine	
	EYLEA 2 mg toutes les 4 semaines (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 (ET)	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 ^e	p < 0,0001	

a Les sujets du groupe témoin ont reçu une injection factice toutes les quatre semaines.

b Groupe recevant 2 mg d'EYLEA 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 ($\leq 20/200$ 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 ($\leq 20/200$ 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 ($\leq 20/200$ et $> 20/200$) sont des facteurs fixes.

EAI : ensemble d'analyse intégral; ET : écart type; ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*;

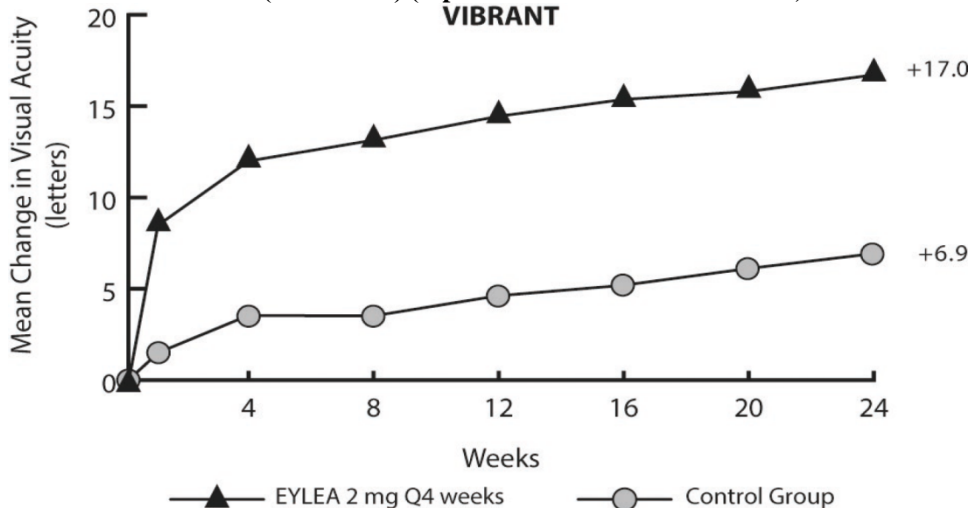
MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; MC : moyennes des moindres carrés selon l'analyse de covariance

RDO : report de la dernière observation

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 EYLEA 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 EYLEA 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 EYLEA 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 l'ensemble de la population.

Figure 12 : 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

Données démographiques et plan des essais

L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA 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}) (12). 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 EYLEA. Les patients de chacune des deux études ont été randomisés dans un rapport de 1:1:1 pour recevoir un des traitements suivants :

- 1) EYLEA à raison de 2 mg toutes les huit semaines après cinq injections mensuelles initiales
- 2) EYLEA 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 EYLEA pouvaient recevoir un traitement au laser et les patients du groupe témoin (traité au laser) pouvaient recevoir EYLEA.

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 EYLEA 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 EYLEA ont reçu des injections d'EYLEA dans les deux yeux.

Résultats des études

Les résultats obtenus après 52 semaines au cours des études VIVID^{DME} et VISTA^{DME} démontrent que le traitement par EYLEA (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 EYLEA. 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 17](#) et la [Figure 13](#) présentent les résultats de l'analyse des données des études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}.

Tableau 17 – Résultats relatifs à l'efficacité après 52 semaines (EAI avec RDO) au cours des études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}

Paramètres	VIVID ^{DME} 52 semaines			VISTA ^{DME} 52 semaines		
	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. ^a (n = 135)	EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (n = 136)	Groupe témoin (laser) (n = 132)	EYLEA 2 mg toutes les 8 sem. ^a (n = 151)	EYLEA 2 mg toutes les 4 sem. (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 (ET)	10,7 (9,32)	10,5 (9,55)	1,2 (10,65)	10,7 (8,21)	12,5 (9,54)	0,2 (12,53)
Différence de la moyenne des MC ^{b, c} (IC de 97,5 %) valeur p	9,1 (6,3, 11,8) p < 0,0001	9,3 (6,5, 12,0) p < 0,0001		10,45 (7,73, 13,17) p < 0,0001	12,19 (9,35, 15,04) 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} (IC de 97,5 %) valeur p	24,2 % (13,5, 34,9) p < 0,0001	23,3 % (12,6, 33,9) p < 0,0001		23,3 % (13,5, 33,1) p < 0,0001	34,2 % (24,1, 44,4) 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}.

c Groupe traité par EYLEA moins groupe recevant le comparateur actif (laser)

d 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}.

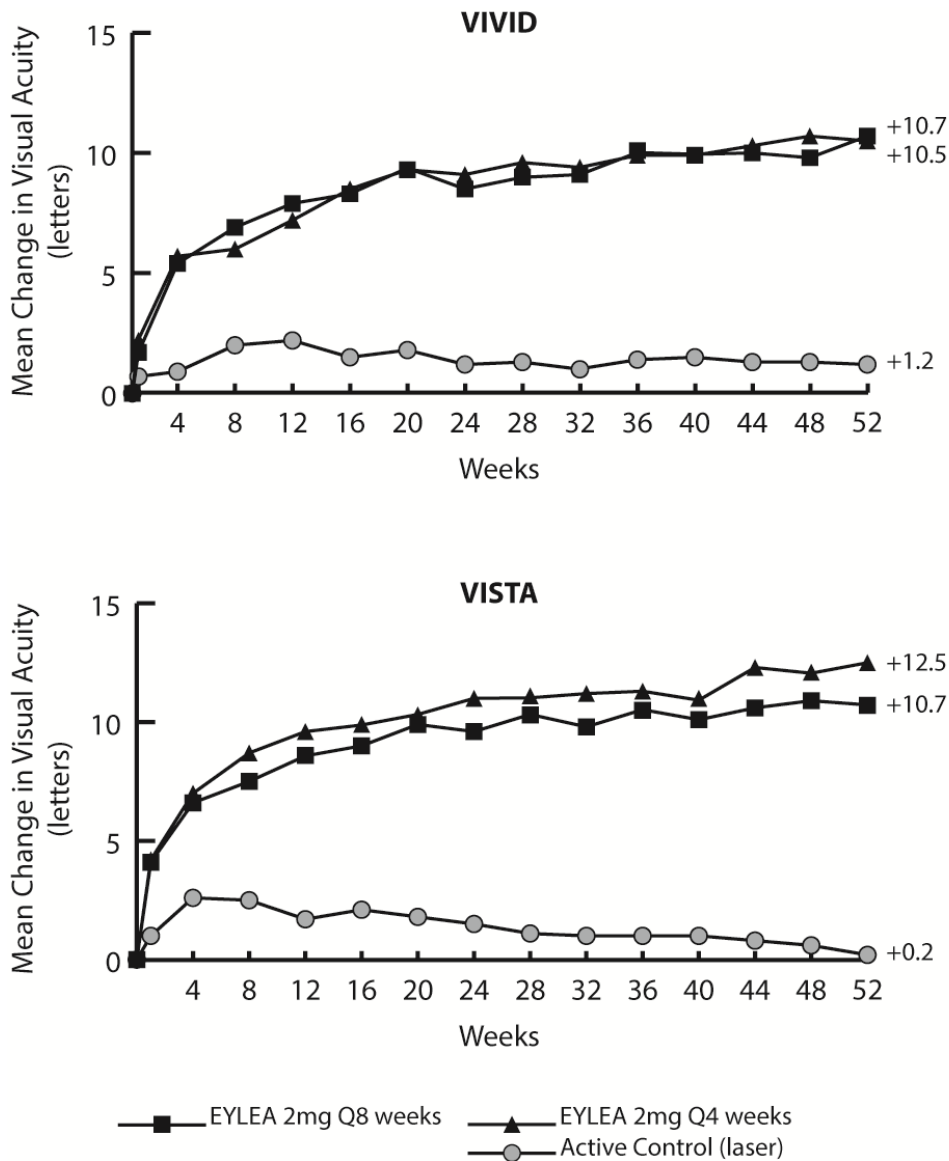
AVC : accident vasculaire cérébral; EAI : ensemble d'analyse intégral; ET : écart type; ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; MC : moyennes des moindres carrés selon l'analyse de covariance; RDO : report de la dernière observation; sem. : 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'EYLEA toutes les huit semaines, 54,4 % dans le groupe recevant 2 mg d'EYLEA 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'EYLEA toutes les huit semaines, 33,3 % dans le groupe recevant 2 mg d'EYLEA 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 %.

Au cours de l'étude VIVID^{DME}, après 52 semaines, le changement moyen de l'ERC par rapport au départ était de -192,4 microns dans le groupe recevant 2 mg d'EYLEA toutes les huit semaines, -195 microns dans le groupe recevant 2 mg d'EYLEA toutes les quatre semaines et -66,2 microns dans le groupe témoin (traité au laser). Au cours de l'étude VISTA^{DME}, les résultats correspondants après 52 semaines étaient respectivement de -183,1 microns, -185,9 microns et -73,3 microns.

Figure 13 : 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 évaluable (p. ex. âge, sexe, race, taux d'HbA_{1c} 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Selon les études sur l'animal, l'aflibercept peut réduire la néovascularisation pathologique et la fuite vasculaire qui y est associée dans divers modèles de maladies oculaires (12, 13). Par exemple, par rapport à des animaux témoins, l'administration intravitréenne d'aflibercept a réduit le développement d'une néovascularisation choroïdienne (NVC) significative après la chirurgie au laser chez le singe, réduit la fuite des vaisseaux rétiens dans le modèle du rat diabétique et inhibé la formation anormale de vaisseaux dans le modèle de la souris hyperoxique.

Pharmacologie chez l'humain

Insuffisance hépatique

On n'a pas mené d'études particulières sur EYLEA chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

TOXICOLOGIE

On a observé une érosion et une ulcération de l'épithélium respiratoire des cornets nasaux de singes ayant reçu l'aflibercept par voie intravitréenne à des doses de 2 ou 4 mg par œil. Chez les singes, à la dose sans effet nocif observé (DSENO) de 0,5 mg par œil, l'exposition systémique (ASC) était 56 fois plus élevée que celle observée chez l'humain après l'administration intravitréenne d'une dose de 2 mg. On n'a pas observé d'effets semblables au cours des études cliniques.

Toxicité chronique

Au cours des études non cliniques de toxicité chronique, on a observé des effets uniquement à des degrés d'exposition systémique considérablement plus élevés que l'exposition maximale chez l'humain produite par l'administration intravitréenne de la dose clinique voulue. Ces effets ont donc peu de portée clinique.

Pouvoir carcinogène

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

Toxicologie de la reproduction

Les effets sur la fertilité des mâles et des femelles ont été évalués au cours d'une étude de six mois menée sur des singes ayant reçu par voie intraveineuse des doses hebdomadaires d'aflibercept de 3 à 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 fois plus élevée que celle observée chez l'humain après l'administration intravitréenne d'une dose 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) 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 l'humain après l'administration intravitréenne d'une dose 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 l'humain après l'administration intravitréenne d'une seule dose de 2 mg.

Mutagenèse

On n'a pas mené d'études sur le pouvoir mutagène de l'aflibercept.

RÉFÉRENCES

1. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(17):11393-8.
2. Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russell M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(47):18363-70.
3. Mould DR, Sweeney KR. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies--mechanistic modeling applied to drug development. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2007;10(1):84-96.
4. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
5. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278-84.
6. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPENICUS study. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1024-32.
7. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPENICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):429-37 e7.
8. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):202-8.
9. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: Two-Year Results from the COPENICUS Study. *Ophthalmology*. 2014.
10. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2014.
11. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2015.
12. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014.

13. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, Jackson D, Cao J, Radziejewski C, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest.* 2004;113(7):1040-50.
14. Cao J, Zhao L, Li Y, Liu Y, Xiao W, Song Y, et al. A subretinal matrigel rat choroidal neovascularization (CNV) model and inhibition of CNV and associated inflammation and fibrosis by VEGF trap. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51(11):6009-17.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrEYLEA®

Aflibercept, solution pour injection intravitréenne

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'EYLEA et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur EYLEA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

EYLEA (se prononce « ail-li-a ») est une solution qui est injectée dans l'œil (injection intravitréenne) sous anesthésie locale par un médecin pour traiter 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) ou l'œdème maculaire diabétique (OMD), des maladies de l'œil.

Effets du médicament

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).

L'aflibercept, ingrédient actif d'EYLEA, 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 et l'OMD.

Ces maladies peuvent entraîner une réduction de la vision.

On a démontré qu'EYLEA ralentissait la perte de vision et qu'il améliorait la vision et la capacité de vaquer aux activités qui sollicitent la vision (lire, prendre volant, etc.).

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser le produit

EYLEA ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'aflibercept ou à un des ingrédients d'EYLEA qui figurent ci-dessous
- 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).

Ingrédient médicinal

La substance active d'EYLEA est l'aflibercept.

Ingrédients non médicinaux

Les ingrédients inactifs sont les suivants : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 20 et saccharose.

Présentation

EYLEA est une solution injectable stérile, limpide, incolore ou jaune pâle et iso-osmotique (c'est-à-dire qui a des propriétés semblables à celles de l'intérieur de l'œil). EYLEA est présenté dans un flacon à dose unique.

Flacon

La boîte contient un flacon en verre à dose unique contenant 278 microlitres de solution pour injection et muni d'un bouchon en caoutchouc, ainsi qu'une aiguille à filtre de calibre 18.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

EYLEA doit être utilisé avec prudence.

- L'injection d'EYLEA peut déclencher une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil (pression intra-oculaire) chez certains patients dans les 60 minutes suivant l'injection. Votre médecin pourrait vérifier votre pression intra-oculaire après chaque injection. Si vous présentez un glaucome (augmentation de la pression dans l'œil), veuillez en informer votre médecin.

- Toutes les injections intravitréennes, dont celles d'EYLEA, peuvent, dans de rares cas, causer une grave infection ou inflammation dans l'œil (endophtalmie), 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 médecin 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 médecin pour qu'il puisse en tenir compte et déterminer si EYLEA est le médicament qui vous convient.

Avant le traitement par EYLEA, consultez votre médecin 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 médecin.
- **Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir :** EYLEA 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. EYLEA 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 médecin avant le traitement par EYLEA. 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'EYLEA.
- **Vous allaitez :** EYLEA 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 médecin avant d'amorcer le traitement par EYLEA. Vous devrez choisir entre l'allaitement et le traitement par EYLEA.
- 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.

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

Prise du volant et utilisation de machines

- Après l'injection d'EYLEA, 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.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle

EYLEA doit être injecté dans l'œil. Il ne doit être administré que par un médecin qui est expérimenté dans l'administration d'injections dans les yeux.

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

Traitement de la DMLA

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres). Elle est administrée une fois par mois (toutes les quatre semaines) pendant les trois premiers mois et une fois tous les deux mois (toutes les huit semaines) par la suite et jusqu'au 12^e mois. Après les 12 premiers mois de traitement, EYLEA peut être administré jusqu'à tous les trois mois (12 semaines) selon l'évaluation faite par votre médecin. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être de moins d'un mois. Votre médecin examinera votre vision régulièrement.

Traitement de l'OVCR et de l'OBVR

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres). EYLEA est administré une fois par mois (toutes les quatre semaines), mais votre médecin pourrait espacer les doses de 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 médecin 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

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg (0,05 mL, ou 50 microlitres). Vous recevrez EYLEA 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. Sauf avis contraire du médecin ou si vous avez un problème quelconque, vous n'aurez pas à consulter votre médecin entre les injections.

Votre médecin pourrait décider de vous administrer EYLEA jusqu'à une fois par mois.

Utilisation chez les enfants : On n'observe pas la forme humide de la DMLA chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA n'ont donc pas été étudiées chez eux.

L'innocuité et l'efficacité d'EYLEA n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans qui présentent une OVCR, une OBVR ou un OMD.

Si vous manquez un rendez-vous

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

Avant d'abandonner le traitement par EYLEA

Consultez votre médecin avant d'abandonner le traitement. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation d'EYLEA, adressez-vous à votre médecin.

Surdosage

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison régional.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

L'injection d'EYLEA 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 (détachement ou déchirure de la rétine), augmentation temporaire de la pression à l'intérieur de l'œil (pression intra-oculaire), opacification du cristallin causée par une lésion (cataracte traumatique) et détachement du vitré (substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil) de la rétine –, sur l'OVCR – endophtalmie, cataracte et détachement du vitré –, sur l'OBVR – cataracte – et sur l'OMD – détachement rétinien. Ces effets secondaires graves sont survenus après moins d'une injection sur 1 000 (16 injections sur 26 780 au cours des études cliniques sur la DMLA, trois injections sur 2 728 au cours des études cliniques sur l'OVCR, une injection sur 1 115 au cours des études sur l'OBVR et une injection sur 5 940 au cours des études cliniques sur l'OMD).

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 médecin.

Effets secondaires très courants (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)

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

- diminution de l'acuité visuelle (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien*, détachement 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 intra-oculaire)
- vision floue
- taches mouvantes devant les yeux (corps flottants du vitré)
- détachement 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 oculaire
- douleur ou hémorragie (saignement) au point d'injection
- rougeur de l'œil (hyperémie conjonctivale, hyperémie oculaire)
- enflure de la couche externe du globe oculaire (œdème de la cornée)

* 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 courants (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 (détachement rétinien, déchirure rétinienne)
- réactions allergiques généralisées (hypersensibilité)
- inflammation de certaines parties de l'œil (iridocyclite, inflammation de la chambre antérieure)
- certaines formes d'opacification du cristallin (opacités du cristallin)
- atteinte de la couche externe du globe oculaire (anomalie de l'épithélium cornéen)
- inflammation de certaines parties de l'œil (uvéite)
- inflammation de l'iris (iritis)

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)

L'utilisation d'inhibiteurs du VEGF semblables à ceux que contient EYLEA, 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'EYLEA dans l'œil est associée à un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels.

Comme toutes les protéines thérapeutiques, EYLEA 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 médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien	
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas
Courant (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 médecin d'urgence*		✓

Peu courant (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)		✓
	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)		✓
Rare (peut survenir chez entre un et dix patients sur 10 000)	Hypopyon (pus dans l'œil)		✓
<i>* Après l'injection d'EYLEA dans l'œil, il y a un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, y compris d'accidents vasculaires cérébraux.</i>			

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par EYLEA, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

- Gardez EYLEA hors de la portée et de la vue des enfants.
- Rangez le médicament au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne le congelez pas.
- Le flacon peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'emploi.
- Laissez le flacon dans la boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue au médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance.

Programme Canada Vigilance

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous :

- Rendez-vous sur le site www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Composez sans frais le 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
 - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
 - par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel (canada.medinfo@bayer.com).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le fabricant au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Le dépliant a été rédigé par :



Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Dernière révision : 30 novembre 2015

© 2015, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc