

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution injectable contient 114,3 mg d'aflibercept*.

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable

Chaque flacon contient 30,1 mg d'aflibercept dans 0,263 mL de solution. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 0,07 mL contenant 8 mg d'aflibercept.

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 21 mg d'aflibercept dans 0,184 mL de solution. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 0,07 mL contenant 8 mg d'aflibercept.

* L'aflibercept est une protéine de fusion composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine, produite dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, iso-osmotique, de pH 5,8.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Eylea est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLAn) (voir rubrique 5.1),
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Eylea doit être administré uniquement par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes.

Posologie

La dose recommandée est de 8 mg d'aflibercept, correspondant à 0,07 mL de solution. La posologie est la même pour la DMLAn et pour l'OMD. La dose de 8 mg nécessite d'utiliser Eylea 114,3 mg/mL.

À l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs. Ensuite, en fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être étendu jusqu'à quatre mois. Par la suite, l'intervalle entre deux injections peut être

étendu à cinq mois, comme lors de l'utilisation d'un protocole « Treat and Extend », tout en maintenant des résultats visuels et/ou anatomiques stables (voir rubrique 5.1).

En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence, en fonction du jugement du médecin. Pendant la phase d'entretien, l'intervalle le plus court entre 2 injections est de 2 mois.

La réalisation de plus de trois injections mensuelles consécutives d'une dose de 8 mg d'Eylea n'a pas été étudiée.

La fréquence des visites de suivi dépend de l'état du patient et du jugement du médecin. Les événements nécessitant la suspension du traitement sont présentés à la rubrique 4.4.

Populations particulières

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a été menée. Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'Eylea chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'Eylea chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Eylea 114,3 mg/mL chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'Eylea 114,3 mg/mL n'est pas justifiée dans la population pédiatrique dans les indications DMLAn et OMD.

Mode d'administration

Eylea doit uniquement être administré par injection intravitréenne.

Les injections intravitréennes doivent être réalisées par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce type d'injections, conformément aux bonnes pratiques et aux recommandations en vigueur. De façon générale, il est nécessaire d'assurer une anesthésie et des conditions d'asepsie adéquates, y compris par l'application d'un antibactérien local à large spectre (par ex. povidone iodée sur la zone périoculaire, la paupière et la surface oculaire). La désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) sont recommandés.

L'aiguille pour injection doit être insérée 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume de 0,07 mL peut alors être injecté. Un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés pour détecter une éventuelle augmentation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut comporter par exemple, une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible.

Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'endophtalmie (par ex. douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Chaque flacon ou seringue préremplie doit uniquement être utilisé(e) pour le traitement d'un seul œil. Après injection, éliminer tout produit non utilisé ou déchet conformément à la réglementation locale en vigueur.

Pour la manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection oculaire ou périoculaire.
- Inflammation intraoculaire sévère active.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées aux injections intravitréennes

Les injections intravitréennes, y compris celles d'Eylea, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration d'Eylea. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai et faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

Augmentation de la pression intraoculaire

Des augmentations transitoires de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant des injections intravitréennes, y compris après injection d'Eylea (voir rubrique 4.8). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent donc être surveillées et prises en charge de manière appropriée. Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Eylea tant que la pression intraoculaire est ≥ 30 mmHg).

Immunogénicité

L'affibercept étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité (voir rubrique 5.1). Les patients doivent être informés que tout signe ou symptôme d'inflammation intraoculaire doit être signalé, en particulier une douleur, une photophobie, ou une rougeur, qui peuvent être des signes cliniques liés à une hypersensibilité.

Effets systémiques

Des effets indésirables systémiques incluant des événements hémorragiques non oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Il existe un risque théorique que ces événements soient liés à l'inhibition du VEGF (voir rubrique 4.8).

Les données concernant la sécurité du traitement sont limitées chez les patients présentant une DMLAn ou un OMD et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients.

Traitement bilatéral

La sécurité et l'efficacité d'un traitement bilatéral impliquant l'injection d'Eylea 114,3 mg/mL dans chaque œil n'ont pas été étudiées (voir rubrique 5.1). Un traitement bilatéral pourrait entraîner une augmentation de l'exposition systémique et donc un risque accru d'effets indésirables systémiques.

Utilisation en association avec d'autres anti-VEGF

Les données disponibles sont limitées concernant l'utilisation d'Eylea en association avec d'autres médicaments anti-VEGF (administrés par voie systémique ou oculaire).

Suspension du traitement

Le traitement doit être suspendu en cas de :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) \geq 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- décollement de la rétine rhégmato-gène ou des trous maculaires de stade 3 ou 4 ;
- déchirure rétinienne ;
- hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est \geq 50 % de la surface totale de la lésion ;
- chirurgie intraoculaire réalisée dans les 28 jours précédents ou prévue dans les 28 jours suivants.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la DMLA par un agent anti-VEGF incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est nécessaire lors de l'instauration du traitement par l'aflibercept chez les patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière injection intravitréenne d'Eylea 114,3 mg/mL (voir rubrique 4.6).

Populations chez lesquelles les données sont limitées

Les données concernant le traitement par Eylea chez les patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 %, ou les patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante, sont limitées. Eylea n'a pas été étudié chez les patients présentant une infection systémique active, ou une pathologie oculaire associée comme un décollement de la rétine ou un trou maculaire. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par Eylea chez les patients diabétiques présentant une hypertension non contrôlée. Ce manque de données doit être pris en considération par le médecin au moment de traiter ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière injection intravitréenne d'Eylea 114,3 mg/mL.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'aflibercept chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Eylea 114,3 mg/mL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Basé sur des données humaines très limitées, de faibles quantités d'aflibercept peuvent être excrétées dans le lait maternel. L'aflibercept est une protéine de haut poids moléculaire et la quantité de médicament absorbée par le nourrisson devrait être limitée. Les effets de l'aflibercept sur un nouveau-né/nourrisson allaité ne sont pas connus.

Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'utilisation d'Eylea 114,3 mg/mL.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur la fertilité chez l'être humain. Les résultats des études menées chez l'animal avec une exposition systémique élevée indiquent que l'aflibercept peut altérer la fertilité chez le mâle et la femelle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement par Eylea a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines du fait de possibles troubles visuels temporaires associés soit à l'injection soit à l'examen de l'œil. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables graves étaient la cataracte (8,2 %), l'hémorragie rétinienne (3,6 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (2,8 %), l'hémorragie vitréenne (1,2 %), la cataracte sous-capsulaire (0,95 %), la cataracte nucléaire (0,6%), le décollement de la rétine (0,6 %) et la déchirure rétinienne (0,5 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par Eylea 114,3 mg/mL, étaient la cataracte (8,2 %), la baisse de l'acuité visuelle (4,4 %), les corps flottants vitréens (4,0 %), l'hémorragie conjonctivale (3,8 %), le décollement du vitré (3,7 %), l'hémorragie rétinienne (3,6 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (2,8 %), et douleur oculaire (2,0%).

Le profil de tolérance observé dans les 3 études cliniques a été similaire chez les patients traités par Eylea 114,3 mg/mL (N = 1 217) et par Eylea 40 mg/mL (N = 556) chez les patients présentant une DMLAn et un OMD.

Liste tabulée des effets indésirables

Au total, 1 217 patients traités par Eylea 114,3 mg/mL ont constitué la population sélectionnée pour l'évaluation du profil de tolérance dans 3 études cliniques de phase II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Les données de sécurité décrites ci-dessous incluent tous les effets indésirables rapportés avec une imputabilité possiblement liée à la procédure d'injection ou au médicament.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système ou d'organe et par fréquence selon les règles suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement pendant les études de phase II/III chez les patients atteints de DMLAn ou d'OMD et traités par Eylea 114,3 mg/mL

Classe de système ou d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*		
Affections oculaires	Cataracte, Augmentation de la pression intraoculaire, Corps flottants vitréens, Détachement du vitré, Hémorragie du vitré, Hémorragie rétinienne, Baisse de l'acuité visuelle, Douleur oculaire, Hémorragie conjonctivale, Kératite ponctuée Abrasion de la cornée	Détachement de la rétine, Déchirure de la rétine, Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, Détachement de l'épithélium pigmentaire rétinien, Uvéite, Inflammation de l'iris, Iridocyclite, Inflammation du vitré, Cataracte corticale, Cataracte nucléaire, Cataracte sous-capsulaire, Érosion de la cornée, Vision trouble, Douleur au site d'injection, Sensation de corps étrangers dans les yeux, Augmentation de la sécrétion lacrymale, Hémorragie au site d'injection, Hyperhémie conjonctivale, Œdème palpébral, Hyperhémie oculaire, Irritation au site d'injection	Œdème cornéen, Opacifications du cristallin, Dégénérescence de la rétine, Irritation palpébrale

* Les cas d'hypersensibilité comprenaient des éruptions cutanées, des prurits, des urticaires.

Les effets indésirables suivants d'Eylea 40 mg/mL sont également considérés comme possibles avec Eylea 114,3 mg/mL mais n'ont pas été rapportés au cours des études cliniques menées avec Eylea 114,3 mg/mL : sensation intraoculaire anormale, défaut de l'épithélium cornéen, inflammation de la chambre antérieure, endophtalmie, cécité, cataracte traumatique, hypopyon, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables liés à la classe de médicaments

Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'ETA, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. L'incidence des ETA était faible au cours des études cliniques avec l'aflibercept chez les patients atteints de DMLAn et d'OMD. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par Eylea 114,3 mg/mL et les groupes comparateurs traités par Eylea 40 mg/mL.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage par injection d'un volume trop important peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire. Par conséquent, en cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et, si cela est jugé nécessaire par le médecin ayant procédé à l'injection, un traitement adéquat doit être instauré (voir rubriques 4.4 et 6.6).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation, Code ATC : S01LA05.

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine.

L'aflibercept est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Mécanisme d'action

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) appartiennent à la famille des facteurs angiogéniques de type VEGF qui agissent comme de puissants facteurs mitogènes et chimiotactiques et favorisent la perméabilité vasculaire des cellules endothéliales. Le VEGF agit par l'intermédiaire de deux récepteurs tyrosine kinase, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales. Le PlGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est aussi présent sur la surface des leucocytes. L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive. Le PlGF peut agir indépendamment en activant le VEGFR-1 de façon à promouvoir une réponse inflammatoire au sein de la rétine, et il est connu pour être augmenté dans des affections pathologiques telles que la DMLA, la rétinopathie diabétique (RD), l'OMD et l'occlusion veineuse rétinienne (OVR).

Effets pharmacodynamiques

L'aflibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés.

Dans les études effectuées chez l'animal, l'aflibercept a permis de prévenir la néovascularisation pathologique et les fuites vasculaires dans différents modèles de pathologies oculaires.

DMLAn

La DMLAn est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne (NVC) pathologique. La fuite de sang et de liquide liée à la NVC peut entraîner un œdème de la rétine et/ou une hémorragie sous/intra-rétinienne, provoquant une baisse de l'acuité visuelle.

Les effets pharmacodynamiques de l'aflibercept 114,3 mg/mL administré toutes les 12 (8Q12) et toutes les 16 (8Q16) semaines sont décrits en comparaison avec l'aflibercept 40 mg/mL administré toutes les 8 semaines (2Q8) pour l'indication DMLAn. Ces effets sont représentés par la variation de la taille de la NVC entre l'inclusion et la semaine 12 ; la variation de la surface totale de la lésion entre l'inclusion et les semaines 48, 60 et 96 ; et la variation par rapport à la valeur à l'inclusion de l'épaisseur centrale de la rétine (ECT).

Dans le groupe rassemblant les patients ayant reçu le traitement 8Q12 ou 8Q16, la réduction de la taille de la NVC (moyenne des moindres carrés, d'après un modèle mixte à mesures répétées [MMMR]) à la semaine 12 était de -1,63 mm², contre -1,17 mm² chez les patients ayant reçu le traitement 2Q8.

Tableau 2 : Paramètre pharmacodynamique (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude PULSAR

Résultats d'efficacité	Semaine	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Variation de la surface totale de la lésion par rapport à l'inclusion [mm²]				
MMC ^A	12	- 0,55		- 0,30
Moyenne arithmétique (ET), observée	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
MMC (ES) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-0,55 (-1,04 ; -0,06)	-0,44 (-0,94 ; -0,06)	
Moyenne arithmétique (ET), observée	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
MMC (ES) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-0,24 (-0,72 ; 0,24)	-0,29 (-0,79 ; 0,20)	
Moyenne arithmétique (ET), observée	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
MMC (ES) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-0,25 (-0,72 ; 0,21)	-0,24 (-0,71 ; 0,22)	

^A Les MMC, les IC et les valeurs de p reposent sur un modèle MMR utilisant la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée à l'inclusion comme covariable, le groupe de traitement comme facteur, la visite et les variables de stratification utilisées pour la randomisation (région géographique, MAVC catégorielle à l'inclusion) comme facteurs fixes et comme conditions pour l'interaction entre la MAVC à l'inclusion et la visite et pour l'interaction entre le traitement et la visite.

^B La différence absolue se calcule comme suit : groupes Eylea 8Q12 ou 8Q16 moins groupes 2Q8, respectivement.

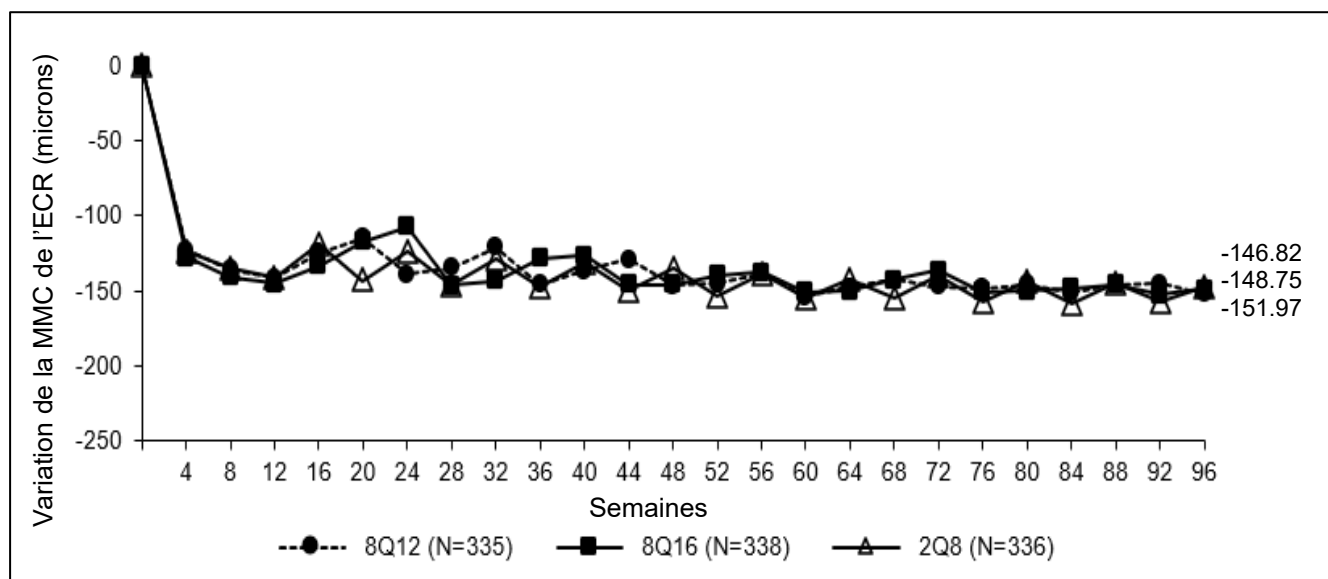
ES : erreur standard

ET : écart type

IC : intervalle de confiance

MMC : moyenne des moindres carrés

Figure 1 : Variation de la moyenne des moindres carrés (MMC) de l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) entre l'inclusion et la semaine 96 (ensemble d'analyse intégral) au cours de l'étude PULSAR



OMD

L'œdème maculaire diabétique se caractérise par une augmentation de la perméabilité vasculaire et par des lésions des capillaires rétiens, ce qui peut entraîner une baisse de l'acuité visuelle.

Les effets pharmacodynamiques de l'aflibercept 114,3 mg/mL administré toutes les 12 (8Q12) et toutes les 16 (8Q16) semaines sont décrits en comparaison avec l'aflibercept 40 mg/mL administré toutes les 8 semaines (2Q8) pour l'indication OMD. Ces effets sont représentés par la variation de la surface de fuite entre l'inclusion et les semaines 48, 60 et 96.

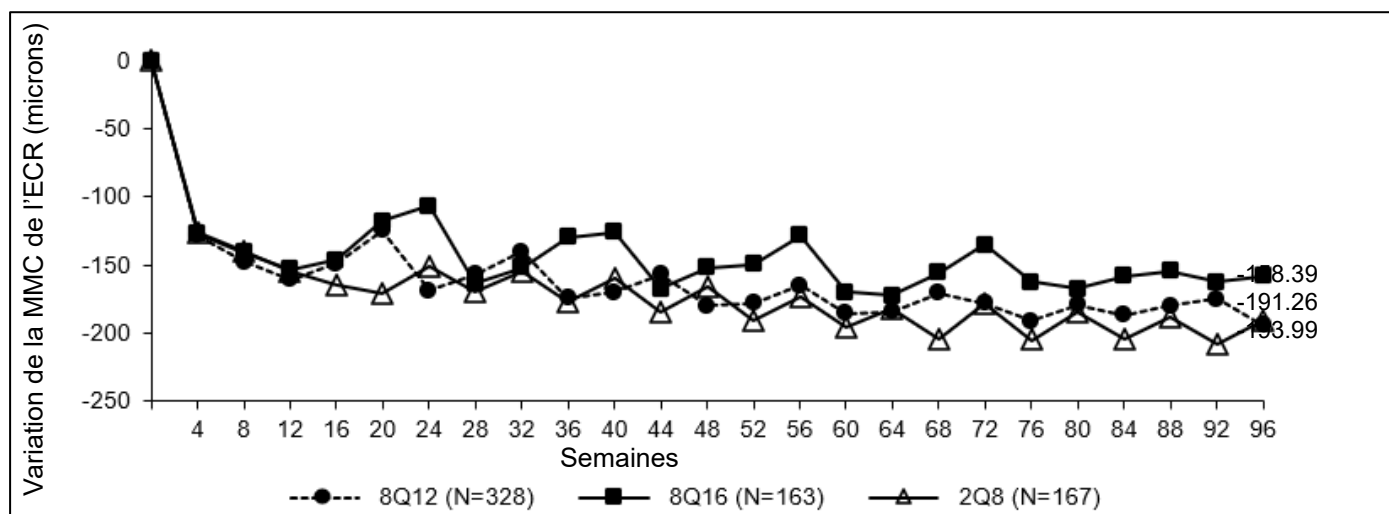
Tableau 3 : Paramètre pharmacodynamique (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude PHOTON

Résultats d'efficacité	Semaine	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Variation de la surface de fuite^A par rapport à l'inclusion [mm²]				
Moyenne arithmétique (ET), observée	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A mesurée par angiographie à la fluorescéine

ET : écart type

Figure 2 : Variation de la moyenne des moindres carrés (MMC) de l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) entre l'inclusion et la semaine 96 (ensemble d'analyse intégral) au cours de l'étude PHOTON



Immunogénéicité

Après l'administration d'Eylea 114,3 mg/mL pendant un traitement allant jusqu'à 96 semaines, des anticorps dirigés contre Eylea 114,3 mg/mL ont été détectés chez 2,5 % à 4,4 % des patients traités pour un OMD et une DMLAn. Aucune preuve de l'impact des anticorps anti-médicament sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observée.

Efficacité et sécurité cliniques

DMLAn

Objectifs de l'étude

La sécurité et l'efficacité d'Eylea 114,3 mg/mL ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif (étude PULSAR) chez des patients atteints de DMLAn naïfs de traitement.

L'objectif principal consistait à déterminer si le traitement par Eylea 114,3 mg/mL administré toutes les 12 (8Q12) ou 16 semaines (8Q16) permettait d'obtenir une variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) non inférieure à celle obtenue avec Eylea 40 mg/mL administré toutes les 8 semaines chez des patients présentant une DMLAn.

Les objectifs secondaires consistaient à déterminer l'effet d'Eylea 114,3 mg/mL par rapport à Eylea 40 mg/mL sur les mesures anatomiques et autres mesures visuelles de la réponse, et à évaluer la sécurité, l'immunogénéicité et la pharmacocinétique de l'aflibercept.

Le critère principal d'efficacité était la variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, telle que mesurée par le score sur l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique).

Les principaux critères secondaires étaient la variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 60, et la proportion de patients sans liquide intra-rétinien (LIR) ni liquide sous-rétinien (LSR) dans le sous-champ central à la semaine 16.

Les autres critères secondaires comprenaient, entre autres, la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, la proportion de patients ayant obtenu un score ETDRS d'au moins 69 (équivalent Snellen d'environ 20/40) à la semaine 48, et la variation du score total au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI-VFQ-25) entre l'inclusion et la semaine 48.

Au total, 1 009 patients ont été traités dans l'étude PULSAR. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1:1 dans l'un des 3 groupes de traitement parallèles :

1. Eylea 114,3 mg/mL administré toutes les 12 semaines (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/mL administré toutes les 16 semaines (8Q16)
3. Eylea 40 mg/mL administré toutes les 8 semaines (2Q8)

Tous les patients ont reçu 3 injections initiales à la dose qui leur était assignée à 4 semaines d'intervalles.

Le protocole prévoyait une réduction de l'intervalle de traitement chez les patients des groupes 8Q12 et 8Q16 répondant aux deux critères suivants :

1. Perte de > 5 lettres de MAVC par rapport à la semaine 12, et
2. Augmentation de > 25 microns de l'ECR par rapport à la semaine 12, ou hémorragie fovéale ou néovascularisation fovéale nouvellement apparues.

A la semaine 52, indépendamment des variations d'intervalles dont ils ont bénéficié la 1^{ère} année, tous les patients des groupes 8Q12 et 8Q16 (population per protocol) pouvaient bénéficier d'une extension de leur intervalle de traitement (par paliers de 4 semaines) s'ils répondaient aux critères suivants :

1. Perte de < 5 lettres de MAVC par rapport à la semaine 12, et
2. Absence de liquide dans le sous-champ central à la tomographie à cohérence optique (OCT), et
3. Absence d'hémorragie fovéale ou de néovascularisation fovéale nouvellement apparues.

Chez les patients qui ne répondaient pas aux critères de réduction ou d'allongement de l'intervalle de traitement, celui-ci n'était pas modifié. L'intervalle minimum entre les injections était de 8 semaines dans l'ensemble des groupes.

Les patients présentant une atteinte bilatérale étaient éligibles pour recevoir Eylea 40 mg/mL ou un autre médicament anti-VEGF dans l'œil non étudié.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge des patients était compris entre 50 et 96 ans, avec un âge moyen de 74,5 ans.

Environ 92 % (309/335) et 87 % (295/338) des patients randomisés dans les groupes 8Q12 et 8Q16, respectivement, étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 51 % (172/335) et 51 % (171/338) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Résultats

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 traités jusqu'à la semaine 48 ont reçu un nombre médian (moyen) de 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) et 7,0 (6,9) injections, respectivement.

À la semaine 48, dans le groupe 8Q12, 79,4 % des patients ont été maintenus à des intervalles Q12 tandis que dans le groupe 8Q16, 76,6 % des patients ont été maintenus à des intervalles Q16.

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 traités jusqu'à la semaine 60 ont reçu un nombre médian (moyen) de 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) et 9,0 (8,8) injections, respectivement.

À la semaine 60, 43,1 % des patients du groupe 8Q12 ont bénéficié d'un intervalle de traitement étendu à 16 semaines, et 38,5 % des patients du groupe 8Q16 ont bénéficié d'un intervalle de traitement étendu à 20 semaines.

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 traités jusqu'à la semaine 96 ont reçu un nombre médian (moyen) de 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) et 13,0 (12,8) injections, respectivement.

À la semaine 96, dans les groupes 8Q12 et 8Q16 réunis, 71,0 % des patients avaient atteint des intervalles de traitement de \geq 16 semaines, 46,8 % des patients avaient atteint des intervalles de traitement de \geq 20 semaines et 27,8 % des patients avaient atteint des intervalles de traitement de 24 semaines tout en maintenant les résultats visuels et anatomiques.

Les traitements 8Q12 et 8Q16 se sont montrés non inférieurs et cliniquement équivalents au traitement 2Q8 en ce qui concerne le critère principal d'efficacité « variation moyenne de la MAVC à la semaine 48 » et le principal critère d'efficacité secondaire « variation moyenne de la MAVC à la semaine 60 ». L'effet du traitement avec Eylea 114,3 mg/ml sur la variation moyenne de la MAVC s'est maintenu jusqu'à la semaine 96.

Par ailleurs, le traitement par Eylea (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis) s'est montré supérieur au traitement 2Q8 en ce qui concerne le principal critère d'efficacité secondaire « proportion de patients sans liquide intra-rétinien [LIR] ni liquide sous-rétinien [LSR] dans le sous-champ central à la semaine 16 » (voir tableau 4).

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de l'étude PULSAR

Résultats d'efficacité	Semaine	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion^D				
Moyenne arithmétique (ET), observée	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
MMC (ES) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-0,97 (-2,87 ; 0,92)	-1,14 (-2,97 ; 0,69)	
Valeur de p (test unilatéral de non- infériorité avec une marge de 4 lettres) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Moyenne arithmétique (ET), observée	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
MMC (ES) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-0,86 (-2,57 ; 0,84)	-0,92 (-2,51 ; 0,66)	
Valeur de p (test unilatéral de non- infériorité avec une marge de 4 lettres) ^{A,B}		0,0002	< 0,0001	
Moyenne arithmétique (ET), observée	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
MMC (ES) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-1,01 (-2,82 ; 0,80)	-1,08 (-2,87 ; 0,71)	
Patients sans LIR ni LSR dans le sous-champ central^D				
Proportion (DOR)	16	63,3 %		51,6 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		11,7 % (5,3 % ; 18,2 %)		
Valeur de p (test unilatéral de supériorité) ^{B, C}		0,0002		
Proportion (DOR)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		11,7 % (4,5 % ; 18,9 %)	7,5 % (0,1 % ; 14,8 %)	
Proportion (DOR)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		0,0 % (-6,6 % ; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 % ; 4,4 %)	
Proportion (DOR)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		3,0 % (-4,1 % ; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 % ; 4,2 %)	
Patients ayant obtenu un score ETDRS d'au moins 69 (équivalent Snellen d'environ 20/40)^D				
Proportion (DOR)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		-0,2 % (-6,6 % ; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 % ; 4,0 %)	
Proportion (DOR)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		-1,1 % (-7,5 % ; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 % ; 4,1 %)	
Proportion (DOR)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		-2,7 % (-9,4 % ; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 % ; 4,2 %)	

Résultats d'efficacité	Semaine	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC par rapport à l'inclusion^D				
Proportion (DOR)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		-1,7 % (-7,8 % ; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 % ; 5,1 %)	
Proportion (DOR)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		0,1 % (-6,2 % ; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 % ; 5,5 %)	
Proportion (DOR)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		-2,4 % (-8,4 % ; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 % ; 4,1 %)	
Dernier intervalle de traitement assigné				
Patients à intervalles de traitement ≥Q12^E				
Proportion (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis)	96	87.8%		n/a
Proportion		86.6%	89.0%	n/a
Patients à intervalles de traitement ≥Q16^E				
Proportion (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis)	96	71.0%		n/a
Proportion		63.6%	78.4%	n/a
Patients à intervalles de traitement ≥Q20^E				
Proportion (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis)	96	46.8%		n/a
Proportion		40.5%	53.1%	n/a
Patients à intervalles de traitement Q24^E				
Proportion (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis)	96	27.8%		n/a
Proportion		24.7%	30.8%	n/a

^A Les MMC, les IC et les valeurs de p reposent sur un modèle MMR utilisant la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée à l'inclusion comme covariable, le groupe de traitement comme facteur, la visite et les variables de stratification utilisées pour la randomisation (région géographique, MAVC catégorielle à l'inclusion) comme facteurs fixes et comme conditions pour l'interaction entre la MAVC à l'inclusion et la visite et pour l'interaction entre le traitement et la visite.

^B La différence absolue se calcule comme suit : groupes Eylea 8Q12 ou 8Q16 moins groupes 2Q8, respectivement.

^C Différence pondérée entre les traitements calculée par la méthode de Mantel-Haenszel en utilisant les variables de stratification utilisées pour la randomisation (région géographique, MAVC catégorielle à l'inclusion) et IC calculé en utilisant l'approximation normale.

^D Ensemble d'analyse intégral

^E Ensemble d'analyse de tolérance ; patients considérés comme traités pour la période concernée

DOR : dernière observation rapportée

ES : erreur standard

ET : écart type

IC : intervalle de confiance

MMC : moyenne des moindres carrés

Les intervalles de traitement ont été analysés de manière prédéfinie et exploratoire.

Figure 3 : Variation de la moyenne des moindres carrés (MMC) de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS entre l'inclusion et la semaine 96 (ensemble d'analyse intégral) au cours de l'étude PULSAR

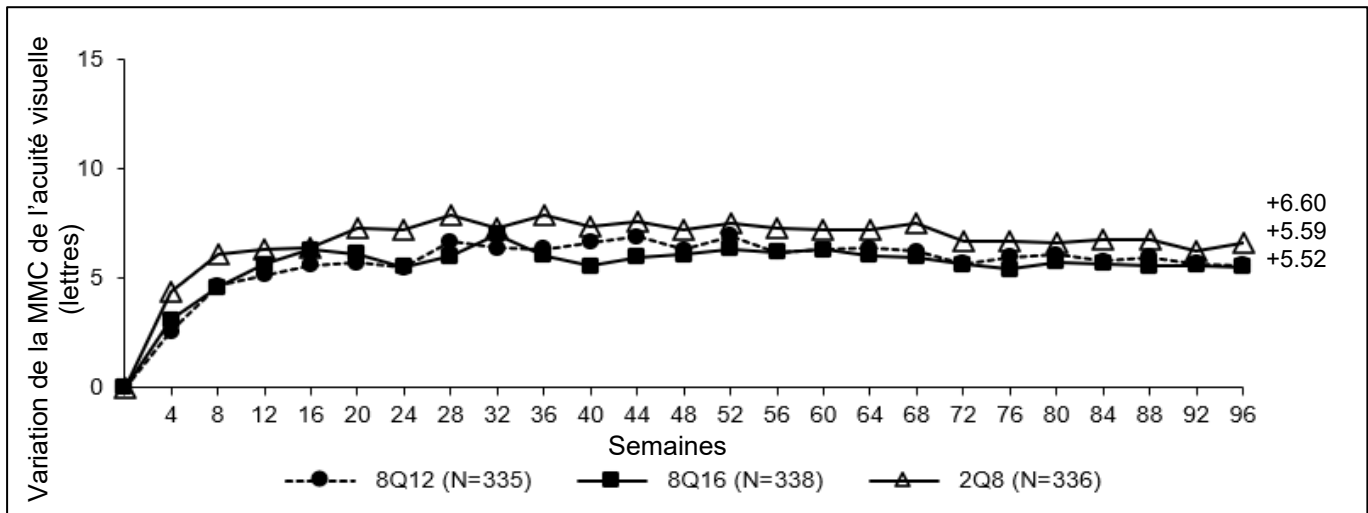
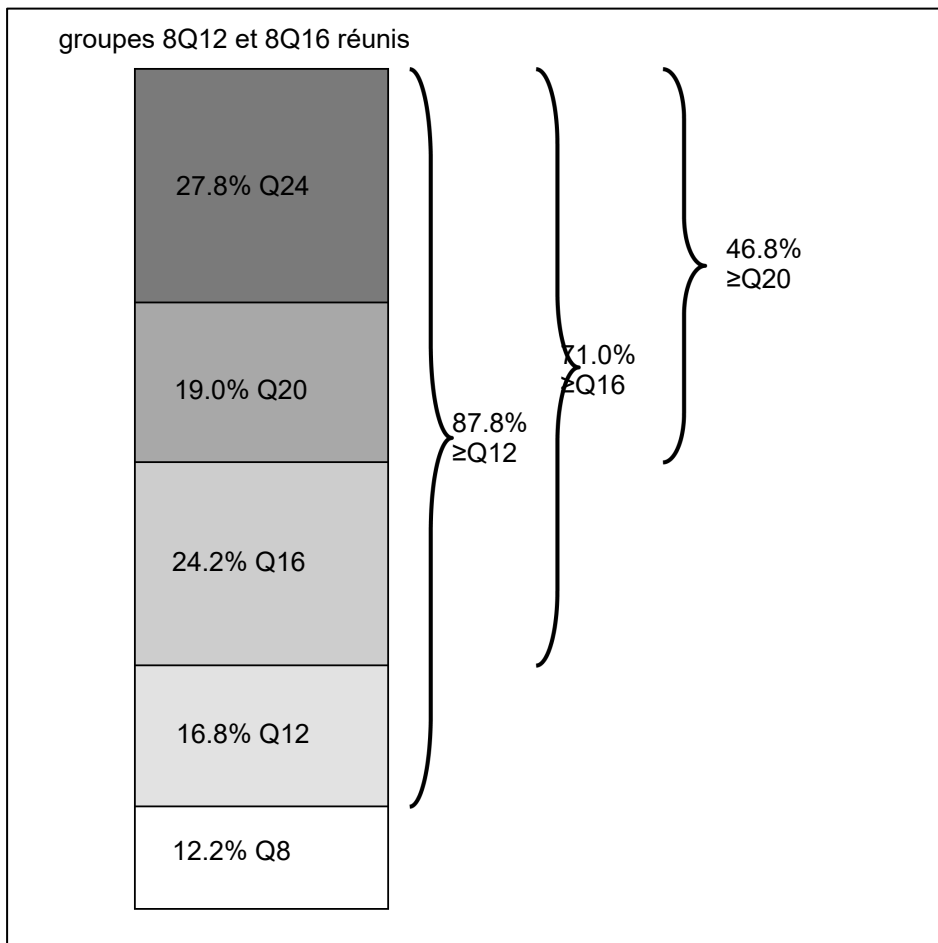


Figure 4 : Dernier intervalle de traitement assigné à la semaine 96



Avec tous les schémas posologiques (8Q12, 8Q16, 2Q8), l'aflibercept a démontré une augmentation significative du score au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI-VFQ-25) par rapport à l'inclusion, qui était un critère d'efficacité secondaire prédéfini.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 en termes de variation du score total au questionnaire NEI-VFQ-25 entre l'inclusion et les semaines 48 et 96.

Dans les sous-groupes évaluable basés sur l'âge, le sexe, la région géographique, l'origine ethnique, l'origine raciale, la MAVC à l'inclusion et le type de lésion, les résultats d'efficacité étaient cohérents avec les résultats obtenus dans la population générale.

L'efficacité s'est généralement maintenue jusqu'à la semaine 96.

OMD

Objectifs de l'étude

La sécurité et l'efficacité d'Eylea 114,3 mg/mL ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif (étude PHOTON) chez des patients atteints d'OMD.

L'objectif principal consistait à déterminer si le traitement par Eylea 114,3 mg/mL administré toutes les 12 (8Q12) ou 16 semaines (8Q16) permettait d'obtenir une variation de la MAVC non inférieure à celle obtenue avec Eylea 40 mg/mL administré toutes les 8 semaines.

Les objectifs secondaires consistaient à déterminer l'effet d'Eylea 114,3 mg/mL par rapport à Eylea 40 mg/mL sur les mesures anatomiques et autres mesures visuelles de la réponse, et à évaluer la sécurité, l'immunogénicité et la pharmacocinétique de l'aflibercept.

Le critère principal d'efficacité était la variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, telle que mesurée par le score sur l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique).

L'un des principaux critères secondaires était la variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 60.

Les autres critères secondaires comprenaient, entre autres, la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, la proportion de patients ayant obtenu un score ETDRS d'au moins 69 (équivalent Snellen d'environ 20/40) à la semaine 48, et la variation du score total au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI-VFQ-25) entre l'inclusion et la semaine 48.

Au total, 658 patients ont été traités dans l'étude PHOTON. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 : 1 dans l'un des 3 groupes de traitement parallèles :

1. Eylea 114,3 mg/mL administré toutes les 12 semaines (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/mL administré toutes les 16 semaines (8Q16)
3. Eylea 40 mg/mL administré toutes les 8 semaines (2Q8)

Tous les patients des groupes 8Q12 et 8Q16 ont reçu 3 injections initiales et tous les patients du groupe 2Q8 ont reçu 5 injections initiales à 4 semaines d'intervalles.

Le protocole prévoyait une réduction de l'intervalle de traitement chez les patients des groupes 8Q12 et 8Q16 répondant aux deux critères suivants :

1. Perte de > 10 lettres de MAVC par rapport à la semaine 12 associée à une persistance ou une aggravation de l'OMD, et
2. Augmentation de > 50 microns de l'ECR par rapport à la semaine 12.

A la semaine 52, indépendamment des variations d'intervalles dont ils ont bénéficié la 1^{ère} année, tous les patients des groupes 8Q12 et 8Q16 (population per protocol) pouvaient bénéficier d'une extension de leur intervalle de traitement (par paliers de 4 semaines) s'ils répondaient aux critères suivants :

1. Perte de < 5 lettres de MAVC par rapport à la semaine 12, et
2. ECR < 300 microns à la SD-OCT (ou < 320 microns si la mesure englobait l'épithélium pigmentaire rétinien).

Chez les patients qui ne répondaient pas aux critères de réduction ou d'allongement de l'intervalle de traitement, celui-ci n'était pas modifié. L'intervalle minimum entre les injections était de 8 semaines dans l'ensemble des groupes.

Les patients présentant une atteinte bilatérale étaient éligibles pour recevoir Eylea 40 mg/mL dans l'œil non étudié.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge des patients était compris entre 24 et 90 ans, avec un âge moyen de 62,3 ans.

Environ 44 % (143/328) et 44 % (71/163) des patients randomisés dans les groupes 8Q12 et 8Q16, respectivement, étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 11 % (36/328) et 14 % (14/163) des patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

La proportion de patients ayant déjà été traités pour un OMD était équilibrée entre les groupes de traitement (43,6 % dans le groupe 8Q12, 43,6 % dans le groupe 8Q16, 44 % dans le groupe 2Q8).

Résultats

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 traités jusqu'à la semaine 48 ont reçu un nombre médian (moyen) de 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) et 8,0 (7,9) injections, respectivement.

À la semaine 48, dans le groupe 8Q12, 91,0 % des patients ont été maintenus à des intervalles Q12, tandis que dans le groupe 8Q16, 89,1 % des patients ont été maintenus à des intervalles Q16.

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 traités jusqu'à la semaine 60 ont reçu un nombre médian (moyen) de 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) et 10,0 (9,8) injections, respectivement.

À la semaine 60, 42,6 % des patients du groupe 8Q12 ont bénéficié d'un intervalle de traitement étendu à 16 semaines, et 34,2 % des patients du groupe 8Q16 ont bénéficié d'un intervalle de traitement étendu à 20 semaines.

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 traités jusqu'à la semaine 96 ont reçu un nombre médian (moyen) de 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) et 14,0 (13,8) injections, respectivement.

À la semaine 96, dans les groupes 8Q12 et 8Q16 réunis, 72,4 % des patients avaient atteint des intervalles de traitement de ≥ 16 semaines, 44,3 % des patients avaient atteint des intervalles de traitement de ≥ 20 semaines et 26,8 % des patients avaient atteint des intervalles de traitement de 24 semaines tout en maintenant les résultats visuels et anatomiques.

Le traitement par Eylea (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis) s'est montré non inférieur et cliniquement équivalent au traitement 2Q8 en ce qui concerne le critère principal d'efficacité « variation moyenne de la MAVC à la semaine 48 » et le critère principal d'efficacité secondaire « variation moyenne de la MAVC à la semaine 60 ». L'effet du traitement avec Eylea 114,3 mg/ml sur la variation moyenne de la MAVC s'est maintenu jusqu'à la semaine 96.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude PHOTON

Résultats d'efficacité	Semaine	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion^D				
Moyenne arithmétique (ET), observée	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
MMC (ES) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-0,57 (-2,26 ; 1,13)	-1,44 (-3,27 ; 0,39)	
Valeur de p (test unilatéral de non- infériorité avec une marge de 4 lettres) ^{A,B}		< 0,0001	0,0031	
Moyenne arithmétique (ET), observée	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
MMC (ES) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-0,88 (-2,67 ; 0,91)	-1,76 (-3,71 ; 0,19)	
Valeur de p (test unilatéral de non- infériorité avec une marge de 4 lettres) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Moyenne arithmétique (ET), observée	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
MMC (ES) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Différence des MMC (IC à 95 %) ^{A,B}		-0,45 (-1,55, 2,45)	-1,11 (-3,27, 1,05)	
Patients ayant obtenu un score ETDRS d'au moins 69 (équivalent Snellen d'environ 20/40)^D				
Proportion (DOR)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		2,45 % (-6,47 % ; 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 % ; 9,82 %)	
Proportion (DOR)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		4,34 % (-4,72 % ; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 % ; 12,17 %)	
Proportion (DOR)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		4,01% (-4,99%, 13,01%)	-1,51% (-11,91%, 8,89%)	
Patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC par rapport à l'inclusion^D				
Proportion (DOR)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		-4,64 % (-12,30 %, 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %, 1,17 %)	
Proportion (DOR)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		-5,01 % (-13,04 %, 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %, -2,29 %)	
Proportion (DOR)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Différence ajustée de la proportion (IC à 95 %) ^{B,C}		-1,88% (-10,03%, 6,28%)	-7,07% (-15,94%, 1,80%)	

Résultats d'efficacité	Semaine	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Dernier intervalle de traitement assigné				
Patients à intervalles de traitement \geqQ12^E				
Proportion (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis)	96	92.9%		n/a
Proportion		91.8%	95.0%	n/a
Patients à intervalles de traitement \geqQ16^E				
Proportion (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis)	96	72.4%		n/a
Proportion		64.1%	87.8%	n/a
Patients à intervalles de traitement \geqQ20^E				
Proportion (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis)	96	44.3%		n/a
Proportion		43.0%	46.8%	n/a
Patients à intervalle de traitement Q24^E				
Proportion (groupes 8Q12 et 8Q16 réunis)	96	26.8%		n/a
Proportion		23.8%	32.4%	n/a

^A Les MMC, les IC et les valeurs de p reposent sur un modèle MMR utilisant la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée à l'inclusion comme covariable, le groupe de traitement comme facteur, la visite et les variables de stratification utilisées pour la randomisation (région géographique, MAVC catégorielle à l'inclusion) comme facteurs fixes et comme conditions pour l'interaction entre la MAVC à l'inclusion et la visite et pour l'interaction entre le traitement et la visite.

^B La différence absolue se calcule comme suit : groupes Eylea 8Q12 ou 8Q16 moins groupes 2Q8, respectivement.

^C Différence pondérée entre les traitements calculée par la méthode de Mantel-Haenszel en utilisant les variables de stratification utilisées pour la randomisation (région géographique, MAVC catégorielle à l'inclusion) et IC calculé en utilisant l'approximation normale.

^D Ensemble d'analyse intégral

^E Ensemble d'analyse de tolérance ; patients considérés comme traités pour la période concernée

DOR : dernière observation rapportée

ES : erreur standard

ET : écart type

IC : intervalle de confiance

MMC : moyenne des moindres carrés

Les intervalles de traitement ont été analysés de manières prédéfinie et exploratoire.

Figure 5 : Variation de la moyenne des moindres carrés (MMC) de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS entre l'inclusion et la semaine 96 (ensemble d'analyse intégral) au cours de l'étude PHOTON

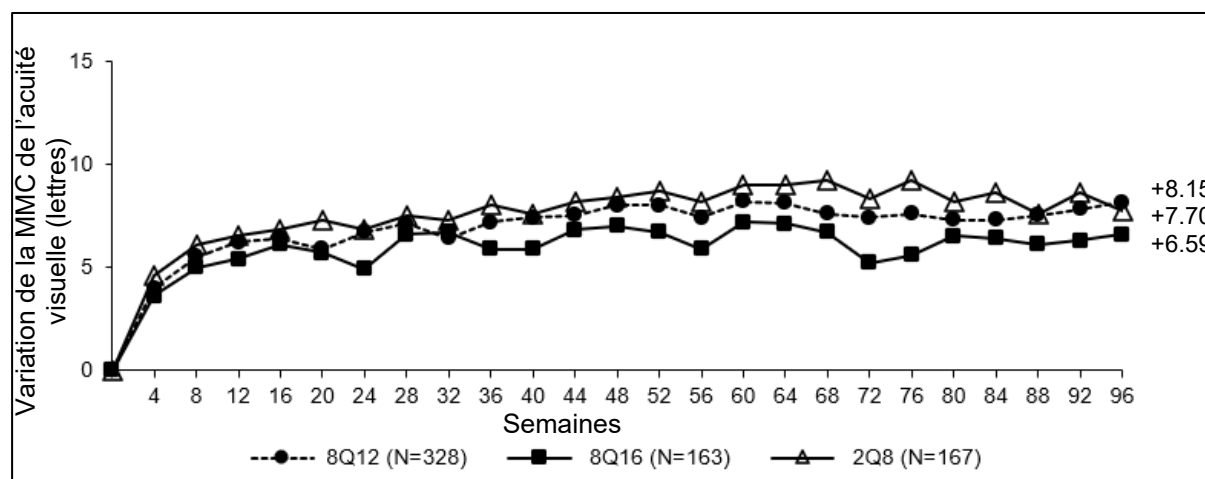
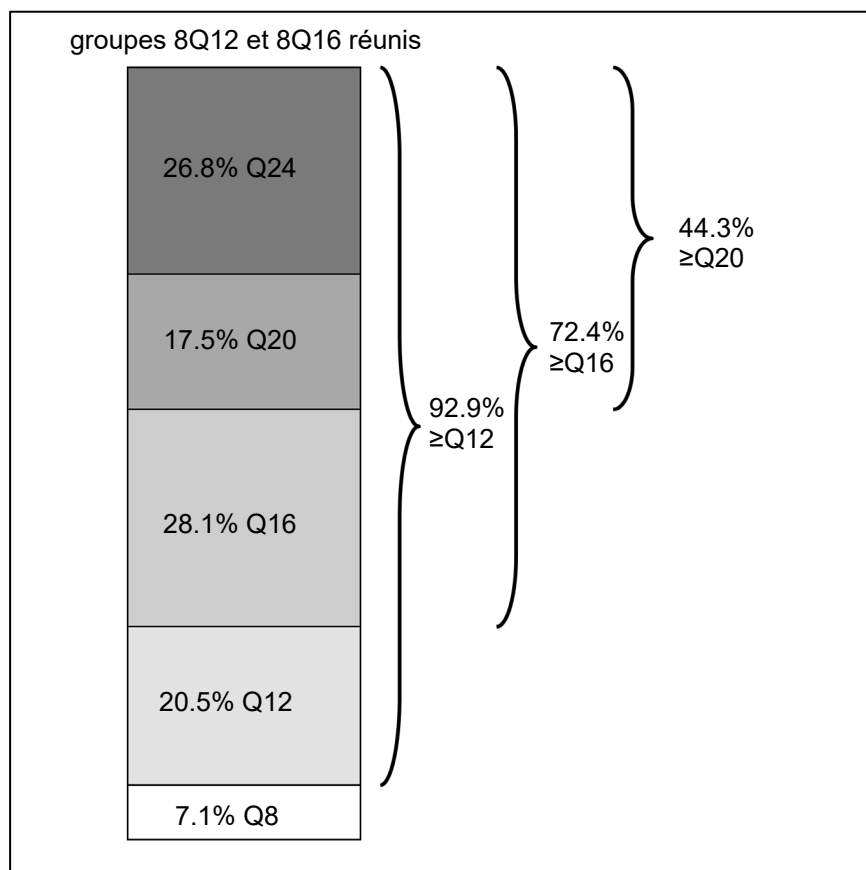


Figure 6 : Dernier intervalle de traitement assigné à la semaine 96



Avec tous les schémas posologiques (8Q12, 8Q16, 2Q8), Eylea a démontré une augmentation significative du score au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI-VFQ-25) par rapport à l'inclusion, qui était un critère d'efficacité secondaire prédéfini.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 en termes de variation du score total au questionnaire NEI-VFQ-25 entre l'inclusion et les semaines 48 et 96.

Dans les sous-groupes évaluable basés sur l'âge, le sexe, la région géographique, l'origine ethnique, l'origine raciale, la MAVC à l'inclusion, l'ECR à l'inclusion et le traitement antérieur de l'OMD, les résultats d'efficacité étaient cohérents avec les résultats obtenus dans la population générale. L'efficacité s'est généralement maintenue jusqu'à la semaine 96.

Les effets du traitement étaient comparables dans le sous-groupe des patients préalablement traités par rapport aux patients naïfs de traitement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'aflibercept dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la DMLAn et l'OMD (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption / Distribution

L'aflibercept diffuse lentement de l'œil vers la circulation systémique après administration intravitréenne et est essentiellement observé dans la circulation systémique sous forme de complexe

inactif stable avec le VEGF ; cependant, seul l'« aflibercept libre » est capable de se lier au VEGF endogène.

Après administration intravitréenne unilatérale de 8 mg d'aflibercept, la C_{max} moyenne (ET) de l'aflibercept libre dans le plasma a été de 0,25 (0,21) mg/L et le délai médian d'obtention de la concentration maximale a été de 1 jour, dans les populations atteintes de DMLAn et d'OMD combinées. L'accumulation de l'aflibercept libre dans le plasma après les 3 doses mensuelles initiales a été minimale. Aucune accumulation supplémentaire n'a été observée par la suite. Ces données sont également confortées par des analyses pharmacocinétiques de population.

Élimination

L'aflibercept étant un traitement à base de protéine, aucune étude sur le métabolisme n'a été menée.

L'aflibercept devrait être éliminé à la fois via une élimination médiée par la cible (du fait de sa liaison au VEGF endogène libre) et par métabolisme (via la protéolyse). À la dose de 8 mg administrée par voie intravitréenne, le délai médian d'obtention des dernières concentrations quantifiables d'aflibercept libre dans le plasma était de 3 semaines.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a été menée avec Eylea 114,3 mg/mL.

L'exposition systémique à l'aflibercept est comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère sont limitées et ne montrent pas d'impact sur l'exposition systémique à l'aflibercept, par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des érosions et des ulcérations de l'épithélium respiratoire dans les cornets nasaux chez les singes traités par aflibercept par voie intravitréenne ont été observées à des expositions systémiques supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme. L'exposition systémique à l'aflibercept libre était environ 46 et 33 fois supérieure, sur la base de la C_{max} et de l'ASC, par rapport aux valeurs correspondantes chez les patients adultes après une dose intravitréenne de 8 mg. À la Dose Sans Effet Indésirable Observé (DSEIO) de 0,5 mg/œil chez le singe, l'exposition systémique, basée sur la C_{max} et l'ASC, était respectivement 3,2 et 3,8 fois supérieure, par rapport aux valeurs correspondantes chez les patients adultes.

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel mutagène ou cancérigène de l'aflibercept.

Un effet de l'aflibercept sur le développement intra-utérin a été mis en évidence dans les études sur le développement embryo-fœtal menées sur des lapines en gestation après administration intraveineuse (3 à 60 mg/kg) et sous-cutanée (0,1 à 1 mg/kg). La DSEIO maternelle était respectivement de 3 mg/kg ou 1 mg/kg. La DSEIO concernant le développement n'a pas été déterminée. À la dose de 0,1 mg/kg, l'exposition systémique à l'aflibercept libre était environ 1,0 et 1,0 fois supérieure, sur la base de la C_{max} et de l'ASC cumulée, par rapport aux valeurs correspondantes chez les patients adultes après une injection intravitréenne de 8 mg.

Les effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle ont été évalués au cours de l'étude pendant 6 mois chez le singe recevant une administration intraveineuse d'aflibercept à des doses allant de 3 à 30 mg/kg. Une absence ou une irrégularité des menstruations associée à des altérations des niveaux d'hormones reproductives femelles et des modifications dans la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes ont été observées à toutes les doses testées. En se basant sur la C_{max} et l'ASC pour l'aflibercept libre observées à une dose intraveineuse de 3 mg/kg, les expositions systémiques étaient

respectivement environ 377 et 104 fois supérieures par rapport à l'exposition chez l'homme après une dose intravitréenne de 8 mg. Toutes les modifications étaient réversibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Chlorhydrate d'arginine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Histidine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

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

Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25 °C pendant 24 heures maximum.

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son blister et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant utilisation, le blister non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25 °C pendant 24 heures maximum.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable

Flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) gris scellé par un opercule en aluminium avec un couvercle blanc, et une aiguille de 18 G à filtre de 5 microns.

Chaque flacon contient 0,263 mL de solution.

Boîte de 1 flacon et 1 aiguille à filtre.

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie (en verre de type I) munie d'un bouchon-piston gris (caoutchouc élastomère), d'un adaptateur Luer Lock blanc avec un capuchon gris à son extrémité (caoutchouc élastomère) et d'un système de dosage OcuClick bleu (plastique PC/ABS).

Chaque seringue préremplie contient 0,184 mL de solution.

Boîte de 1 seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable

Le flacon est à usage unique exclusivement pour le traitement d'un seul œil. L'extraction de doses multiples à partir d'un flacon peut augmenter le risque de contamination et d'infection consécutive.



Ne pas utiliser si l'emballage ou son contenu sont périmés, endommagés ou ont été altérés. Contrôler l'étiquette du flacon pour vérifier qu'il s'agit bien du dosage d'Eylea que vous avez l'intention d'utiliser. La dose de 8 mg nécessite d'utiliser le flacon d'Eylea 114,3 mg/mL.

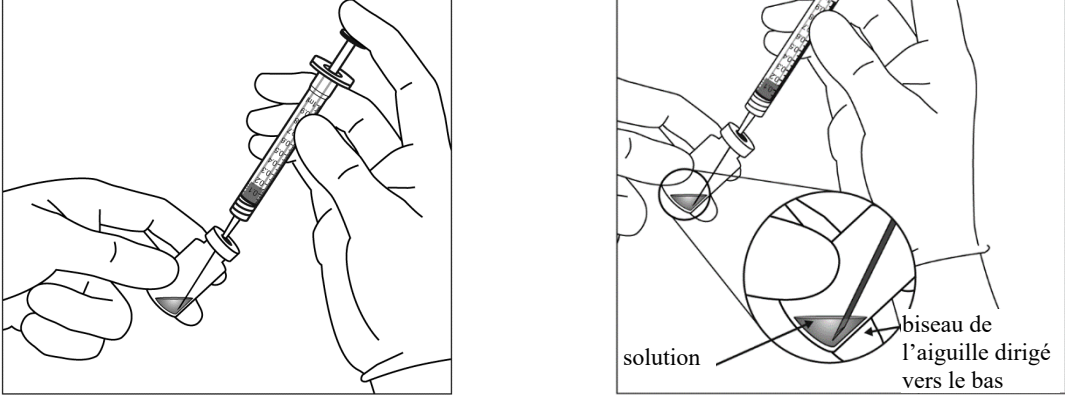
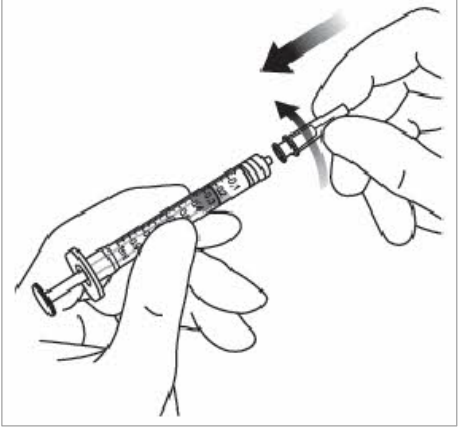
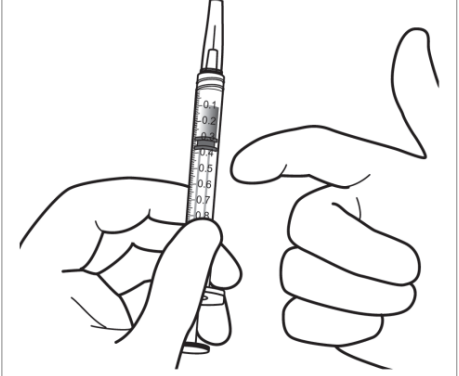
L'aiguille de 18 G à filtre de 5 microns :

- L'aiguille à filtre BD blunt (fill) n'est pas destinée à l'injection cutanée.
- Ne pas autoclaver l'aiguille à filtre BD blunt (fill).
- L'aiguille à filtre est apyrogène. Ne pas utiliser si l'emballage individuel est endommagé.
- Jeter l'aiguille à filtre BD blunt (fill) usagée dans un collecteur à aiguilles homologué pour objets tranchants.
- Attention : La réutilisation de l'aiguille à filtre peut entraîner une infection ou une autre maladie/blessure.

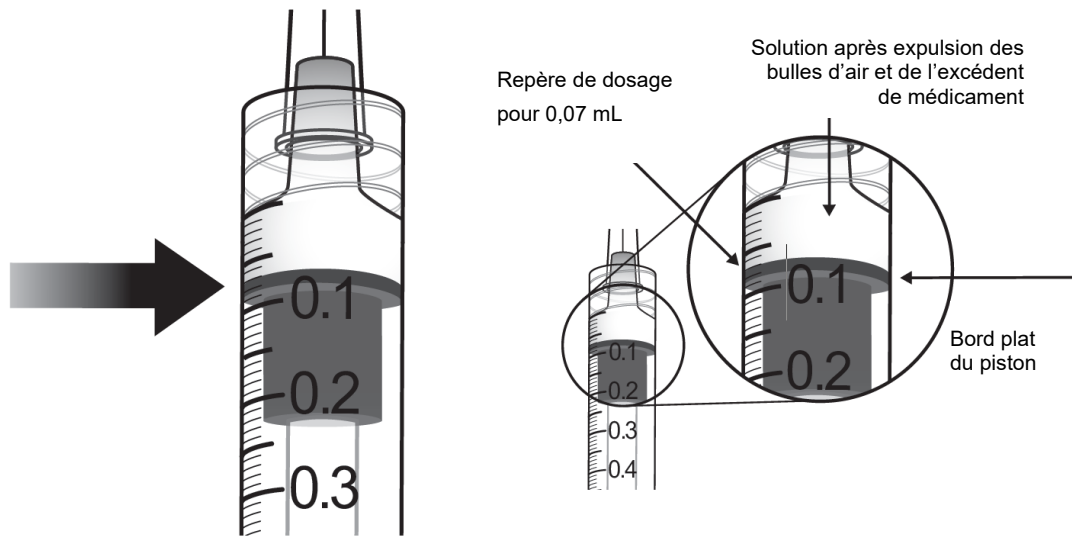
L'injection intravitréenne doit être réalisée à l'aide d'une aiguille d'injection de 30 G × 13 mm (non fournie).

L'utilisation d'une aiguille de taille inférieure (de gauge supérieure) à l'aiguille d'injection de 30 G × 13 mm recommandée pourrait conduire à une augmentation des forces d'injection.

1.	Avant administration, inspecter la solution injectable. Ne pas utiliser le flacon si des particules sont visibles ou si la solution est trouble ou a changé de couleur.	
2.	Retirer le capuchon en plastique et désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.	
3.	Utiliser une technique aseptique pour réaliser les étapes 3 à 10. Fixer l'aiguille à filtre, fournie dans l'emballage, sur une seringue Luer Lock stérile de 1 mL.	

4.	Enfoncer l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement insérée dans le flacon et que son extrémité touche le fond ou les bords du fond du flacon.
5.	Prélever tout le contenu du flacon d'Eylea dans la seringue, en maintenant le flacon à la verticale et légèrement incliné pour faciliter une complète aspiration. Pour éviter la pénétration d'air, vérifier que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans le liquide. Continuer à incliner le flacon pendant l'aspiration en gardant le biseau de l'aiguille à filtre immergé dans le liquide.
	
6.	Veiller à tirer suffisamment la tige du piston lors du prélèvement du contenu du flacon de manière à totalement vider l'aiguille à filtre. Après l'injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.
7.	Retirer l'aiguille à filtre et l'éliminer selon la procédure appropriée. Remarque : l'aiguille à filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
8.	<p>Fixer fermement l'aiguille pour injection de 30 G × 13 mm sur l'extrémité Luer Lock de la seringue par un mouvement de rotation.</p> 
9.	<p>En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.</p> 

10. Pour éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament, appuyer lentement sur le piston de telle manière que le bord plat du piston soit aligné avec le repère qui indique **0,07 mL** sur la seringue.



Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

La seringue préremplie avec système de dosage OcuClick est à usage unique exclusivement pour le traitement d'un seul œil. L'extraction de plusieurs doses à partir d'une même seringue préremplie avec système de dosage OcuClick pourrait augmenter le risque de contamination et d'infection ultérieure.

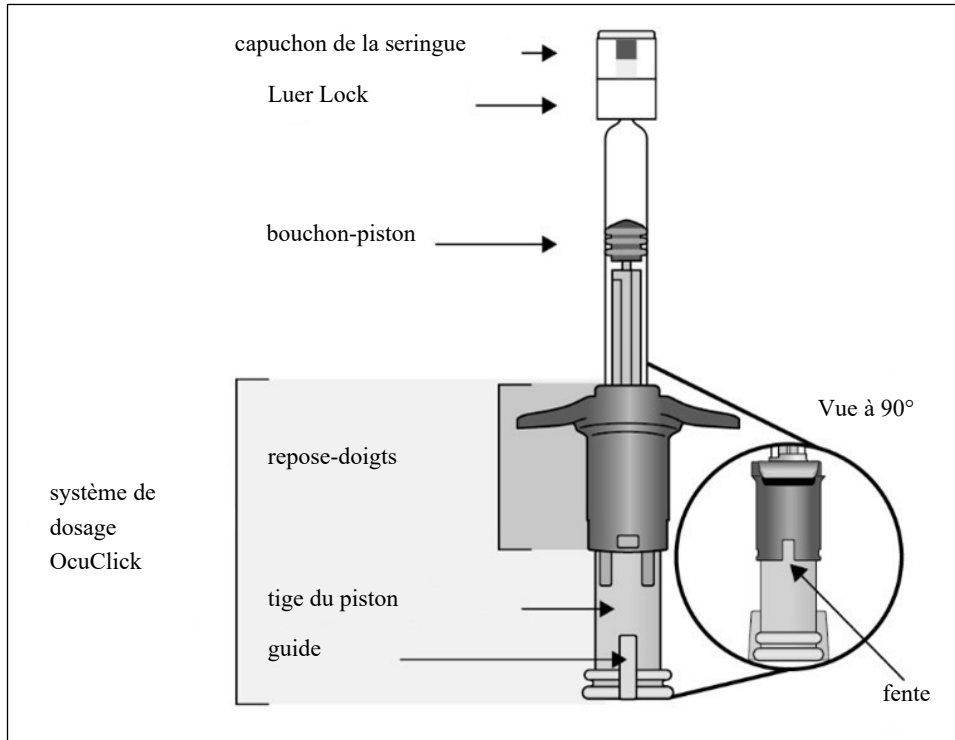
Ne pas utiliser si l'emballage ou son contenu sont périmés, endommagés ou ont été altérés.

Contrôler l'étiquette de la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick pour vérifier qu'il s'agit bien du dosage d'Eylea que vous avez l'intention d'utiliser. La dose de 8 mg nécessite d'utiliser la seringue préremplie d'Eylea 114,3 mg/mL.

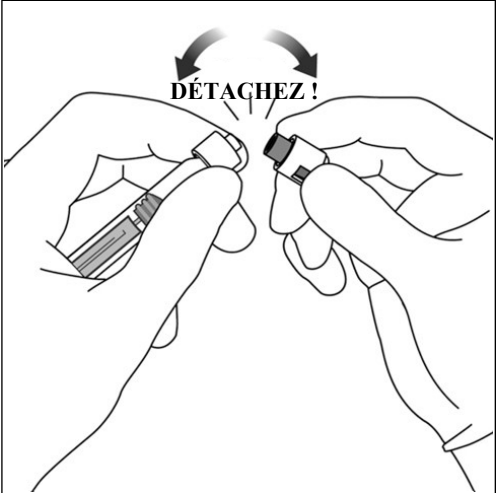
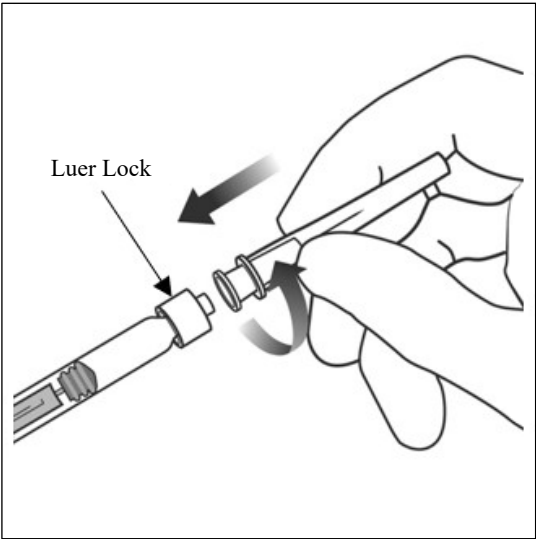
L'injection intravitréenne doit être réalisée à l'aide d'une aiguille d'injection de 30 G × 13 mm (non fournie).

L'utilisation d'une aiguille de taille inférieure (de gauge supérieure) à l'aiguille d'injection de 30 G × 13 mm recommandée pourrait conduire à une augmentation des forces d'injection.

Description de la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick intégré

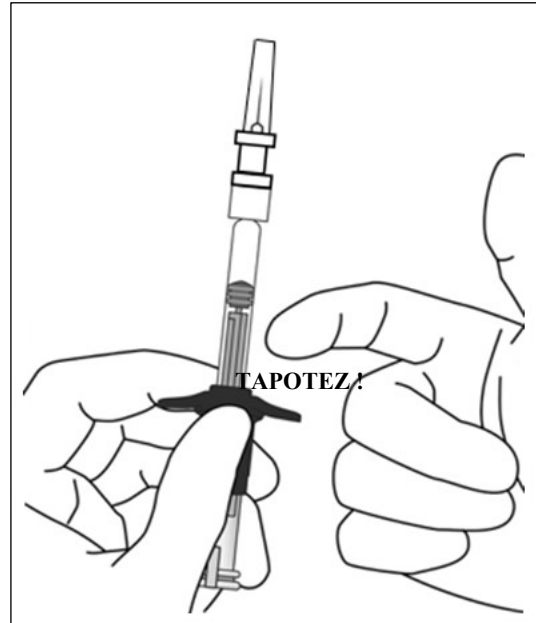


1.	<p>Préparation</p> <p>Dès que tout est prêt pour l'administration d'Eylea 114,3 mg/mL, ouvrir l'emballage extérieur et en retirer le blister stérile. Ouvrir délicatement le blister en maintenant la stérilité de son contenu.</p> <p>Conserver la seringue sur un plateau stérile jusqu'à la fixation de l'aiguille d'injection.</p> <p>Utiliser une technique aseptique pour réaliser les étapes 2 à 9.</p>
2.	<p>Retrait de la seringue</p> <p>Retirer la seringue du blister stérilisé.</p>

3.	<p>Inspection de la seringue et de la solution injectable</p> <p>Ne pas utiliser la seringue préremplie si</p> <ul style="list-style-type: none"> - des particules sont visibles ou si la solution est trouble ou a changé de couleur ; - une partie de la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick est endommagée ou détachée ; - le capuchon de la seringue s'est détaché de l'adaptateur Luer Lock.
4.	<p>Détachement du capuchon de la seringue</p> <p>Pour détacher le capuchon de la seringue (ne pas le dévisser), tenir la seringue d'une main et le capuchon de la seringue entre le pouce et l'index de l'autre main.</p> <p>Remarque : ne pas tirer sur la tige du piston.</p> 
5.	<p>Fixation de l'aiguille</p> <p>Fixer fermement l'aiguille d'injection de 30 G × 13 mm sur l'extrémité Luer Lock de la seringue.</p> 

6. Elimination des bulles d'air

En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.

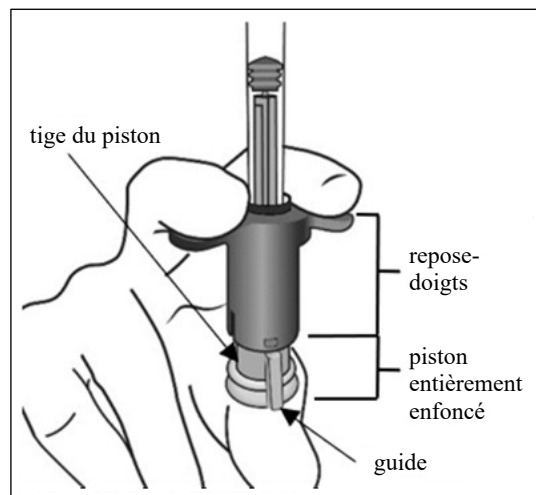
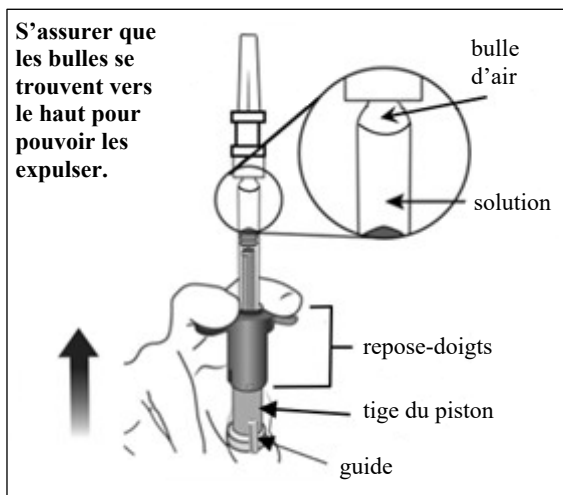


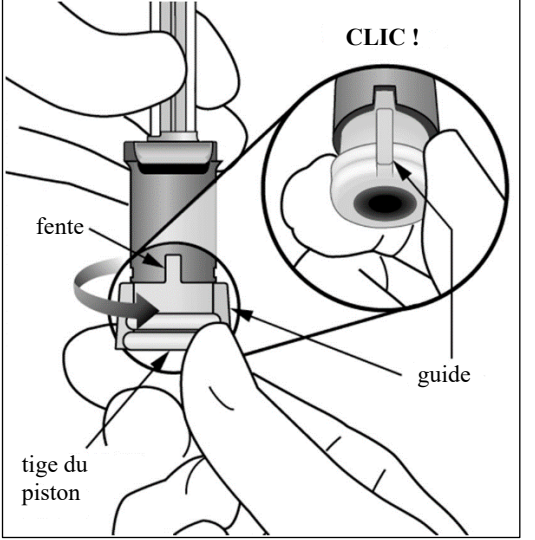
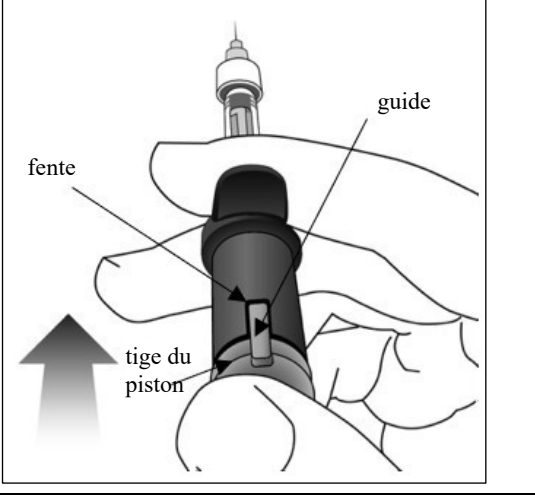
7. Expulsion de l'air et du volume excédentaire pour amorcer la seringue

La seringue ne comporte pas de graduation, car elle est conçue pour régler mécaniquement la dose, comme l'expliquent les étapes ci-dessous.

L'amorçage de la seringue et le réglage de la dose doivent être réalisés en suivant les étapes ci-dessous.

Pour éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament, appuyer lentement sur la tige du piston (figure de gauche ci-dessous) jusqu'à ce qu'elle se bloque, c.-à-d. jusqu'à ce que le guide de la tige du piston entre en contact avec le repose-doigts (figure de droite ci-dessous).



8.	<p>Réglage de la dose</p> <p>Tourner l'extrémité de la tige du piston de 90 degrés dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse des aiguilles d'une montre de manière à aligner le guide de la tige du piston au niveau de la fente. Un « clic » peut être entendu.</p> <p>Remarque : le dispositif est maintenant prêt pour l'administration. Ne pas enfoncer la tige du piston avant insertion de l'aiguille dans l'œil.</p>	
9.	<p>Administration et injection</p> <p>Insérer l'aiguille dans le point d'injection oculaire. Injecter la solution en enfonçant la tige du piston jusqu'à ce qu'elle se bloque, c.-à-d. jusqu'à ce que le guide soit entièrement inséré dans la fente.</p> <p>Ne pas appliquer de pression supplémentaire une fois que le guide est inséré dans la fente. Une petite quantité de solution résiduelle peut être visible dans la seringue, ce qui est tout à fait normal.</p>	
10.	<p>La seringue préremplie est prévue pour l'administration d'une seule dose et est à usage unique exclusivement.</p> <p>Après l'injection, éliminer la seringue utilisée dans un collecteur d'aiguilles.</p>	

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 novembre 2012
Date du dernier renouvellement : 13 juillet 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE
08/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.