

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Baiama 40 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution injectable contient 40 mg d'aflibercept*.

Une seringue préremplie contient un volume extractible d'au moins 0,09 mL, équivalant à au moins 3,6 mg d'aflibercept. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 0,05 mL contenant 2 mg d'aflibercept.

*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.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution injectable contient 0,3 mg de polysorbate 20 (E432).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide, incolore à jaune pâle et iso-osmotique.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1),
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir rubrique 5.1),
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1),
- la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Baiama doit uniquement être administré par injection intravitréenne.

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

Posologie

Forme humide de la DMLA

La dose recommandée de Baiama est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 0,05 mL.

A l'instauration du traitement, Baiama est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs. L'intervalle entre deux injections est ensuite étendu à deux mois.

En fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à deux mois ou davantage étendu en utilisant un protocole « Treat and Extend » au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent par ajustements de 2 ou 4 semaines afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique.

En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.

Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections. En fonction du jugement du médecin, les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les visites pour injection.

Des intervalles au-delà de 4 mois ou en dessous de 4 semaines entre les injections n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.1).

Œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVCR ou OBVR)

La dose recommandée de Baiama est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 0,05 mL.

Après la première injection, le traitement est administré mensuellement. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Baiama doit être arrêté.

Le traitement mensuel est poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie. Trois injections mensuelles ou plus peuvent être nécessaires.

Ensuite, le traitement peut être poursuivi selon un protocole « Treat and Extend » avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la durée de ces intervalles.

En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.

Le calendrier de suivi et de traitement doit être déterminé par le médecin administrant le traitement en fonction de la réponse du patient.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Œdème maculaire diabétique

La dose recommandée de Baiama est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 0,05 mL.

A l'instauration du traitement, Baiama est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois.

En fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à 2 mois ou individualisé, par exemple avec un protocole « Treat and

Extend » au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent généralement par ajustement de 2 semaines afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. Les données sont limitées pour les traitements avec des intervalles supérieurs à 4 mois.

En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.

Des intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.1).

Le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement.

Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Baiama doit être arrêté.

Néovascularisation choroïdienne myopique

La dose recommandée de Baiama est d'une injection intravitréenne unique de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 0,05 mL.

Des injections supplémentaires peuvent être administrées si les paramètres visuels et/ou anatomiques indiquent que la maladie persiste. Les récurrences doivent être traitées comme des nouvelles manifestations de la maladie.

Le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin qui administre le traitement.

L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Populations particulières

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale n'a été menée avec l'aflibercept.

Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique de Baiama chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune précaution particulière n'est nécessaire. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Baiama n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'aflibercept dans la population pédiatrique dans le cadre de la forme humide de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique.

Mode d'administration

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.

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 seringue préremplie doit uniquement être utilisée pour le traitement d'un seul œil. L'extraction de doses multiples à partir d'une seringue préremplie peut augmenter le risque de contamination et d'infection consécutive.

La seringue préremplie contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL de solution injectable). Le volume extractible de la seringue est la quantité qui peut être expulsée de la seringue et ne doit pas être utilisé en totalité. Le volume extractible de la seringue préremplie de Baiama est d'au moins 0,09 mL. **Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection de la dose recommandée** (voir rubrique 6.6).

L'injection de la totalité du volume de la seringue préremplie pourrait entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air avec le produit excédentaire, appuyer lentement sur le piston pour **aligner le bord du dôme du piston (pas la pointe du dôme) avec la ligne de dosage sur la seringue** (équivalent à 0,05 mL c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept) (voir rubriques 4.9 et 6.6).

L'aiguille pour injection doit être insérée 3,5-4,0 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 0,05 mL peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Après injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.

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 active ou suspectée.

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'aflibercept, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements de la rétine rhégmatoïdes, des déchirures de la rétine

et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration d'aflibercept. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

La seringue préremplie contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL). Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'administration (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Des augmentations de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant des injections intravitréennes, y compris après injection d'aflibercept (voir rubrique 4.8). Des précautions

particulières sont nécessaires chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Baïama tant que la pression intraoculaire est ≥ 30 mmHg). Dans tous les cas, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent donc être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Immunogénicité

Baïama étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité (voir rubrique 4.8). 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. Les données concernant la sécurité du traitement sont limitées chez les patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients.

Autre

Comme avec les autres traitements anti-VEGF intravitréens indiqués dans le traitement de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique, il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- La tolérance et l'efficacité du traitement par l'aflibercept administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées de manière systématique (voir rubrique 5.1). La mise en œuvre d'un traitement bilatéral de façon simultanée peut conduire à une exposition systémique accrue, susceptible d'augmenter le risque d'événements indésirables systémiques.
- Utilisation en association avec d'autres anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation d'aflibercept en association avec d'autres médicaments anti-VEGF (administrés par voie systémique ou oculaire).
- Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la forme humide 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.
- Le traitement ne doit pas être administré aux patients présentant un décollement de la rétine rhégmotogène ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.
- Le traitement doit être interrompu en cas de déchirure rétinienne et ne doit pas être repris avant la cicatrisation adéquate de la déchirure.
- Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être repris avant la prochaine injection prévue dans les cas suivants :
 - diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≥ 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
 - hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est ≥ 50 % de la surface totale de la lésion.
- Le traitement doit être interrompu pendant les 28 jours précédant ou suivant une chirurgie intraoculaire prévue ou réalisée.
- L'aflibercept 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 (voir rubrique 4.6).
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (voir rubrique 4.6).
- L'expérience concernant le traitement des patients présentant une forme ischémique d'OVCR ou d'OBVR est limitée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques de perte irréversible de la vision liée à une ischémie.

Populations chez lesquelles les données sont limitées

Les données concernant le traitement de patients présentant un OMD en lien avec un diabète de type I, ou de patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 %, ou de patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante, sont limitées. L'aflibercept 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 l'aflibercept 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.

Dans le cadre de la NVC myopique, il n'y a aucune expérience concernant l'utilisation de l'aflibercept chez les patients non asiatiques, les patients précédemment traités pour la NVC myopique et les patients présentant des lésions extra-fovéolaires.

Informations concernant les excipients

Ce médicament contient 0,015 mg de polysorbate 20 par dose administrée de 0,05 mL, équivalant à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation concomitante de la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine et de l'aflibercept n'a pas été étudiée. Par conséquent, un profil de tolérance n'est pas établi.

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 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aflibercept chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryo-fœtale (voir rubrique 5.3).

Même si l'exposition systémique après administration dans l'œil est très faible, l'aflibercept 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'aflibercept.

Fertilité

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). De tels effets ne sont pas attendus suite à une administration intraoculaire avec une exposition systémique très faible.

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

Le traitement par l'aflibercept 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

Au total 3 102 patients ont constitué la population sélectionnée pour l'évaluation du profil de tolérance de l'aflibercept dans les huit études de phase III, parmi lesquels 2 501 patients ont été traités à la dose recommandée de 2 mg.

Des effets indésirables oculaires graves liés à la procédure d'injection ont été observés dans l'œil étudié dans moins d'une injection intravitréenne d'aflibercept sur 1 900. Ils incluaient la cécité, l'endophtalmie, le décollement de la rétine, la cataracte traumatique, la cataracte, l'hémorragie vitréenne, le décollement du vitré, et l'augmentation de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez au moins 5 % des patients traités par l'aflibercept) étaient l'hémorragie conjonctivale (25 %), hémorragie rétinienne (11 %), la baisse de l'acuité visuelle (11 %), la douleur oculaire (10 %), la cataracte (8 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (8 %), le décollement du vitré (7 %) et les corps flottants vitréens (7 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous incluent tous les effets indésirables issus des huit études de phase III relatives à la forme humide de la DMLA, à l'OVCR, à l'OBVR, à l'OMD et à la NVC myopique 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 III (données combinées des études de phase III relatives à la forme humide de la DMLA, à l'OVCR, à l'OBVR, à l'OMD et à la NVC myopique) ou lors de la surveillance post-commercialisation

Classe de système ou d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité***
Affections oculaires	Très fréquent	Baisse de l'acuité visuelle, Hémorragie rétinienne, Hémorragie conjonctivale, Douleur oculaire
	Fréquent	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien*, Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, Dégénérescence de la rétine, Hémorragie du vitré, Cataracte, Cataracte corticale, Cataracte nucléaire, Cataracte sous-capsulaire, Érosion de la cornée, Abrasion de la cornée, Augmentation de la pression intraoculaire, Vision trouble, Corps flottants vitréens, Décollement du vitré, Douleur au site d'injection,

		Sensation de corps étrangers dans les yeux, Augmentation de la sécrétion lacrymale, Œdème palpébral, Hémorragie au site d'injection, Kératite ponctuée, Hyperhémie conjonctivale, Hyperhémie oculaire
	Peu Fréquent	Endophtalmie**, Décollement de la rétine, Déchirure de la rétine, Inflammation de l'iris, Uvéite, Iridocyclite, Opacifications du cristallin, Défaut de l'épithélium cornéen, Irritation au site d'injection, Sensation intraoculaire anormale, Irritation palpébrale, Inflammation de la chambre antérieure, Œdème cornéen
	Rare	Cécité, Cataracte traumatique, Inflammation vitréenne, Hypopyon
	Fréquence Indéterminée	Sclérite****

* Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA. Observées uniquement au cours des études dans la forme humide de la DMLA.

** Endophtalmie à culture positive et culture négative.

*** Lors de la surveillance post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité comprenant des éruptions cutanées, des prurits, des urticaires, et des cas isolés de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères ont été rapportés

**** Sur la base des déclarations post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Dans les études de phase III dans la forme humide de la DMLA, une augmentation de l'incidence des hémorragies conjonctivales a été observée chez les patients recevant des médicaments anti-thrombotiques. Cette incidence accrue a été comparable entre les patients traités par le ranibizumab et par l'aflibercept.

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 essais cliniques avec l'aflibercept chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, d'OVR et de NVC myopique. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par l'aflibercept et les groupes comparateurs dans les différentes indications.

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec Baiama.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 4 mg ont été administrées à intervalles mensuels et des cas isolés de surdosage à 8 mg ont été observés.

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 rubrique 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.

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.

Baiama est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

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 en synergie avec le VEGF-A dans ces processus et est aussi connu pour favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Forme humide de la DMLA

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

Chez les patients traités par l'aflibercept (une injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une injection tous les 2 mois), l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) a diminué rapidement après l'instauration du traitement. La taille moyenne de la lésion néovasculaire a également diminué. Ces résultats sont en adéquation avec ceux observés dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg tous les mois.

Dans l'étude VIEW1, des diminutions moyennes de l'ECR ont été observées en tomographie par cohérence optique (OCT) (réduction respective de -130 et -129 microns à la semaine 52 pour les bras de l'étude aflibercept à 2 mg tous les deux mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois). De même, à la semaine 52, dans l'étude VIEW2, des diminutions moyennes de l'ECR ont été observées à l'OCT (réduction respective de -149 et -139 microns pour les bras de l'étude aflibercept à 2 mg tous les deux mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois). La réduction de la taille de la lésion néovasculaire et la réduction de l'ECR ont été généralement maintenues pendant la deuxième année des études.

L'étude ALTAIR, conduite chez des patients japonais atteints de la forme humide de la DMLA naïfs de traitement, a montré des résultats similaires à ceux des études VIEW avec 3 injections initiales

mensuelles de 2 mg d'aflibercept suivies d'une injection 2 mois plus tard puis poursuivies selon un protocole « Treat and Extend » avec des intervalles variables entre les injections (ajustements de 2 ou 4 semaines) jusqu'à un intervalle maximum de 16 semaines conformément aux critères prédéfinis. A la semaine 52, des réductions moyennes de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) de -134,4 et -126,1 microns ont été observées à l'OCT dans les groupes d'ajustement de 2 et 4 semaines respectivement. La proportion de patients présentant une absence de fluide à l'OCT à la semaine 52 était respectivement de 68,3 % et 69,1 % dans les groupes d'ajustement de 2 et 4 semaines. La réduction de l'ECR a été généralement maintenue dans les deux bras de traitement pendant la deuxième année de l'étude ALTAIR.

L'étude ARIES a eu pour objectif d'étudier la non-infériorité de l'aflibercept 2 mg administré selon un protocole « Treat and Extend » mis en place immédiatement après l'administration de 3 injections mensuelles initiales suivies d'une injection après un intervalle étendu à 2 mois, en comparaison à un protocole « Treat and Extend » initié après un an de traitement. Chez les patients ayant nécessité un traitement plus fréquent que toutes les 8 semaines au moins une fois au cours de l'étude, l'ECR est restée plus élevée tandis que la diminution moyenne de l'ECR entre l'inclusion et la semaine 104 était de -160,4 microns, similaire aux patients traités toutes les 8 semaines ou avec des intervalles plus longs.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR ou à une OBVR

Dans l'OVCR et l'OBVR, une ischémie rétinienne se produit et déclenche la libération de VEGF, qui à son tour déstabilise les jonctions serrées et favorise la prolifération des cellules endothéliales. L'augmentation du VEGF est associée à la rupture de la barrière hémato-rétinienne, à une augmentation de la perméabilité vasculaire, à un œdème rétinien, et à des complications liées à une néovascularisation.

Chez les patients traités par 6 injections mensuelles consécutives de 2 mg d'aflibercept, une réponse anatomique régulière, rapide et importante a été observée (mesurée par les améliorations de l'ECR moyenne). A la semaine 24, la diminution de l'ECR était statistiquement supérieure par rapport au groupe contrôle dans les 3 études (COPERNICUS dans l'OVCR : -457 vs -145 microns, GALILEO dans l'OVCR : -449 vs -169 microns ; VIBRANT dans l'OBVR : -280 vs -128 microns).

Cette diminution de l'ECR par rapport à l'inclusion a été maintenue jusqu'à la fin de chaque étude, c'est-à-dire jusqu'à la semaine 100 dans COPERNICUS, la semaine 76 dans GALILEO et la semaine 52 dans VIBRANT.

Œdème maculaire diabétique

L'œdème maculaire diabétique est une conséquence de la rétinopathie diabétique et est caractérisé par une augmentation de la perméabilité vasculaire et par des lésions des capillaires rétiens, ce qui entraîne une baisse de l'acuité visuelle. Chez les patients traités par l'aflibercept, qui étaient majoritairement classés comme diabétiques de type II, une réponse rapide et importante a été observée au niveau anatomique (ECR, score DRSS).

Dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}, les diminutions moyennes de l'ECR observées à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ont été statistiquement supérieures chez les patients traités par l'aflibercept que chez les patients dans le groupe contrôle laser : respectivement de -192,4 et -183,1 microns pour les groupes aflibercept 2Q8 et de -66,2 et -73,3 microns pour les groupes contrôle. A la semaine 100, les diminutions étaient maintenues avec respectivement dans VIVID^{DME} et VISTA^{DME}, -195,8 et -191,1 microns pour les groupes aflibercept 2Q8 et -85,7 et -83,9 microns pour les groupes contrôle.

Une analyse pré-spécifiée de l'amélioration ≥ 2 paliers sur l'échelle DRSS a été réalisée dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. Le score DRSS a été évalué chez 73,7 % des patients de VIVID^{DME} et chez 98,3 % des patients de VISTA^{DME}. A la semaine 52, 27,7 % et 29,1 % des patients des groupes aflibercept 2Q8, et 7,5 % et 14,3 % des patients des groupes contrôle ont présenté une amélioration

≥ 2 paliers sur l'échelle DRSS. A la semaine 100, ces pourcentages étaient de 32,6 % et 37,1 % dans les groupes aflibercept 2Q8 et de 8,2 % et 15,6 % dans les groupes contrôle.

L'étude VIOLET a comparé trois schémas posologiques différents d'aflibercept 2 mg pour le traitement de l'OMD après au moins un an de traitement à intervalles fixes, le traitement étant initié par une injection mensuelle pendant 5 mois consécutifs suivies d'une injection tous les 2 mois. À la semaine 52 et à la semaine 100 de l'étude, soit la deuxième et la troisième année de traitement, les variations moyennes de l'ECR étaient cliniquement similaires pour le « Treat and Extend » (2T&E), le *pro re nata* (2PRN) et le 2Q8, respectivement, -2,1, 2,2 et -18,8 microns à la semaine 52, et 2,3, -13,9 et -15,5 microns à la semaine 100.

Néovascularisation choroïdienne myopique

La néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique est une cause fréquente de perte de vision chez les adultes présentant une myopie pathologique. Elle est une conséquence du mécanisme de cicatrisation consécutif aux ruptures de la membrane de Bruch et représente l'événement le plus menaçant pour la vision chez les patients atteints de myopie pathologique.

Chez les patients traités par l'aflibercept au cours de l'étude MYRROR (une injection administrée en début de traitement, avec possibilité d'injections supplémentaires en cas de persistance ou de récurrence de la maladie), la diminution de l'ECR a eu lieu peu après l'instauration du traitement et était en faveur de l'aflibercept à la semaine 24 (-79 microns et -4 microns respectivement dans le groupe de traitement par l'aflibercept 2 mg et dans le groupe contrôle). Cette diminution a été maintenue jusqu'à la semaine 48. De plus, la taille moyenne de la lésion de NVC a diminué.

Efficacité et sécurité cliniques

Forme humide de la DMLA

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées par médicament actif chez des patients atteints de la forme humide de la DMLA (VIEW1 et VIEW2). Au total, 2 412 patients ont été traités et évaluables en termes d'efficacité (1 817 sous traitement par l'aflibercept). Les patients étaient âgés de 49 à 99 ans avec une moyenne de 76 ans. Dans ces études cliniques, environ 89 % (1 616 sur 1 817) des patients randomisés dans les groupes aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 63 % (1 139 sur 1 817) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Dans chaque étude, les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1:1:1 vers l'un des 4 schémas posologiques suivants :

- 1) 2 mg d'aflibercept administrés toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales (aflibercept 2Q8) ;
- 2) 2 mg d'aflibercept administrés toutes les 4 semaines (aflibercept 2Q4) ;
- 3) 0,5 mg d'aflibercept administré toutes les 4 semaines (aflibercept 0,5Q4) ; et
- 4) 0,5 mg de ranibizumab administré toutes les 4 semaines (ranibizumab 0,5Q4).

Pendant la seconde année des études, les patients ont continué à recevoir la dose initialement randomisée mais selon un schéma d'administration modifié basé sur l'évaluation des résultats visuels et anatomiques avec, selon le protocole, un intervalle maximal de 12 semaines entre les injections.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients dans la population *Per Protocol* qui présentaient une stabilisation de la vision, définie comme la perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle à la semaine 52 par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude.

Dans l'étude VIEW1, à la semaine 52, 95,1 % des patients dans le groupe aflibercept 2Q8 ont présenté une stabilisation de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4.

Dans l'étude VIEW2, à la semaine 52, 95,6 % des patients dans le groupe aflibercept 2Q8 ont présenté une stabilisation de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Dans les deux études, le traitement par l'aflibercept s'est montré non inférieur et cliniquement équivalent au groupe ranibizumab 0,5Q4.

Les résultats détaillés de l'analyse combinée des deux études sont présentés dans le tableau 2 et la figure 1 ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à la semaine 52 (analyse principale) et à la semaine 96 ; données combinées des études VIEW1 et VIEW2^{B)}

Résultats d'efficacité	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (2 mg d'aflibercept toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines) (N = 595)	
	Semaine 52	Semaine 96	Semaine 52	Semaine 96
Nombre moyen d'injections depuis l'inclusion	7,6	11,2	12,3	16,5
Nombre moyen d'injections (entre la Semaine 52 et la semaine 96)		4,2		4,7
Proportion de patients avec une perte < 15 lettres par rapport à l'inclusion (PPP ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Différence ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	0,9 % (-1,7 ; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3 ; 3,8) ^{F)}		
Variation moyenne de la MAVC (score ETDRS ^{A)}) par rapport à l'inclusion	8,40	7,62	8,74	7,89
Différence entre les variations des moyennes de MC ^{A)} (lettres ETDRS) ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	-0,32 (-1,87 ; 1,23)	-0,25 (-1,98 ; 1,49)		
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Différence ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	-1,5 % (-6,8 ; 3,8)	1,8 % (-3,5 ; 7,1)		

^{A)} MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

MC : moyennes des moindres carrés dérivées d'ANCOVA

PPP : population Per Protocol

^{B)} Population de l'Ensemble d'Analyse Intégral (EAI), dernière observation reportée (DOR) pour toutes les analyses sauf pour l'analyse de la proportion de patients avec une acuité visuelle maintenue à la semaine 52, déterminée pour la PPP

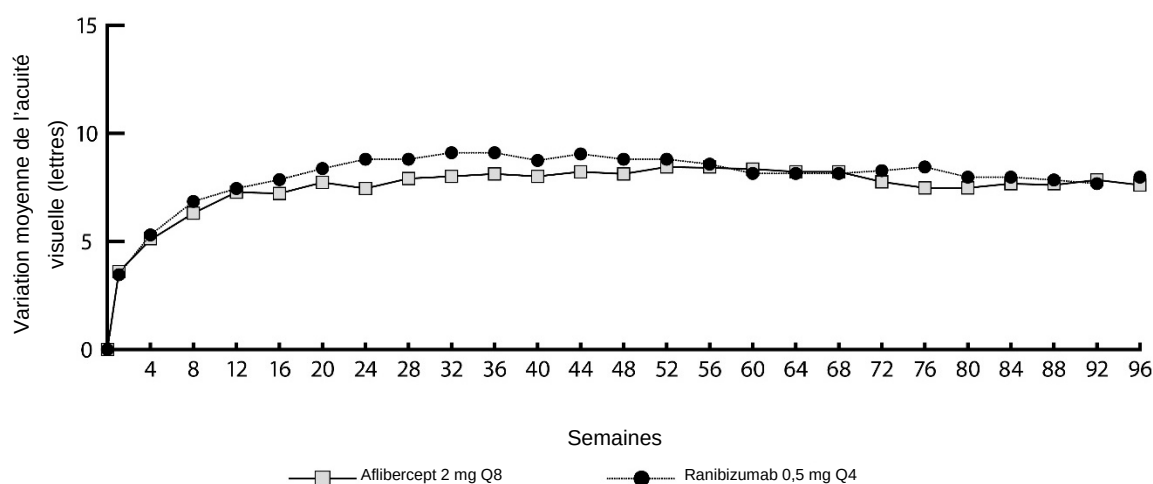
^{C)} La différence est la valeur du groupe aflibercept moins la valeur du groupe ranibizumab. Une valeur positive indique un résultat en faveur de l'aflibercept.

^{D)} Intervalle de confiance (IC) calculé par approximation normale

^{E)} Après une instauration du traitement par trois doses mensuelles

^{F)} Un intervalle de confiance entièrement situé au-dessus de -10 % indique une non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab

Figure 1. Variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion à la semaine 96 pour les données combinées des études VIEW1 et VIEW2



Dans l'analyse des données combinées de VIEW1 et VIEW2, des variations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées avec l'aflibercept sur le critère d'évaluation secondaire d'efficacité correspondant au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), sans différence cliniquement significative par rapport au ranibizumab. Ces variations étaient similaires à celle observée dans des études publiées, qui correspondait à un gain de 15 lettres de Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Dans la deuxième année des études, l'efficacité a été généralement maintenue jusqu'à la dernière évaluation à la semaine 96. Des injections mensuelles systématiques ont été nécessaires chez 2 à 4 % des patients, et chez un tiers des patients, deux injections consécutives espacées d'un mois ont été nécessaires au moins une fois.

Des réductions de la surface moyenne de la NVC ont été observées dans tous les groupes de traitement des deux études.

Les résultats d'efficacité, dans chaque étude et dans l'analyse combinée, de tous les sous-groupes évaluable (par ex. âge, sexe, origine ethnique, acuité visuelle à l'inclusion dans l'étude, type de lésion, taille de lésion) étaient cohérents avec les résultats observés dans les populations globales.

ALTAIR était une étude multicentrique, randomisée en ouvert, d'une durée de 96 semaines, conduite chez 247 patients japonais atteints de la forme humide de la DMLA naïfs de traitement, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'aflibercept administré selon un protocole « Treat and Extend » avec deux durées d'ajustement différentes des intervalles entre les injections (2 semaines et 4 semaines).

Tous les patients ont reçu une dose mensuelle de 2 mg d'aflibercept pendant 3 mois suivie d'une injection après un intervalle étendu à 2 mois. A la semaine 16, les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans deux groupes de traitement : 1) aflibercept selon un protocole « Treat and Extend » avec des ajustements de 2 semaines et 2) aflibercept selon un protocole « Treat and Extend » avec des ajustements de 4 semaines. L'extension ou le raccourcissement de l'intervalle entre deux injections était décidé selon des critères visuels et/ou anatomiques définis dans le protocole avec un intervalle entre deux injections de 16 semaines maximum pour les deux groupes.

Le critère principal d'efficacité était la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52. Les critères secondaires d'efficacité étaient la proportion de patient avec une perte < 15 lettres et la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC entre l'inclusion et la semaine 52.

À la semaine 52, les patients du bras « Treat and Extend » avec ajustements de 2 semaines avaient gagné en moyenne 9,0 lettres par rapport à l'inclusion comparé à 8,4 lettres pour ceux du groupe ajustement de 4 semaines [différence entre les MMC en lettres (IC à 95 %) : -0,4 (-3,8 ; 3,0), ANCOVA]. La proportion de patients avec une perte < 15 lettres était similaire dans les deux bras de traitement (96,7 % dans le groupe ajustement de 2 semaines et 95,9 % dans celui à 4 semaines). La proportion de patients ayant gagné ≥ 15 lettres à la semaine 52 était de 32,5 % dans le groupe ajustement de 2 semaines et 30,9 % dans le groupe ajustement de 4 semaines. La proportion de patients ayant étendu leur intervalle entre deux injections à 12 semaines ou au-delà était de 42,3 % dans le groupe ajustement de 2 semaines et 49,6 % dans le groupe ajustement de 4 semaines. De plus, dans le groupe ajustement de 4 semaines 40,7 % des patients ont eu des intervalles entre deux injections étendus à 16 semaines. À la dernière visite jusqu'à la semaine 52, 56,8 % et 57,8 % des patients des groupes ajustement de 2 et 4 semaines respectivement ont eu leur prochaine injection programmée à un intervalle de 12 semaines ou au-delà.

Pendant la deuxième année de l'étude, l'efficacité a été généralement maintenue jusqu'à la dernière évaluation à la semaine 96 comprise, avec un gain moyen de 7,6 lettres par rapport à l'inclusion dans le groupe ajustement de 2 semaines et de 6,1 lettres dans le groupe ajustement de 4 semaines. La proportion de patients ayant étendu leur intervalle entre deux injections à 12 semaines ou au-delà était de 56,9 % dans le groupe ajustement de 2 semaines et de 60,2 % dans le groupe ajustement de 4 semaines. À la dernière visite avant la semaine 96, 64,9 % et 61,2 % des patients des groupes ajustement de 2 et 4 semaines respectivement ont eu leur prochaine injection programmée à un intervalle de 12 semaines ou au-delà. Pendant la deuxième année de traitement, les patients des groupes ajustement de 2 et 4 semaines ont reçu en moyenne 3,6 et 3,7 injections, respectivement. Sur la période de traitement de 2 ans, les patients ont reçu en moyenne 10,4 injections.

Les profils de tolérance oculaire et systémique étaient similaires à ceux observés dans les études pivots VIEW1 et VIEW2.

ARIES était une étude multicentrique, randomisée, en ouvert et contrôlée par traitement actif d'une durée de 104 semaines chez 269 patients atteints de la forme humide de la DMLA, naïfs de traitement, ayant pour objectif d'évaluer la non-infériorité en termes d'efficacité et de tolérance de l'aflibercept administré selon un protocole « Treat and Extend » mis en place après 3 doses mensuelles consécutives suivies d'une injection après un intervalle étendu à 2 mois, en comparaison à un protocole « Treat and Extend » initié après la première année de traitement.

L'étude ARIES a également étudié le pourcentage de patients ayant nécessité un traitement plus fréquent que toutes les 8 semaines en fonction de la décision de l'investigateur. Sur les 269 patients, 62 patients ont reçu des doses avec une fréquence plus élevée que toutes les 8 semaines au moins une fois au cours de l'étude. Ces patients sont restés dans l'étude et ont reçu un traitement avec des intervalles selon la meilleure décision clinique d'après l'investigateur, mais non inférieurs à 4 semaines, et leurs intervalles de traitement ont pu être étendus à nouveau par la suite. L'intervalle de traitement moyen après la décision de traiter plus fréquemment que toutes les 8 semaines était de 6,1 semaines. La MAVC à la semaine 104 était plus faible chez les patients ayant reçu un traitement plus fréquent au moins une fois au cours de l'étude par rapport aux patients n'en ayant pas reçu, et la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la fin de l'étude était de $+2,3 \pm 15,6$ lettres. Parmi les patients traités plus fréquemment, 85,5 % ont présenté une stabilisation de leur vision, définie comme la perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle, et 19,4 % ont gagné 15 lettres ou plus d'acuité visuelle. Le profil de tolérance des patients traités plus fréquemment que toutes les 8 semaines était comparable aux données de sécurité de VIEW 1 et VIEW 2.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées contre des injections simulées, chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVCR (COPERNICUS et GALILEO). Au total, 358 patients ont été traités et évaluables en termes d'efficacité (217 sous aflibercept). L'âge des patients était compris entre 22 et 89 ans, avec une moyenne de 64 ans. Dans les études sur l'OVCR, environ 52 % (112/217)

des patients randomisés dans les groupes traités par l'aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 18 % (38/217) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:2 en vue de recevoir soit 2 mg d'aflibercept toutes les 4 semaines (2Q4) soit des injections simulées toutes les 4 semaines dans le groupe contrôle, avec un total de 6 injections.

Après les 6 injections mensuelles consécutives, les patients ont reçu le traitement uniquement s'ils remplissaient les critères de retraitement prédéfinis, sauf pour les patients du groupe contrôle de l'étude GALILEO qui ont continué à recevoir les injections simulées (contrôle-contrôle) jusqu'à la semaine 52. À partir de la semaine 52, tous les patients ont reçu le traitement s'ils remplissaient les critères prédéfinis.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans l'étude.

Un des critères secondaires d'évaluation était la variation de l'acuité visuelle à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative et en faveur de l'aflibercept dans les deux études. L'amélioration maximale de l'acuité visuelle a été atteinte au mois 3 et a été suivie d'une stabilisation de l'acuité visuelle et de l'ECR jusqu'au mois 6. La différence statistiquement significative s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

Les résultats détaillés de l'analyse des deux études sont présentés dans le tableau 3 et la figure 2 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité à la semaine 24, à la semaine 52 et à la semaine 76/100 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR^{C)}) dans les études COPERNICUS et GALILEO

Résultats d'efficacité	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semaines		52 semaines		100 semaines		24 semaines		52 semaines		76 semaines	
	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 114)	Contrôle e (N = 73)	Aflibercept t 2 mg (N = 114)	Contrôle ^E) (N = 73)	Aflibercept t ^{F)} 2 mg (N = 114)	Contrôle ^{E,F}) (N = 73)	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 103)	Contrôle e (N = 68)	Aflibercept t 2 mg (N = 103)	Contrôle e (N = 68)	Aflibercept t ^{G)} 2 mg (N = 103)	Contrôle ^{G)}) (N = 68)
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Différence pondérée ^{A,B,E}) (IC à 95 %) Valeur de p	44,8 % (33,0 ; 56,6) $p < 0,0001$		25,9 % (11,8 ; 40,1) $p = 0,0006$		26,7 % (13,1 ; 40,3) $p = 0,0003$		38,3 % (24,4 ; 52,1) $p < 0,0001$		27,9 % (13,0 ; 42,7) $p = 0,0004$		28,0 % (13,3 ; 42,6) $p = 0,0004$	
Évolution moyenne de la MAVC ^{C)} mesurée avec l'échelle ETDRS ^{C)} par rapport à l'inclusion (ET)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Différence entre les MMC ^{A,C,D,E}) (IC à 95 %) Valeur de p	21,7 (17,4 ; 26,0) $p < 0,0001$		12,7 (7,7 ; 17,7) $p < 0,0001$		11,8 (6,7 ; 17,0) $p < 0,0001$		14,7 (10,8 ; 18,7) $p < 0,0001$		13,2 (8,2 ; 18,2) $p < 0,0001$		7,6 (2,1 ; 13,1) $p = 0,0070$	

A) La différence correspond à la valeur du groupe aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines (Q4) moins la valeur du groupe contrôle

B) La différence et l'intervalle de confiance (IC) sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction de la région (Amérique contre reste du monde dans l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique dans l'étude GALILEO) et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude ($> 20/200$ et $\leq 20/200$)

C) MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

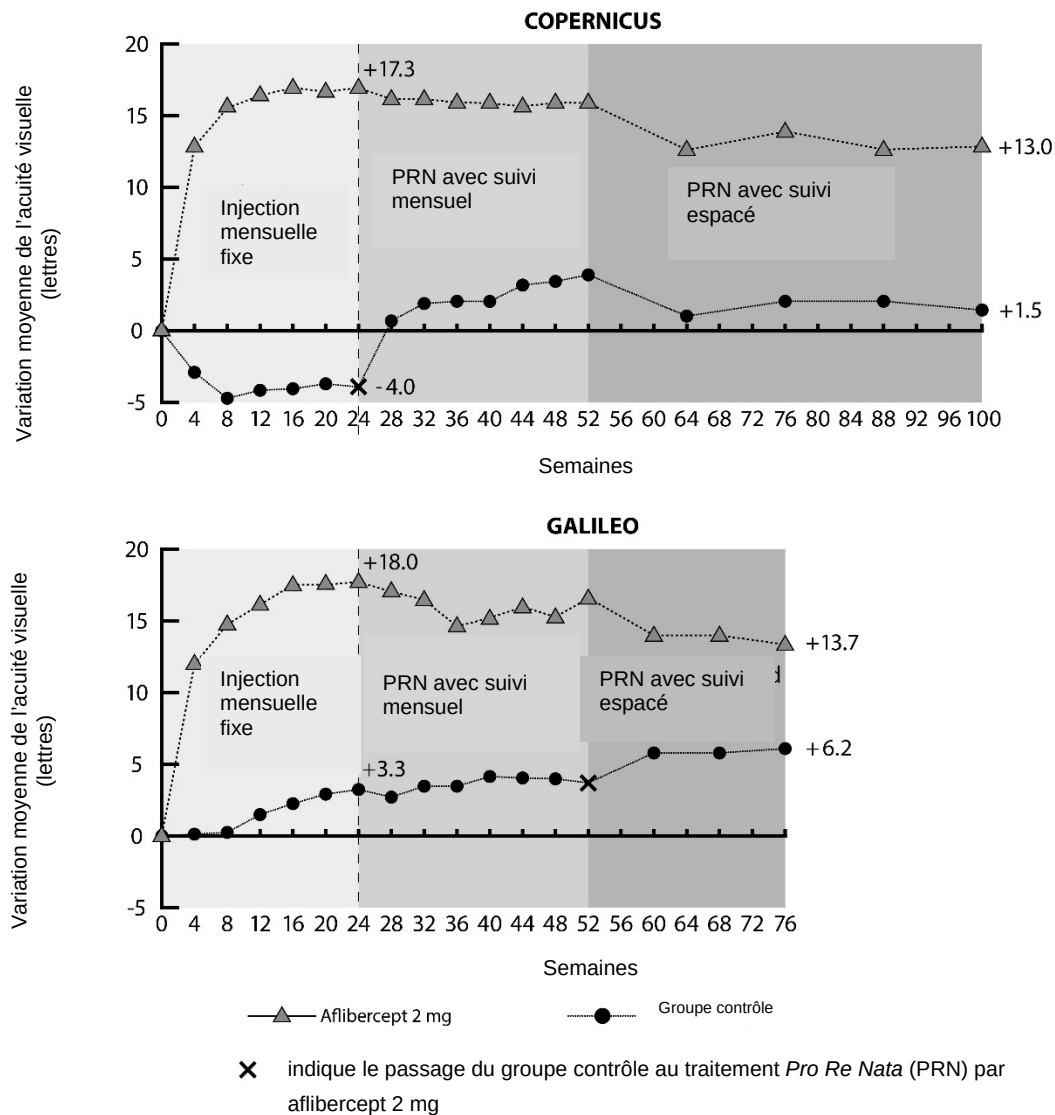
DOR : Dernière Observation Reportée

ET : Ecart Type

MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA

- ^{D)} La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteurs le groupe de traitement, la région (Amérique contre reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude ($> 20/200$ et $\leq 20/200$)
- ^{E)} Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe contrôle ont pu recevoir l'aflibercept *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 24 et la semaine 52 ; les visites avaient lieu toutes les 4 semaines.
- ^{F)} Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe contrôle et du groupe sous aflibercept 2 mg ont reçu l'aflibercept 2 mg *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 52 et la semaine 96 ; les visites étaient obligatoires tous les trimestres mais elles pouvaient être plus fréquentes (toutes les 4 semaines), si nécessaire.
- ^{G)} Dans l'étude GALILEO, les patients du groupe contrôle et du groupe sous aflibercept 2 mg ont reçu l'aflibercept 2 mg *pro re nata* (à la demande) toutes les 8 semaines entre la semaine 52 et la semaine 68 ; les visites avaient lieu toutes les 8 semaines.

Figure 2 : Variation moyenne de l'acuité visuelle entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 76/100 selon le groupe de traitement dans les études COPENICUS et GALILEO (Ensemble d'Analyse Intégral)



Dans GALILEO, 86,4 % (N = 89) du groupe aflibercept et 79,4 % (N = 54) du groupe traité par injections simulées présentaient une OVCR perfusée à l'inclusion. A la semaine 24, les proportions étaient de 91,8 % (N = 89) dans le groupe aflibercept et de 85,5 % (N = 47) dans le groupe des injections simulées. Ces proportions ont été maintenues à la semaine 76 à 84,3 % (N = 75) dans le groupe aflibercept et 84,0 % (N = 42) dans le groupe des injections simulées.

Dans COPENICUS, 67,5 % (N = 77) du groupe aflibercept et 68,5 % (N = 50) du groupe traité par injections simulées présentaient une OVCR perfusée à l'inclusion. A la semaine 24, les proportions étaient de 87,4 % (N = 90) dans le groupe aflibercept et de 58,6 % (N = 34) dans le groupe des injections simulées. Ces proportions ont été maintenues à la semaine 100 à 76,8 % (N = 76) dans le groupe aflibercept et 78 % (N = 39) dans le groupe des injections simulées. Les patients dans le groupe des injections simulées étaient éligibles à un traitement par l'aflibercept à partir de la semaine 24.

L'effet bénéfique du traitement par l'aflibercept sur la fonction visuelle était similaire dans les sous-groupes de patients avec ou sans perfusion rétinienne à l'inclusion. Les effets du traitement dans tous les autres sous-groupes évaluables dans chaque étude (par ex., selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'acuité visuelle à l'inclusion, la durée de l'OVCR) ont été, de façon générale, comparables aux résultats obtenus dans les populations globales.

Dans l'analyse combinée de GALILEO et COPERNICUS, l'aflibercept a eu un effet cliniquement significatif sur les variations par rapport à l'inclusion du questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), qui était un critère secondaire prédéfini d'efficacité. L'amplitude de ces variations était similaire à celle dans les études publiées, et correspondait à un gain de 15 lettres de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Œdème maculaire secondaire à une OBVR

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contrôlée versus comparateur actif, chez des patients atteints d'un œdème maculaire secondaire à une OBVR (VIBRANT), incluant des occlusions veineuses hémirétiniennes. Au total, 181 patients ont été traités puis évalués en termes d'efficacité (91 traités par l'aflibercept). L'âge des patients était compris entre 42 et 94 ans, avec une moyenne de 65 ans. Dans l'étude menée dans l'OBVR, environ 58 % (53/91) des patients randomisés dans le groupe traité par l'aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 23 % (21/91) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1, dans le bras traité par l'aflibercept 2 mg, administré mensuellement pendant 6 mois puis toutes les 8 semaines, ou dans le bras traité par photocoagulation au laser à l'inclusion (groupe contrôle laser). Si nécessaire à partir de la semaine 12, les patients dans le groupe contrôle laser pouvaient recevoir un traitement supplémentaire par photocoagulation au laser (appelé traitement « de secours »), avec un intervalle entre deux traitements de 12 semaines minimum. A partir de la semaine 24, sur la base des critères prédéfinis, les patients dans le groupe contrôle laser pouvaient recevoir un traitement de secours par l'aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois suivi de toutes les 8 semaines.

Dans l'étude VIBRANT, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, et le groupe aflibercept a été supérieur au groupe contrôle laser.

Un des critères secondaires d'évaluation était la variation d'acuité visuelle à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, pour laquelle le résultat a été statistiquement en faveur de l'aflibercept. L'amélioration de l'acuité visuelle a été rapide avec un pic observé à 3 mois, et l'effet a été maintenu jusqu'à 12 mois.

Dans le groupe contrôle laser, 67 patients ont reçu un traitement de secours par l'aflibercept à partir de la semaine 24 (groupe comparateur actif/aflibercept 2 mg), ce qui a conduit à une amélioration de l'acuité visuelle d'environ 5 lettres entre la semaine 24 et la semaine 52.

Les résultats détaillés de l'analyse de l'étude VIBRANT sont présentés dans le tableau 4 et la figure 3 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à la semaine 24 et à la semaine 52 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR) dans l'étude VIBRANT

Résultats d'efficacité	VIBRANT			
	24 semaines		52 semaines	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Comparateur actif (laser) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Comparateur actif (laser) /aflibercept 2mg ^{E)} (N = 90)
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Différence pondérée ^{A,B} (%) (IC à 95 %) Valeur de p	26,6 % (13,0 ; 40,1) P = 0,0003		16,2 % (2,0 ; 30,5) P = 0,0296	
Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion (ET)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Différence entre les MMC ^{A,C} (IC à 95 %) Valeur de p	10,5 (7,1 ; 14,0) P < 0,0001		5,2 (1,7 ; 8,7) P = 0,0035 ^{F)}	

A) La différence est la valeur du groupe aflibercept 2 mg Q4 moins la valeur du groupe laser.

B) La différence et l'intervalle de confiance à 95 % sont calculés à l'aide du test de Mantel-Haenszel ajusté en fonction de la région (Amérique du Nord versus Japon) et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude ($> 20/200$ et $\leq 20/200$)

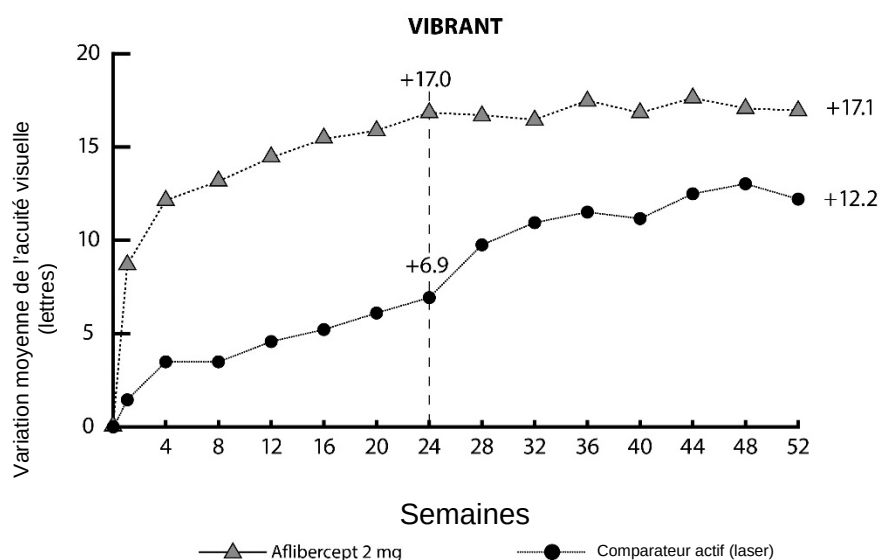
C) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance à 95 % sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteur fixe le groupe de traitement, la mesure de la MAVC à l'inclusion dans l'étude ($> 20/200$ et $\leq 20/200$) et la région (Amérique du Nord versus Japon), et comme covariable la MAVC à l'inclusion.

D) A partir de la semaine 24, dans le groupe aflibercept, l'intervalle entre deux traitements était étendu de toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48.

E) A partir de la semaine 24, les patients dans le groupe laser pouvaient recevoir un traitement de secours par l'aflibercept, s'ils présentaient au moins un des critères pré-spécifiés de retraitement. Au total, 67 patients dans ce groupe ont reçu un traitement de secours par l'aflibercept. Il consistait en une injection de 2 mg d'aflibercept toutes les 4 semaines pendant 3 mois, suivi d'une injection toutes les 8 semaines.

F) Valeur nominale de p

Figure 3 : Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS entre l'inclusion et la semaine 52 de l'étude VIBRANT



A l'inclusion dans l'étude VIBRANT, la proportion des patients présentant une perfusion rétinienne dans le groupe aflibercept et dans le groupe contrôle laser était respectivement de 60 % et 68 %. A la semaine 24, ces proportions représentaient respectivement 80 % et 67 %. Dans le groupe aflibercept, la perfusion rétinienne a été maintenue jusqu'à la semaine 52. Dans le groupe contrôle laser, dans lequel les patients pouvaient recevoir un traitement de secours par l'aflibercept à partir de la semaine 24, la proportion de patients présentant une perfusion rétinienne a augmenté pour atteindre 78 % à la semaine 52.

Œdème maculaire diabétique

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées contre comparateur actif chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). Au total, 862 patients ont été traités et évalués en termes d'efficacité (576 dans les groupes aflibercept). L'âge des patients était compris entre 23 et 87 ans, avec une moyenne de 63 ans. Dans les études dans l'OMD, environ 47 % (268/576) des patients randomisés dans les groupes traités par l'aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 9 % (52/576) étaient âgés de 75 ans ou plus. La majorité des patients des deux études avait un diabète de type II.

Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 vers l'un des trois schémas posologiques suivants :

- 1) 2 mg d'aflibercept administrés toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles initiales (aflibercept 2Q8) ;
- 2) 2 mg d'aflibercept administrés toutes les 4 semaines (aflibercept 2Q4) ; ou
- 3) Photocoagulation au laser de la macula (contrôle actif).

A partir de la semaine 24, les patients qui dépassaient le seuil pré-spécifié de perte de la vision étaient éligibles à un traitement additionnel : les patients dans les groupes aflibercept pouvaient recevoir un traitement au laser, et les patients dans le groupe contrôle pouvaient recevoir l'aflibercept.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la variation moyenne à la semaine 52 par rapport à l'inclusion de la MAVC. Les groupes aflibercept 2Q8 et aflibercept 2Q4 ont été statistiquement supérieurs au groupe contrôle. Ce bénéfice a été maintenu jusqu'à la semaine 100.

Les résultats détaillés de l'analyse des deux études sont présentés dans le tableau 5 et la figure 4 ci-dessous.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité à la semaine 52 et à la semaine 100 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR) dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}

Résultats d'efficacité	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 semaines			100 semaines			52 semaines			100 semaines		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Contrôle actif (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Contrôle actif (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Contrôle actif (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Contrôle actif (laser) (N = 154)
Variation moyenne de la MAVC sur l'échelle ETDRS ^E par rapport à l'inclusion	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Différence entre les MMC ^{B,C,E} (IC à 97,5 %)	9,1 (6,3 ; 11,8)	9,3 (6,5 ; 12,0)		8,2 (5,2 ; 11,3)	10,7 (7,6 ; 13,8)		10,45 (7,7 ; 13,2)	12,19 (9,4 ; 15,0)		10,1 (7,0 ; 13,3)	10,6 (7,1 ; 14,2)	
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %

Résultats d'efficacité	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 semaines			100 semaines			52 semaines			100 semaines		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Contrôle actif (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Contrôle actif (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Contrôle actif (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Contrôle actif (laser) (N = 154)
Différence ajustée ^{D,C,E} (IC à 97,5 %)	24 % (13,5 ; 34,9)	23 % (12,6 ; 33,9)		19,0 % (8,0 ; 29,9)	26,1 % (14,8 ; 37,5)		23 % (13,5 ; 33,1)	34 % (24,1 ; 44,4)		20,1 % (9,6 ; 30,6)	25,8 % (15,1 ; 36,6)	

A) Après une initiation du traitement par 5 injections mensuelles

B) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme covariable la mesure de MAVC à l'inclusion dans l'étude et comme facteur le groupe de traitement. De plus, la région (Europe/Australie vs. Japon) a été incluse comme facteur pour VIVID^{DME}, et les antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral comme facteur pour VISTA^{DME}

C) La différence correspond à la valeur du groupe aflibercept moins la valeur du groupe contrôle (laser)

D) La différence et l'intervalle de confiance (IC) et le test statistique sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction de la région (Europe/Australie vs. Japon) pour VIVID^{DME} et en fonction des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral pour VISTA^{DME}

E) MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

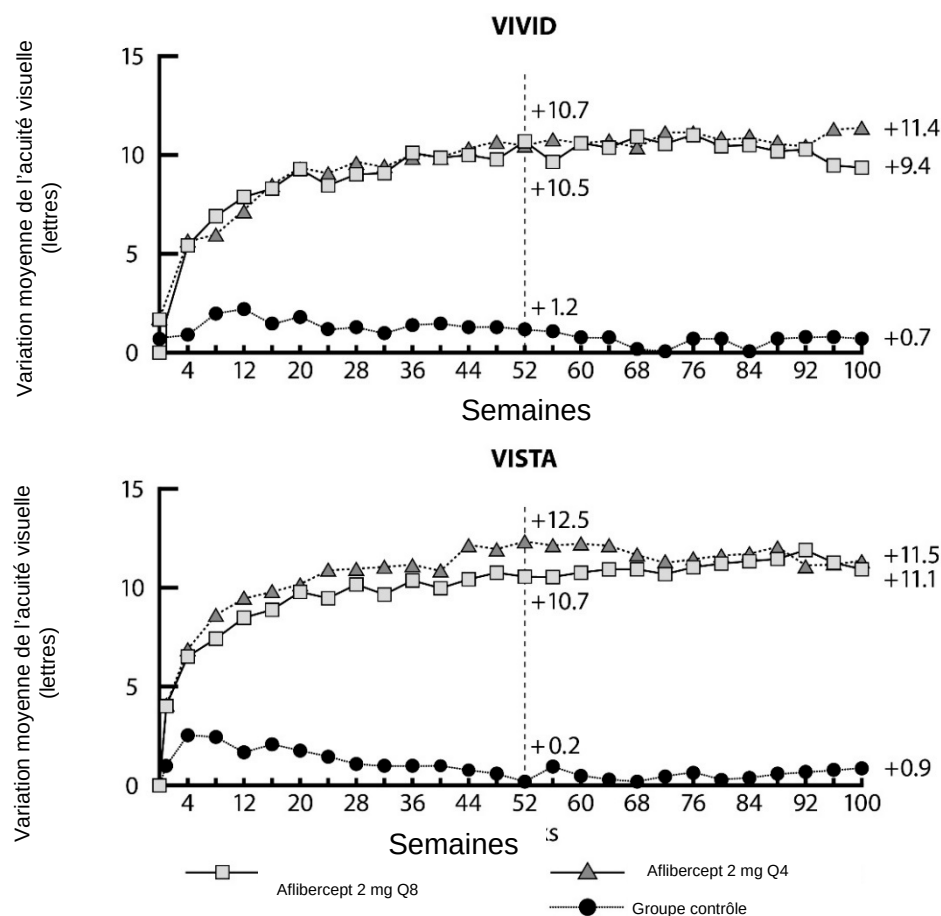
ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

DOR : Dernière Observation Reportée

MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA

IC : Intervalle de Confiance

Figure 4 : Variation moyenne de la MAVC mesurée par l'échelle ETDRS entre l'inclusion et la semaine 100 dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}



Les effets du traitement dans les sous-groupes évaluable (par ex. l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'HbA1c à l'inclusion, l'acuité visuelle à l'inclusion, le traitement anti-VEGF antérieur) dans chaque étude et dans l'analyse combinée ont été généralement cohérents avec les résultats dans la population globale.

Dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME} respectivement, 36 (9 %) et 197 (43 %) patients avaient reçu un traitement anti-VEGF antérieur, avec une période de pause thérapeutique de 3 mois ou plus. Les effets du traitement dans le sous-groupe de patients qui avaient été traités par un anti-VEGF étaient similaires aux effets dans le groupe de patients naïfs de traitement anti-VEGF.

Les patients présentant une maladie bilatérale pouvaient recevoir un traitement anti-VEGF dans l'œil non étudié si le médecin le jugeait nécessaire. Dans l'étude VISTA^{DME}, 217 (70,7 %) patients traités par l'aflibercept ont reçu un traitement bilatéral par l'aflibercept jusqu'à la semaine 100. Dans l'étude VIVID^{DME}, 97 (35,8 %) patients traités par l'aflibercept ont reçu un traitement anti-VEGF différent dans l'œil non étudié.

Une étude comparative indépendante (Protocole T - DRCR.net) a utilisé un schéma d'administration flexible basé sur des critères stricts de retraitement basés sur la vision et l'OCT. A la semaine 52, dans le groupe aflibercept (N = 224), les patients ont reçu en moyenne 9,2 injections avec ce schéma d'administration, ce qui est similaire au nombre d'injections dans les groupes aflibercept 2Q8 de VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. L'efficacité dans le groupe traité par l'aflibercept dans Protocole T a été comparable au groupe aflibercept 2Q8 dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. Dans Protocole T, le gain moyen d'acuité visuelle a été de 13,3 lettres et 42 % des patients ont gagné au moins 15 lettres de

vision par rapport à l'inclusion. Les résultats de tolérance ont démontré que l'incidence globale des événements indésirables oculaires et non oculaires (incluant les ETA) était comparable dans tous les groupes de traitement dans chacune des études et entre les études.

VIOLET, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert et contrôlée par traitement actif de 100 semaines chez des patients atteints d'OMD, a comparé trois schémas posologiques différents d'aflibercept 2 mg pour le traitement de l'OMD après au moins un an de traitement à intervalles fixes, où le traitement a été initié par une injection mensuelle pendant 5 mois consécutifs suivies d'une injection tous les 2 mois. L'étude a évalué, pendant la deuxième et la troisième année de traitement, la non-infériorité de l'aflibercept 2 mg injecté selon un schéma « Treat and Extend » (2T&E où les intervalles d'injection ont été maintenus à un minimum de 8 semaines et progressivement étendus en fonction des résultats cliniques et anatomiques) et l'aflibercept 2 mg injecté à la demande (2PRN où les patients ont été observés toutes les 4 semaines et injectés en cas de besoin en fonction des résultats cliniques et anatomiques), par rapport à l'aflibercept 2 mg administré toutes les 8 semaines (2Q8).

Le critère principal d'efficacité (variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52) était de $0,5 \pm 6,7$ lettres dans le groupe 2T&E et de $1,7 \pm 6,8$ lettres dans le groupe 2PRN comparé à $0,4 \pm 6,7$ lettres dans le groupe 2Q8, atteignant une non-infériorité statistique ($p < 0,0001$ pour les deux comparaisons ; marge NI 4 lettres). Les variations de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 100 étaient cohérentes avec les résultats de la semaine 52 : $-0,1 \pm 9,1$ lettres dans le groupe 2T&E et $1,8 \pm 9,0$ lettres dans le groupe 2PRN contre $0,1 \pm 7,2$ lettres dans le groupe 2Q8. Le nombre moyen d'injections sur 100 semaines était respectivement de 12,3, 10,0 et 11,5 pour 2Q8fix, 2T&E et 2PRN.

Les profils de sécurité oculaire et systémique dans les 3 groupes de traitement étaient similaires à ceux observés dans les études pivots VIVID et VISTA.

Dans le groupe 2T&E, les augmentations et les diminutions des intervalles d'injection étaient à la discrétion de l'investigateur ; des augmentations de 2 semaines ont été recommandées dans l'étude.

Néovascularisation choroïdienne myopique

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contrôlée contre des injections simulées chez des patients asiatiques, atteints de NVC myopique, naïfs de traitement. Au total, 121 patients ont été traités et évaluables en termes d'efficacité (90 traités par l'aflibercept). L'âge des patients était compris entre 27 et 83 ans avec une moyenne de 58 ans. Environ 36 % (33/91) des patients randomisés dans le groupe traité par l'aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 10 % (9/91) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:1 pour recevoir une fois en début d'étude, soit 2 mg d'aflibercept en injection intravitréenne soit une injection simulée. Des injections supplémentaires mensuelles étaient possibles en cas de persistance ou de récurrence de la maladie jusqu'à la semaine 24, correspondant à l'évaluation du critère principal.

A la semaine 24, les patients initialement randomisés dans le groupe des injections simulées ont eu la possibilité de recevoir la première dose d'aflibercept. Par la suite, les patients des deux groupes avaient toujours la possibilité de recevoir des injections supplémentaires en cas de persistance ou de récurrence de la maladie.

La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative et en faveur de l'aflibercept pour le critère d'évaluation principal (variation de la MAVC), ainsi que pour le critère d'évaluation secondaire majeur d'efficacité (proportion de patients ayant gagné 15 lettres de MAVC) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. Pour ces deux critères d'évaluation, les différences se sont maintenues jusqu'à la semaine 48.

Les résultats détaillés de l'analyse de l'étude MYRROR sont présentés dans le tableau 6 et la figure 5 ci-dessous.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à la semaine 24 (analyse principale) et à la semaine 48 dans l'étude MYRROR (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR^{A)})

Résultats d'efficacité	MYRROR			
	24 semaines		48 semaines	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Injections simulées (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Injections simulées/ aflibercept 2 mg (N = 31)
Variation moyenne de la MAVC sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion (ET) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Différence entre les MMC ^{C,D,E)} (IC à 95 %)	14,1 (10,8 ; 17,4)		9,5 (5,4 ; 13,7)	
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Différence pondérée ^{D,F)} (IC à 95 %)	29,2 % (14,4 ; 44,0)		21,0 % (1,9 ; 40,1)	

A) DOR : Dernière Observation Reportée

B) MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

ET : Écart Type

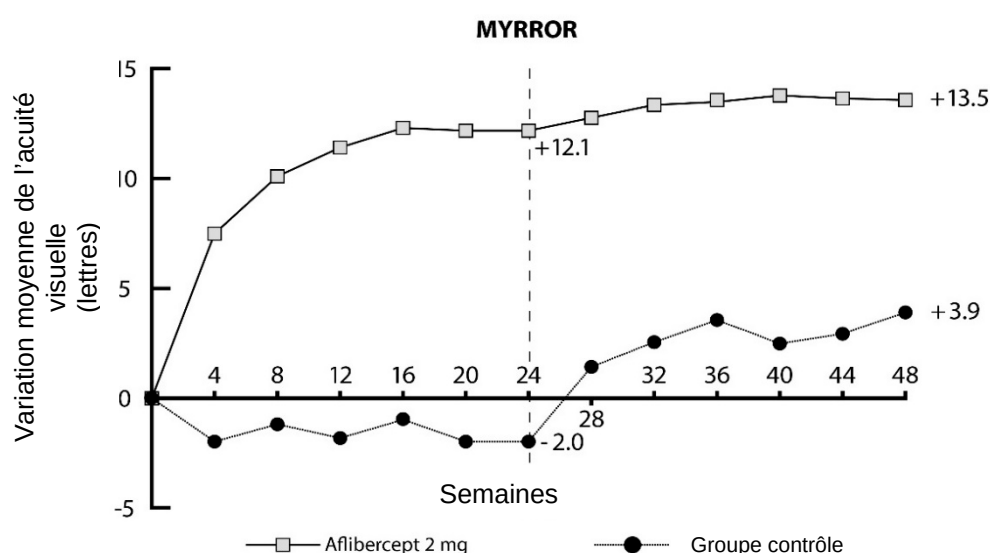
C) MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA

D) IC : Intervalle de Confiance

E) La différence entre les MMC et l'IC à 95 % s'appuient sur un modèle ANCOVA utilisant le groupe de traitement et le pays (désignations du pays) comme effets fixes et la MAVC à l'inclusion comme covariable.

F) La différence et l'IC à 95 % sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction du pays (désignations du pays).

Figure 5 : Variation moyenne de l'acuité visuelle entre l'inclusion et la semaine 48 selon le groupe de traitement dans l'étude MYRROR (Ensemble d'Analyse Intégral, DOR)



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'aflibercept pour tous les sous-groupes de population pédiatrique dans la forme humide de la DMLA, l'OVCR, l'OBVR, l'OMD et la NVC myopique (voir rubrique 4.2

pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'aflibercept est administré directement dans le vitré afin d'obtenir une action locale dans l'œil.

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.

Dans une sous-étude de pharmacocinétique, qui portait sur 6 patients présentant la forme humide de la DMLA, les concentrations plasmatiques maximales d'aflibercept libre ($C_{\max}$ systémique), obtenues lors de prélèvements fréquents, étaient basses, 0,02 microgramme/mL environ en moyenne (concentrations allant de 0 à 0,054), dans les 1 à 3 jours suivant l'injection intravitréenne de 2 mg. Ces concentrations étaient indétectables deux semaines après l'administration chez presque tous les patients. L'aflibercept ne s'accumule pas dans le plasma lorsqu'il est administré par voie intravitréenne toutes les 4 semaines.

La concentration plasmatique maximale moyenne de l'aflibercept libre est environ 50 à 500 fois inférieure à la concentration d'aflibercept nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité biologique du VEGF systémique dans les modèles animaux. Chez ces derniers, des variations de pression sanguine ont été observées après que les taux d'aflibercept libre circulant ont atteint environ 10 microgrammes/mL, et sont revenues aux valeurs initiales lorsque les concentrations sont retombées à un niveau inférieur à environ 1 microgramme/mL. Après administration intravitréenne de 2 mg aux patients, on considère que la concentration plasmatique maximale moyenne d'aflibercept libre est de plus de 100 fois inférieure à la concentration d'aflibercept qui avait été nécessaire pour parvenir à lier au maximum la moitié du VEGF systémique (2,91 microgrammes/mL) dans une étude sur des volontaires sains. Par conséquent, des effets pharmacodynamiques systémiques tels que les variations de pression sanguine sont peu probables.

Dans des sous-études pharmacocinétiques menées chez des patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique, les $C_{\max}$ moyennes d'aflibercept libre dans le plasma ont été similaires et comprises entre 0,03 et 0,05 microgramme/mL et les valeurs individuelles n'ont pas excédé 0,14 microgramme/mL. Les concentrations plasmatiques d'aflibercept libre ont ensuite diminué jusqu'à atteindre généralement en 1 semaine un niveau inférieur ou proche des limites de quantification. Des concentrations indétectables étaient atteintes chez tous les patients après 4 semaines et avant l'administration suivante.

Élimination

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

L'aflibercept libre se lie au VEGF pour former un complexe inerte stable. Comme d'autres grosses protéines, l'aflibercept libre et l'aflibercept lié sont censés être éliminés par catabolisme protéolytique.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée avec l'aflibercept.

L'analyse pharmacocinétique des patients de l'étude VIEW2, parmi lesquels 40 % étaient atteints d'insuffisance rénale (24 % légère, 15 % modérée et 1 % sévère), n'a révélé aucune différence des concentrations plasmatiques de substance active après administration intravitréenne toutes les 4 ou 8 semaines.

Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints d'OVCR dans l'étude GALILEO, chez les patients atteints d'OMD dans l'étude VIVID^{DME} et chez les patients atteints de NVC myopique dans l'étude MYRROR.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal, des effets n'ont été observés qu'à des niveaux d'exposition systémique considérés comme nettement supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme après une administration intravitréenne à la dose clinique prévue. Ces effets ont de ce fait peu de pertinence clinique.

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 basée sur la $C_{\max}$ et l'ASC pour l'aflibercept libre était respectivement environ 200 et 700 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. À la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) de 0,5 mg/œil chez le singe, l'exposition systémique, basée sur la $C_{\max}$ et l'ASC, était respectivement 42 et 56 fois supérieure.

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel mutagène ou cancérogène 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 NOAEL maternelle était respectivement de 3 mg/kg ou 1 mg/kg. La NOAEL concernant le développement n'a pas été déterminée. À la dose de 0,1 mg/kg, l'exposition systémique basée sur la $C_{\max}$ et l'ASC cumulée pour l'aflibercept libre était respectivement environ 17 et 10 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une injection intravitréenne de 2 mg.

Les effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle ont été évalués au cours de l'étude 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 4 900 et 1 500 fois supérieures par rapport à l'exposition observée chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. Toutes les modifications étaient réversibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20 (E 432)
Chlorhydrate d'histidine monohydraté (pour l'ajustement du pH)
Histidine (pour l'ajustement du pH)
Chlorure de sodium
Saccharose
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

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

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

Le blister non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25 °C pendant 24 heures maximum. Après l'ouverture du blister, respecter des conditions d'asepsie.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution en seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) marquée par une ligne de dosage, munie d'un bouchon-piston (caoutchouc chlorobutyle) et d'un adaptateur Luer Lock avec un capuchon de seringue (caoutchouc chlorobutyle). Chaque seringue préremplie contient un volume extractible d'au moins 0,09 mL. Boîte de 1 seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La seringue préremplie est à usage unique exclusivement pour le traitement d'un seul œil. Le fait d'extraire plusieurs doses à partir d'une même seringue préremplie pourrait augmenter le risque de contamination et d'infection ultérieure.

Ne pas ouvrir le blister stérile contenant la seringue préremplie en dehors de la salle d'administration prévue à cet effet. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

La seringue préremplie contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL).

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

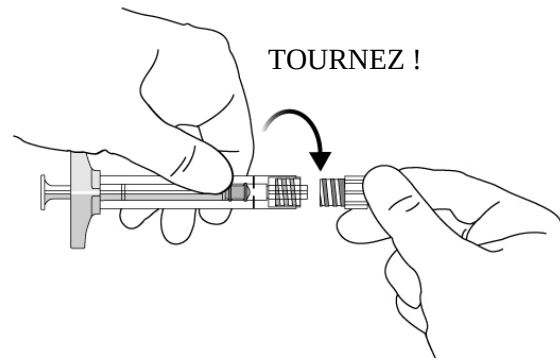
Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G × 13 mm doit être utilisée. Ce dispositif médical n'est pas fourni dans l'emballage.

Mode d'emploi de la seringue préremplie :

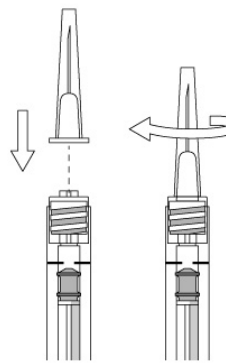
Pour préparer la seringue préremplie en vue d'administrer le médicament à un patient adulte, suivre toutes les étapes ci-dessous.

1. Dès que tout est prêt pour l'administration de Baiama, ouvrir l'emballage extérieur et en retirer le blister stérilisé. Ouvrir délicatement le blister en garantissant la stérilité de son contenu. Conserver la seringue sur un plateau stérile jusqu'au moment de l'assemblage.
2. Retirer de manière aseptique la seringue du blister stérilisé.

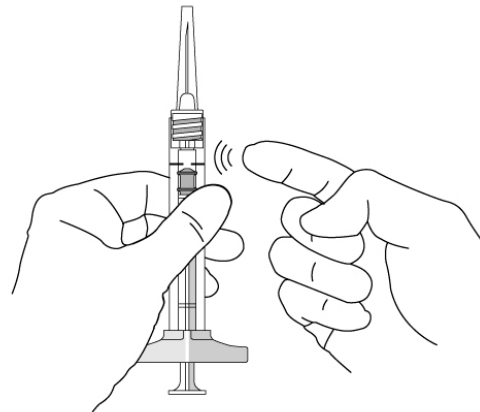
3. Pour retirer le capuchon de la seringue, maintenir la seringue d'une main tout en utilisant l'autre main pour saisir le capuchon de la seringue entre le pouce et l'index. Remarque : vous devez dévisser (et non tirer) le capuchon de la seringue.



4. Remarque : pour éviter de compromettre la stérilité du produit, la tige du piston n'est pas fixée au bouchon en caoutchouc.
5. Fixer fermement, de manière aseptique, l'aiguille d'injection sur l'extrémité Luer Lock de la seringue par un mouvement de rotation.

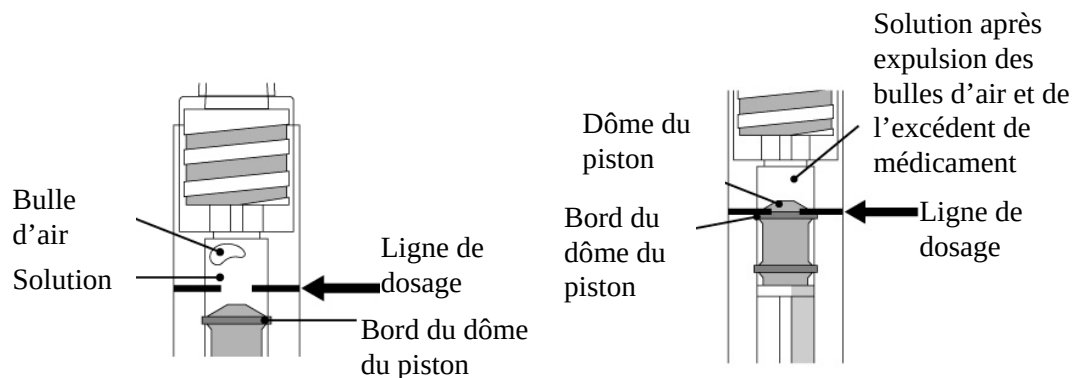


6. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.



7. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'administration. Éliminer toutes les bulles **et expulser l'excédent de médicament, en appuyant lentement sur le piston pour aligner le bord du dôme du piston (pas la pointe du dôme) avec la ligne de dosage sur la seringue** (équivalent à 0,05 mL c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept).

Remarque : ce positionnement précis du piston est très important, car un positionnement incorrect du piston peut amener à administrer une dose plus ou moins importante que la dose recommandée.



8. Injecter en appuyant sur le piston avec précaution et en exerçant une pression constante. N'appliquez pas de pression supplémentaire une fois que le piston a atteint la butée de la seringue. **N'administrez aucune solution résiduelle observée dans la seringue.**
9. La seringue préremplie est à usage unique exclusivement. L'extraction de doses multiples à partir d'une seringue préremplie peut augmenter le risque de contamination et d'infection consécutive.
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

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1887/002

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

Date de première autorisation: 13 janvier 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Baiama 40 mg/mL, solution injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution injectable contient 40 mg d'aflibercept*.

Un flacon contient un volume extractible d'au moins 0,1 mL, équivalant à au moins 4 mg d'aflibercept. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 0,05 mL contenant 2 mg d'aflibercept.

*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.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution injectable contient 0,3 mg de polysorbate 20 (E432).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide, incolore à jaune pâle et iso-osmotique.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1),
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir rubrique 5.1),
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1),
- la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Baiama doit uniquement être administré par injection intravitréenne.

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

Posologie

Forme humide de la DMLA

La dose recommandée de Baiama est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 0,05 mL.

A l'instauration du traitement, Baiama est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs.

L'intervalle entre deux injections est ensuite étendu à deux mois.

En fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à deux mois ou davantage étendu en utilisant un protocole « Treat and Extend » au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent par ajustements de 2 ou 4 semaines afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique.

En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.

Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections. En fonction du jugement du médecin, les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les visites pour injection.

Des intervalles au-delà de 4 mois ou en dessous de 4 semaines entre les injections n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.1).

Œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVCR ou OBVR)

La dose recommandée de Baiama est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 0,05 mL.

Après la première injection, le traitement est administré mensuellement. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Baiama doit être arrêté.

Le traitement mensuel est poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie. Trois injections mensuelles ou plus peuvent être nécessaires.

Ensuite, le traitement peut être poursuivi selon un protocole « Treat and Extend » avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la durée de ces intervalles.

En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.

Le calendrier de suivi et de traitement doit être déterminé par le médecin administrant le traitement en fonction de la réponse du patient.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Œdème maculaire diabétique

La dose recommandée de Baiama est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 0,05 mL.

A l'instauration du traitement, Baiama est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois.

En fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à 2 mois ou individualisé, par exemple avec un protocole « Treat and Extend » au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent généralement par ajustement

de 2 semaines afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. Les données sont limitées pour les traitements avec des intervalles supérieurs à 4 mois.

En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.

Des intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.1).

Le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement.

Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Baiama doit être arrêté.

Néovascularisation choroïdienne myopique

La dose recommandée de Baiama est d'une injection intravitréenne unique de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 0,05 mL.

Des injections supplémentaires peuvent être administrées si les paramètres visuels et/ou anatomiques indiquent que la maladie persiste. Les récurrences doivent être traitées comme des nouvelles manifestations de la maladie.

Le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin qui administre le traitement.

L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Populations particulières

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale n'a été menée avec l'aflibercept.

Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique de Baiama chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune précaution particulière n'est nécessaire. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Baiama n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'aflibercept dans la population pédiatrique dans le cadre de la forme humide de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique.

Mode d'administration

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 3,5-4,0 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 0,05 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 doit uniquement être utilisé 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.

Le flacon contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL de solution injectable). Le volume extractible du flacon est la quantité qui peut être extraite du flacon et ne doit pas être utilisé en totalité. Le volume extractible du flacon de Baiama est d'au moins 0,1 mL.

Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection de la dose recommandée (voir rubrique 6.6).

L'injection de la totalité du volume du flacon pourrait entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air avec le produit excédentaire, appuyer lentement sur le piston afin que le bord plat du piston s'aligne avec la ligne qui marque 0,05 mL sur la seringue (équivalant à 0,05 mL c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept) (voir rubriques 4.9 et 6.6).

Après injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.

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 active ou suspectée.

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'aflibercept, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements de la rétine rhégmatoïdes, des déchirures de la rétine

et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration d'aflibercept. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

Le flacon contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL). Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'administration (voir rubriques 4.2 et 6.6). Des augmentations de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant des injections intravitréennes, y compris après injection d'aflibercept (voir rubrique 4.8). Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Baiama tant que la pression intraoculaire est ≥ 30 mmHg). Dans tous les cas, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent donc être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Immunogénicité

Baiama étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité (voir rubrique 4.8). 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. Les données concernant la sécurité du traitement sont limitées chez les patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients.

Autre

Comme avec les autres traitements anti-VEGF intravitréens indiqués dans le traitement de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique, il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- La tolérance et l'efficacité du traitement par l'aflibercept administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées de manière systématique (voir rubrique 5.1). La mise en œuvre d'un traitement bilatéral de façon simultanée peut conduire à une exposition systémique accrue, susceptible d'augmenter le risque d'événements indésirables systémiques.
- Utilisation en association avec d'autres anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation d'aflibercept en association avec d'autres médicaments anti-VEGF (administrés par voie systémique ou oculaire).
- Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la forme humide 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.
- Le traitement ne doit pas être administré aux patients présentant un décollement de la rétine rhégmotogène ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.
- Le traitement doit être interrompu en cas de déchirure rétinienne et ne doit pas être repris avant la cicatrisation adéquate de la déchirure.
- Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être repris avant la prochaine injection prévue dans les cas suivants :
 - diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≥ 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
 - hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est ≥ 50 % de la surface totale de la lésion.
- Le traitement doit être interrompu pendant les 28 jours précédant ou suivant une chirurgie intraoculaire prévue ou réalisée.
- L'aflibercept 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 (voir rubrique 4.6).
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (voir rubrique 4.6).
- L'expérience concernant le traitement des patients présentant une forme ischémique d'OVCR ou d'OBVR est limitée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques de perte irréversible de la vision liée à une ischémie.

Populations chez lesquelles les données sont limitées

Les données concernant le traitement de patients présentant un OMD en lien avec un diabète de type I, ou de patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 %, ou de patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante, sont limitées. L'aflibercept 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 l'aflibercept 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.

Dans le cadre de la NVC myopique, il n'y a aucune expérience concernant l'utilisation de l'aflibercept chez les patients non asiatiques, les patients précédemment traités pour la NVC myopique et les patients présentant des lésions extra-fovéolaires.

Informations concernant les excipients

Ce médicament contient 0,015 mg de polysorbate 20 par dose administrée de 0,05 mL, équivalant à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation concomitante de la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine et de l'aflibercept n'a pas été étudiée. Par conséquent, un profil de tolérance n'est pas établi.

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 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aflibercept chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryo-fœtale (voir rubrique 5.3).

Même si l'exposition systémique après administration dans l'œil est très faible, l'aflibercept 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'aflibercept.

Fertilité

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). De tels effets ne sont pas attendus suite à une administration intraoculaire avec une exposition systémique très faible.

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

Le traitement par l'aflibercept 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

Au total 3 102 patients ont constitué la population sélectionnée pour l'évaluation du profil de tolérance de l'aflibercept dans les huit études de phase III, parmi lesquels 2 501 patients ont été traités à la dose recommandée de 2 mg.

Des effets indésirables oculaires graves liés à la procédure d'injection ont été observés dans l'œil étudié dans moins d'une injection intravitréenne d'aflibercept sur 1 900. Ils incluaient la cécité, l'endophtalmie, le décollement de la rétine, la cataracte traumatique, la cataracte, l'hémorragie vitréenne, le décollement du vitré, et l'augmentation de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez au moins 5 % des patients traités par l'aflibercept) étaient l'hémorragie conjonctivale (25 %), hémorragie rétinienne (11 %), la baisse de l'acuité visuelle (11 %), la douleur oculaire (10 %), la cataracte (8 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (8 %), le décollement du vitré (7 %) et les corps flottants vitréens (7 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous incluent tous les effets indésirables issus des huit études de phase III relatives à la forme humide de la DMLA, à l'OVCR, à l'OBVR, à l'OMD et à la NVC myopique 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 III (données combinées des études de phase III relatives à la forme humide de la DMLA, à l'OVCR, à l'OBVR, à l'OMD et à la NVC myopique) ou lors de la surveillance post-commercialisation

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

		Iridocyclite, Opacifications du cristallin, Défaut de l'épithélium cornéen, Irritation au site d'injection, Sensation intraoculaire anormale, Irritation palpébrale, Inflammation de la chambre antérieure, Œdème cornéen
	Rare	Cécité, Cataracte traumatique, Inflammation vitréenne, Hypopyon
	Fréquence Indéterminée	Sclérite****

* Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA. Observées uniquement au cours des études dans la forme humide de la DMLA.

** Endophtalmie à culture positive et culture négative

*** Lors de la surveillance post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité comprenant des éruptions cutanées, des prurits, des urticaires, et des cas isolés de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères ont été rapportés

**** Sur la base des déclarations post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Dans les études de phase III dans la forme humide de la DMLA, une augmentation de l'incidence des hémorragies conjonctivales a été observée chez les patients recevant des médicaments anti-thrombotiques. Cette incidence accrue a été comparable entre les patients traités par le ranibizumab et par l'aflibercept.

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 essais cliniques avec l'aflibercept chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, d'OVR et de NVC myopique. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par l'aflibercept et les groupes comparateurs dans les différentes indications.

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec Baiama.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 4 mg ont été administrées à intervalles mensuels et des cas isolés de surdosage à 8 mg ont été observés.

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 rubrique 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.

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.

Baiama est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

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 en synergie avec le VEGF-A dans ces processus et est aussi connu pour favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Forme humide de la DMLA

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

Chez les patients traités par l'aflibercept (une injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une injection tous les 2 mois), l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) a diminué rapidement après l'instauration du traitement. La taille moyenne de la lésion néovasculaire a également diminué. Ces résultats sont en adéquation avec ceux observés dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg tous les mois.

Dans l'étude VIEW1, des diminutions moyennes de l'ECR ont été observées en tomographie par cohérence optique (OCT) (réduction respective de -130 et -129 microns à la semaine 52 pour les bras de l'étude aflibercept à 2 mg tous les deux mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois). De même, à la semaine 52, dans l'étude VIEW2, des diminutions moyennes de l'ECR ont été observées à l'OCT (réduction respective de -149 et -139 microns pour les bras de l'étude aflibercept à 2 mg tous les deux mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois). La réduction de la taille de la lésion néovasculaire et la réduction de l'ECR ont été généralement maintenues pendant la deuxième année des études.

L'étude ALTAIR, conduite chez des patients japonais atteints de la forme humide de la DMLA naïfs de traitement, a montré des résultats similaires à ceux des études VIEW avec 3 injections initiales mensuelles de 2 mg d'aflibercept suivies d'une injection 2 mois plus tard puis poursuivies selon un

protocole « Treat and Extend » avec des intervalles variables entre les injections (ajustements de 2 ou 4 semaines) jusqu'à un intervalle maximum de 16 semaines conformément aux critères prédéfinis. A la semaine 52, des réductions moyennes de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) de -134,4 et -126,1 microns ont été observées à l'OCT dans les groupes d'ajustement de 2 et 4 semaines respectivement. La proportion de patients présentant une absence de fluide à l'OCT à la semaine 52 était respectivement de 68,3 % et 69,1 % dans les groupes d'ajustement de 2 et 4 semaines. La réduction de l'ECR a été généralement maintenue dans les deux bras de traitement pendant la deuxième année de l'étude ALTAIR.

L'étude ARIES a eu pour objectif d'étudier la non-infériorité de l'aflibercept 2 mg administré selon un protocole « Treat and Extend » mis en place immédiatement après l'administration de 3 injections mensuelles initiales suivies d'une injection après un intervalle étendu à 2 mois, en comparaison à un protocole « Treat and Extend » initié après un an de traitement. Chez les patients ayant nécessité un traitement plus fréquent que toutes les 8 semaines au moins une fois au cours de l'étude, l'ECR est restée plus élevée tandis que la diminution moyenne de l'ECR entre l'inclusion et la semaine 104 était de -160,4 microns, similaire aux patients traités toutes les 8 semaines ou avec des intervalles plus longs.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR ou à une OBVR

Dans l'OVCR et l'OBVR, une ischémie rétinienne se produit et déclenche la libération de VEGF, qui à son tour déstabilise les jonctions serrées et favorise la prolifération des cellules endothéliales. L'augmentation du VEGF est associée à la rupture de la barrière hémato-rétinienne, à une augmentation de la perméabilité vasculaire, à un œdème rétinien, et à des complications liées à une néovascularisation.

Chez les patients traités par 6 injections mensuelles consécutives de 2 mg d'aflibercept, une réponse anatomique régulière, rapide et importante a été observée (mesurée par les améliorations de l'ECR moyenne). A la semaine 24, la diminution de l'ECR était statistiquement supérieure par rapport au groupe contrôle dans les 3 études (COPERNICUS dans l'OVCR : -457 vs -145 microns, GALILEO dans l'OVCR : -449 vs -169 microns ; VIBRANT dans l'OBVR : -280 vs -128 microns).

Cette diminution de l'ECR par rapport à l'inclusion a été maintenue jusqu'à la fin de chaque étude, c'est-à-dire jusqu'à la semaine 100 dans COPERNICUS, la semaine 76 dans GALILEO et la semaine 52 dans VIBRANT.

Œdème maculaire diabétique

L'œdème maculaire diabétique est une conséquence de la rétinopathie diabétique et est caractérisé par une augmentation de la perméabilité vasculaire et par des lésions des capillaires rétiens, ce qui entraîne une baisse de l'acuité visuelle. Chez les patients traités par l'aflibercept, qui étaient majoritairement classés comme diabétiques de type II, une réponse rapide et importante a été observée au niveau anatomique (ECR, score DRSS).

Dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}, les diminutions moyennes de l'ECR observées à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ont été statistiquement supérieures chez les patients traités par l'aflibercept que chez les patients dans le groupe contrôle laser : respectivement de -192,4 et -183,1 microns pour les groupes aflibercept 2Q8 et de -66,2 et -73,3 microns pour les groupes contrôle. A la semaine 100, les diminutions étaient maintenues avec respectivement dans VIVID^{DME} et VISTA^{DME}, -195,8 et -191,1 microns pour les groupes aflibercept 2Q8 et -85,7 et -83,9 microns pour les groupes contrôle.

Une analyse pré-spécifiée de l'amélioration ≥ 2 paliers sur l'échelle DRSS a été réalisée dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. Le score DRSS a été évalué chez 73,7 % des patients de VIVID^{DME} et chez 98,3 % des patients de VISTA^{DME}. A la semaine 52, 27,7 % et 29,1 % des patients des groupes aflibercept 2Q8, et 7,5 % et 14,3 % des patients des groupes contrôle ont présenté une amélioration

≥ 2 paliers sur l'échelle DRSS. A la semaine 100, ces pourcentages étaient de 32,6 % et 37,1 % dans les groupes aflibercept 2Q8 et de 8,2 % et 15,6 % dans les groupes contrôle.

L'étude VIOLET a comparé trois schémas posologiques différents d'aflibercept 2 mg pour le traitement de l'OMD après au moins un an de traitement à intervalles fixes, le traitement étant initié par une injection mensuelle pendant 5 mois consécutifs suivies d'une injection tous les 2 mois. À la semaine 52 et à la semaine 100 de l'étude, soit la deuxième et la troisième année de traitement, les variations moyennes de l'ECR étaient cliniquement similaires pour le « Treat and Extend » (2T&E), le *pro re nata* (2PRN) et le 2Q8, respectivement, -2,1, 2,2 et -18,8 microns à la semaine 52, et 2,3, -13,9 et -15,5 microns à la semaine 100.

Néovascularisation choroïdienne myopique

La néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique est une cause fréquente de perte de vision chez les adultes présentant une myopie pathologique. Elle est une conséquence du mécanisme de cicatrisation consécutif aux ruptures de la membrane de Bruch et représente l'événement le plus menaçant pour la vision chez les patients atteints de myopie pathologique.

Chez les patients traités par l'aflibercept au cours de l'étude MYRROR (une injection administrée en début de traitement, avec possibilité d'injections supplémentaires en cas de persistance ou de récurrence de la maladie), la diminution de l'ECR a eu lieu peu après l'instauration du traitement et était en faveur de l'aflibercept à la semaine 24 (-79 microns et -4 microns respectivement dans le groupe de traitement par l'aflibercept 2 mg et dans le groupe contrôle). Cette diminution a été maintenue jusqu'à la semaine 48. De plus, la taille moyenne de la lésion de NVC a diminué.

Efficacité et sécurité cliniques

Forme humide de la DMLA

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées par médicament actif chez des patients atteints de la forme humide de la DMLA (VIEW1 et VIEW2). Au total, 2 412 patients ont été traités et évaluable en termes d'efficacité (1 817 sous traitement par l'aflibercept). Les patients étaient âgés de 49 à 99 ans avec une moyenne de 76 ans. Dans ces études cliniques, environ 89 % (1 616 sur 1 817) des patients randomisés dans les groupes aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 63 % (1 139 sur 1 817) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Dans chaque étude, les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1:1:1 vers l'un des 4 schémas posologiques suivants :

- 1) 2 mg d'aflibercept administrés toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales (aflibercept 2Q8) ;
- 2) 2 mg d'aflibercept administrés toutes les 4 semaines (aflibercept 2Q4) ;
- 3) 0,5 mg d'aflibercept administré toutes les 4 semaines (aflibercept 0,5Q4) ; et
- 4) 0,5 mg de ranibizumab administré toutes les 4 semaines (ranibizumab 0,5Q4).

Pendant la seconde année des études, les patients ont continué à recevoir la dose initialement randomisée mais selon un schéma d'administration modifié basé sur l'évaluation des résultats visuels et anatomiques avec, selon le protocole, un intervalle maximal de 12 semaines entre les injections.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients dans la population *Per Protocol* qui présentaient une stabilisation de la vision, définie comme la perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle à la semaine 52 par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude.

Dans l'étude VIEW1, à la semaine 52, 95,1 % des patients dans le groupe aflibercept 2Q8 ont présenté une stabilisation de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4.

Dans l'étude VIEW2, à la semaine 52, 95,6 % des patients dans le groupe aflibercept 2Q8 ont présenté une stabilisation de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Dans les deux études, le traitement par l'aflibercept s'est montré non inférieur et cliniquement équivalent au groupe ranibizumab 0,5Q4.

Les résultats détaillés de l'analyse combinée des deux études sont présentés dans le tableau 2 et la figure 1 ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à la semaine 52 (analyse principale) et à la semaine 96 ; données combinées des études VIEW1 et VIEW2^{B)}

Résultats d'efficacité	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (2 mg d'aflibercept toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines) (N = 595)	
	Semaine 52	Semaine 96	Semaine 52	Semaine 96
Nombre moyen d'injections depuis l'inclusion	7,6	11,2	12,3	16,5
Nombre moyen d'injections (entre la Semaine 52 et la semaine 96)		4,2		4,7
Proportion de patients avec une perte < 15 lettres par rapport à l'inclusion (PPP ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Différence ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	0,9 % (-1,7 ; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3 ; 3,8) ^{F)}		
Variation moyenne de la MAVC (score ETDRS ^{A)}) par rapport à l'inclusion	8,40	7,62	8,74	7,89
Différence entre les variations des moyennes de MC ^{A)} (lettres ETDRS) ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	-0,32 (-1,87 ; 1,23)	-0,25 (-1,98 ; 1,49)		
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Différence ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	-1,5 % (-6,8 ; 3,8)	1,8 % (-3,5 ; 7,1)		

^{A)} MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée
ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)
MC : moyennes des moindres carrés dérivées d'ANCOVA
PPP : population Per Protocol

^{B)} Population de l'Ensemble d'Analyse Intégral (EAI), dernière observation reportée (DOR) pour toutes les analyses sauf pour l'analyse de la proportion de patients avec une acuité visuelle maintenue à la semaine 52, déterminée pour la PPP

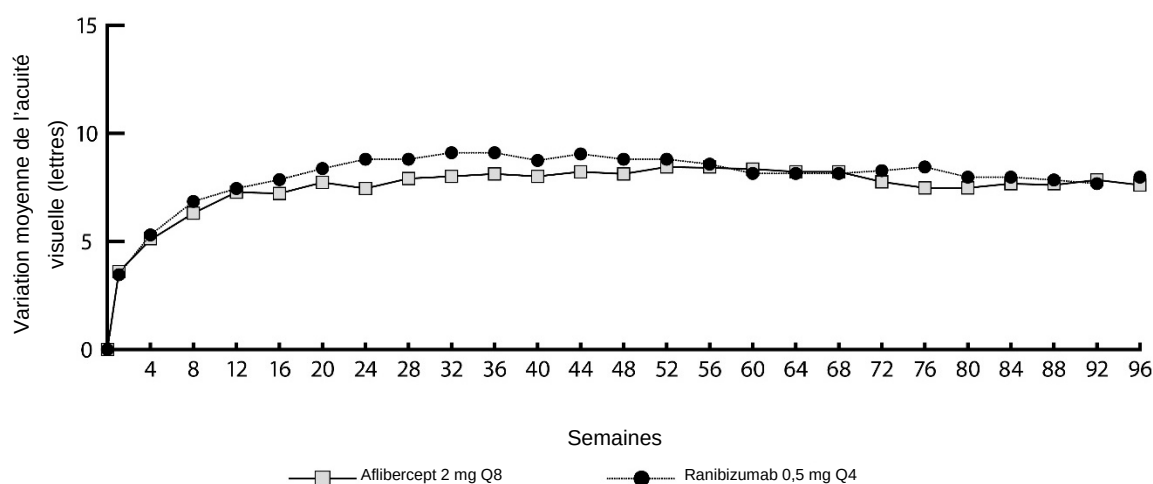
^{C)} La différence est la valeur du groupe aflibercept moins la valeur du groupe ranibizumab. Une valeur positive indique un résultat en faveur de l'aflibercept.

^{D)} Intervalle de confiance (IC) calculé par approximation normale

^{E)} Après une instauration du traitement par trois doses mensuelles

^{F)} Un intervalle de confiance entièrement situé au-dessus de -10 % indique une non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab

Figure 1. Variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion à la semaine 96 pour les données combinées des études VIEW1 et VIEW2



Dans l'analyse des données combinées de VIEW1 et VIEW2, des variations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées avec l'aflibercept sur le critère d'évaluation secondaire d'efficacité correspondant au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), sans différence cliniquement significative par rapport au ranibizumab. Ces variations étaient similaires à celle observée dans des études publiées, qui correspondait à un gain de 15 lettres de Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Dans la deuxième année des études, l'efficacité a été généralement maintenue jusqu'à la dernière évaluation à la semaine 96. Des injections mensuelles systématiques ont été nécessaires chez 2 à 4 % des patients, et chez un tiers des patients, deux injections consécutives espacées d'un mois ont été nécessaires au moins une fois.

Des réductions de la surface moyenne de la NVC ont été observées dans tous les groupes de traitement des deux études.

Les résultats d'efficacité, dans chaque étude et dans l'analyse combinée, de tous les sous-groupes évaluables (par ex. âge, sexe, origine ethnique, acuité visuelle à l'inclusion dans l'étude, type de lésion, taille de lésion) étaient cohérents avec les résultats observés dans les populations globales.

ALTAIR était une étude multicentrique, randomisée en ouvert, d'une durée de 96 semaines, conduite chez 247 patients japonais atteints de la forme humide de la DMLA naïfs de traitement, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'aflibercept administré selon un protocole « Treat and Extend » avec deux durées d'ajustement différentes des intervalles entre les injections (2 semaines et 4 semaines).

Tous les patients ont reçu une dose mensuelle de 2 mg d'aflibercept pendant 3 mois suivie d'une injection après un intervalle étendu à 2 mois. A la semaine 16, les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans deux groupes de traitement : 1) aflibercept selon un protocole « Treat and Extend » avec des ajustements de 2 semaines et 2) aflibercept selon un protocole « Treat and Extend » avec des ajustements de 4 semaines. L'extension ou le raccourcissement de l'intervalle entre deux injections était décidé selon des critères visuels et/ou anatomiques définis dans le protocole avec un intervalle entre deux injections de 16 semaines maximum pour les deux groupes.

Le critère principal d'efficacité était la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52. Les critères secondaires d'efficacité étaient la proportion de patient avec une perte < 15 lettres et la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC entre l'inclusion et la semaine 52.

À la semaine 52, les patients du bras « Treat and Extend » avec ajustements de 2 semaines avaient gagné en moyenne 9,0 lettres par rapport à l'inclusion comparé à 8,4 lettres pour ceux du groupe ajustement de 4 semaines [différence entre les MMC en lettres (IC à 95 %) : -0,4 (-3,8 ; 3,0), ANCOVA]. La proportion de patients avec une perte < 15 lettres était similaire dans les deux bras de traitement (96,7 % dans le groupe ajustement de 2 semaines et 95,9 % dans celui à 4 semaines). La proportion de patients ayant gagné $\geq$ 15 lettres à la semaine 52 était de 32,5 % dans le groupe ajustement de 2 semaines et 30,9 % dans le groupe ajustement de 4 semaines. La proportion de patients ayant étendu leur intervalle entre deux injections à 12 semaines ou au-delà était de 42,3 % dans le groupe ajustement de 2 semaines et 49,6 % dans le groupe ajustement de 4 semaines. De plus, dans le groupe ajustement de 4 semaines 40,7 % des patients ont eu des intervalles entre deux injections étendus à 16 semaines. À la dernière visite jusqu'à la semaine 52, 56,8 % et 57,8 % des patients des groupes ajustement de 2 et 4 semaines respectivement ont eu leur prochaine injection programmée à un intervalle de 12 semaines ou au-delà.

Pendant la deuxième année de l'étude, l'efficacité a été généralement maintenue jusqu'à la dernière évaluation à la semaine 96 comprise, avec un gain moyen de 7,6 lettres par rapport à l'inclusion dans le groupe ajustement de 2 semaines et de 6,1 lettres dans le groupe ajustement de 4 semaines. La proportion de patients ayant étendu leur intervalle entre deux injections à 12 semaines ou au-delà était de 56,9 % dans le groupe ajustement de 2 semaines et de 60,2 % dans le groupe ajustement de 4 semaines. À la dernière visite avant la semaine 96, 64,9 % et 61,2 % des patients des groupes ajustement de 2 et 4 semaines respectivement ont eu leur prochaine injection programmée à un intervalle de 12 semaines ou au-delà. Pendant la deuxième année de traitement, les patients des groupes ajustement de 2 et 4 semaines ont reçu en moyenne 3,6 et 3,7 injections, respectivement. Sur la période de traitement de 2 ans, les patients ont reçu en moyenne 10,4 injections.

Les profils de tolérance oculaire et systémique étaient similaires à ceux observés dans les études pivots VIEW1 et VIEW2.

ARIES était une étude multicentrique, randomisée, en ouvert et contrôlée par traitement actif d'une durée de 104 semaines chez 269 patients atteints de la forme humide de la DMLA, naïfs de traitement, ayant pour objectif d'évaluer la non-infériorité en termes d'efficacité et de tolérance de l'aflibercept administré selon un protocole « Treat and Extend » mis en place après 3 doses mensuelles consécutives suivies d'une injection après un intervalle étendu à 2 mois, en comparaison à un protocole « Treat and Extend » initié après la première année de traitement.

L'étude ARIES a également étudié le pourcentage de patients ayant nécessité un traitement plus fréquent que toutes les 8 semaines en fonction de la décision de l'investigateur. Sur les 269 patients, 62 patients ont reçu des doses avec une fréquence plus élevée que toutes les 8 semaines au moins une fois au cours de l'étude. Ces patients sont restés dans l'étude et ont reçu un traitement avec des intervalles selon la meilleure décision clinique d'après l'investigateur, mais non inférieurs à 4 semaines, et leurs intervalles de traitement ont pu être étendus à nouveau par la suite. L'intervalle de traitement moyen après la décision de traiter plus fréquemment que toutes les 8 semaines était de 6,1 semaines. La MAVC à la semaine 104 était plus faible chez les patients ayant reçu un traitement plus fréquent au moins une fois au cours de l'étude par rapport aux patients n'en ayant pas reçu, et la variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la fin de l'étude était de $+2,3 \pm 15,6$ lettres. Parmi les patients traités plus fréquemment, 85,5 % ont présenté une stabilisation de leur vision, définie comme la perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle, et 19,4 % ont gagné 15 lettres ou plus d'acuité visuelle. Le profil de tolérance des patients traités plus fréquemment que toutes les 8 semaines était comparable aux données de sécurité de VIEW 1 et VIEW 2.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées contre des injections simulées, chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVCR (COPERNICUS et GALILEO). Au total, 358 patients ont été traités et évaluable en termes d'efficacité (217 sous aflibercept). L'âge des patients était compris entre 22 et 89 ans, avec une moyenne de 64 ans. Dans les études sur l'OVCR, environ 52 % (112/217)

des patients randomisés dans les groupes traités par l'aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 18 % (38/217) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:2 en vue de recevoir soit 2 mg d'aflibercept toutes les 4 semaines (2Q4) soit des injections simulées toutes les 4 semaines dans le groupe contrôle, avec un total de 6 injections.

Après les 6 injections mensuelles consécutives, les patients ont reçu le traitement uniquement s'ils remplissaient les critères de retraitement prédéfinis, sauf pour les patients du groupe contrôle de l'étude GALILEO qui ont continué à recevoir les injections simulées (contrôle-contrôle) jusqu'à la semaine 52. À partir de la semaine 52, tous les patients ont reçu le traitement s'ils remplissaient les critères prédéfinis.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans l'étude.

Un des critères secondaires d'évaluation était la variation de l'acuité visuelle à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative et en faveur de l'aflibercept dans les deux études. L'amélioration maximale de l'acuité visuelle a été atteinte au mois 3 et a été suivie d'une stabilisation de l'acuité visuelle et de l'ECR jusqu'au mois 6. La différence statistiquement significative s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

Les résultats détaillés de l'analyse des deux études sont présentés dans le tableau 3 et la figure 2 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité à la semaine 24, à la semaine 52 et à la semaine 76/100 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR^{C)}) dans les études COPERNICUS et GALILEO

Résultats d'efficacité	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semaines		52 semaines		100 semaines		24 semaines		52 semaines		76 semaines	
	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 114)	Contrôle e (N = 73)	Aflibercept t 2 mg (N = 114)	Contrôle ^E) (N = 73)	Aflibercept t ^{F)} 2 mg (N = 114)	Contrôle ^{E,F}) (N = 73)	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 103)	Contrôle e (N = 68)	Aflibercept t 2 mg (N = 103)	Contrôle e (N = 68)	Aflibercept t ^{G)} 2 mg (N = 103)	Contrôle ^{G)}) (N = 68)
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Différence pondérée ^{A,B,E}) (IC à 95 %) Valeur de p	44,8 % (33,0 ; 56,6) $p < 0,0001$		25,9 % (11,8 ; 40,1) $p = 0,0006$		26,7 % (13,1 ; 40,3) $p = 0,0003$		38,3 % (24,4 ; 52,1) $p < 0,0001$		27,9 % (13,0 ; 42,7) $p = 0,0004$		28,0 % (13,3 ; 42,6) $p = 0,0004$	
Évolution moyenne de la MAVC ^{C)} mesurée avec l'échelle ETDRS ^{C)} par rapport à l'inclusion (ET)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Différence entre les MMC ^{A,C,D,E}) (IC à 95 %) Valeur de p	21,7 (17,4 ; 26,0) $p < 0,0001$		12,7 (7,7 ; 17,7) $p < 0,0001$		11,8 (6,7 ; 17,0) $p < 0,0001$		14,7 (10,8 ; 18,7) $p < 0,0001$		13,2 (8,2 ; 18,2) $p < 0,0001$		7,6 (2,1 ; 13,1) $p = 0,0070$	

A) La différence correspond à la valeur du groupe aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines (Q4) moins la valeur du groupe contrôle

B) La différence et l'intervalle de confiance (IC) sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction de la région (Amérique contre reste du monde dans l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique dans l'étude GALILEO) et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude ($> 20/200$ et $\leq 20/200$)

C) MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

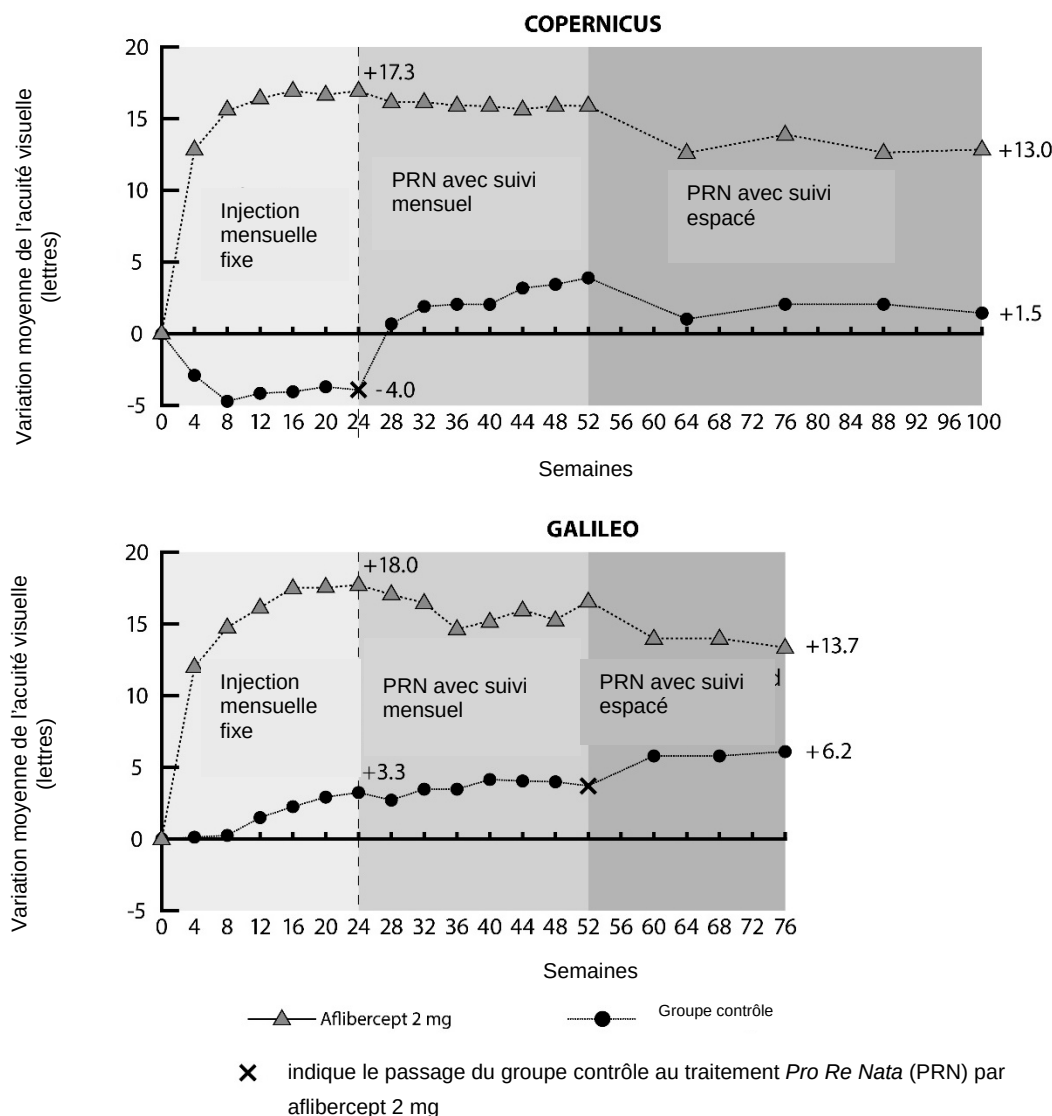
DOR : Dernière Observation Reportée

ET : Ecart Type

MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA

- ^{D)} La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteurs le groupe de traitement, la région (Amérique contre reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude ($> 20/200$ et $\leq 20/200$)
- ^{E)} Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe contrôle ont pu recevoir l'aflibercept *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 24 et la semaine 52 ; les visites avaient lieu toutes les 4 semaines.
- ^{F)} Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe contrôle et du groupe sous aflibercept 2 mg ont reçu l'aflibercept 2 mg *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 52 et la semaine 96 ; les visites étaient obligatoires tous les trimestres mais elles pouvaient être plus fréquentes (toutes les 4 semaines), si nécessaire.
- ^{G)} Dans l'étude GALILEO, les patients du groupe contrôle et du groupe sous aflibercept 2 mg ont reçu l'aflibercept 2 mg *pro re nata* (à la demande) toutes les 8 semaines entre la semaine 52 et la semaine 68 ; les visites avaient lieu toutes les 8 semaines.

Figure 2 : Variation moyenne de l'acuité visuelle entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 76/100 selon le groupe de traitement dans les études COPENICUS et GALILEO (Ensemble d'Analyse Intégral)



Dans GALILEO, 86,4 % (N = 89) du groupe aflibercept et 79,4 % (N = 54) du groupe traité par injections simulées présentaient une OVCR perfusée à l'inclusion. A la semaine 24, les proportions étaient de 91,8 % (N = 89) dans le groupe aflibercept et de 85,5 % (N = 47) dans le groupe des injections simulées. Ces proportions ont été maintenues à la semaine 76 à 84,3 % (N = 75) dans le groupe aflibercept et 84,0 % (N = 42) dans le groupe des injections simulées.

Dans COPENICUS, 67,5 % (N = 77) du groupe aflibercept et 68,5 % (N = 50) du groupe traité par injections simulées présentaient une OVCR perfusée à l'inclusion. A la semaine 24, les proportions étaient de 87,4 % (N = 90) dans le groupe aflibercept et de 58,6 % (N = 34) dans le groupe des injections simulées. Ces proportions ont été maintenues à la semaine 100 à 76,8 % (N = 76) dans le groupe aflibercept et 78 % (N = 39) dans le groupe des injections simulées. Les patients dans le groupe des injections simulées étaient éligibles à un traitement par l'aflibercept à partir de la semaine 24.

L'effet bénéfique du traitement par l'aflibercept sur la fonction visuelle était similaire dans les sous-groupes de patients avec ou sans perfusion rétinienne à l'inclusion. Les effets du traitement dans tous les autres sous-groupes évaluables dans chaque étude (par ex., selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'acuité visuelle à l'inclusion, la durée de l'OVCR) ont été, de façon générale, comparables aux résultats obtenus dans les populations globales.

Dans l'analyse combinée de GALILEO et COPERNICUS, l'aflibercept a eu un effet cliniquement significatif sur les variations par rapport à l'inclusion du questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), qui était un critère secondaire prédéfini d'efficacité. L'amplitude de ces variations était similaire à celle dans les études publiées, et correspondait à un gain de 15 lettres de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Œdème maculaire secondaire à une OBVR

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contrôlée versus comparateur actif, chez des patients atteints d'un œdème maculaire secondaire à une OBVR (VIBRANT), incluant des occlusions veineuses hémirétiniennes. Au total, 181 patients ont été traités puis évalués en termes d'efficacité (91 traités par l'aflibercept). L'âge des patients était compris entre 42 et 94 ans, avec une moyenne de 65 ans. Dans l'étude menée dans l'OBVR, environ 58 % (53/91) des patients randomisés dans le groupe traité par l'aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 23 % (21/91) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1, dans le bras traité par l'aflibercept 2 mg, administré mensuellement pendant 6 mois puis toutes les 8 semaines, ou dans le bras traité par photocoagulation au laser à l'inclusion (groupe contrôle laser). Si nécessaire à partir de la semaine 12, les patients dans le groupe contrôle laser pouvaient recevoir un traitement supplémentaire par photocoagulation au laser (appelé traitement « de secours »), avec un intervalle entre deux traitements de 12 semaines minimum. A partir de la semaine 24, sur la base des critères prédéfinis, les patients dans le groupe contrôle laser pouvaient recevoir un traitement de secours par l'aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois suivi de toutes les 8 semaines.

Dans l'étude VIBRANT, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, et le groupe aflibercept a été supérieur au groupe contrôle laser.

Un des critères secondaires d'évaluation était la variation d'acuité visuelle à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, pour laquelle le résultat a été statistiquement en faveur de l'aflibercept. L'amélioration de l'acuité visuelle a été rapide avec un pic observé à 3 mois, et l'effet a été maintenu jusqu'à 12 mois.

Dans le groupe contrôle laser, 67 patients ont reçu un traitement de secours par l'aflibercept à partir de la semaine 24 (groupe comparateur actif/aflibercept 2 mg), ce qui a conduit à une amélioration de l'acuité visuelle d'environ 5 lettres entre la semaine 24 et la semaine 52.

Les résultats détaillés de l'analyse de l'étude VIBRANT sont présentés dans le tableau 4 et la figure 3 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à la semaine 24 et à la semaine 52 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR) dans l'étude VIBRANT

Résultats d'efficacité	VIBRANT			
	24 semaines		52 semaines	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Comparateur actif (laser) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Comparateur actif (laser) /aflibercept 2mg ^{E)} (N = 90)
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Différence pondérée ^{A,B} (%) (IC à 95 %) Valeur de p	26,6 % (13,0 ; 40,1) P = 0,0003		16,2 % (2,0 ; 30,5) P = 0,0296	
Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion (ET)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Différence entre les MMC ^{A,C} (IC à 95 %) Valeur de p	10,5 (7,1 ; 14,0) P < 0,0001		5,2 (1,7 ; 8,7) P = 0,0035 ^{F)}	

A) La différence est la valeur du groupe aflibercept 2 mg Q4 moins la valeur du groupe laser.

B) La différence et l'intervalle de confiance à 95 % sont calculés à l'aide du test de Mantel-Haenszel ajusté en fonction de la région (Amérique du Nord versus Japon) et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude ($> 20/200$ et $\leq 20/200$)

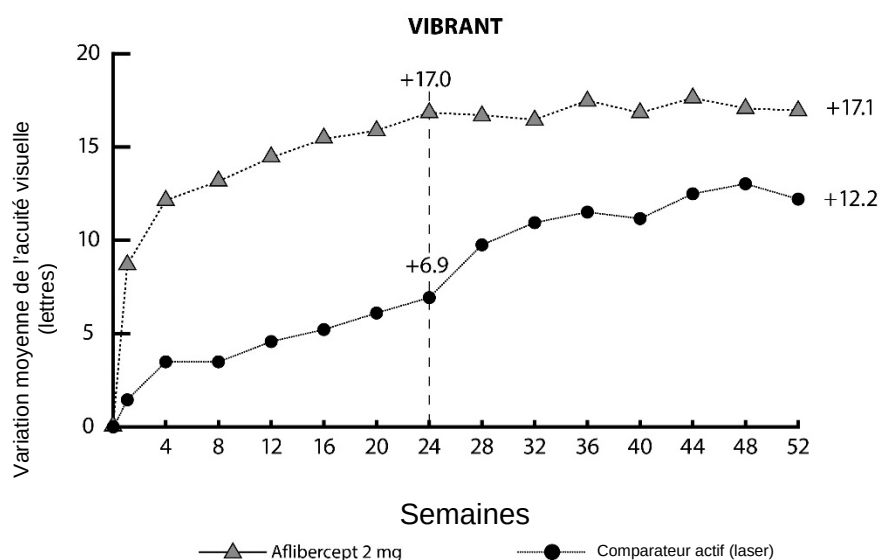
C) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance à 95 % sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteur fixe le groupe de traitement, la mesure de la MAVC à l'inclusion dans l'étude ($> 20/200$ et $\leq 20/200$) et la région (Amérique du Nord versus Japon), et comme covariable la MAVC à l'inclusion.

D) A partir de la semaine 24, dans le groupe aflibercept, l'intervalle entre deux traitements était étendu de toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48.

E) A partir de la semaine 24, les patients dans le groupe laser pouvaient recevoir un traitement de secours par l'aflibercept, s'ils présentaient au moins un des critères pré-spécifiés de retraitement. Au total, 67 patients dans ce groupe ont reçu un traitement de secours par l'aflibercept. Il consistait en une injection de 2 mg d'aflibercept toutes les 4 semaines pendant 3 mois, suivi d'une injection toutes les 8 semaines.

F) Valeur nominale de p

Figure 3 : Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS entre l'inclusion et la semaine 52 de l'étude VIBRANT



A l'inclusion dans l'étude VIBRANT, la proportion des patients présentant une perfusion rétinienne dans le groupe aflibercept et dans le groupe contrôle laser était respectivement de 60 % et 68 %. A la semaine 24, ces proportions représentaient respectivement 80 % et 67 %. Dans le groupe aflibercept, la perfusion rétinienne a été maintenue jusqu'à la semaine 52. Dans le groupe contrôle laser, dans lequel les patients pouvaient recevoir un traitement de secours par l'aflibercept à partir de la semaine 24, la proportion de patients présentant une perfusion rétinienne a augmenté pour atteindre 78 % à la semaine 52.

Œdème maculaire diabétique

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées contre comparateur actif chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). Au total, 862 patients ont été traités et évalués en termes d'efficacité (576 dans les groupes aflibercept). L'âge des patients était compris entre 23 et 87 ans, avec une moyenne de 63 ans. Dans les études dans l'OMD, environ 47 % (268/576) des patients randomisés dans les groupes traités par l'aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 9 % (52/576) étaient âgés de 75 ans ou plus. La majorité des patients des deux études avait un diabète de type II.

Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 vers l'un des trois schémas posologiques suivants :

- 4) 2 mg d'aflibercept administrés toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles initiales (aflibercept 2Q8) ;
- 5) 2 mg d'aflibercept administrés toutes les 4 semaines (aflibercept 2Q4) ; ou
- 6) Photocoagulation au laser de la macula (contrôle actif).

A partir de la semaine 24, les patients qui dépassaient le seuil pré-spécifié de perte de la vision étaient éligibles à un traitement additionnel : les patients dans les groupes aflibercept pouvaient recevoir un traitement au laser, et les patients dans le groupe contrôle pouvaient recevoir l'aflibercept.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la variation moyenne à la semaine 52 par rapport à l'inclusion de la MAVC. Les groupes aflibercept 2Q8 et aflibercept 2Q4 ont été statistiquement supérieurs au groupe contrôle. Ce bénéfice a été maintenu jusqu'à la semaine 100.

Les résultats détaillés de l'analyse des deux études sont présentés dans le tableau 5 et la figure 4 ci-dessous.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité à la semaine 52 et à la semaine 100 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR) dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}

Résultats d'efficacité	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 semaines			100 semaines			52 semaines			100 semaines		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Contrôle actif (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Contrôle actif (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Contrôle actif (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Contrôle actif (laser) (N = 154)
Variation moyenne de la MAVC sur l'échelle ETDRS ^E par rapport à l'inclusion	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Différence entre les MMC ^{B,C,E} (IC à 97,5 %)	9,1 (6,3 ; 11,8)	9,3 (6,5 ; 12,0)		8,2 (5,2 ; 11,3)	10,7 (7,6 ; 13,8)		10,45 (7,7 ; 13,2)	12,19 (9,4 ; 15,0)		10,1 (7,0 ; 13,3)	10,6 (7,1 ; 14,2)	
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %

Résultats d'efficacité	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 semaines			100 semaines			52 semaines			100 semaines		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Contrôle actif (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Contrôle actif (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Contrôle actif (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Contrôle actif (laser) (N = 154)
Différence ajustée ^{D,C,E} (IC à 97,5 %)	24 % (13,5 ; 34,9)	23 % (12,6 ; 33,9)		19,0 % (8,0 ; 29,9)	26,1 % (14,8 ; 37,5)		23 % (13,5 ; 33,1)	34 % (24,1 ; 44,4)		20,1 % (9,6 ; 30,6)	25,8 % (15,1 ; 36,6)	

A) Après une initiation du traitement par 5 injections mensuelles

B) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme covariable la mesure de MAVC à l'inclusion dans l'étude et comme facteur le groupe de traitement. De plus, la région (Europe/Australie vs. Japon) a été incluse comme facteur pour VIVID^{DME}, et les antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral comme facteur pour VISTA^{DME}

C) La différence correspond à la valeur du groupe aflibercept moins la valeur du groupe contrôle (laser)

D) La différence et l'intervalle de confiance (IC) et le test statistique sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction de la région (Europe/Australie vs. Japon) pour VIVID^{DME} et en fonction des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral pour VISTA^{DME}

E) MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

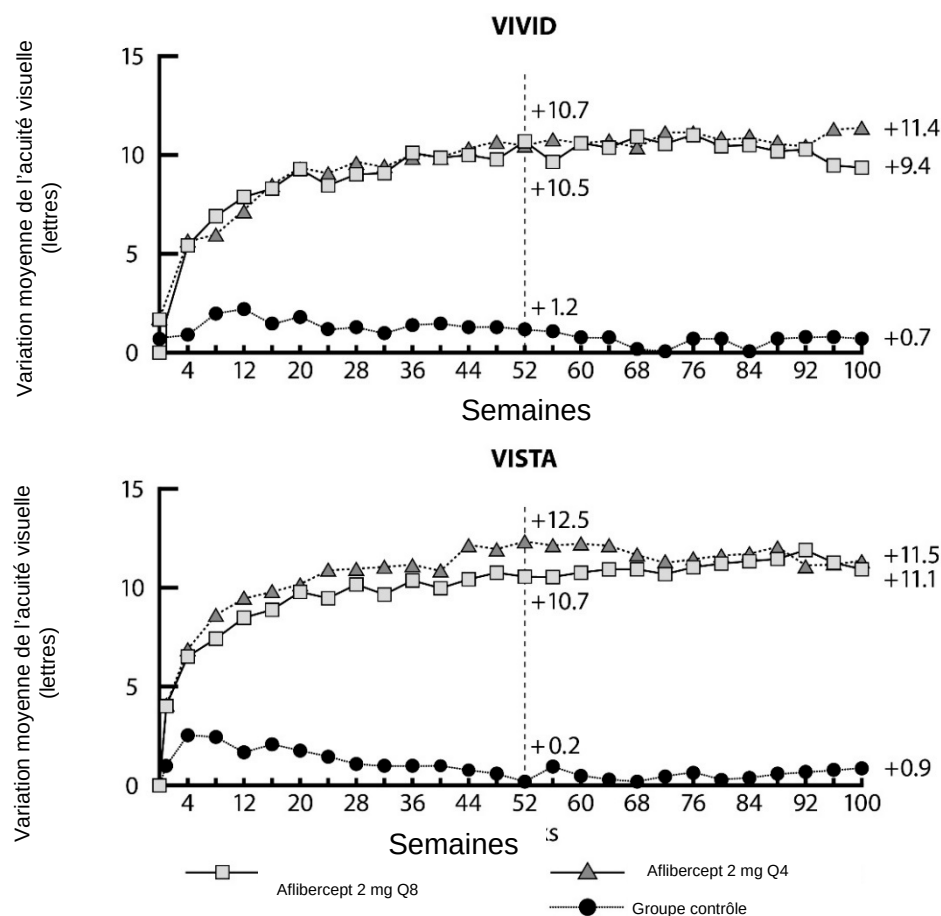
ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

DOR : Dernière Observation Reportée

MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA

IC : Intervalle de Confiance

Figure 4 : Variation moyenne de la MAVC mesurée par l'échelle ETDRS entre l'inclusion et la semaine 100 dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}



Les effets du traitement dans les sous-groupes évaluable (par ex. l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'HbA1c à l'inclusion, l'acuité visuelle à l'inclusion, le traitement anti-VEGF antérieur) dans chaque étude et dans l'analyse combinée ont été généralement cohérents avec les résultats dans la population globale.

Dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME} respectivement, 36 (9 %) et 197 (43 %) patients avaient reçu un traitement anti-VEGF antérieur, avec une période de pause thérapeutique de 3 mois ou plus. Les effets du traitement dans le sous-groupe de patients qui avaient été traités par un anti-VEGF étaient similaires aux effets dans le groupe de patients naïfs de traitement anti-VEGF.

Les patients présentant une maladie bilatérale pouvaient recevoir un traitement anti-VEGF dans l'œil non étudié si le médecin le jugeait nécessaire. Dans l'étude VISTA^{DME}, 217 (70,7 %) patients traités par l'aflibercept ont reçu un traitement bilatéral par l'aflibercept jusqu'à la semaine 100. Dans l'étude VIVID^{DME}, 97 (35,8 %) patients traités par l'aflibercept ont reçu un traitement anti-VEGF différent dans l'œil non étudié.

Une étude comparative indépendante (Protocole T - DRCR.net) a utilisé un schéma d'administration flexible basé sur des critères stricts de retraitement basés sur la vision et l'OCT. A la semaine 52, dans le groupe aflibercept (N = 224), les patients ont reçu en moyenne 9,2 injections avec ce schéma d'administration, ce qui est similaire au nombre d'injections dans les groupes aflibercept 2Q8 de VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. L'efficacité dans le groupe traité par l'aflibercept dans Protocole T a été comparable au groupe aflibercept 2Q8 dans les études VIVID^{DME} et VISTA^{DME}. Dans Protocole T, le gain moyen d'acuité visuelle a été de 13,3 lettres et 42 % des patients ont gagné au moins 15 lettres de

vision par rapport à l'inclusion. Les résultats de tolérance ont démontré que l'incidence globale des événements indésirables oculaires et non oculaires (incluant les ETA) était comparable dans tous les groupes de traitement dans chacune des études et entre les études.

VIOLET, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert et contrôlée par traitement actif de 100 semaines chez des patients atteints d'OMD, a comparé trois schémas posologiques différents d'aflibercept 2 mg pour le traitement de l'OMD après au moins un an de traitement à intervalles fixes, où le traitement a été initié par une injection mensuelle pendant 5 mois consécutifs suivies d'une injection tous les 2 mois. L'étude a évalué, pendant la deuxième et la troisième année de traitement, la non-infériorité de l'aflibercept 2 mg injecté selon un schéma « Treat and Extend » (2T&E où les intervalles d'injection ont été maintenus à un minimum de 8 semaines et progressivement étendus en fonction des résultats cliniques et anatomiques) et l'aflibercept 2 mg injecté à la demande (2PRN où les patients ont été observés toutes les 4 semaines et injectés en cas de besoin en fonction des résultats cliniques et anatomiques), par rapport à l'aflibercept 2 mg administré toutes les 8 semaines (2Q8).

Le critère principal d'efficacité (variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52) était de $0,5 \pm 6,7$ lettres dans le groupe 2T&E et de $1,7 \pm 6,8$ lettres dans le groupe 2PRN comparé à $0,4 \pm 6,7$ lettres dans le groupe 2Q8, atteignant une non-infériorité statistique ($p < 0,0001$ pour les deux comparaisons ; marge NI 4 lettres). Les variations de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 100 étaient cohérentes avec les résultats de la semaine 52 : $-0,1 \pm 9,1$ lettres dans le groupe 2T&E et $1,8 \pm 9,0$ lettres dans le groupe 2PRN contre $0,1 \pm 7,2$ lettres dans le groupe 2Q8. Le nombre moyen d'injections sur 100 semaines était respectivement de 12,3, 10,0 et 11,5 pour 2Q8fix, 2T&E et 2PRN.

Les profils de sécurité oculaire et systémique dans les 3 groupes de traitement étaient similaires à ceux observés dans les études pivots VIVID et VISTA.

Dans le groupe 2T&E, les augmentations et les diminutions des intervalles d'injection étaient à la discrétion de l'investigateur ; des augmentations de 2 semaines ont été recommandées dans l'étude.

Néovascularisation choroïdienne myopique

La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contrôlée contre des injections simulées chez des patients asiatiques, atteints de NVC myopique, naïfs de traitement. Au total, 121 patients ont été traités et évaluables en termes d'efficacité (90 traités par l'aflibercept). L'âge des patients était compris entre 27 et 83 ans avec une moyenne de 58 ans. Environ 36 % (33/91) des patients randomisés dans le groupe traité par l'aflibercept étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 10 % (9/91) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:1 pour recevoir une fois en début d'étude, soit 2 mg d'aflibercept en injection intravitréenne soit une injection simulée. Des injections supplémentaires mensuelles étaient possibles en cas de persistance ou de récurrence de la maladie jusqu'à la semaine 24, correspondant à l'évaluation du critère principal.

A la semaine 24, les patients initialement randomisés dans le groupe des injections simulées ont eu la possibilité de recevoir la première dose d'aflibercept. Par la suite, les patients des deux groupes avaient toujours la possibilité de recevoir des injections supplémentaires en cas de persistance ou de récurrence de la maladie.

La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative et en faveur de l'aflibercept pour le critère d'évaluation principal (variation de la MAVC), ainsi que pour le critère d'évaluation secondaire majeur d'efficacité (proportion de patients ayant gagné 15 lettres de MAVC) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. Pour ces deux critères d'évaluation, les différences se sont maintenues jusqu'à la semaine 48.

Les résultats détaillés de l'analyse de l'étude MYRROR sont présentés dans le tableau 6 et la figure 5 ci-dessous.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à la semaine 24 (analyse principale) et à la semaine 48 dans l'étude MYRROR (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR^{A)})

Résultats d'efficacité	MYRROR			
	24 semaines		48 semaines	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Injections simulées (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Injections simulées/ aflibercept 2 mg (N = 31)
Variation moyenne de la MAVC sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion (ET) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Différence entre les MMC ^{C,D,E)} (IC à 95 %)	14,1 (10,8 ; 17,4)		9,5 (5,4 ; 13,7)	
Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Différence pondérée ^{D,F)} (IC à 95 %)	29,2 % (14,4 ; 44,0)		21,0 % (1,9 ; 40,1)	

A) DOR : Dernière Observation Reportée

B) MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

ET : Écart Type

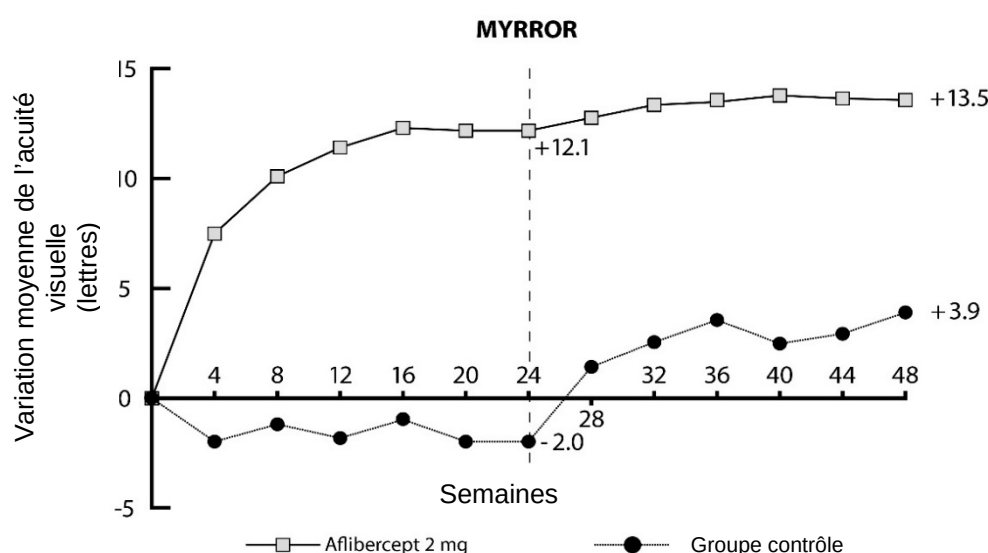
C) MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA

D) IC : Intervalle de Confiance

E) La différence entre les MMC et l'IC à 95 % s'appuient sur un modèle ANCOVA utilisant le groupe de traitement et le pays (désignations du pays) comme effets fixes et la MAVC à l'inclusion comme covariable.

F) La différence et l'IC à 95 % sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction du pays (désignations du pays).

Figure 5 : Variation moyenne de l'acuité visuelle entre l'inclusion et la semaine 48 selon le groupe de traitement dans l'étude MYRROR (Ensemble d'Analyse Intégral, DOR)



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'aflibercept pour tous les sous-groupes de population pédiatrique dans la forme humide de la DMLA, l'OVCR, l'OBVR, l'OMD et la NVC myopique (voir rubrique 4.2

pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'aflibercept est administré directement dans le vitré afin d'obtenir une action locale dans l'œil.

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.

Dans une sous-étude de pharmacocinétique, qui portait sur 6 patients présentant la forme humide de la DMLA, les concentrations plasmatiques maximales d'aflibercept libre ($C_{\max}$ systémique), obtenues lors de prélèvements fréquents, étaient basses, 0,02 microgramme/mL environ en moyenne (concentrations allant de 0 à 0,054), dans les 1 à 3 jours suivant l'injection intravitréenne de 2 mg. Ces concentrations étaient indétectables deux semaines après l'administration chez presque tous les patients. L'aflibercept ne s'accumule pas dans le plasma lorsqu'il est administré par voie intravitréenne toutes les 4 semaines.

La concentration plasmatique maximale moyenne de l'aflibercept libre est environ 50 à 500 fois inférieure à la concentration d'aflibercept nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité biologique du VEGF systémique dans les modèles animaux. Chez ces derniers, des variations de pression sanguine ont été observées après que les taux d'aflibercept libre circulant ont atteint environ 10 microgrammes/mL, et sont revenues aux valeurs initiales lorsque les concentrations sont retombées à un niveau inférieur à environ 1 microgramme/mL. Après administration intravitréenne de 2 mg aux patients, on considère que la concentration plasmatique maximale moyenne d'aflibercept libre est de plus de 100 fois inférieure à la concentration d'aflibercept qui avait été nécessaire pour parvenir à lier au maximum la moitié du VEGF systémique (2,91 microgrammes/mL) dans une étude sur des volontaires sains. Par conséquent, des effets pharmacodynamiques systémiques tels que les variations de pression sanguine sont peu probables.

Dans des sous-études pharmacocinétiques menées chez des patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique, les $C_{\max}$ moyennes d'aflibercept libre dans le plasma ont été similaires et comprises entre 0,03 et 0,05 microgramme/mL et les valeurs individuelles n'ont pas excédé 0,14 microgramme/mL. Les concentrations plasmatiques d'aflibercept libre ont ensuite diminué jusqu'à atteindre généralement en 1 semaine un niveau inférieur ou proche des limites de quantification. Des concentrations indétectables étaient atteintes chez tous les patients après 4 semaines et avant l'administration suivante.

Élimination

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

L'aflibercept libre se lie au VEGF pour former un complexe inerte stable. Comme d'autres grosses protéines, l'aflibercept libre et l'aflibercept lié sont censés être éliminés par catabolisme protéolytique.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée avec l'aflibercept.

L'analyse pharmacocinétique des patients de l'étude VIEW2, parmi lesquels 40 % étaient atteints d'insuffisance rénale (24 % légère, 15 % modérée et 1 % sévère), n'a révélé aucune différence des concentrations plasmatiques de substance active après administration intravitréenne toutes les 4 ou 8 semaines.

Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints d'OVCR dans l'étude GALILEO, chez les patients atteints d'OMD dans l'étude VIVID^{DME} et chez les patients atteints de NVC myopique dans l'étude MYRROR.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal, des effets n'ont été observés qu'à des niveaux d'exposition systémique considérés comme nettement supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme après une administration intravitréenne à la dose clinique prévue. Ces effets ont de ce fait peu de pertinence clinique.

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 basée sur la C_{max} et l'ASC pour l'aflibercept libre était respectivement environ 200 et 700 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. À la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) de 0,5 mg/œil chez le singe, l'exposition systémique, basée sur la C_{max} et l'ASC, était respectivement 42 et 56 fois supérieure.

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel mutagène ou cancérogène 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 NOAEL maternelle était respectivement de 3 mg/kg ou 1 mg/kg. La NOAEL concernant le développement n'a pas été déterminée. À la dose de 0,1 mg/kg, l'exposition systémique basée sur la C_{max} et l'ASC cumulée pour l'aflibercept libre était respectivement environ 17 et 10 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une injection intravitréenne de 2 mg.

Les effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle ont été évalués au cours de l'étude 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 4 900 et 1 500 fois supérieures par rapport à l'exposition observée chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. Toutes les modifications étaient réversibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20 (E 432)
Chlorhydrate d'histidine monohydraté (pour l'ajustement du pH)
Histidine (pour l'ajustement du pH)
Chlorure de sodium
Saccharose
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

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

Le flacon non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25 °C pendant 24 heures maximum. Après l'ouverture du flacon, respecter des conditions d'asepsie.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution en flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon (butyle élastomère). Chaque flacon contient un volume extractible d'au moins 0,1 mL. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le flacon est à usage unique exclusivement pour le traitement d'un seul œil.

Le flacon contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL). Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'administration.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

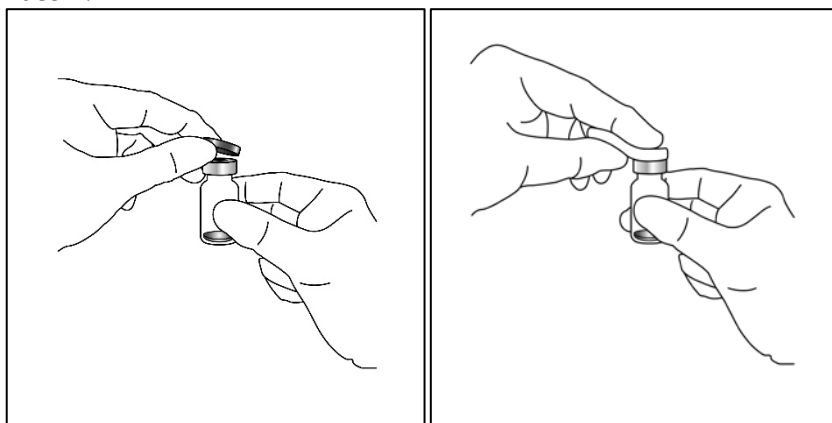
Pour la préparation et l'injection intravitréenne, le matériel médical à usage unique ci-dessous est nécessaire :

- une aiguille à filtre stérile de 5 microns (18 G × 13 mm)
- une seringue Luer Lock stérile de 1 mL
- une aiguille d'injection stérile de 30 G × 13 mm, requise pour l'injection intravitréenne

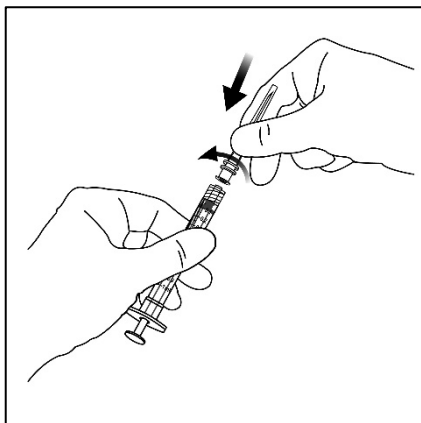
Ce matériel médical n'est pas fourni dans l'emballage.

Mode d'emploi du flacon :

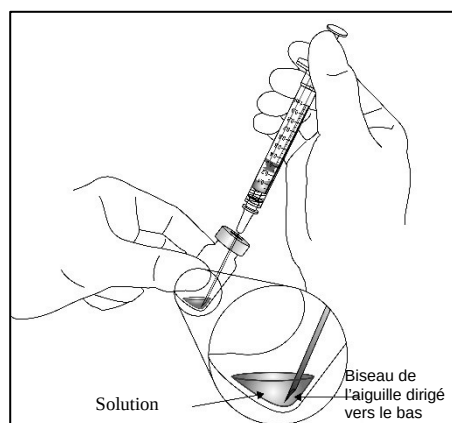
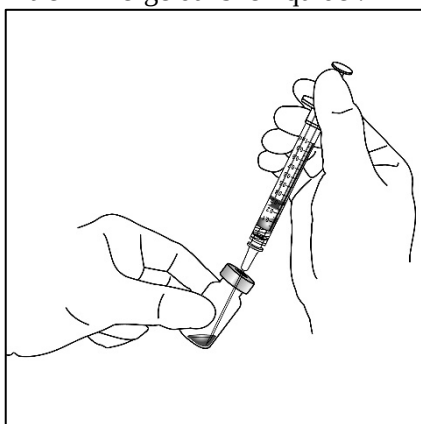
1. Retirer le capuchon en plastique et désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon :



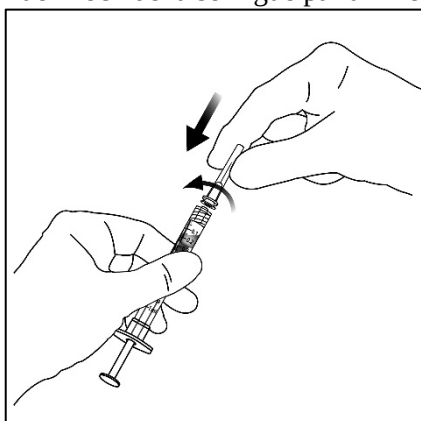
2. Fixer l'aiguille de 18 G à filtre de 5 microns sur une seringue Luer Lock stérile de 1 mL :



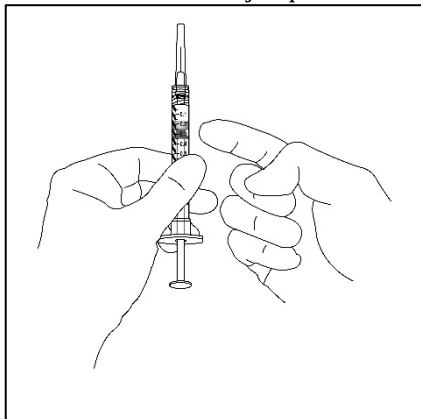
3. Enfoncer l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement insérée dans le flacon et que son extrémité touche le fond ou les bords du fond du flacon.
4. Prélever tout le contenu du flacon de Baiama dans la seringue de manière aseptique, en maintenant le 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 :



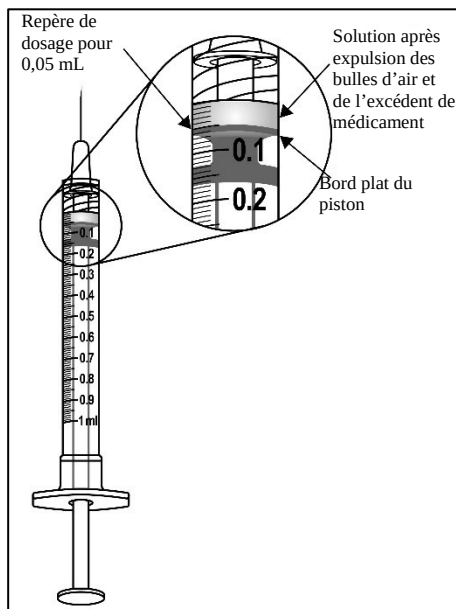
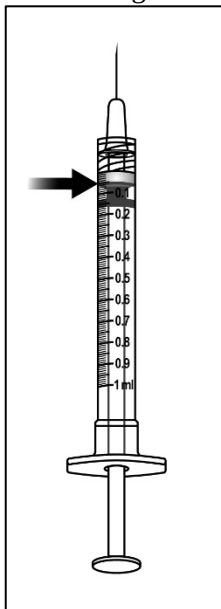
5. Veiller à tirer suffisamment la tige du piston lors du prélèvement du contenu du flacon de manière à totalement vider l'aiguille à filtre.
6. Retirer l'aiguille à filtre et l'éliminer selon la procédure appropriée.
Remarque : l'aiguille à filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
7. Fixer fermement de manière aseptique l'aiguille pour injection de 30 G × 13 mm sur l'extrémité Luer Lock de la seringue par un mouvement de rotation :



8. 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 :



9. Éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament en appuyant lentement sur le piston de telle manière que le bord plat du piston soit aligné avec le repère qui indique 0,05 mL sur la seringue :



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

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

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1887/001

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

Date de première autorisation: 13 janvier 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

AGC Biologics, Inc.
21511 23rd Dr. SE, Bothell
Washington (WA) 98021
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a accepté de fournir un matériel éducationnel pour Baiama en Europe. Avant la commercialisation, dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'AMM fera valider le matériel éducationnel auprès de l'autorité nationale compétente. Le titulaire de l'AMM s'assure que, suite aux discussions et aux validations par l'autorité nationale compétente dans chaque Etat Membre où Baiama est commercialisé, les cliniques ophtalmologiques où il est attendu que Baiama soit utilisé pour le traitement de patients adultes ont reçu un guide d'information du médecin à jour contenant les éléments suivants :

- Livret d'information médecin
- Vidéo de la procédure d'injection intravitréenne
- Pictogramme de la procédure d'injection intravitréenne
- Guide d'information patient

Le livret d'information médecin du matériel éducationnel contient les éléments clés suivants :

- Les techniques d'injection intravitréenne incluant l'utilisation d'une aiguille de 30 G, et l'angle d'injection
- Rappel indiquant que le flacon et la seringue préremplie sont à usage unique chez les adultes exclusivement
- La nécessité d'éliminer le volume excédentaire de la seringue avant d'injecter Baiama pour éviter un surdosage
- Le suivi du patient après l'injection intravitréenne incluant la surveillance de l'acuité visuelle et de l'augmentation de la pression intraoculaire post-injection
- Les signes et symptômes clés des effets indésirables liés à l'injection intravitréenne incluant l'endophtalmie, l'inflammation intraoculaire, l'augmentation de la pression intraoculaire, la déchirure de l'épithélium pigmentaire et la cataracte
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace et les femmes enceintes ne doivent pas être traitées par Baiama

Le guide d'information patient du matériel éducationnel inclut un guide d'information patient (« Votre guide pour le traitement par Baiama ») et sa version audio. Le guide d'information patient contient les éléments clés suivants :

- Notice d'information patient
- Personnes éligibles au traitement par Baiama
- Comment se préparer au traitement par Baiama
- Quelles sont les étapes suivant un traitement par Baiama
- Les signes et symptômes clés des effets indésirables incluant l'endophtalmie, l'inflammation intraoculaire, l'augmentation de la pression intraoculaire, la déchirure de l'épithélium pigmentaire et la cataracte
- Quand il faut contacter un professionnel de santé en urgence
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace et les femmes enceintes ne doivent pas être traitées par Baiama.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON****SERINGUE PRÉREMPLIE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Baiama 40 mg/mL solution injectable en seringue préremplie
aflibercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 3,6 mg d'aflibercept dans 0,09 mL de solution (40 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : polysorbate 20 (E 432), chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, chlorure de sodium, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie contient 3,6 mg d'aflibercept dans 0,09 mL de solution (40 mg/mL).
Dose unique : 2 mg/0,05 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intravitréenne.
Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir le blister stérile uniquement dans la salle d'administration prévue à cet effet.
Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1887/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

BLISTER

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Baiama 40 mg/mL solution injectable en seringue préremplie
aflibercept
Voie intravitréenne

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Formycon AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

3,6 mg/0,09 mL

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Baiama 40 mg/mL injectable
aflibercept
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3,6 mg/0,09 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Baiama 40 mg/mL solution injectable en flacon
aflibercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 4 mg d'aflibercept dans 0,1 mL de solution (40 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : polysorbate 20 (E 432), chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, chlorure de sodium, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon contient 4 mg d'aflibercept dans 0,1 mL de solution (40 mg/mL).
4 mg/0,1 mL

Dose unique : 2 mg/0,05 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intravitréenne.
Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1887/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Baiama 40 mg/mL injectable
aflibercept
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 mg/0,1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Baiama 40 mg/mL solution injectable en seringue préremplie aflibercept

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Baiama et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Baiama vous soit administré
3. Comment Baiama vous sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Baiama
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Baiama et dans quels cas est-il utilisé

Baiama est une solution qui est injectée dans l'œil pour traiter chez les adultes des maladies oculaires appelées

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

L'aflibercept, la substance active de Baiama, bloque l'activité d'un groupe de facteurs, appelés facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et facteur de croissance placentaire (PlGF).

Chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA et de NVC myopique, ces facteurs, présents en excès, sont impliqués dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil. Ces nouveaux vaisseaux sanguins peuvent entraîner la fuite de composants sanguins dans l'œil et éventuellement endommager les tissus de l'œil responsables de la vision.

Chez les patients atteints d'une OVCR, un blocage se produit dans le vaisseau sanguin principal qui conduit le sang en dehors de la rétine. En réponse, les taux de VEGF augmentent ce qui entraîne une fuite de liquide dans la rétine et, par conséquent, un gonflement de la macula (la partie de la rétine responsable de la vision fine) appelé œdème maculaire. Lorsque la macula est gonflée par ce liquide, la vision centrale devient floue.

Chez les patients atteints d'une OBVR, une ou plusieurs branches du vaisseau sanguin principal qui conduit le sang en dehors de la rétine sont bloquées. En réponse, les taux de VEGF augmentent ce qui entraîne une fuite de liquide dans la rétine et, par conséquent, un gonflement de la macula.

Un œdème maculaire diabétique est un gonflement de la rétine qui apparaît chez les patients diabétiques et qui est dû à une fuite de liquide des vaisseaux sanguins dans la macula. La macula est la partie de la rétine responsable de la vision fine. Lorsque la macula est gonflée par ce liquide, la vision centrale devient floue.

Il a été démontré que l'aflibercept stoppe la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil d'où fuit souvent du liquide ou du sang. L'aflibercept peut aider à stabiliser, et dans de nombreux cas, à améliorer la perte de vision liée à la forme humide de la DMLA, à l'OVCR, à l'OBVR, à l'OMD et à la NVC myopique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Baiama vous soit administré

Baiama ne vous sera pas administré

- si vous êtes allergique à l'aflibercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez une infection active ou suspectée dans ou autour de l'œil (infection oculaire ou périoculaire).
- si vous présentez une inflammation sévère de l'œil (signalée par une douleur ou une rougeur).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que Baiama vous soit administré :

- si vous souffrez d'un glaucome.
- si vous avez des antécédents de visions d'éclairs lumineux ou de corps flottants, et si vous voyez soudainement des corps flottants en plus grand nombre ou de plus grosse taille.
- si une opération chirurgicale a été ou doit être pratiquée sur votre œil dans les quatre semaines précédentes ou à venir.
- si vous présentez une forme sévère d'OVCR ou d'OBVR (OVCR ou OBVR ischémique), un traitement par Baiama n'est pas recommandé.

De plus, il est important de savoir que :

- la sécurité et l'efficacité de l'aflibercept administré dans les deux yeux en même temps n'ont pas été étudiées. Si l'aflibercept est utilisé de cette façon, cela pourrait entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables.
- les injections de Baiama peuvent déclencher une augmentation de la pression de l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 60 minutes suivant l'injection. Votre médecin mesurera votre pression intraoculaire après chaque injection.
- si vous développez une infection ou une inflammation dans l'œil (endophtalmie) ou d'autres complications, vous pourrez ressentir une douleur dans l'œil ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision diminuée ou floue, et une sensibilité accrue à la lumière. Il est important que tout symptôme soit diagnostiqué et traité aussi vite que possible.
- votre médecin vérifiera si vous présentez d'autres facteurs qui augmenteraient le risque de déchirure ou de décollement de l'une des couches situées au fond de votre œil (déchirure ou décollement de la rétine, et déchirure ou décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine). Dans ce cas, l'aflibercept vous sera administré avec prudence.
- L'aflibercept ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître.
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant trois mois après la dernière injection de Baiama.

L'utilisation systémique d'anti-VEGF (substances similaires à celles contenues dans Baiama) est potentiellement associée à un risque de formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (événements thromboemboliques artériels), pouvant entraîner un infarctus ou un accident vasculaire cérébral. Il existe un risque théorique de survenue de ces événements suite à l'injection de Baiama dans l'œil. Les données sont limitées en ce qui concerne la sécurité du traitement des patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou

de petit accident vasculaire cérébral (accident ischémique transitoire) ou une crise cardiaque dans les 6 derniers mois. Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, Baiama vous sera administré avec prudence.

L'expérience est limitée concernant le traitement :

- des patients atteints d'OMD lié à un diabète de type I.
- des patients diabétiques avec des taux de sucre dans le sang très élevé (HbA1c de plus de 12 %).
- des patients diabétiques atteints d'une maladie de l'œil appelée « rétinopathie diabétique proliférante » causée par le diabète.

Il n'y pas d'expérience concernant le traitement :

- des patients présentant une infection aiguë.
- des patients présentant d'autres maladies de l'œil comme un décollement de la rétine ou un trou dans la macula.
- des patients diabétiques avec une hypertension non contrôlée.
- des patients non asiatiques présentant une NVC myopique.
- des patients traités précédemment pour une NVC myopique.
- des patients atteints de NVC myopique présentant des lésions en dehors de la région centrale de la macula (lésions extra-fovéolaires).

Si vous vous trouvez dans l'un des cas cités ci-dessus, votre médecin prendra en considération ce manque d'information quand il vous traitera avec Baiama.

Enfants et adolescents

L'utilisation de l'aflibercept chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été étudiée car la forme humide de la DMLA, l'OVCR, l'OBVR, l'OMD et la NVC myopique surviennent principalement chez les adultes. C'est pourquoi son utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas pertinente.

Autres médicaments et Baiama

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant trois mois après la dernière injection de Baiama.
- Il n'existe pas d'expérience d'utilisation de l'aflibercept chez la femme enceinte. Baiama ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être, parlez-en avec votre médecin avant votre traitement par Baiama.
- De petites quantités d'aflibercept peuvent passer dans le lait maternel. Les effets sur les nouveau-nés/nourrissons allaités sont inconnus. L'utilisation de Baiama n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin avant de commencer le traitement par Baiama.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'injection de Baiama, il est possible que vous ressentiez des troubles temporaires de la vision. Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines tant que ces effets persistent.

Baiama contient du polysorbate et du sodium

Baiama contient du polysorbate 20 (E 432) et du chlorure de sodium.

Ce médicament contient 0,015 mg de polysorbate 20 par dose administrée de 0,05 mL, équivalant à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Baïama vous sera-t-il administré

Un médecin ayant l'expérience des injections dans l'œil injectera Baïama dans votre œil dans des conditions aseptiques (propres et stériles).

La dose recommandée est de 2 mg d'aflibercept (soit 0,05 mL).

Baïama est administré sous la forme d'une injection dans l'œil (injection intravitréenne).

Avant l'injection, votre médecin utilisera un collyre désinfectant pour nettoyer votre œil minutieusement afin d'éviter une infection. Votre médecin vous administrera également un anesthésique local pour réduire ou pour éviter une éventuelle douleur liée à l'injection.

Forme humide de la DMLA

Les patients atteints de la forme humide de la DMLA sont traités par une injection par mois pendant les trois premiers mois, suivie d'une autre injection après 2 mois. Votre médecin décidera par la suite si l'intervalle entre deux injections peut être maintenu tous les deux mois ou si l'intervalle peut être graduellement étendu par ajustements de 2 ou 4 semaines, si votre maladie est stable.

Si votre maladie s'aggrave, l'intervalle entre les injections pourra être raccourci.

En l'absence de problème et sauf avis contraire de votre médecin, il n'est pas nécessaire de voir votre médecin entre les visites d'injection.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR ou à une OBVR

Votre médecin déterminera le rythme d'injection vous convenant le mieux. Vous débuterez votre traitement par une série d'injections mensuelles de Baïama.

L'intervalle entre les injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si votre état ne s'améliore pas, il est possible que votre médecin décide d'arrêter le traitement par Baïama.

Le traitement par injections mensuelles continuera jusqu'à ce que votre état se stabilise. Trois injections mensuelles ou plus peuvent être nécessaires.

Votre médecin fera un suivi de votre réponse au traitement et pourra, pour stabiliser votre état, poursuivre le traitement en espaçant progressivement les injections. Si votre état s'aggrave avec des injections espacées, votre médecin réduira l'intervalle entre les injections en conséquence.

Votre médecin décidera du rythme des examens de suivi et des injections en fonction de votre réponse au traitement.

Œdème maculaire diabétique (OMD)

Les patients atteints d'OMD sont traités par une injection par mois pendant les cinq premiers mois, puis une injection tous les deux mois.

L'intervalle entre deux injections peut être maintenu à 2 mois ou ajusté selon votre état, en fonction des résultats de vos examens et de l'avis de votre médecin. Votre médecin décidera du rythme des examens de suivi.

Si votre état ne s'améliore pas, il est possible que votre médecin décide d'arrêter le traitement par Baïama.

NVC myopique

Les patients atteints de NVC myopique sont traités par une injection unique. Vous recevrez des injections supplémentaires uniquement si les examens réalisés par votre médecin révèlent que votre état ne s'est pas amélioré.

L'intervalle entre les injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si votre maladie disparaît puis réapparaît, votre médecin pourra renouveler le traitement.

Votre médecin décidera du rythme des examens de suivi.

Un mode d'emploi détaillé est fourni à la fin de cette notice, à la rubrique « Préparation et administration de Baiama ».

Si une dose de Baiama a été oubliée

Prenez rendez-vous pour un examen et une injection.

Si vous souhaitez arrêter le traitement par Baiama

Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques (hypersensibilité) peuvent potentiellement survenir. **Celles-ci peuvent être graves et nécessitent que vous contactiez immédiatement votre médecin.**

L'administration d'aflibercept peut entraîner certains effets indésirables affectant les yeux qui sont dus à la procédure d'injection. Certains de ces effets peuvent être **graves** et il peut s'agir d'une **cécité**, d'une **infection ou inflammation grave dans l'œil** (endophtalmie), d'un **décollement, d'une déchirure ou d'un saignement de la couche sensible à la lumière située à l'arrière de l'œil** (décollement ou déchirure de la rétine), d'une **opacification du cristallin** (cataracte), d'un **saignement dans l'œil** (hémorragie vitréenne), d'un **décollement entre la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil et la rétine** (décollement du vitré) et d'une **augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil**, voir rubrique 2. Ces effets indésirables graves qui affectent les yeux sont survenus dans moins d'une injection sur 1900 dans les études cliniques.

Si votre vision diminue soudainement après votre injection, ou si votre œil devient plus douloureux ou plus rouge, **contactez immédiatement votre médecin.**

Liste des effets indésirables signalés

La liste suivante présente les effets indésirables qui ont été observés et qui sont susceptibles d'être liés à la procédure d'injection ou au médicament. Ne vous alarmez pas, vous ne présenterez peut-être aucun de ces effets. Parlez toujours avec votre médecin si vous suspectez le moindre effet indésirable.

Effets indésirables très fréquents (pouvant concerné plus de 1 patient sur 10) :

- baisse de la vision
- saignement à l'arrière de l'œil (hémorragie rétinienne)
- œil injecté de sang causé par des saignements de petits vaisseaux dans les couches extérieures de l'œil
- œil douloureux

Effets indésirables fréquents (pouvant concerné jusqu'à 1 patient sur 10) :

- décollement ou déchirure de l'une des couches situées à l'arrière de l'œil, entraînant des éclairs lumineux avec des corps flottants, pouvant parfois aller jusqu'à une perte de la vision (déchirure* /décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure/décollement de la rétine)
 - dégénérescence de la rétine (entraînant une vision perturbée)
 - saignement dans l'œil (hémorragie vitréenne)
 - certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte)
 - lésions de la membrane située à l'avant du globe oculaire (la cornée)
 - augmentation de la pression dans l'œil
 - taches mobiles dans le champ visuel (corps flottants)
 - décollement entre la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil et la rétine (décollement du vitré entraînant des éclairs lumineux avec des corps flottants)
 - sensation d'avoir quelque chose dans l'œil
 - augmentation de la production de larmes
 - gonflement de la paupière
 - saignement au site d'injection
 - rougeur de l'œil
- * Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA ; observées uniquement chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant concerné jusqu'à 1 patient sur 100) :

- réactions allergiques (hypersensibilité)**
 - inflammation ou infection grave à l'intérieur de l'œil (endophtalmie)
 - inflammation de l'iris ou d'autres parties de l'œil (iritis, uvéite, iridocyclite, inflammation de la chambre antérieure)
 - sensation anormale dans l'œil
 - irritation de la paupière
 - gonflement de la membrane située à l'avant du globe oculaire (la cornée)
- ** Des réactions allergiques telles que des éruptions cutanées, des démangeaisons cutanées (prurit), des plaques cutanées rouges en relief (urticaire), et quelques cas de réactions allergiques sévères (anaphylactiques/anaphylactoïdes) ont été rapportées.

Effets indésirables rares (pouvant concerné jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- perte de la vision
- opacification du cristallin due à un traumatisme (cataracte traumatique)
- inflammation de la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil
- pus dans l'œil

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- inflammation de la partie blanche de l'œil associée à des rougeurs et des douleurs (sclérite)

Dans les essais cliniques, une augmentation de l'incidence de saignement des petits vaisseaux sanguins dans la couche externe de l'œil (hémorragie conjonctivale) a été observée chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA traités par des fluidifiants du sang. Cette augmentation de l'incidence était comparable entre les patients traités par le ranibizumab et ceux traités par l'aflibercept.

L'utilisation systémique d'inhibiteurs du VEGF, des substances similaires à celles contenues dans Baïama, est potentiellement associée à un risque de formation de caillots sanguins bouchant les

vaisseaux sanguins (événements thromboemboliques artériels), pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Il existe un risque théorique de survenue de ce type d'événement suite à l'injection d'aflibercept dans l'œil.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réaction immunitaire (formation d'anticorps) lors de l'utilisation de Baiama.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Baiama

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.
- Le blister non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25 °C pendant 24 heures maximum.
- Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Baiama

- La substance active est l'aflibercept. Une seringue préremplie contient un volume extractible d'au moins 0,09 mL, équivalant à au moins 3,6 mg d'aflibercept. Une seringue préremplie permet d'administrer une dose de 2 mg d'aflibercept contenue dans 0,05 mL.
- Les autres composants sont : polysorbate 20 (E 432), chlorhydrate d'histidine monohydraté (pour l'ajustement du pH), histidine (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium, saccharose, eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2, « *Baiama contient du polysorbate et du sodium* ».

Comment se présente Baiama et contenu de l'emballage extérieur

Baiama est une solution injectable (injection) en seringue préremplie. La solution est incolore à jaune pâle.

Boîte de 1 seringue préremplie.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

BG / CZ / DE / EE / IE / EL / HR / IS / CY / LV / LT / HU / MT / NO / AT / PL / PT / SI / SK:
Formycon AG

Tel.: + 49 89 864667 100

BE / LU:

Horus Pharma Belux

Tel.: +32 (0)2 528 05 26

DK / FI / SE:

Horus Pharma Nordic AB

Tel.: +46 703 796 603

ES:

Horus Pharma Iberica

Tel.: +34 930 156 528

FR:

Horus Pharma

Tel.: +33 4 93 19 54 03

IT:

NTC s.r.l.

Tel.: +39 02 4385041

NL:

Horus Pharma Nederland BV

Tel.: +31 10 282 12 35

RO:

Inocare Pharm SRL

Tel.: +40 743 199 938

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation et administration de Baiama

La seringue préremplie doit être uniquement **utilisée pour le traitement d'un seul œil**.

Ne pas ouvrir le blister stérile de la seringue préremplie en dehors de la salle d'administration prévue à cet effet.

La seringue préremplie contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL). Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'administration.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

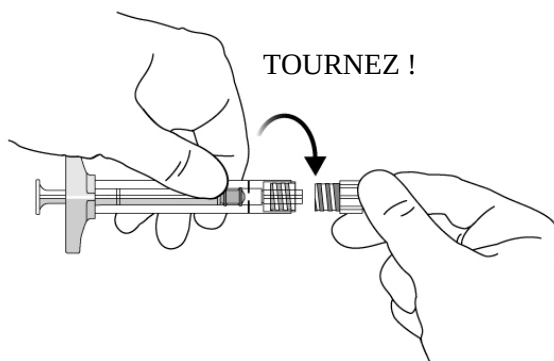
Le blister non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25 °C pendant 24 heures maximum. Après l'ouverture du blister, respecter des conditions d'asepsie.

Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G × 13 mm doit être utilisée.

Ce dispositif médical n'est pas fourni dans l'emballage.

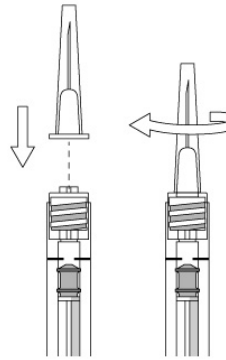
Mode d'emploi de la seringue préremplie :

1. Dès que tout est prêt pour l'administration de Baiama, ouvrir l'emballage extérieur et en retirer le blister stérilisé. Ouvrir délicatement le blister en garantissant la stérilité de son contenu. Conserver la seringue sur un plateau stérile jusqu'au moment de l'assemblage.
2. Retirer de manière aseptique la seringue du blister stérilisé.
3. Pour retirer le capuchon de la seringue, maintenir la seringue d'une main tout en utilisant l'autre main pour saisir le capuchon de la seringue entre le pouce et l'index. Remarque : vous devez dévisser (et non tirer) le capuchon de la seringue.

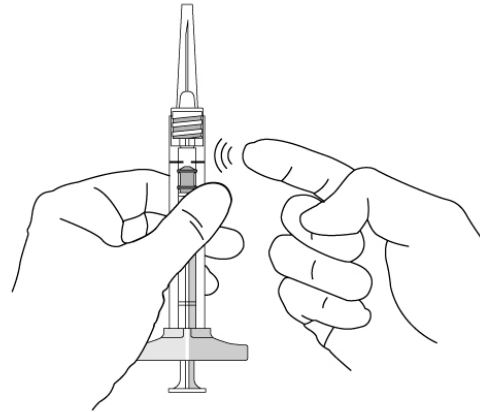


4. Remarque : pour éviter de compromettre la stérilité du produit, la tige du piston n'est pas fixée au bouchon en caoutchouc.

5. Fixer fermement, de manière aseptique, l'aiguille d'injection sur l'extrémité Luer Lock de la seringue par un mouvement de rotation.

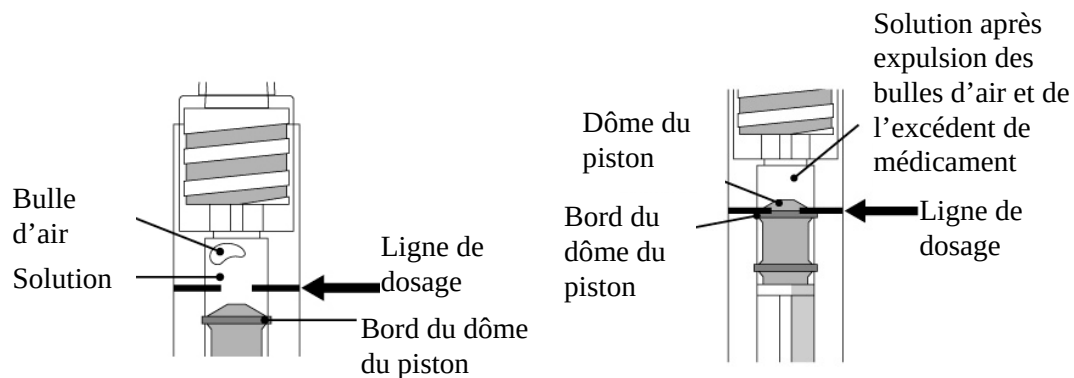


6. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.



7. Éliminer toutes les bulles **et expulser l'excédent de médicament, en appuyant lentement sur le piston pour aligner le bord du dôme du piston (pas la pointe du dôme) avec la ligne de dosage sur la seringue** (équivalant à 0,05 mL c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept).

Remarque : ce positionnement précis du piston est très important, car un positionnement incorrect du piston peut amener à administrer une dose plus ou moins importante que la dose recommandée.



8. Injecter en appuyant sur le piston avec précaution et en exerçant une pression constante. N'appliquez pas de pression supplémentaire une fois que le piston a atteint la butée de la seringue. **N'administrez aucune solution résiduelle observée dans la seringue.**

9. La seringue préremplie est à usage unique exclusivement. L'extraction de doses multiples à partir d'une seringue préremplie peut augmenter le risque de contamination et d'infection consécutive.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information du patient

Baiama 40 mg/mL solution injectable en flacon aflibercept

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Baiama et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Baiama vous soit administré
3. Comment Baiama vous sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Baiama
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Baiama et dans quels cas est-il utilisé

Baiama est une solution qui est injectée dans l'œil pour traiter chez les adultes des maladies oculaires appelées

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

L'aflibercept, la substance active de Baiama, bloque l'activité d'un groupe de facteurs, appelés facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et facteur de croissance placentaire (PlGF).

Chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA et de NVC myopique, ces facteurs, présents en excès, sont impliqués dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil. Ces nouveaux vaisseaux sanguins peuvent entraîner la fuite de composants sanguins dans l'œil et éventuellement endommager les tissus de l'œil responsables de la vision.

Chez les patients atteints d'une OVCR, un blocage se produit dans le vaisseau sanguin principal qui conduit le sang en dehors de la rétine. En réponse, les taux de VEGF augmentent ce qui entraîne une fuite de liquide dans la rétine et, par conséquent, un gonflement de la macula (la partie de la rétine responsable de la vision fine) appelé œdème maculaire. Lorsque la macula est gonflée par ce liquide, la vision centrale devient floue.

Chez les patients atteints d'une OBVR, une ou plusieurs branches du vaisseau sanguin principal qui conduit le sang en dehors de la rétine sont bloquées. En réponse, les taux de VEGF augmentent ce qui entraîne une fuite de liquide dans la rétine et, par conséquent, un gonflement de la macula.

Un œdème maculaire diabétique est un gonflement de la rétine qui apparaît chez les patients diabétiques et qui est dû à une fuite de liquide des vaisseaux sanguins dans la macula. La macula est la partie de la rétine responsable de la vision fine. Lorsque la macula est gonflée par ce liquide, la vision centrale devient floue.

Il a été démontré que l'aflibercept stoppe la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil d'où fuit souvent du liquide ou du sang. L'aflibercept peut aider à stabiliser, et dans de nombreux cas, à améliorer la perte de vision liée à la forme humide de la DMLA, à l'OVCR, à l'OBVR, à l'OMD et à la NVC myopique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Baiama vous soit administré

Baiama ne vous sera pas administré

- si vous êtes allergique à l'aflibercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez une infection active ou suspectée dans ou autour de l'œil (infection oculaire ou périoculaire).
- si vous présentez une inflammation sévère de l'œil (signalée par une douleur ou une rougeur).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que Baiama vous soit administré :

- si vous souffrez d'un glaucome.
- si vous avez des antécédents de visions d'éclairs lumineux ou de corps flottants, et si vous voyez soudainement des corps flottants en plus grand nombre ou de plus grosse taille.
- si une opération chirurgicale a été ou doit être pratiquée sur votre œil dans les quatre semaines précédentes ou à venir.
- si vous présentez une forme sévère d'OVCR ou d'OBVR (OVCR ou OBVR ischémique), un traitement par Baiama n'est pas recommandé.

De plus, il est important de savoir que :

- la sécurité et l'efficacité de l'aflibercept administré dans les deux yeux en même temps n'ont pas été étudiées. Si l'aflibercept est utilisé de cette façon, cela pourrait entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables.
- les injections de Baiama peuvent déclencher une augmentation de la pression de l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 60 minutes suivant l'injection. Votre médecin mesurera votre pression intraoculaire après chaque injection.
- si vous développez une infection ou une inflammation dans l'œil (endophtalmie) ou d'autres complications, vous pourrez ressentir une douleur dans l'œil ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision diminuée ou floue, et une sensibilité accrue à la lumière. Il est important que tout symptôme soit diagnostiqué et traité aussi vite que possible.
- votre médecin vérifiera si vous présentez d'autres facteurs qui augmenteraient le risque de déchirure ou de décollement de l'une des couches situées au fond de votre œil (déchirure ou décollement de la rétine, et déchirure ou décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine). Dans ce cas, l'aflibercept vous sera administré avec prudence.
- L'aflibercept ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître.
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant trois mois après la dernière injection de Baiama.

L'utilisation systémique d'anti-VEGF (substances similaires à celles contenues dans Baiama) est potentiellement associée à un risque de formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (événements thromboemboliques artériels), pouvant entraîner un infarctus ou un accident vasculaire cérébral. Il existe un risque théorique de survenue de ces événements suite à l'injection de Baiama dans l'œil. Les données sont limitées en ce qui concerne la sécurité du traitement des patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou

de petit accident vasculaire cérébral (accident ischémique transitoire) ou une crise cardiaque dans les 6 derniers mois. Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, Baiama vous sera administré avec prudence.

L'expérience est limitée concernant le traitement :

- des patients atteints d'OMD lié à un diabète de type I.
- des patients diabétiques avec des taux de sucre dans le sang très élevé (HbA1c de plus de 12 %).
- des patients diabétiques atteints d'une maladie de l'œil appelée « rétinopathie diabétique proliférante » causée par le diabète.

Il n'y a pas d'expérience concernant le traitement :

- des patients présentant une infection aiguë.
- des patients présentant d'autres maladies de l'œil comme un décollement de la rétine ou un trou dans la macula.
- des patients diabétiques avec une hypertension non contrôlée.
- des patients non asiatiques présentant une NVC myopique.
- des patients traités précédemment pour une NVC myopique.
- des patients atteints de NVC myopique présentant des lésions en dehors de la région centrale de la macula (lésions extra-fovéolaires).

Si vous vous trouvez dans l'un des cas cités ci-dessus, votre médecin prendra en considération ce manque d'information quand il vous traitera avec Baiama.

Enfants et adolescents

L'utilisation de l'aflibercept chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été étudiée car la forme humide de la DMLA, l'OVCR, l'OBVR, l'OMD et la NVC myopique surviennent principalement chez les adultes. C'est pourquoi son utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas pertinente.

Autres médicaments et Baiama

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant trois mois après la dernière injection de Baiama.
- Il n'existe pas d'expérience d'utilisation de l'aflibercept chez la femme enceinte. Baiama ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être, parlez-en avec votre médecin avant votre traitement par Baiama.
- De petites quantités d'aflibercept peuvent passer dans le lait maternel. Les effets sur les nouveau-nés/nourrissons allaités sont inconnus. L'utilisation de Baiama n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin avant de commencer le traitement par Baiama.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'injection de Baiama, il est possible que vous ressentiez des troubles temporaires de la vision. Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines tant que ces effets persistent.

Baiama contient du polysorbate et du sodium

Baiama contient du polysorbate 20 (E 432) et du chlorure de sodium.

Ce médicament contient 0,015 mg de polysorbate 20 par dose administrée de 0,05 mL, équivalant à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Baiama vous sera-t-il administré

Un médecin ayant l'expérience des injections dans l'œil injectera Baiama dans votre œil dans des conditions aseptiques (propres et stériles).

La dose recommandée est de 2 mg d'aflibercept (soit 0,05 mL).

Baiama est administré sous la forme d'une injection dans l'œil (injection intravitréenne).

Avant l'injection, votre médecin utilisera un collyre désinfectant pour nettoyer votre œil minutieusement afin d'éviter une infection. Votre médecin vous administrera également un anesthésique local pour réduire ou pour éviter une éventuelle douleur liée à l'injection.

Forme humide de la DMLA

Les patients atteints de la forme humide de la DMLA sont traités par une injection par mois pendant les trois premiers mois, suivie d'une autre injection après 2 mois. Votre médecin décidera par la suite si l'intervalle entre deux injections peut être maintenu tous les deux mois ou si l'intervalle peut être graduellement étendu par ajustements de 2 ou 4 semaines, si votre maladie est stable.

Si votre maladie s'aggrave, l'intervalle entre les injections pourra être raccourci.

En l'absence de problème et sauf avis contraire de votre médecin, il n'est pas nécessaire de voir votre médecin entre les visites d'injection.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR ou à une OBVR

Votre médecin déterminera le rythme d'injection vous convenant le mieux. Vous débuterez votre traitement par une série d'injections mensuelles de Baiama.

L'intervalle entre les injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si votre état ne s'améliore pas, il est possible que votre médecin décide d'arrêter le traitement par Baiama.

Le traitement par injections mensuelles continuera jusqu'à ce que votre état se stabilise. Trois injections mensuelles ou plus peuvent être nécessaires.

Votre médecin fera un suivi de votre réponse au traitement et pourra, pour stabiliser votre état, poursuivre le traitement en espaçant progressivement les injections. Si votre état s'aggrave avec des injections espacées, votre médecin réduira l'intervalle entre les injections en conséquence.

Votre médecin décidera du rythme des examens de suivi et des injections en fonction de votre réponse au traitement.

Œdème maculaire diabétique (OMD)

Les patients atteints d'OMD sont traités par une injection par mois pendant les cinq premiers mois, puis une injection tous les deux mois.

L'intervalle entre deux injections peut être maintenu à 2 mois ou ajusté selon votre état, en fonction des résultats de vos examens et de l'avis de votre médecin. Votre médecin décidera du rythme des examens de suivi.

Si votre état ne s'améliore pas, il est possible que votre médecin décide d'arrêter le traitement par Baiama.

NVC myopique

Les patients atteints de NVC myopique sont traités par une injection unique. Vous recevrez des injections supplémentaires uniquement si les examens réalisés par votre médecin révèlent que votre état ne s'est pas amélioré.

L'intervalle entre les injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si votre maladie disparaît puis réapparaît, votre médecin pourra renouveler le traitement.

Votre médecin décidera du rythme des examens de suivi.

Si une dose de Baïama a été oubliée

Prenez rendez-vous pour un examen et une injection.

Si vous souhaitez arrêter le traitement par Baïama

Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des **réactions allergiques** (hypersensibilité) peuvent potentiellement survenir. **Celles-ci peuvent être graves et nécessitent que vous contactiez immédiatement votre médecin.**

L'administration d'aflibercept peut entraîner certains effets indésirables affectant les yeux qui sont dus à la procédure d'injection.

Certains de ces effets peuvent être **graves** et il peut s'agir d'une **cécité**, d'une **infection ou inflammation grave dans l'œil** (endophtalmie), d'un **décollement, d'une déchirure ou d'un saignement de la couche sensible à la lumière située à l'arrière de l'œil** (décollement ou déchirure de la rétine), d'une **opacification du cristallin** (cataracte), d'un **saignement dans l'œil** (hémorragie vitréenne), d'un **décollement entre la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil et la rétine** (décollement du vitré) et d'une **augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil**, voir rubrique 2. Ces effets indésirables graves qui affectent les yeux sont survenus dans moins d'une injection sur 1900 dans les études cliniques.

Si votre vision diminue soudainement après votre injection, ou si votre œil devient plus douloureux ou plus rouge, **contactez immédiatement votre médecin.**

Liste des effets indésirables signalés

La liste suivante présente les effets indésirables qui ont été observés et qui sont susceptibles d'être liés à la procédure d'injection ou au médicament. Ne vous alarmez pas, vous ne présenterez peut-être aucun de ces effets. Parlez toujours avec votre médecin si vous suspectez le moindre effet indésirable.

Effets indésirables très fréquents (pouvant concerner plus de 1 patient sur 10) :

- baisse de la vision
- saignement à l'arrière de l'œil (hémorragie rétinienne)
- œil injecté de sang causé par des saignements de petits vaisseaux dans les couches extérieures de l'œil
- œil douloureux

Effets indésirables fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 10) :

- décollement ou déchirure de l'une des couches situées à l'arrière de l'œil, entraînant des éclairs lumineux avec des corps flottants, pouvant parfois aller jusqu'à une perte de la vision (déchirure* /décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure/décollement de la rétine)
 - dégénérescence de la rétine (entraînant une vision perturbée)
 - saignement dans l'œil (hémorragie vitréenne)
 - certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte)
 - lésions de la membrane située à l'avant du globe oculaire (la cornée)
 - augmentation de la pression dans l'œil
 - taches mobiles dans le champ visuel (corps flottants)
 - décollement entre la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil et la rétine (décollement du vitré entraînant des éclairs lumineux avec des corps flottants)
 - sensation d'avoir quelque chose dans l'œil
 - augmentation de la production de larmes
 - gonflement de la paupière
 - saignement au site d'injection
 - rougeur de l'œil
- * Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA ; observées uniquement chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 100) :

- réactions allergiques (hypersensibilité)**
 - inflammation ou infection grave à l'intérieur de l'œil (endophtalmie)
 - inflammation de l'iris ou d'autres parties de l'œil (iritis, uvéite, iridocyclite, inflammation de la chambre antérieure)
 - sensation anormale dans l'œil
 - irritation de la paupière
 - gonflement de la membrane située à l'avant du globe oculaire (la cornée)
- ** Des réactions allergiques telles que des éruptions cutanées, des démangeaisons cutanées (prurit), des plaques cutanées rouges en relief (urticaire), et quelques cas de réactions allergiques sévères (anaphylactiques/anaphylactoïdes) ont été rapportées.

Effets indésirables rares (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- perte de la vision
- opacification du cristallin due à un traumatisme (cataracte traumatique)
- inflammation de la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil
- pus dans l'œil

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- inflammation de la partie blanche de l'œil associée à des rougeurs et des douleurs (sclérite)

Dans les essais cliniques, une augmentation de l'incidence de saignement des petits vaisseaux sanguins dans la couche externe de l'œil (hémorragie conjonctivale) a été observée chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA traités par des fluidifiants du sang. Cette augmentation de l'incidence était comparable entre les patients traités par le ranibizumab et ceux traités par l'aflibercept.

L'utilisation systémique d'inhibiteurs du VEGF, des substances similaires à celles contenues dans Baïama, est potentiellement associée à un risque de formation de caillots sanguins bouchant les vaisseaux sanguins (événements thromboemboliques artériels), pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Il existe un risque théorique de survenue de ce type d'événement suite à l'injection d'aflibercept dans l'œil.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réaction immunitaire (formation d'anticorps) lors de l'utilisation de Baïama.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Baiama

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.
- Le flacon non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25 °C pendant 24 heures maximum.
- Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Baiama

- La substance active est l'aflibercept. Un flacon contient un volume extractible d'au moins 0,1 mL, équivalant à au moins 4 mg d'aflibercept. Un flacon permet d'administrer une dose de 2 mg d'aflibercept contenue dans 0,05 mL.
- Les autres composants sont : polysorbate 20 (E 432), chlorhydrate d'histidine monohydraté (pour l'ajustement du pH), histidine (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium, saccharose, eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2, « *Baiama contient du polysorbate et du sodium* ».

Comment se présente Baiama et contenu de l'emballage extérieur

Baiama est une solution injectable (injection) en flacon. La solution est incolore à jaune pâle. Boîte de 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

BG / CZ / DE / EE / IE / EL / HR / IS / CY / LV / LT / HU / MT / NO / AT / PL / PT / SI / SK:
Formycon AG
Tel.: + 49 89 864667 100

BE / LU:
Horus Pharma Belux
Tel.: +32 (0)2 528 05 26

DK / FI / SE:
Horus Pharma Nordic AB

Tel.: +46 703 796 603

ES:

Horus Pharma Iberica

Tel.: +34 930 156 528

FR:

Horus Pharma

Tel.: +33 4 93 19 54 03

IT:

NTC s.r.l.

Tel.: +39 02 4385041

NL:

Horus Pharma Nederland BV

Tel.: +31 10 282 12 35

RO:

Inocare Pharm SRL

Tel.: +40 743 199 938

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le flacon doit être uniquement utilisé **pour le traitement d'un seul œil**.

Le flacon contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL). Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'administration.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

Avant utilisation, le flacon de Baiama non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25 °C pendant 24 heures maximum. Une fois le flacon ouvert, respecter des conditions d'asepsie.

Pour la préparation et l'injection intravitréenne, le matériel médical à usage unique ci-dessous est nécessaire :

une aiguille à filtre stérile de 5 microns (18 G × 13 mm)

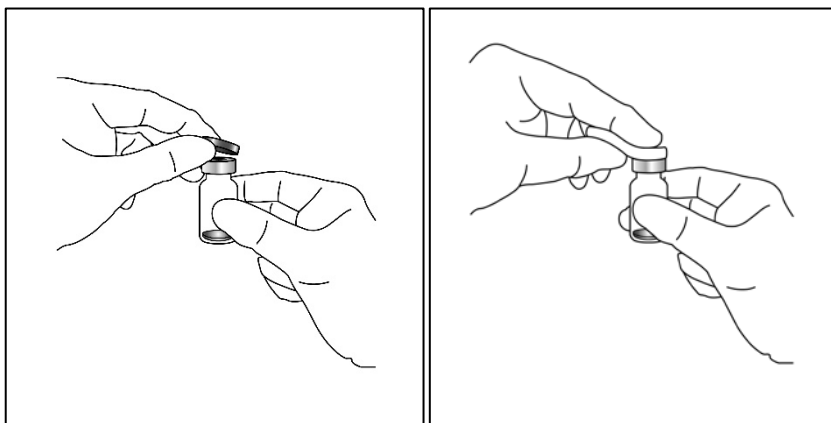
une seringue Luer Lock stérile de 1 mL

une aiguille d'injection stérile de 30 G × 13 mm, requise pour l'injection intravitréenne

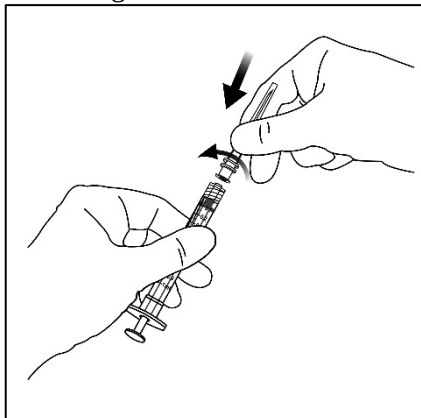
Ce matériel médical n'est pas fourni dans l'emballage.

Mode d'emploi du flacon :

1. Retirer le capuchon en plastique et désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon :

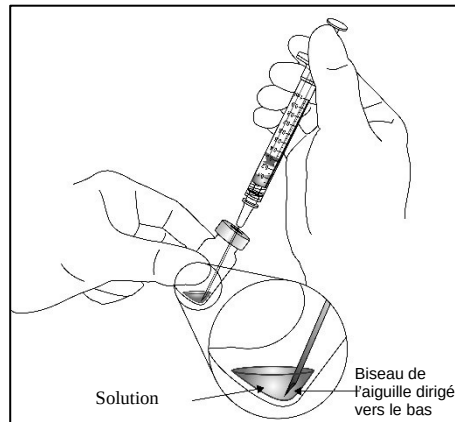
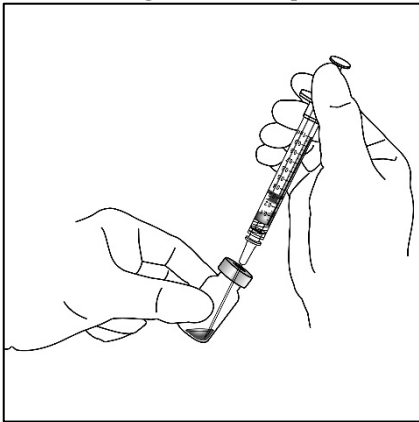


2. Fixer l'aiguille de 18 G à filtre de 5 microns sur une seringue Luer Lock stérile de 1 mL :

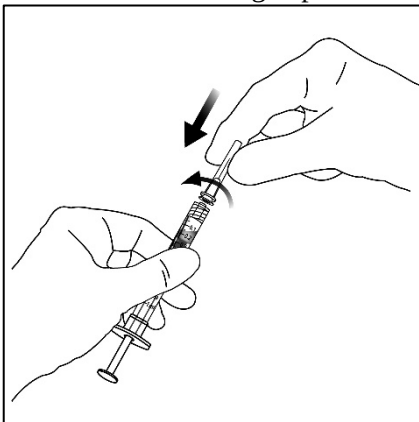


3. Enfoncer l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement insérée dans le flacon et que son extrémité touche le fond ou les bords du fond du flacon.

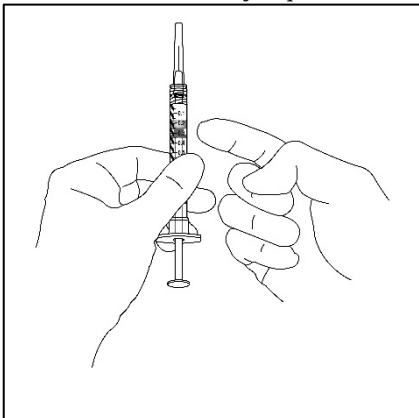
4. Prélever tout le contenu du flacon de Baiama dans la seringue de manière aseptique, en maintenant le flacon à la verticale et légèrement incliné pour faciliter une complète aspiration. Pour éviter la pénétration d'air, vérifier que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans le liquide. Continuer à incliner le flacon pendant l'aspiration en gardant le biseau de l'aiguille à filtre immergé dans le liquide :



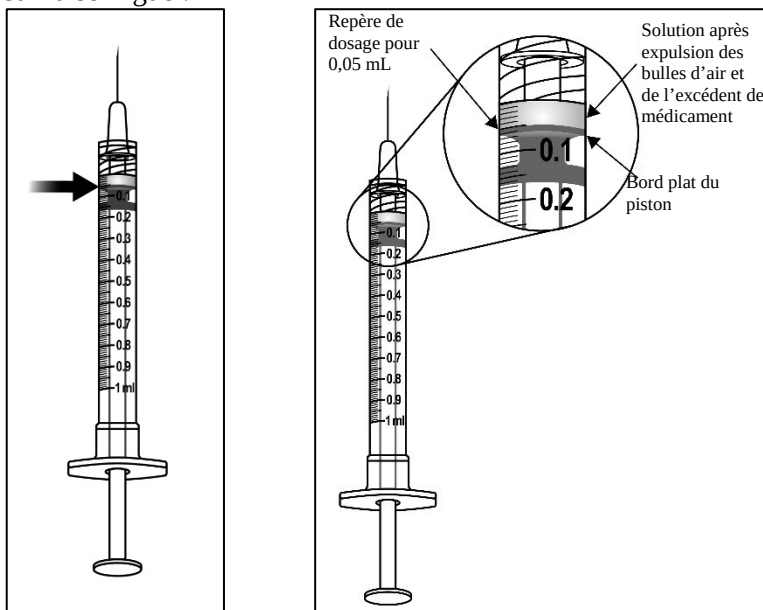
5. Veiller à tirer suffisamment la tige du piston lors du prélèvement du contenu du flacon de manière à totalement vider l'aiguille à filtre.
6. Retirer l'aiguille à filtre et l'éliminer selon la procédure appropriée.
Remarque : l'aiguille à filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
7. Fixer fermement de manière aseptique l'aiguille pour injection de 30 G $\times$ 13 mm sur l'extrémité Luer Lock de la seringue par un mouvement de rotation :



8. 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 :



9. Éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament en appuyant lentement sur le piston de telle manière que le bord plat du piston soit aligné avec le repère qui indique 0,05 mL sur la seringue :



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

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