▼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 récidives 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 utilisé 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** (équivalant 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 rhegmatogènes, 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 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 rhegmatogène 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥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, Vascularite rétinienne |
| | Fréquence Indéterminée | Sclérite****, Vascularite rétinienne occlusive**** |

* 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

## 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 rétiniens, 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 récidive 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

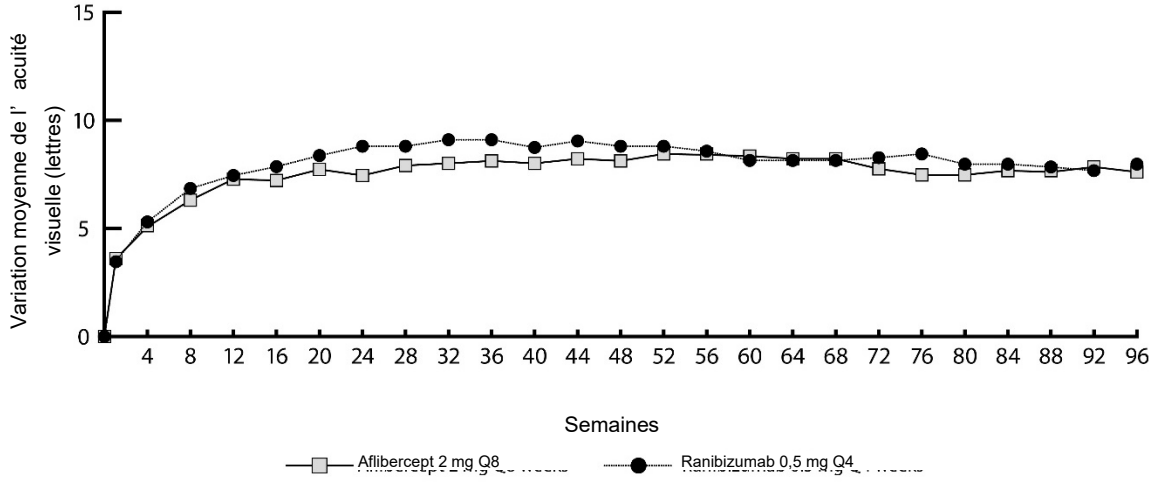
C) La différence est la valeur du groupe aflibercept moins la valeur du groupe ranibizumab. Une valeur positive indique un résultat en faveur de l'aflibercept.

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 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 ≥ 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 ± 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 2 mg Q4 (N = 114)** | **Contrôle (N = 73)** | **Aflibercept 2 mg (N = 114)** | **Contrôle[E)] (N = 73)** | **Aflibercept[F)] 2 mg (N = 114)** | **Contrôle[E,F)] (N = 73)** | **Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)** | **Contrôle (N = 68)** | **Aflibercept 2 mg (N = 103)** | **Contrôle (N = 68)** | **Aflibercept[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 ≤ 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

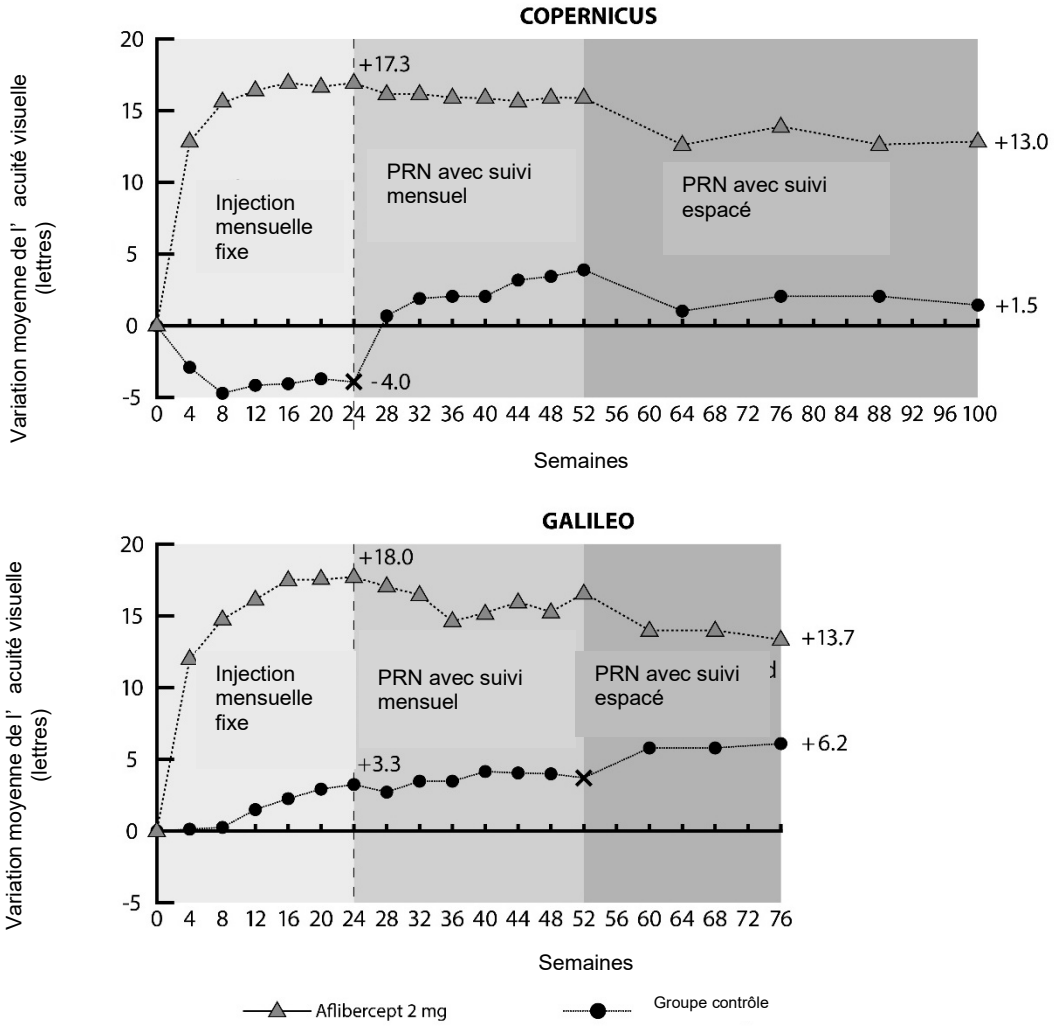
[D] La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteurs le groupe de traitement, la région (Amérique contre reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ≤ 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 COPERNICUS 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 COPERNICUS, 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 hémi-rétiniennes. 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] (%)<br>(IC à 95 %)<br>Valeur de p | 26,6 %<br>(13,0 ; 40,1)<br>P = 0,0003 | | 16,2 %<br>(2,0 ; 30,5)<br>P = 0,0296 | |
| Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion (ET) | 17,0<br>(11,9) | 6,9<br>(12,9) | 17,1<br>(13,1) | 12,2<br>(11,9) |
| Différence entre les MMC [A,C]<br>(IC à 95 %)<br>Valeur de p | 10,5<br>(7,1 ; 14,0)<br>P < 0,0001 | | 5,2<br>(1,7 ; 8,7)<br>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 ≤ 20/200)

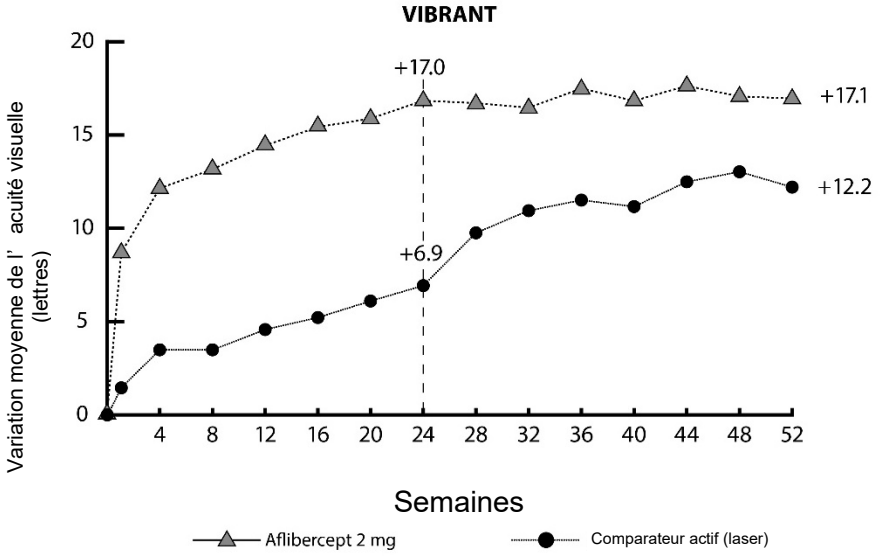
C) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance à 95 % sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteur fixe le groupe de traitement, la mesure de la MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ≤ 20/200) et la région (Amérique du Nord versus Japon), et comme covariable la MAVC à l'inclusion.

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

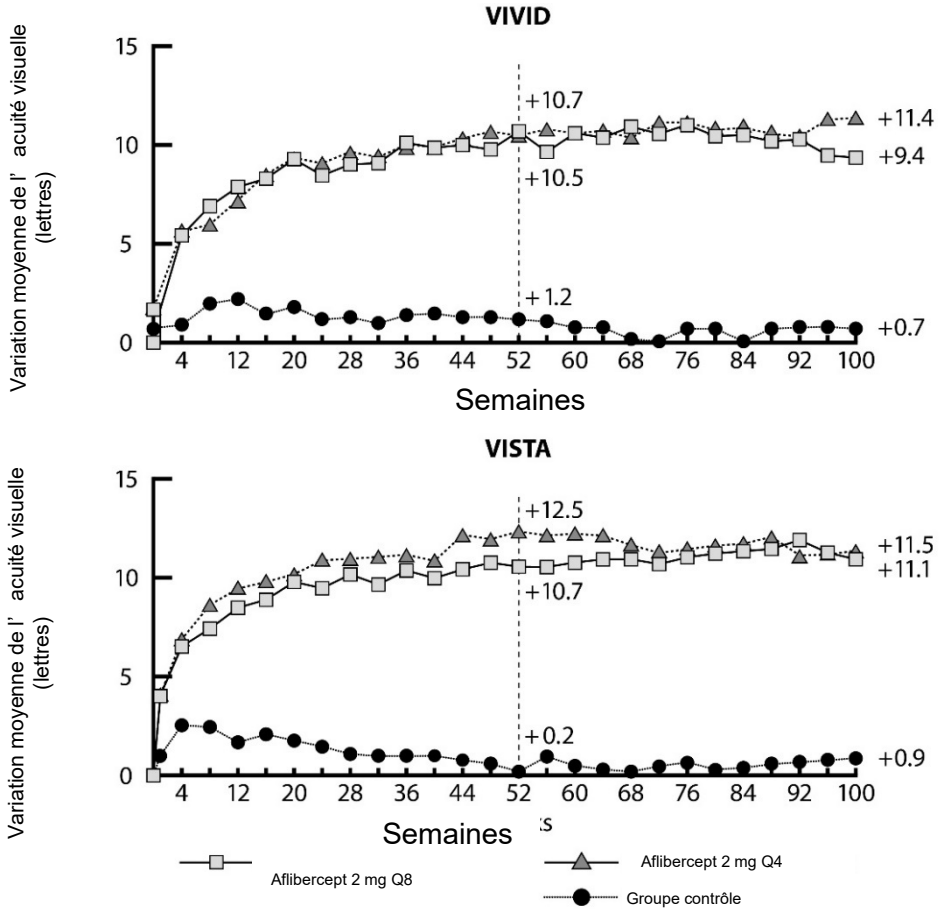
B) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme covariable la mesure de MAVC à l'inclusion dans l'étude et comme facteur le groupe de traitement. De plus, la région (Europe/Australie vs. Japon) a été incluse comme facteur pour VIVID[DME], et 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 évaluables (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 ± 6,7 lettres dans le groupe 2T&E et de 1,7 ± 6,8 lettres dans le groupe 2PRN comparé à 0,4 ± 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 ± 9,1 lettres dans le groupe 2T&E et 1,8 ± 9,0 lettres dans le groupe 2PRN contre 0,1 ± 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 récidive 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 récidive 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

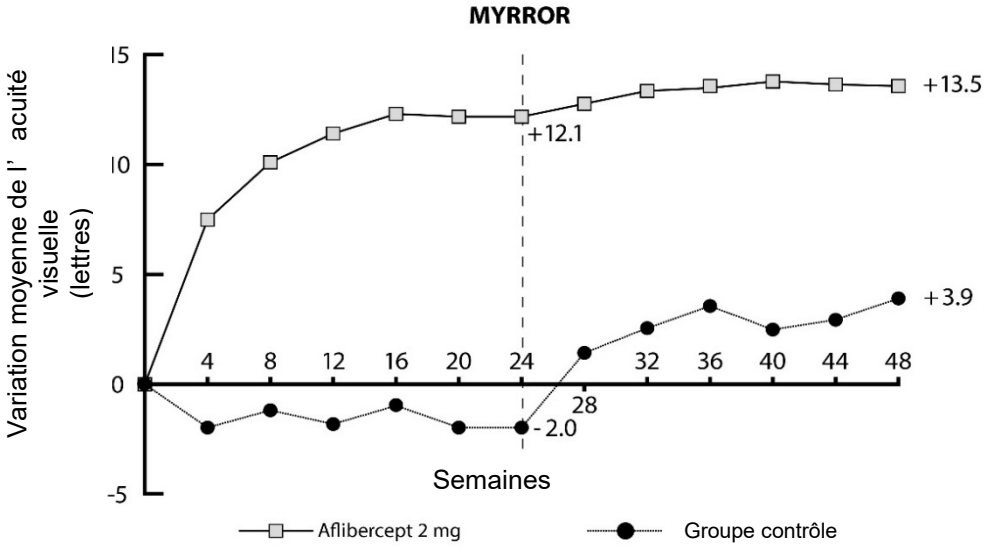
C) MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA

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 Cmax 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 blister non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur à une température pouvant aller jusqu'à 30 °C pendant 7 jours 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.

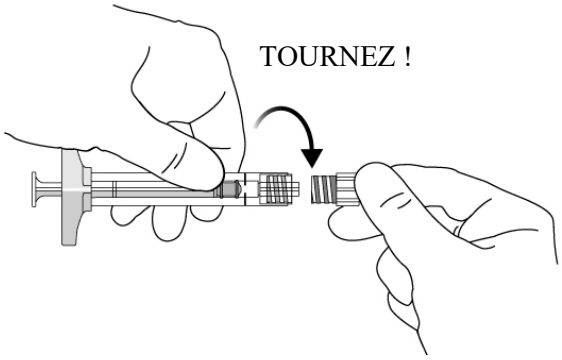
Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G × 13 mm doit être utilisée.
Ce dispositif médical n'est pas fourni dans l'emballage.

***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.

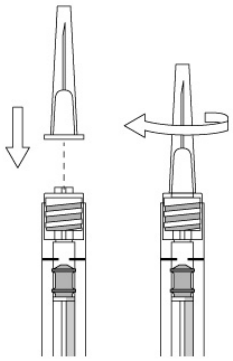
2. Retirer de manière aseptique la seringue du blister stérilisé.

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.

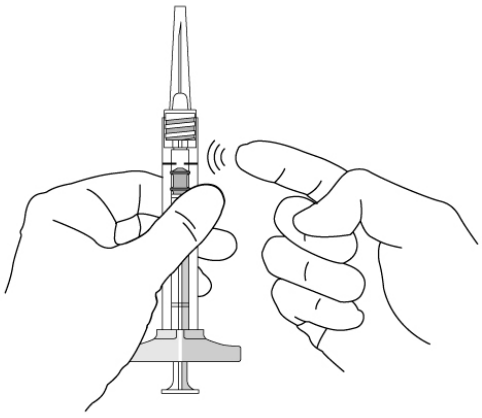



4. Remarque : pour éviter de compromettre la stérilité du produit, la tige du piston n'est pas fixée au bouchon en caoutchouc.

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

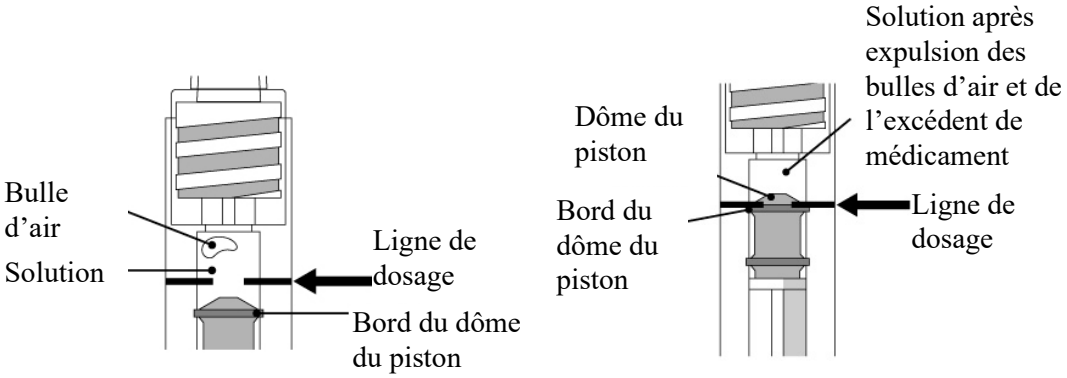


6. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.



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** (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.

## 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

11/2026

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