

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrBYOOVIZ<sup>MC</sup>**

ranibizumab injectable

Flacons à usage unique

Solution injectable intravitréenne, 10 mg/mL

Facteur de croissance endothélial antivasculaire de type A (inhibiteur du FCEV-A)

Byooviz, indiqué chez les adultes pour :

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA);
- la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD);
- la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR);
- la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie pathologique (MP);
- la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une maladie oculaire autre que la DMLA ou la MP, y compris, sans s'y limiter, stries angioïdes, rétinochoroïdopathie post-inflammatoire, chorioretinopathie séreuse centrale ou chorioretinopathie idiopathique;

Fabriqué par :  
Samsung Bioepis Co., Ltd.  
76, Songdogyoyuk-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon  
République de Corée  
21987

Date de l'approbation initiale :  
8 mars 2022

Date de révision :  
28 août 2023

Distribué par :  
Biogen Canada Inc.  
3250 Bloor Street West, tour est, bureau 1200  
Toronto (Ontario) M8X 2X9

Numéro de contrôle de la présentation : 274040

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS 1.1 Enfants	08/2023
1 INDICATIONS 1.2 Personnes âgées	08/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4.1 Considérations posologiques	08/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4.2 Dose recommandée et modification posologique	08/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4.4 Administration	08/2023
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7.1.2 Allaitement	08/2023
8 EFFETS INDÉSIRABLES	08/2023
8 EFFETS INDÉSIRABLES 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	08/2023
8 EFFETS INDÉSIRABLES 8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	08/2023
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	08/2023
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 10.3 Pharmacocinétique	08/2023
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	08/2023
14 ESSAIS CLINIQUES 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	08/2023
14 ESSAIS CLINIQUES 14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence	08/2023
15 MICROBIOLOGIE	08/2023
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	08/2023
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	08/2023
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	08/2023

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES .....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	5
1 INDICATIONS .....	5
1.1 Enfants .....	5

1.2	Personnes âgées.....	5
<b>2</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>6</b>
4.1	Considérations posologiques.....	6
4.2	Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4	Administration.....	8
<b>5</b>	<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1	Populations particulières.....	14
7.1.1	Femmes enceintes.....	14
7.1.2	Allaitement.....	14
7.1.3	Enfants.....	14
7.1.4	Personnes âgées.....	14
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>14</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	16
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	52
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	55
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	56
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>57</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	57
9.3	Interactions médicament-comportement.....	57
9.4	Interactions médicament-médicament.....	57
9.5	Interactions médicament-aliment.....	57
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	58
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	58
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>58</b>
10.1	Mode d'action.....	58
10.3	Pharmacocinétique.....	58
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>59</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>59</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>60</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>60</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>61</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	61
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence.....	62
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>81</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>81</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>94</b>



Byooviz (ranibizumab) est un médicament biologique biosimilaire à Lucentis.

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

BYOOVIZ (ranibizumab) est indiqué pour :

- le traitement la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA);
- le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD);
- le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR);
- le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie pathologique (MP);
- le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une maladie oculaire autre que la DMLA ou la MP, y compris, sans s'y limiter, stries angioïdes, rétinoblastome post-inflammatoire, chorioretinopathie séreuse centrale ou chorioretinopathie idiopathique.

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre Byooviz et le médicament biologique de référence Lucentis.

#### **1.1 Enfants**

Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation du Byooviz dans la population pédiatrique, car il n'y a pas suffisamment de données sur son efficacité et son innocuité auprès de ce sous-groupe de population. Les données chez 5 adolescents de 13 à 17 ans présentant une déficience visuelle due à une NVC sont limitées.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans):** Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section « **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE** » de la monographie du produit.
- Chez les patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

- Chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active.

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

Flacon à usage unique réservé exclusivement à la voie intravitréenne. Faire plus d'une injection à partir du même flacon peut entraîner une contamination et une infection subséquente. Les flacons de Byooviz (ranibizumab injectable) ne contiennent aucun agent de conservation (voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE**).

Byooviz (ranibizumab injectable) doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

La dose recommandée de Byooviz chez les adultes est de 0,5 mg et est administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume injecté de 0,05 mL. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

#### **Traitement de la DMLA néovasculaire**

Il est recommandé d'administrer Byooviz 0,5 mg par injection intravitréenne 1 fois par mois. Il est possible de réduire le traitement à une injection tous les 3 mois après les 3 premières injections si l'administration mensuelle n'est pas possible. Comparativement au traitement mensuel, une administration aux 3 mois mènera à une perte relative d'environ 5 lettres (1 ligne) d'acuité visuelle au cours des 9 mois suivants. Les patients doivent être évalués régulièrement.

Le traitement par Byooviz commence par une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée de façon régulière. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres (échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* [ETDRS] ou équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen) ou en présence d'une preuve clinique ou diagnostique de l'activité de la maladie, Byooviz devrait être administré.

#### **Traitement de la déficience visuelle due à un OMD**

Le traitement doit être administré 1 fois par mois jusqu'à l'atteinte de l'acuité visuelle maximale, confirmée par l'obtention de résultats démontrant une acuité visuelle stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives réalisées au cours du traitement par Byooviz.

Par la suite, le patient doit faire l'objet d'une évaluation mensuelle de l'acuité visuelle.

Il faut recommencer le traitement au moyen d'injections mensuelles lorsque le suivi révèle une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD et le poursuivre jusqu'à l'atteinte d'une acuité visuelle stable confirmée par 3 évaluations mensuelles consécutives.

### *Byooviz et la photocoagulation au laser pour le traitement de l'OMD :*

Lors des essais cliniques, le ranibizumab a été administré en concomitance avec la photocoagulation au laser, ainsi qu'à des patients qui avaient déjà été soumis à une photocoagulation au laser. Lorsque les deux traitements sont administrés le même jour, Byooviz doit être injecté au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser.

### **Traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR**

Le traitement doit être administré 1 fois par mois jusqu'à l'atteinte de l'acuité visuelle maximale, confirmée par l'obtention de résultats démontrant une acuité visuelle stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives réalisées au cours du traitement par Byooviz.

Par la suite, le patient doit faire l'objet d'une évaluation mensuelle de l'acuité visuelle.

Il faut recommencer le traitement au moyen d'injections mensuelles lorsque le suivi révèle une baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR et le poursuivre jusqu'à l'atteinte d'une acuité visuelle stable confirmée par 3 évaluations mensuelles consécutives.

### *Byooviz et la photocoagulation au laser pour le traitement de l'OBVR :*

Byooviz peut être administré sans danger en concomitance avec la photocoagulation au laser. Lorsque les deux traitements sont administrés le même jour, Byooviz doit être injecté au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser.

### **Traitement de la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP**

Le traitement s'amorce par une seule injection.

Il est recommandé d'administrer une nouvelle injection lorsque le suivi révèle des signes d'activité de la maladie (p. ex. baisse de l'acuité visuelle et/ou signes d'activité lésionnelle).

Les méthodes de surveillance de l'activité de maladie peuvent comprendre un examen clinique, une tomographie par cohérence optique (TCO) ou une angiographie à la fluorescéine (AF).

Bien que de nombreux patients n'aient besoin que d'une ou de deux injections au cours de la première année, d'autres pourraient nécessiter des injections plus fréquentes (voir la section ESSAIS CLINIQUES). Il est donc recommandé d'effectuer des examens de suivis tous les mois au cours des deux premiers mois de traitement, puis au moins tous les trois mois pendant le reste de la première année. Par la suite, la fréquence de ces examens doit être déterminée par le médecin traitant.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'emploi concomitant du ranibizumab et d'autres médicaments ou interventions médicales chez des patients atteints de myopie pathologique.

Les données sur l'administration de ranibizumab à des patients préalablement soumis à une TPD à la vertéporfine sont limitées.

### **Traitement de la déficience visuelle due à une NVC**

Le traitement s'amorce par une seule injection.

Il est recommandé d'administrer une nouvelle injection lorsque le suivi révèle des signes d'activité de la maladie (p. ex. baisse de l'acuité visuelle et/ou signes d'activité lésionnelle).

Les méthodes de surveillance de l'activité de maladie peuvent comprendre un examen clinique, une tomographie par cohérence optique (TCO) ou une angiographie à la fluorescéine (AF).

Une surveillance plus étroite est recommandée; le médecin traitant devra en déterminer la fréquence.

#### **4.4 Administration**

Comme pour tous les médicaments à usage parentéral, Byooviz doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ et d'un spéculum ophtalmologique stériles (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir la section CONTRE-INDICATIONS). La peau autour de l'œil, de la paupière et de la surface oculaire doit être désinfectée. Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection, conformément aux lignes directrices locales.

##### Flacon

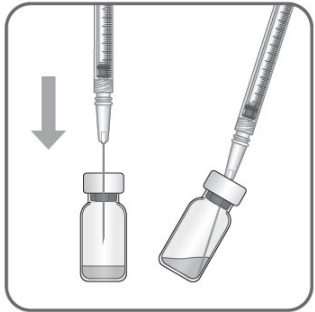
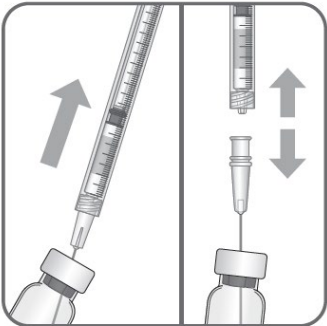
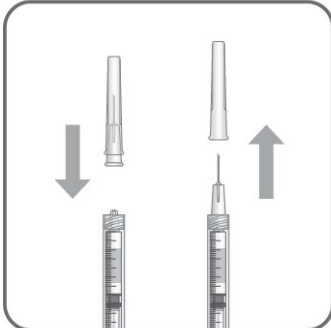
Les flacons sont réservés à un usage unique.

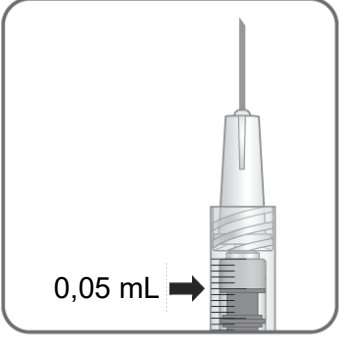
Les flacons sont stériles. Un flacon dont l'emballage est endommagé ne doit jamais être utilisé. La stérilité du produit ne peut être garantie que si le sceau de sécurité demeure intact. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des particules.

Pour l'injection intravitréenne, une aiguille pour injection de 30 G x ½ pouce doit être utilisée.

Il faut suivre à la lettre les directives suivantes lors de la préparation de Byooviz en vue de son administration intravitréenne chez les adultes :



<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Avant de prélever le contenu, la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon doit être désinfectée.</li> <li>2. L'aiguille-filtre de 5 µm (comprise dans l'emballage d'aiguilles de Byooviz, mais non dans l'emballage du flacon seulement de Byooviz) doit être fixée sur une seringue de 1 mL (non comprise dans l'emballage de Byooviz) à l'aide d'une technique aseptique. Pousser l'aiguille-filtre non pointue au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce qu'elle touche le fond du flacon.</li> <li>3. Retirer tout le contenu du flacon en maintenant le flacon en position droite, mais légèrement inclinée pour en faciliter le prélèvement complet.</li> </ol>
<p>B.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. S'assurer que la tige du piston est suffisamment en retrait lorsqu'on vide le flacon de façon à vider complètement l'aiguille-filtre.</li> <li>5. Laisser l'aiguille-filtre non pointue dans le flacon et en détacher la seringue. L'aiguille-filtre doit être jetée après avoir prélevé le contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.</li> </ol>
<p>C.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. De façon aseptique, fixer fermement l'aiguille pour injection de 30 G x ½ po (comprise dans l'emballage d'aiguilles de Byooviz, mais non comprise dans l'emballage du flacon seulement de Byooviz) à la seringue.</li> <li>7. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille pour injection sans toutefois détacher celle-ci de la seringue.</li> </ol> <p>Remarque : Tenir l'aiguille pour injection par son raccord lors du retrait du capuchon.</p>

<p>D.</p> 	<p>8. Expulser lentement l'air de la seringue et régler la dose au trait marqué 0,05 mL sur la seringue. La seringue est prête pour l'injection.</p> <p>Remarque : Ne pas essayer l'aiguille pour injection. Ne pas rétracter le piston.</p>
<p>E.</p>	<p>9. L'aiguille pour injection doit être introduite de 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrénne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire.</p> <p>10. Le volume de 0,05 mL peut alors être injecté.</p> <p>11. Un point d'injection sclérale différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.</p> <p>12. Après l'injection, ne pas tenter de remettre le capuchon de l'aiguille ni de détacher celle-ci de la seringue. Jeter la seringue usagée munie de son aiguille dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou conformément à la réglementation locale en vigueur.</p>

## 5 SURDOSAGE

Byooviz (ranibizumab injectable) est administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes, par conséquent, le risque de surdosage est très faible. Des cas de surdosage accidentel ont été rapportés au cours des essais cliniques et après la mise en marché. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à ces cas signalés de surdosage sont une hausse de la pression intraoculaire et la douleur oculaire. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et traitée, si l'ophtalmologiste traitant le juge nécessaire.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du

produit fourni.

**Tableau 1 Formes posologiques, concentration, composition et emballage**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/ concentration/composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Intravitréenne	Solution stérile/ 10 mg/mL (2,3 mg/0,23 mL/flacon)	$\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté, chlorhydrate d'histidine monohydraté, eau pour préparations injectables, histidine, polysorbate 20

Byooviz (ranibizumab injectable) est une solution pour injection aqueuse, stérile, exempte d'agent de conservation, limpide et de couleur incolore à jaune pâle.

### **Emballage**

#### **Flacon + aiguille-filtre + trousse d'aiguilles à injection**

Flacon à usage unique (en verre incolore de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl contenant 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 mL de solution pour injection. Chaque emballage contient un flacon, une aiguille-filtre pour prélever le contenu du flacon et une aiguille pour l'injection.

#### **Flacon seulement**

Flacon à usage unique (en verre incolore de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl contenant 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 mL de solution pour injection. Chaque paquet contient un flacon.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Le traitement par Byooviz (ranibizumab injectable) doit être exclusivement administré par injection intravitréenne.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La procédure de traitement par le ranibizumab peut provoquer des troubles de la vue temporaires, ce qui peut influencer sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients qui présentent ces signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines avant que ces troubles de la vue temporaires ne disparaissent.

### **Effets généraux**

#### **Effets thromboemboliques**

Même si la fréquence des réactions thromboemboliques artérielles était faible lors des essais cliniques sur le ranibizumab, il existe un risque potentiel de réactions thromboemboliques artérielles à la suite de l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du FCEV (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Les réactions thromboemboliques artérielles se définissent comme suit : accident vasculaire cérébral non fatal, infarctus du myocarde non fatal et décès d'origine vasculaire (y compris les décès dont la cause est inconnue). Le risque

d'accident vasculaire cérébral peut être plus marqué chez les patients présentant des facteurs de risque connus, notamment des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Par conséquent, les patients devraient être évalués minutieusement par leur médecin pour s'assurer que le traitement par le ranibizumab est approprié et que les bienfaits l'emportent sur les risques potentiels. Les patients qui éprouvent une réaction thromboembolique lors de leur traitement par le ranibizumab doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse de la part de leur médecin qui déterminera si la poursuite du traitement par le ranibizumab est appropriée, à savoir si les bienfaits pour le patient l'emportent sur les risques.

### **Hémorragies non oculaires**

Des cas d'hémorragie non oculaire ont été signalés après l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, y compris ranibizumab, dans le cadre d'essais cliniques menés auprès d'adultes et de nourrissons prématurés atteints de RDP (consulter EFFETS INDÉSIRABLES); il est possible que ces hémorragies soient liées à l'inhibition du VEGF.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

### **Fonction hépatique**

Le ranibizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **Système immunitaire**

Avec le ranibizumab, comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent être informés de la nécessité de signaler cette aggravation qui peut être un signe clinique de la formation d'anticorps intraoculaires. En théorie, il existe un risque de réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ou un œdème de Quincke, pouvant survenir lors de l'utilisation du ranibizumab.

**Immunogénicité** : au cours des études sur la DMLA néovasculaire, l'incidence d'immunoréactivité au ranibizumab lors du prétraitement a été de 0 à 3 % dans l'ensemble des groupes. Après l'administration mensuelle de ranibizumab pendant 12 à 24 mois, de faibles titres d'anticorps au ranibizumab ont été détectés chez environ 1 à 6 % des patients. Ces renseignements sur le plan de l'immunogénicité reflètent le pourcentage de patients dont les résultats d'examen étaient jugés positifs aux anticorps dirigés contre le ranibizumab dans le cadre d'une analyse par électrochimiluminescence. Ces données sont grandement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. La signification clinique de l'immunoréactivité au ranibizumab est incertaine pour l'instant, bien que l'on ait observé que certains patients affichant les degrés les plus élevés d'immunoréactivité souffraient d'une iritis ou d'une hyalite.

L'emploi du ranibizumab n'a pas été étudié chez les patients qui présentent une infection générale évolutive.

### **Ophtalmologique**

**Endophtalmies et décollements de la rétine** : les injections intravitréennes, y compris celles de ranibizumab, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhéguogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes

traumatiques iatrogènes (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration du ranibizumab. 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.

**Augmentation de la pression intraoculaire :** des élévations temporaires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection du ranibizumab (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des cas d'élévations prolongées de la PIO ont été également signalés. Par conséquent, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée. La surveillance peut consister en une vérification de la perfusion du disque du nerf optique immédiatement après l'injection et/ou en une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection.

Le ranibizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu d'autres types d'injections intravitréennes. Le ranibizumab ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres inhibiteurs du FCEV (à action générale ou oculaire).

Les données disponibles ne semblent pas indiquer que le traitement bilatéral serait associé à un risque accru d'effets indésirables généraux. L'efficacité du traitement par le ranibizumab administré simultanément dans les deux yeux n'a pas été étudiée.

Le ranibizumab n'a pas fait l'objet d'évaluations chez les patients qui présentent des affections oculaires concomitantes telles qu'un décollement de la rétine ou un trou maculaire.

Des études post-autorisation de mise sur le marché nous ont permis d'obtenir une expérience supplémentaire sur un nombre limité de patients qui ont déjà présenté une OVR et des patients atteints de la forme ischémique de l'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) et de l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Le traitement des patients atteints d'OVR qui présentent des signes cliniques de détérioration de la fonction visuelle d'origine ischémique irréversible n'est pas recommandé.

### **Fonction rénale**

L'exposition systémique au ranibizumab peut être accrue chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**). La signification clinique d'une exposition systémique accrue au ranibizumab n'a pas été établie.

### **Santé reproductive : potentiel féminin et masculin**

#### **Femmes en âge de procréer**

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement.

- **Fertilité**

Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'exposition au ranibizumab durant la grossesse.

Les résultats d'essais menés chez le macaque de Buffon n'ont pas révélé d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse ou le développement de l'embryon ou du fœtus (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). Après l'administration oculaire, l'exposition générale au ranibizumab est faible, mais le ranibizumab doit être considéré comme ayant un potentiel tératogène, embryotoxique et fœtotoxique en raison de son mode d'action. Par conséquent, le ranibizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bienfaits prévisibles pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il est recommandé aux femmes traitées par le ranibizumab qui désirent tomber enceintes d'attendre qu'au moins 3 mois se soient écoulés après la dernière dose de ranibizumab avant de concevoir un enfant.

### 7.1.2 Allaitement

Selon les données limitées dont on dispose, le ranibizumab est présent dans le lait maternel humain à la suite de l'administration intravitréenne chez les femmes qui allaitent et pourrait entraîner la suppression des taux de VEGF dans le lait maternel. On ne connaît pas les effets de la suppression de VEGF dans le lait maternel sur le nourrisson allaité ni ceux du ranibizumab sur la production ou l'excrétion du lait maternel. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de Byooviz.

### 7.1.3 Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation du Byooviz dans la population pédiatrique, car il n'y a pas suffisamment de données sur son efficacité et son innocuité auprès de ce sous-groupe de population. Les données chez 5 adolescents de 13 à 17 ans présentant une déficience visuelle due à une NVC sont limitées.

### 7.1.4 Personnes âgées

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils d'effets indésirables rapportés dans les études cliniques comparant Byooviz au médicament biologique de référence Lucentis étaient comparables. La description des effets indésirables dans cette section est basée sur l'expérience clinique avec Lucentis.

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection comprennent des endophtalmies, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les autres événements oculaires graves observés chez les patients traités par le ranibizumab comprennent des inflammations intraoculaires (à une fréquence variant de 3,3 % à 11,7 % durant les essais sur la DMLA néovasculaire) et des élévations de la pression intraoculaire (à une fréquence variant de 6,6 % à 18,8 % lors des essais sur la DMLA néovasculaire) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans l'ensemble, les événements oculaires et non oculaires observés durant les essais sur l'OMD, l'OVR, la MP et la NVC montraient une fréquence et une gravité comparables à ceux qui sont survenus lors des essais sur la DMLA néovasculaire.

Dans l'essai RESOLVE, portant sur le traitement de l'OMD, tous les effets indésirables graves, tant oculaires que non oculaires, signalés chez des sujets traités par le ranibizumab (données totalisées) étaient assortis d'une fréquence < 1 %, à l'exception de l'endophtalmie et de l'hypoglycémie, observées l'une comme l'autre chez 2,0 % des patients sous ranibizumab. Outre les manifestations signalées précédemment, les effets oculaires graves notés chez les patients traités par le ranibizumab pendant l'essai RESOLVE sont l'occlusion de l'artère rétinienne, l'ischémie rétinienne et l'hémorragie vitréenne. Lors de l'essai RESTORE, le seul effet indésirable oculaire grave chez les patients traités par le ranibizumab a été la cataracte, observée chez 1,7 % des sujets du groupe ranibizumab à 0,5 mg et laser. On n'a fait état d'aucun effet indésirable oculaire grave chez les patients qui recevaient le ranibizumab seul, et aucun cas d'endophtalmie n'a été observé dans l'ensemble de la population de l'essai. Tous les effets indésirables non oculaires graves signalés dans les groupes ranibizumab étaient assortis d'une fréquence < 1 %, à l'exception de l'angine de poitrine, de la coronaropathie, des chutes et de l'embolie pulmonaire, survenues à une fréquence de 1,7 % chez les sujets traités par le ranibizumab seul, ainsi que l'hypertension, observée chez 1,7 % des patients du groupe ranibizumab et laser.

Tous les effets indésirables oculaires et non oculaires graves signalés chez les patients qui ont reçu le ranibizumab (données totalisées) au cours de la phase de traitement de 6 mois des essais sur l'OVR montraient une fréquence < 1 %. Des événements oculaires graves autres que ceux qui sont énumérés ci-dessus relativement aux essais sur la DMLA néovasculaire et l'OMD ont été signalés chez les patients traités par le ranibizumab au cours des essais sur l'OVR, notamment : cécité unilatérale, abrasion cornéenne, œdème de la cornée, néovascularisation de l'iris, œdème maculaire, affection vasculaire rétinienne, occlusion vasculaire rétinienne et occlusion veineuse rétinienne. Aucun cas d'inflammation intraoculaire grave n'est survenu au cours des essais sur l'OVR.

Au cours de l'essai sur la MP, tous les effets indésirables graves, oculaires et non oculaires, rapportés chez les patients traités par le ranibizumab sont également survenus à une fréquence < 1 %. Les manifestations oculaires graves observées chez les patients traités par le ranibizumab qui n'ont pas été énumérées précédemment pour les essais sur la DMLA néovasculaire, l'OMD et l'OVR étaient l'érosion de la cornée et le rétinoshisis. Aucun cas d'inflammation intraoculaire grave n'est survenu au cours de l'essai sur la MP.

Dans le cadre de l'essai sur la NVC, aucun effet indésirable grave n'a été observé dans l'œil à l'étude ou l'œil controlatéral chez les patients qui recevaient du ranibizumab. Aucun des effets indésirables graves non oculaires n'était soupçonné lié au traitement à l'étude ou à l'injection intraoculaire.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments dans le cadre d'une utilisation réelle.

### Population atteinte de DMLA néovasculaire

Au total, 1 315 patients ont formé la population d'innocuité lors des trois essais de phase III sur la DMLA néovasculaire, FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) et FVF3192g (PIER), et ont été exposés au ranibizumab pendant 24 mois, et 440 patients ont été traités à la dose recommandée de 0,5 mg.

Les **tableau 2** et **3** ci-dessous résument des effets indésirables oculaires et non oculaires fréquents soupçonnés d'être liés au traitement par le ranibizumab et survenus chez  $\geq 1\%$  des patients traités par le ranibizumab à 0,5 mg dans au moins un des trois essais contrôlés de phase III sur la DMLA néovasculaire, soit les essais FVF2598g (MARINA; données sur 2 ans), FVF2587g (ANCHOR; données sur 2 ans) et FVF3192g (PIER; données sur 2 ans).

Le **Tableau 3** ci-dessous résume les effets indésirables oculaires et non oculaires fréquents avec ou sans lien avec le traitement par le ranibizumab, pour lesquels un écart de  $\geq 2\%$  du taux d'incidence a été observé entre les patients traités par le ranibizumab à 0,5 mg et ceux du groupe témoin dans au moins un des trois essais contrôlés de phase III sur la DMLA néovasculaire, soit les essais FVF2598g (MARINA; données sur 2 ans), FVF2587g (ANCHOR; données sur 2 ans) et FVF3192g (PIER; données sur 2 ans).

De plus, les **Tableau 4** et **Tableau 5** ci-dessous résument les effets indésirables oculaires et non oculaires avec ou sans lien avec le traitement par le ranibizumab survenus chez  $\geq 1\%$  des patients qui ont reçu le ranibizumab à 0,5 mg lors des essais contrôlés de phase III sur la DMLA néovasculaire, soit les essais FVF2598g (MARINA; données sur 2 ans), FVF2587g (ANCHOR; données sur 2 ans) et FVF3192g (PIER; données sur 2 ans) (données totalisées).



**Tableau 2 Effets indésirables oculaires soupçonnés d'être liés au traitement par le ranibizumab, essais MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g), population d'innocuité, effets indésirables survenus à un taux d'incidence  $\geq 1$  % pour le traitement par le ranibizumab à 0,5 mg dans au moins un essai**

Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
Cataracte	0,0 %	0,0 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Cataracte nucléaire	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Hémorragie conjonctivale	11,9 %	13,4 %	18,4 %	11,2 %	17,5 %	11,4 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Hyperémie conjonctivale	2,1 %	0,4 %	1,7 %	2,1 %	5,1 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Conjonctivite	1,3 %	1,3 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Abrasion de la cornée	2,5 %	1,3 %	2,5 %	0,7 %	0,0 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	0,4 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Sécheresse oculaire	0,8 %	0,4 %	2,1 %	0,7 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Exsudats oculaires	3,0 %	2,9 %	0,4 %	2,1 %	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Irritation oculaire	11,4 %	10,1 %	6,7 %	5,6 %	4,4 %	5,7 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Douleur oculaire	23,7 %	26,9 %	28,9 %	18,2 %	22,6 %	17,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Prurit oculaire	4,7 %	2,9 %	4,2 %	1,4 %	7,3 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Œdème palpébral	1,3 %	0,8 %	1,7 %	1,4 %	2,2 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Douleur palpébrale	0,4 %	0,8 %	0,4 %	0,7 %	0,0 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	10,2 %	11,8 %	11,3 %	6,3 %	5,1 %	7,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
Hypoesthésie oculaire	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Voie d'administration incorrecte du médicament	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Hémorragie au point d'injection	0,8 %	0,0 %	1,7 %	0,7 %	2,2 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Douleur au point d'injection	0,8 %	0,8 %	1,3 %	0,7 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Pression intraoculaire accrue	3,8 %	18,9 %	18,8 %	5,6 %	17,5 %	15,0 %	1,6 %	5,1 %	6,6 %
Iridocyclite	0,4 %	0,8 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %	2,9 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Iritis	3,8 %	5,9 %	5,4 %	0,0 %	2,2 %	6,4 %	1,6 %	0,0 %	1,6 %
Kératopathie	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Sécrétion lacrymale accrue	9,3 %	11,8 %	7,9 %	1,4 %	5,1 %	5,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Gêne oculaire	3,0 %	5,9 %	3,8 %	1,4 %	2,9 %	5,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Hyperémie oculaire	7,2 %	5,0 %	6,3 %	4,2 %	6,6 %	7,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Kératite ponctuée	0,8 %	0,8 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Uvéite	0,0 %	0,4 %	0,8 %	0,0 %	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Vision trouble	1,7 %	6,3 %	2,9 %	1,4 %	5,1 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Baisse d'acuité visuelle	0,4 %	1,7 %	2,9 %	2,1 %	0,7 %	0,7 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Troubles de la vue	0,4 %	3,8 %	6,7 %	0,7 %	2,9 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
Décollement du vitré	1,3 %	4,2 %	2,1 %	0,0 %	2,2 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Trouble vitréen	0,0 %	1,3 %	0,4 %	0,0 %	1,5 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Corps flottants du vitré	2,1 %	18,9 %	17,2 %	1,4 %	9,5 %	4,3 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Hémorragie vitréenne	0,0 %	2,1 %	1,7 %	0,7 %	2,2 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyalite	1,3 %	5,5 %	8,4 %	1,4 %	3,6 %	5,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Incidence totale d'inflammation intraoculaire <sup>†</sup>	5,1 %	10,9 %	11,7 %	1,4 %	5,8 %	10,7 %	1,6 %	1,7 %	3,3 %

Les occurrences multiples d'un même événement ont été calculées une seule fois dans le taux d'incidence globale.

<sup>†</sup> Résumé des termes privilégiés : inflammation de la chambre antérieure, hypopion, iridocyclite, iritis, uvéite et hyalite.

**Tableau 3 Effets indésirables non oculaires soupçonnés d'être liés au traitement par le ranibizumab soupçonnés d'être liés au traitement par le ranibizumab, essais MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g),**

population d'innocuité, effets indésirables survenus à un taux d'incidence  $\geq 1$  % pour le traitement par le ranibizumab à 0,5 mg dans au moins un essai

Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
<b>INVESTIGATIONS</b>									
Créatinine sanguine accrue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Pression sanguine diastolique accrue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Urée sanguine accrue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
<b>AFFECTION MUSCULO-SQUELETTIQUE ET DU TISSU CONJONCTIF</b>									
Douleur aux extrémités	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
<b>AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>									
Céphalées	0,4 %	0,8 %	2,5 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Les occurrences multiples d'un même événement ont été calculées une seule fois dans le taux d'incidence globale.									

**Tableau 4 Effets indésirables oculaires et non oculaires (dans l'œil à l'étude), indépendants de tout lien avec le traitement, ayant un écart du taux d'incidence  $\geq 2$  % entre le groupe ranibizumab à 0,5 mg et le groupe témoin**

**dans au moins un essai; population visée par les essais d'innocuité MARINA (FVF2598g), ANCHOR (FVF2587g) et PIER (FVF3192g)**

Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
<b>AFFECTION DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>									
Anémie	8,1 %	7,1 %	7,5 %	4,2 %	8,8 %	8,6 %	0,0 %	6,8 %	8,2 %
<b>AFFECTIONS CARDIAQUES</b>									
Angine de poitrine	1,7 %	2,5 %	1,3 %	0,7 %	0,0 %	3,6 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Insuffisance cardiaque congestive	4,2 %	4,2 %	2,5 %	3,5 %	4,4 %	4,3 %	3,2 %	3,4 %	6,6 %
Bradycardie sinusale	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
<b>AFFECTION CONGÉNITALE, FAMILIALE ET GÉNÉTIQUE</b>									
Dystrophie cornéenne	2,5 %	4,2 %	2,9 %	0,0 %	2,9 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTION DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE</b>									
Vertige	1,7 %	4,2 %	1,7 %	7,0 %	5,8 %	1,4 %	1,6 %	0,0 %	6,6 %
<b>AFFECTIONS OCULAIRES</b>									
Arc lipoidique	0,0 %	1,3 %	2,1 %	0,0 %	2,2 %	1,4 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Blépharite	8,9 %	10,9 %	13,4 %	7,0 %	10,2 %	9,3 %	6,5 %	6,8 %	4,9 %
Cataracte	6,8 %	7,1 %	5,4 %	7,0 %	9,5 %	13,6 %	1,6 %	6,8 %	6,6 %
Cataracte corticale	2,1 %	1,3 %	4,6 %	1,4 %	1,5 %	1,4 %	1,6 %	1,7 %	3,3 %
Cataracte nucléaire	5,9 %	4,2 %	3,8 %	1,4 %	5,1 %	5,0 %	3,2 %	1,7 %	8,2 %
Hémorragie conjonctivale	66,1 %	77,3 %	75,7 %	50,3 %	71,5 %	70,0 %	29,0 %	50,8 %	52,5 %
Hyperémie conjonctivale	6,8 %	2,9 %	7,1 %	4,2 %	11,7 %	7,9 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Conjonctivite	3,0 %	3,8 %	3,3 %	0,0 %	2,2 %	2,1 %	0,0 %	3,4 %	3,3 %
Conjonctivite allergique	1,7 %	2,1 %	3,8 %	0,7 %	0,7 %	1,4 %	1,6 %	0,0 %	3,3 %

Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	15,3 %	11,3 %	9,2 %	3,5 %	2,2 %	4,3 %	3,2 %	8,5 %	16,4 %
Sécheresse oculaire	6,4 %	6,7 %	10,0 %	9,1 %	3,6 %	14,3 %	8,1 %	8,5 %	4,9 %
Irritation oculaire	19,9 %	16,0 %	19,2 %	6,3 %	4,4 %	8,6 %	4,8 %	13,6 %	13,1 %
Douleur oculaire	33,5 %	36,1 %	37,2 %	23,1 %	29,9 %	30,0 %	12,9 %	18,6 %	18,0 %
Douleur palpébrale	0,4 %	1,3 %	1,3 %	0,7 %	0,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	14,4 %	18,1 %	18,8 %	12,6 %	8,0 %	10,0 %	6,5 %	10,2 %	9,8 %
Glaucome	0,4 %	1,3 %	2,9 %	2,1 %	1,5 %	2,1 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Iridocyclite	1,3 %	0,8 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %	3,6 %	1,6 %	1,7 %	1,6 %
Iritis	7,6 %	8,0 %	7,9 %	1,4 %	5,8 %	7,9 %	1,6 %	1,7 %	1,6 %
Sécrétion lacrymale accrue	16,1 %	17,2 %	16,3 %	5,6 %	10,2 %	9,3 %	0,0 %	6,8 %	3,3 %
Maculopathie	11,4 %	8,4 %	9,6 %	4,9 %	5,1 %	7,9 %	3,2 %	5,1 %	8,2 %
Gêne oculaire	4,7 %	7,6 %	7,1 %	2,1 %	4,4 %	6,4 %	0,0 %	0,0 %	8,2 %
Hyperémie oculaire	10,2 %	10,1 %	10,0 %	5,6 %	7,3 %	12,1 %	1,6 %	8,5 %	6,6 %
Photophobie	2,5 %	3,8 %	2,5 %	1,4 %	0,7 %	3,6 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Opacification de la capsule postérieure	5,1 %	6,3 %	7,9 %	2,8 %	3,6 %	5,0 %	0,0 %	3,4 %	3,3 %
Dégénérescence rétinienne	6,8 %	10,5 %	10,0 %	4,2 %	2,9 %	5,7 %	3,2 %	1,7 %	1,6 %
Affection rétinienne	9,3 %	11,3 %	12,6 %	2,8 %	8,0 %	6,4 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Uvéite	0,0 %	0,4 %	0,8 %	0,0 %	0,7 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Troubles de la vue	11,4 %	13,9 %	15,9 %	5,6 %	10,2 %	7,9 %	1,6 %	3,4 %	4,9 %
Décollement du vitré	17,8 %	21,8 %	22,2 %	21,7 %	17,5 %	18,6 %	19,4 %	10,2 %	8,2 %
Trouble vitréen	0,0 %	2,1 %	0,8 %	0,0 %	1,5 %	2,1 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %

Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
Corps flottants du vitré	9,7 %	31,9 %	29,7 %	4,9 %	19,0 %	22,1 %	3,2 %	11,9 %	13,1 %
Hémorragie vitréenne	2,5 %	3,4 %	2,9 %	2,1 %	3,6 %	5,0 %	1,6 %	0,0 %	1,6 %
Hyalite	3,4 %	7,1 %	12,6 %	2,1 %	6,6 %	10,7 %	1,6 %	1,7 %	4,9 %
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>									
Caries dentaires	0,8 %	2,1 %	0,8 %	0,0 %	1,5 %	2,1 %	1,6 %	0,0 %	0,0 %
Diarrhée	8,5 %	7,6 %	4,2 %	4,9 %	10,2 %	5,7 %	1,6 %	1,7 %	4,9 %
Dysphagie	0,8 %	2,5 %	0,8 %	0,0 %	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Hernie hiatale	2,1 %	0,8 %	1,3 %	0,7 %	1,5 %	3,6 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
Nausées	5,5 %	8,8 %	8,8 %	7,0 %	8,0 %	10,0 %	4,8 %	8,5 %	3,3 %
<b>AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>									
Asthénie	2,5 %	1,7 %	1,7 %	2,1 %	4,4 %	1,4 %	0,0 %	3,4 %	3,3 %
Douleur thoracique	5,5 %	4,2 %	3,8 %	2,1 %	5,1 %	5,0 %	3,2 %	6,8 %	3,3 %
Hémorragie au point d'injection	1,7 %	1,7 %	5,0 %	2,8 %	5,8 %	4,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>									
Bronchite	8,5 %	9,7 %	10,5 %	9,8 %	8,0 %	12,1 %	4,8 %	5,1 %	6,6 %
Diverticulite	2,1 %	3,8 %	2,9 %	0,7 %	1,5 %	2,9 %	0,0 %	3,4 %	1,6 %
Gastro-entérite virale	2,1 %	1,3 %	4,2 %	0,0 %	2,9 %	2,9 %	0,0 %	1,7 %	3,3 %
Herpès zoster	2,1 %	5,5 %	4,2 %	2,1 %	2,9 %	0,0 %	1,6 %	1,7 %	4,9 %
Grippe	5,1 %	9,7 %	7,9 %	4,2 %	5,8 %	6,4 %	3,2 %	3,4 %	4,9 %
Infection localisée	2,5 %	2,1 %	0,8 %	0,0 %	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Rhinopharyngite	13,1 %	13,4 %	15,9 %	12,6 %	24,8 %	16,4 %	9,7 %	8,5 %	6,6 %
Sinusite	5,5 %	7,6 %	8,4 %	10,5 %	10,5 %	8,6 %	4,8 %	5,1 %	1,6 %

Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
Infection des voies respiratoires supérieures	9,7 %	15,1 %	7,5 %	6,3 %	7,3 %	11,4 %	4,8 %	11,9 %	4,9 %
Infection des voies urinaires	7,6 %	8,8 %	7,1 %	10,5 %	12,4 %	11,4 %	8,1 %	8,5 %	13,1 %
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>									
Abrasion de la cornée	3,4 %	2,5 %	2,9 %	0,7 %	2,2 %	3,6 %	1,6 %	1,7 %	0,0 %
Fracture du pied	0,4 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	2,9 %	1,6 %	0,0 %	0,0 %
Douleur liée à la procédure	1,7 %	1,7 %	1,3 %	2,8 %	2,2 %	5,7 %	1,6 %	5,1 %	0,0 %
Fracture du poignet	2,5 %	1,7 %	0,4 %	0,0 %	0,7 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>INVESTIGATIONS</b>									
Taux de cholestérol accru	3,8 %	0,8 %	3,8 %	0,7 %	0,7 %	2,9 %	1,6 %	3,4 %	1,6 %
Taux de glycémie accru	4,7 %	3,4 %	3,8 %	1,4 %	3,6 %	4,3 %	0,0 %	1,7 %	1,6 %
Pression intraoculaire accrue	5,9 %	23,9 %	23,8 %	7,7 %	22,6 %	25,0 %	4,8 %	23,7 %	31,1 %
Augmentation de la numération des globules blancs	0,0 %	0,0 %	2,5 %	0,0 %	0,7 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES</b>									
Diabète sucré	1,3 %	2,9 %	3,8 %	2,8 %	4,4 %	3,6 %	0,0 %	5,1 %	1,6 %
Goutte	1,7 %	0,8 %	2,5 %	0,7 %	2,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Hypokaliémie	3,0 %	1,3 %	1,7 %	4,2 %	4,4 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	8,2 %
<b>AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF</b>									
Arthralgie	8,9 %	10,9 %	11,3 %	9,8 %	5,1 %	10,7 %	1,6 %	6,8 %	8,2 %
Douleur dorsale	9,3 %	10,1 %	9,2 %	13,3 %	10,2 %	4,3 %	3,2 %	1,7 %	6,6 %
Exostose	0,4 %	0,4 %	0,4 %	1,4 %	1,5 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Douleur thoracique musculo-	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,5 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %



Terme privilégié	% de patients Essai MARINA (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai ANCHOR (Posologie 1 fois par mois) 2 ans			% de patients Essai PIER (Posologie 1 fois par mois au cours des 3 premiers mois, puis tous les 3 mois) 2 ans		
	Simulation (N = 236)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 239)	TPD à la vertéporfine (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 137)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 140)	Simulation (N = 62)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 59)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)
squelettique									
Arthrose	4,2 %	3,8 %	1,7 %	0,7 %	2,9 %	3,6 %	9,7 %	1,7 %	4,9 %
Douleur aux extrémités	5,9 %	6,3 %	5,4 %	4,9 %	5,1 %	5,0 %	0,0 %	5,1 %	3,3 %
<b>AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>									
Démence	1,3 %	0,4 %	0,4 %	0,7 %	0,7 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	3,3 %
Étourdissements	9,7 %	7,6 %	4,6 %	4,9 %	5,1 %	7,9 %	1,6 %	3,4 %	3,3 %
Céphalées	10,2 %	16,0 %	10,0 %	7,0 %	12,4 %	15,0 %	3,2 %	1,7 %	8,2 %
Sciatique	0,8 %	1,3 %	1,7 %	0,7 %	2,2 %	2,1 %	0,0 %	1,7 %	3,3 %
<b>AFFECTION PSYCHIATRIQUE</b>									
Anxiété	3,0 %	4,2 %	5,0 %	6,3 %	7,3 %	3,6 %	4,8 %	0,0 %	1,6 %
<b>AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES</b>									
Maladie pulmonaire obstructive chronique	2,1 %	2,1 %	4,6 %	3,5 %	6,6 %	7,9 %	0,0 %	6,8 %	0,0 %
Toux	7,2 %	9,7 %	10,5 %	8,4 %	12,4 %	6,4 %	3,2 %	3,4 %	3,3 %
Dyspnée	2,5 %	5,0 %	2,9 %	3,5 %	3,6 %	5,7 %	3,2 %	6,8 %	1,6 %
Congestion des sinus	2,5 %	2,1 %	2,1 %	0,0 %	1,5 %	2,1 %	1,6 %	1,7 %	1,6 %
<b>AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES</b>									
Ecchymose	0,4 %	1,7 %	1,7 %	0,0 %	2,2 %	4,3 %	0,0 %	1,0 %	1,6 %
Prurit	2,1 %	3,8 %	2,5 %	0,7 %	0,0 %	3,6 %	1,6 %	1,7 %	0,0 %
<b>AFFECTION VASCULAIRE</b>									
Hypertension	16,1 %	17,2 %	16,3 %	16,1 %	9,5 %	12,1 %	11,3 %	10,2 %	18,0 %
Les occurrences multiples d'un même événement ont été calculées une seule fois dans le taux d'incidence globale.									

**Tableau 5 Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)**

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 440 (%)
<b>AFFECTION CONGÉNITALE, FAMILIALE ET GÉNÉTIQUE</b>				
Dystrophie cornéenne	2,0 %	0,0 %	3,2 %	2,3 %
<b>AFFECTIONS OCULAIRES</b>				
Érythème de la chambre antérieure	2,0 %	0,0 %	2,1 %	2,0 %
Arc lipoïdique	0,0 %	0,0 %	1,6 %	1,6 %
Blépharite	8,4 %	7,0 %	10,1 %	10,9 %
Cataracte	5,7 %	7,0 %	7,8 %	8,2 %
Cataracte corticale	2,0 %	1,4 %	1,4 %	3,4 %
Cataracte nucléaire	5,4 %	1,4 %	4,1 %	4,8 %
Cataracte sous-capsulaire	2,3 %	0,7 %	3,2 %	2,7 %
Chalazion	0,3 %	0,7 %	0,7 %	1,6 %
Néovascularisation choroïdienne	16,8 %	12,6 %	2,5 %	2,5 %
Hémorragie conjonctivale	58,4 %	50,3 %	71,9 %	70,7 %
Hyperémie conjonctivale	5,4 %	4,2 %	5,5 %	6,4 %
Conjonctivite	2,3 %	0,0 %	3,2 %	3,0 %
Conjonctivite allergique	1,7 %	0,7 %	1,4 %	3,0 %
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	12,8 %	3,5 %	8,1 %	8,6 %
Diplopie	0,0 %	0,7 %	0,9 %	1,1 %
Sécheresse oculaire	6,7 %	9,1 %	6,0 %	10,7 %
Exsudats oculaires	6,7 %	3,5 %	6,2 %	3,0 %
Hémorragie oculaire	3,4 %	0,0 %	0,7 %	1,1 %
Irritation oculaire	16,8 %	6,3 %	12,0 %	15,0 %
Douleur oculaire	29,2 %	23,1 %	31,8 %	32,3 %
Prurit oculaire	10,4 %	8,4 %	8,5 %	10,2 %
Enflure oculaire	1,3 %	1,4 %	1,2 %	1,4 %
Œdème palpébral	2,7 %	2,8 %	2,8 %	3,0 %
Douleur palpébrale	0,3 %	0,7 %	0,7 %	1,8 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	12,8 %	12,6 %	13,8 %	14,8 %
Glaucome	0,3 %	2,1 %	1,4 %	2,5 %
Iridocyclite	1,3 %	0,0 %	0,7 %	2,3 %
Iritis	6,4 %	1,4 %	6,5 %	7,0 %
Sécrétion lacrymale accrue	12,8 %	5,6 %	13,6 %	12,3 %

<b>Terme privilégié</b>	<b>Simulation N = 298 (%)</b>	<b>TPD N = 143 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,3 mg N = 434 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,5 mg N = 440 (%)</b>
Dégénérescence maculaire	62,4 %	70,6 %	43,3 %	42,0 %
Œdème maculaire	10,4 %	4,9 %	3,2 %	3,6 %
Cicatrice maculaire	1,7 %	2,1 %	2,3 %	1,8 %
Maculopathie	9,7 %	4,9 %	6,9 %	8,9 %
Meibomite	0,3 %	0,0 %	0,9 %	1,6 %
Gêne oculaire	3,7 %	2,1 %	5,5 %	7,0 %
Hyperémie oculaire	8,4 %	5,6 %	9,0 %	10,2 %
Photophobie	2,0 %	1,4 %	2,5 %	2,5 %
Photopsie	5,0 %	8,4 %	4,8 %	4,1 %
Opacification de la capsule postérieure	4,0 %	2,8 %	5,1 %	6,4 %
Kératite ponctuée	3,7 %	1,4 %	3,9 %	3,0 %
Dégénérescence rétinienne	6,0 %	4,2 %	6,9 %	7,5 %
Décollement de la rétine	7,0 %	2,1 %	3,9 %	1,4 %
Affection rétinienne	7,4 %	2,8 %	8,8 %	9,1 %
Exsudats rétiens	9,7 %	4,9 %	5,5 %	4,8 %
Hémorragie rétinienne	52,7 %	67,8 %	25,8 %	25,2 %
Pigmentation rétinienne	1,0 %	0,0 %	1,4 %	1,1 %
Déchirement de la rétine	1,0 %	0,0 %	0,9 %	1,1 %
Affection vasculaire rétinienne	2,7 %	0,7 %	0,5 %	1,4 %
Fibrose sous-rétinienne	15,1 %	22,4 %	9,2 %	9,5 %
Trichiasis	0,7 %	0,7 %	1,2 %	1,6 %
Uvéite	0,0 %	0,0 %	0,5 %	1,1 %
Vision trouble	7,4 %	9,1 %	11,5 %	6,8 %
Baisse d'acuité visuelle	17,8 %	16,8 %	11,3 %	8,6 %
Troubles de la vue	7,4 %	4,9 %	9,2 %	10,5 %
Décollement du vitré	17,8 %	21,7 %	18,9 %	19,1 %
Trouble vitréen	0,0 %	0,0 %	1,8 %	1,1 %
Corps flottants du vitré	8,1 %	4,9 %	25,1 %	25,0 %
Hémorragie vitréenne	2,3 %	2,1 %	3,0 %	3,4 %
Hyalite	3,0 %	2,1 %	6,2 %	10,9 %
<b>AFFECTION GÉNÉRALE ET ANOMALIE AU SITE D'ADMINISTRATION</b>				
Hémorragie au point d'injection	1,3 %	2,8 %	2,8 %	4,1 %
<b>AFFECTION IMMUNITAIRE</b>				
Hypersensibilité au médicament	2,0 %	4,2 %	1,4 %	1,4 %
<b>BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATION DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>				
Abrasion de la cornée	3,0 %	0,7 %	2,3 %	2,7 %
<b>INVESTIGATION</b>				

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 440 (%)
Pression intraoculaire accrue	5,7 %	7,7 %	23,5 %	25,2 %
<b>AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES</b>				
Cutis laxa	0,7 %	0,7 %	1,4 %	1,1 %
Pellicules	0,7 %	0,7 %	0,7 %	1,1 %

**Tableau 6 Effets non oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié (taux d'incidence sur 2 ans d'au moins 1,0 % dans le groupe traité par le ranibizumab à 0,5 mg) chez la population visée par les essais d'innocuité MARINA, ANCHOR et PIER (données totalisées)**

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 440 (%)
<b>AFFECTION DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>				
Anémie	6,4 %	4,2 %	7,6 %	8,0 %
<b>AFFECTIONS CARDIAQUES</b>				
Angine de poitrine	1,3 %	0,7 %	1,4 %	1,8 %
Fibrillation auriculaire	4,0 %	3,5 %	3,2 %	4,5 %
Bradycardie	0,7 %	2,1 %	0,9 %	1,1 %
Insuffisance cardiaque congestive	4,0 %	3,5 %	4,1 %	3,6 %
Cardiomégalie	1,7 %	0,7 %	1,2 %	1,1 %
Coronaropathie	3,0 %	0,7 %	2,8 %	2,3 %
Infarctus du myocarde	1,7 %	1,4 %	1,2 %	1,6 %
<b>AFFECTION DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE</b>				
Vertige	1,7 %	7,0 %	4,1 %	2,3 %
<b>AFFECTION ENDOCRINE</b>				
Hypothyroïdisme	2,3 %	2,1 %	1,6 %	1,1 %
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>				
Douleur abdominale	1,7 %	2,1 %	2,8 %	1,1 %
Polype colique	1,0 %	2,8 %	1,6 %	1,6 %
Constipation	7,0 %	5,6 %	6,7 %	5,2 %
Caries dentaires	1,0 %	0,0 %	1,6 %	1,1 %
Diarrhée	7,0 %	4,9 %	7,6 %	4,8 %
Diverticulite	1,3 %	0,7 %	2,1 %	1,6 %

<b>Terme privilégié</b>	<b>Simulation N = 298 (%)</b>	<b>TPD N = 143 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,3 mg N = 434 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,5 mg N = 440 (%)</b>
Dyspepsie	3,7 %	2,8 %	2,1 %	1,4 %
Dysphagie	0,7 %	0,0 %	1,6 %	1,4 %
Gastrite	0,7 %	0,7 %	1,2 %	1,6 %
Reflux gastro-œsophagien pathologique	5,0 %	8,4 %	6,0 %	3,6 %
Hémorroïdes	2,3 %	1,4 %	1,8 %	1,8 %
Hernie hiatale	1,7 %	0,7 %	1,2 %	1,8 %
Hernie inguinale	0,3 %	0,0 %	0,5 %	1,1 %
Nausées	5,4 %	7,0 %	8,5 %	8,4 %
Mal de dents	2,0 %	1,4 %	1,4 %	1,6 %
Vomissements	1,3 %	5,6 %	4,4 %	2,0 %
<b>AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>				
Asthénie	1,0 %	2,1 %	2,8 %	1,4 %
Douleur thoracique	5,0 %	2,1 %	4,8 %	3,9 %
Fatigue	3,4 %	4,9 %	3,2 %	3,2 %
Œdème périphérique	5,7 %	2,8 %	6,7 %	3,6 %
Douleur	1,7 %	2,1 %	2,1 %	2,0 %
Pyrexie	1,7 %	1,4 %	2,5 %	2,3 %
<b>AFFECTIONS HÉPATOBIILIAIRES</b>				
Calculs biliaires	3,0 %	0,7 %	0,7 %	1,1 %
<b>AFFECTIONS IMMUNITAIRES</b>				
Hypersensibilité au médicament	2,7 %	1,4 %	0,9 %	2,0 %
Hypersensibilité	1,0 %	4,2 %	2,8 %	2,3 %
Allergie saisonnière	3,4 %	7,0 %	3,7 %	3,9 %
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>				
Bronchite	8,1 %	9,8 %	9,0 %	10,5 %
Cellulite	2,3 %	0,7 %	2,1 %	1,1 %
Cystite	2,0 %	2,8 %	3,0 %	3,0 %
Diverticulite	1,7 %	0,7 %	3,0 %	2,7 %
Infection auriculaire	1,3 %	2,1 %	1,4 %	1,4 %
Gastro-entérite virale	1,7 %	0,0 %	1,8 %	3,6 %
Herpès zoster	2,0 %	2,1 %	4,1 %	3,0 %
Grippe	4,7 %	4,2 %	7,6 %	7,0 %

<b>Terme privilégié</b>	<b>Simulation N = 298 (%)</b>	<b>TPD N = 143 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,3 mg N = 434 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,5 mg N = 440 (%)</b>
Infection localisée	2,0 %	0,0 %	1,4 %	1,4 %
Infection des voies respiratoires inférieures	0,7 %	1,4 %	1,8 %	1,1 %
Rhinopharyngite	12,4 %	12,6 %	16,4 %	14,8 %
Pneumonie	5,4 %	4,2 %	6,2 %	4,5 %
Sinusite	5,4 %	10,5 %	8,1 %	7,5 %
Abcès dentaire	1,7 %	1,4 %	1,2 %	1,6 %
Infection dentaire	1,3 %	0,0 %	1,6 %	1,1 %
Infection des voies respiratoires supérieures	8,7 %	6,3 %	12,2 %	8,4 %
Infection des voies urinaires	7,7 %	10,5 %	9,9 %	9,3 %
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>				
Contusion	7,4 %	5,6 %	3,9 %	4,1 %
Excoriation	1,3 %	0,7 %	1,6 %	1,6 %
Chute	4,0 %	2,1 %	3,2 %	3,2 %
Entorse articulaire	0,7 %	0,0 %	1,2 %	1,1 %
Douleur liée à la procédure	1,7 %	2,8 %	2,3 %	2,5 %
Lacération cutanée	2,3 %	3,5 %	3,5 %	1,6 %
<b>INVESTIGATIONS</b>				
Taux de cholestérol accru	3,4 %	0,7 %	1,2 %	3,2 %
Taux de glycémie accru	3,7 %	1,4 %	3,2 %	3,6 %
Tension artérielle accrue	6,0 %	2,1 %	4,6 %	5,5 %
Urée sanguine accrue	0,3 %	0,7 %	0,9 %	1,1 %
Taux d'acide urique accru	1,3 %	0,0 %	0,7 %	1,8 %
Augmentation de la numération des globules blancs	0,0 %	0,0 %	0,2 %	1,6 %
<b>AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES</b>				
Déshydratation	1,0 %	3,5 %	2,8 %	2,3 %
Diabète sucré	1,0 %	2,8 %	3,7 %	3,4 %
Goutte	1,3 %	0,7 %	1,4 %	2,7 %
Hypercholestérolémie	4,4 %	5,6 %	5,3 %	5,0 %
Hyperlipidémie	2,0 %	2,8 %	1,8 %	1,6 %
Hypokaliémie	2,3 %	4,2 %	2,1 %	2,7 %
<b>AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF</b>				

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 440 (%)
Arthralgie	7,4 %	9,8 %	8,5 %	10,7 %
Arthrite	7,0 %	7,0 %	4,6 %	5,7 %
Douleur dorsale	8,1 %	13,3 %	9,0 %	7,3 %
Exostose	0,3 %	1,4 %	0,7 %	1,1 %
Enflure articulaire	2,0 %	1,4 %	1,8 %	1,1 %
Spasmes musculaires	2,3 %	2,8 %	2,3 %	1,6 %
Douleur musculo-squelettique	4,4 %	2,8 %	2,8 %	3,0 %
Raideurs musculo-squelettiques	0,0 %	0,7 %	0,2 %	1,1 %
Myalgie	1,3 %	2,8 %	1,4 %	1,6 %
Cervicalgie	1,0 %	0,0 %	1,2 %	2,0 %
Arthrose	5,4 %	0,7 %	3,2 %	2,7 %
Ostéoporose	2,0 %	3,5 %	2,8 %	3,0 %
Douleur aux extrémités	4,7 %	4,9 %	5,8 %	5,0 %
Syndrome de la coiffe des rotateurs	1,3 %	0,7 %	0,9 %	1,1 %
<b>NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON PRÉCIS (KYSTES ET POLYPPES COMPRIS)</b>				
Carcinome basocellulaire	3,7 %	2,1 %	5,1 %	2,3 %
Cancer de la peau	1,0 %	0,0 %	0,9 %	1,1 %
<b>AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>				
Trouble d'équilibre	0,3 %	0,0 %	0,2 %	1,1 %
Syndrome du canal carpien	0,3 %	0,7 %	0,9 %	1,4 %
Accident vasculaire cérébral	0,7 %	0,7 %	0,7 %	1,1 %
Étourdissements	8,1 %	4,9 %	6,2 %	5,2 %
Céphalées	8,7 %	7,0 %	12,4 %	11,4 %
Compression nerveuse	1,0 %	0,0 %	0,5 %	1,1 %
Sciaticque	0,7 %	0,7 %	1,6 %	2,0 %
Syncope	3,0 %	2,1 %	1,4 %	2,7 %
Accident ischémique transitoire	1,3 %	2,8 %	0,7 %	1,8 %
<b>AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES</b>				
Anxiété	3,4 %	6,3 %	4,6 %	4,1 %
Dépression	6,7 %	9,1 %	5,5 %	5,0 %
Insomnie	5,0 %	4,2 %	4,1 %	5,2 %
<b>AFFECTIONS RÉNALES ET URINAIRES</b>				

Terme privilégié	Simulation N = 298 (%)	TPD N = 143 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 434 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 440 (%)
Kyste du rein	1,3 %	3,5 %	1,4 %	1,1 %
Insuffisance rénale	0,3 %	1,4 %	1,8 %	1,1 %
<b>AFFECTION DU SYSTÈME REPRODUCTEUR ET DES SEINS</b>				
Hyperplasie bénigne de la prostate	1,3 %	2,8 %	2,1 %	2,3 %
<b>AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES</b>				
Asthme	2,0 %	2,8 %	2,5 %	2,3 %
Maladie pulmonaire obstructive chronique	1,7 %	3,5 %	4,1 %	5,0 %
Toux	6,4 %	8,4 %	9,7 %	8,2 %
Dyspnée	2,7 %	3,5 %	4,8 %	3,6 %
Emphysème	1,0 %	1,4 %	1,2 %	1,1 %
Épistaxis	1,0 %	2,8 %	1,8 %	1,6 %
Douleur pharyngo-laryngale	0,7 %	2,8 %	2,3 %	1,8 %
Rhinorrhée	1,7 %	1,4 %	2,3 %	1,4 %
Congestion des sinus	2,3 %	0,0 %	1,8 %	2,0 %
<b>AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES</b>				
Kératose sénile	3,0 %	0,7 %	1,8 %	1,4 %
Dermatite de contact	0,7 %	2,1 %	0,9 %	1,4 %
Ecchymose	0,0 %	0,0 %	0,7 %	1,6 %
Prurit	1,3 %	0,7 %	2,1 %	2,5 %
Éruption cutanée	3,7 %	5,6 %	2,8 %	3,9 %
<b>AFFECTIONS VASCULAIRES</b>				
Hématome	1,3 %	0,0 %	1,4 %	1,1 %
Hypertension	15,1 %	16,1 %	13,8 %	15,2 %
Hypotension	2,3 %	4,2 %	2,3 %	1,8 %

Un lien a été mis en évidence entre des réactions thromboemboliques artérielles, telles que définies par l'ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION (APTC), comprenant des décès vasculaires, des infarctus du myocarde non fatals, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques non fatals et des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques non fatals, et une exposition systémique à des inhibiteurs hautement puissants du FCEV. Lorsque les données à 1 an des trois essais de phase III (MARINA, ANCHOR et PIER) ont été regroupées, l'incidence globale des réactions thromboemboliques artérielles a été plus élevée chez les patients traités par le ranibizumab à 0,5 mg (2,5 %) que chez les patients du groupe témoin (1,1 %). Lors du regroupement des données de la seconde année des trois essais de phase III (MARINA, ANCHOR et PIER), l'incidence globale des réactions thromboemboliques



artérielles a été comparable chez les patients traités par le ranibizumab à 0,5 mg (4,1 %) et chez les patients du groupe témoin (3,6 %). En ce qui a trait aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) fatals et non fatals, les résultats n'ont pas été constants dans l'ensemble des essais. Dans le cadre de l'essai MARINA, on a observé un léger déséquilibre numérique entre le groupe traité par le ranibizumab à 0,5 mg (1,3 %) et le groupe témoin (0,4 %) au cours de la première année, et ce déséquilibre était encore présent à la fin de la deuxième année (3,3 % pour le traitement à 0,5 mg contre 1,3 % pour le traitement simulé). Les taux d'incidence d'AVC dans le cadre des essais MARINA, ANCHOR et PIER sont indiqués dans le **Tableau 7**. Bien que l'on ait observé un faible taux annuel d'effets thromboemboliques artériels lors des essais cliniques portant sur le ranibizumab (un inhibiteur du FCEV), aucun déséquilibre entre les groupes de traitement ne s'est manifesté (**Tableau 8**). Il existe un risque potentiel de réactions thromboemboliques artérielles à la suite de l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du FCEV.

**Tableau 7 Taux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (fatals et non fatals), population d'innocuité (données cumulatives sur 2 ans)**

	Groupe témoin	Ranibizumab à 0,3 mg	Ranibizumab à 0,5 mg
MARINA – 1 an	1/236 (0,4 %)	1/238 (0,4 %)	3/239 (1,3 %)
MARINA – 2 ans	3/236 (1,3 %)	3/238 (1,3 %)	8/239 (3,3 %)
ANCHOR – 1 an	1/143 (0,7 %)	1/137 (0,7 %)	1/140 (0,7 %)
ANCHOR – 2 ans	2/143 (1,4 %)	3/137 (2,2 %) <sup>a</sup>	0/140 (0,0 %)
PIER – 1 an	0/62 (0,0 %)	0/59 (0,0 %)	0/61 (0,0 %)
PIER – 2 ans <sup>b</sup>	0/62 (0,0 %) (avant permutation) 1/39 (2,6 %) (après permutation)	0/59 (0,0 %)	0/61 (0,0 %)

<sup>a</sup> Comprend un cas grave d'infarctus cérébral (année 1), un cas d'accident ischémique cérébral (année 2) et un cas bénin d'accident ischémique cérébral (année 2).

<sup>b</sup> Après la visite du mois 12 dans le cadre de l'essai, les patients du groupe d'injections simulées pouvaient permuter au groupe de traitement par le ranibizumab à 0,5 mg pour le reste de l'essai.

**Tableau 8 Réactions thromboemboliques artérielles (RTA) telles que définies par l'APTC, population d'innocuité (données cumulatives sur 2 ans)**

	Groupe témoin	Ranibizumab à 0,3 mg	Ranibizumab à 0,5 mg
MARINA – 1 an	2/236 (0,8 %)	4/238 (1,7 %)	5/239 (2,1 %)
MARINA – 2 ans	9/236 (3,8 %)	11/238 (4,6 %)	11/239 (4,6 %)
ANCHOR – 1 an	3/143 (2,1 %)	3/137 (2,2 %)	6/140 (4,3 %)
ANCHOR – 2 ans	6/143 (4,2 %)	6/137 (4,4 %)	7/140 (5,0 %)
PIER – 1 an	0/62 (0,0 %)	0/59 (0,0 %)	0/61 (0,0 %)
PIER – 2 ans <sup>a</sup>	1/62 (1,6 %) (avant permutation) 1/39 (2,6 %) (après permutation)	1/59 (1,7 %)	0/61 (0,0 %)

<sup>a</sup> Après la visite du mois 12 dans le cadre de l'essai, les patients du groupe d'injections simulées pouvant permuter au groupe de traitement par le ranibizumab à 0,5 mg pour le reste de l'essai.

L'essai multicentrique de phase IIIb SAILOR, FVF 3689g, visait à évaluer l'innocuité et la tolérabilité du ranibizumab chez des sujets présentant une néovascularisation choroïdienne secondaire à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités.

Dans le cadre de l'essai, on a procédé à une analyse intérimaire portant sur des données de presque 2 400 patients (répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 entre les deux doses de ranibizumab : 0,3 mg et 0,5 mg) sur une période moyenne de suivi de 230 jours. Le taux d'incidence globale d'AVC (fatals et non fatals) s'est révélé être de 1,1 % pour le groupe traité par le ranibizumab à 0,5 mg comparativement à 0,3 % pour celui traité par le ranibizumab à 0,3 mg ( $p = 0,021$ ). Le taux de décès, toutes causes confondues, était de 1,6 % pour le groupe de 0,5 mg contre 0,6 % pour celui de 0,3 mg ( $p = 0,029$ ), alors que les écarts des taux de décès vasculaires (0,7 % pour le groupe de 0,5 mg contre 0,4 % pour celui de 0,3 mg) et des taux de réactions combinées, telles que définies par l'APTC (1,7 % pour le groupe de 0,5 mg contre 1,1 % pour celui de 0,3 mg), étaient plus faibles.

Une seconde analyse intérimaire fondée sur une période moyenne de suivi de 335 jours a révélé que l'écart entre les taux d'incidence d'AVC avait diminué lors d'une exposition accrue au traitement par le ranibizumab (1,3 % pour le groupe de 0,5 mg contre 0,6 % pour celui de 0,3 mg). Il en était de même pour l'écart entre les taux d'incidence globale de décès (2,0 % pour le groupe de 0,5 mg contre 1,3 % pour celui de 0,3 mg).

L'analyse finale du taux d'incidence d'accidents vasculaires cérébraux dans le cadre de l'essai SAILOR a révélé une tendance à un taux plus élevé d'AVC chez le groupe de 0,5 mg par rapport à celui de 0,3 mg. Les IC respectives de 95 % pour le taux d'incidence globale d'accidents vasculaires cérébraux étaient vastes (de 0,3 à 1,3 % pour le groupe de 0,3 mg et de 0,7 à 2,0 % pour celui de 0,5 mg). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux était faible pour les deux groupes et il n'existe pas suffisamment de preuve permettant de conclure (ou de réfuter) qu'il existe un véritable écart entre les taux d'accidents cérébraux parmi les groupes de traitement. Au total, 49 décès ont été signalés, dont 20 dans le groupe de 0,3 mg (1,7 %) et 29 dans celui de 0,5 mg (2,4 %). Parmi ceux-ci, 21 ont été classés comme des décès vasculaires, 11 dans le groupe de 0,3 mg (0,9 %) et 10 dans celui du 0,5 mg (0,8 %).

## Population atteinte d'OMD

On a étudié l'innocuité du ranibizumab lors de deux essais contrôlés de 1 an, le premier avec injections simulées (essai D2201 – RESOLVE) et le second avec laser (essai D2301 – RESTORE), menés respectivement chez 102 et 235 patients traités par le ranibizumab en raison d'une déficience visuelle due à un OMD (voir les sections ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD). La population d'innocuité, regroupée suivant le traitement administré, se compose des sujets des deux essais évaluables sur le plan de l'innocuité et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude (496 sujets en tout). Les événements oculaires et non oculaires observés dans les essais RESOLVE et RESTORE étaient comparables, sur le plan de la fréquence et de la gravité, à ceux qui sont survenus lors des essais sur la DMLA néovasculaire. Les événements oculaires les plus fréquemment signalés chez les patients traités par le ranibizumab seul (données totalisées) ont été la douleur oculaire (14,3 %), l'hémorragie conjonctivale (14,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (10,1 %), l'hyperémie conjonctivale (5,5 %) et la sensation de corps étranger dans l'œil (5,1 %). Quant aux effets non oculaires, les plus fréquents ont été la rhinopharyngite (9,7 %), l'hypertension (7,4 %) et la grippe (5,1 %).

Les **Tableau 9** et **Tableau 10** ci-dessous résument les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus fréquemment, c'est-à-dire chez  $\geq 1$  % des patients traités par le ranibizumab (quel que soit le groupe), lors d'au moins un des deux essais précités (RESOLVE et RESTORE) et qui, soupçonne-t-on, pourraient être liés au ranibizumab.

Dans le **Tableau 11** sont ensuite énumérés les effets indésirables oculaires et non oculaires fréquents pour lesquels on a observé, lors d'au moins un des deux essais précités (RESOLVE et RESTORE), un écart d'incidence  $> 2$  % entre les patients traités par le ranibizumab (quel que soit le groupe) et le groupe témoin, mais cette fois sans égard au lien avec le ranibizumab.

**Tableau 9 Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude soupçonnés d'être liés au traitement par le ranibizumab évalués chez la population visée par les essais d'innocuité RESOLVE et RESTORE; effets indésirables survenus à un taux d'incidence de  $\geq 1$  % pour le traitement par le ranibizumab (tout groupe) dans au moins un essai**

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Essai RESOLVE (groupes A + B) <sup>†</sup>				% de patients Essai RESTORE		
	Ranibizumab à 6 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab à 10 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab Données totalisées (N = 102)	Simulation (N = 49)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 115)	Ranibizuma b à 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
<b>AFFECTIONS OCULAIRES</b>							
Hémorragie conjonctivale	19,6 %	25,5 %	22,5 %	14,3 %	7,0 %	7,5 %	0,0 %
Douleur oculaire	15,7 %	15,7 %	15,7 %	16,3 %	10,4 %	8,3 %	10,0 %
Corps flottants du vitré	2,0 %	13,7 %	7,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyperémie conjonctivale	3,9 %	2,0 %	2,9 %	2,0 %	7,0 %	3,3 %	5,5 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	5,9 %	3,9 %	4,9 %	2,0 %	3,5 %	5,8 %	1,8 %
Sécrétion lacrymale accrue	3,9 %	5,9 %	4,9 %	0,0 %	1,7 %	2,5 %	0,9 %
Irritation oculaire	5,9 %	2,0 %	3,9 %	2,0 %	1,7 %	0,0 %	1,8 %
Prurit oculaire	3,9 %	3,9 %	3,9 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	1,8 %
Endophtalmie	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyperémie oculaire	2,0 %	3,9 %	2,9 %	8,2 %	0,9 %	0,8 %	0,0 %
Vision trouble	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	1,7 %	0,8 %	1,8 %
Hémorragie vitréenne	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Exsudats oculaires	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	2,6 %	2,5 %	0,9 %

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Essai RESOLVE (groupes A + B) <sup>†</sup>				% de patients Essai RESTORE		
	Ranibizumab à 6 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab à 10 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab Données totalisées (N = 102)	Simulation (N = 49)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 115)	Ranibizuma b à 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
Troubles de la vue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,6 %	1,7 %	0,0 %
Œdème palpébral	0,0 %	0,0 %	0,0 %	6,1 %	1,7 %	2,5 %	0,9 %
Trouble vitréen	2,0 %	2,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Blépharite allergique	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Œdème conjonctival	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Affection de la cornée	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Érosion cornéenne	2,0 %	0,0 %	1,0 %	2,0 %	0,9 %	0,8 %	0,0 %
Érythème palpébral	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,9 %	0,0 %	0,0 %
Affection oculaire	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Opacités du cristallin	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Occlusion de l'artère rétinienne	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Affection rétinienne	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Exsudats rétiens	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Kératite ulcéreuse	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,9 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTION GÉNÉRALE ET ANOMALIE AU SITE D'ADMINISTRATION</b>							
Sensation de corps étranger	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>INFECTION ET INFESTATION</b>							
Hypopion	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>							
Complication postintervention	3,9 %	2,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Abrasion de la cornée	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %	0,0 %
Corps étranger dans l'œil	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Erreur de médicament	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>INVESTIGATION</b>							
Pression intraoculaire accrue	11,8 %	27,5 %	19,6 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	0,0 %

† L'essai RESOLVE (D2201) comportait un volet d'exploration (groupe A) et un volet de confirmation (groupe B) (voir les sections ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD). Seules les données d'innocuité visant l'ensemble de la population (groupes A + B) sont présentées ici.

‡ Les sujets du groupe à 6 mg/mL ont reçu une dose réelle de ranibizumab à 0,3 mg ou 0,6 mg et ceux du groupe à 10 mg/mL, une dose de ranibizumab à 0,5 mg ou 1,0 mg.

**Tableau 10 Effets non oculaires indésirables dans l'œil à l'étude soupçonnés d'être liés au traitement par le ranibizumab évalués chez la population visée par les essais d'innocuité RESOLVE et RESTORE; effets indésirables survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % pour le traitement par le ranibizumab (tout groupe) dans au moins un essai**

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Essai RESOLVE (groupes A + B) <sup>†</sup>				% de patients Essai RESTORE		
	Ranibizumab à 6 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab à 10 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab Données totalisées (N = 102)	Simulation (N = 49)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 115)	Ranibizumab à 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
<b>AFFECTION CARDIAQUE</b>							
Infarctus du myocarde	0,0 %	2,0 %	1,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>							
Nausées	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,9 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>							
Douleurs faciales	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Sensation de corps étranger	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>							
Hypertension pendant l'intervention	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>INVESTIGATIONS</b>							
Irrégularité de la fréquence cardiaque	3,9 %	2,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Tension artérielle accrue	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTION RESPIRATOIRE, THORACIQUE ET MÉDIASTINALE</b>							
Embolie pulmonaire	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTIONS VASCULAIRES</b>							
Hypertension	3,9 %	2,0 %	2,9 %	4,1 %	0,9 %	0,0 %	0,9 %
Hypertension accélérée	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

† L'essai RESOLVE (D2201) comportait un volet d'exploration (groupe A) et un volet de confirmation (groupe B) (voir les sections ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD). Seules les données d'innocuité visant l'ensemble de la population (groupes A + B) sont présentées ici.

‡ Les sujets du groupe à 6 mg/mL ont reçu une dose réelle de ranibizumab à 0,3 mg ou 0,6 mg et ceux du groupe à 10 mg/mL, une dose de ranibizumab à 0,5 mg ou 1,0 mg.

**Tableau 11 Effets indésirables oculaires et non oculaires (dans l'œil à l'étude), indépendants de tout lien avec le traitement, ayant un écart du taux d'incidence  $\geq 2$  % entre le groupe ranibizumab à 0,5 mg (tout groupe) et le groupe témoin, ayant un taux d'incidence plus élevé dans le groupe ranibizumab, dans au moins un essai; population visée par les essais d'innocuité RESOLVE et RESTORE**

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Essai RESOLVE (groupes A + B) <sup>†</sup>				% de patients Essai RESTORE		
	Ranibizumab à 6 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab à 10 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab Données totalisées (N = 102)	Simulation (N = 49)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 115)	Ranibizumab à 0,5 mg + laser (N = 120)	Las er (N = 110)
<b>AFFECTION DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>							
Anémie	5,9 %	3,9 %	4,9 %	0,0 %	0,9 %	1,7 %	2,7 %
<b>AFFECTIONS OCULAIRES</b>							
Hémorragie conjonctivale	19,6 %	25,5 %	22,5 %	14,3 %	7,0 %	8,3 %	0,0 %
Corps flottants du vitré	2,0 %	15,7 %	8,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Sécrétion lacrymale accrue	7,8 %	7,8 %	7,8 %	0,0 %	1,7 %	3,3 %	0,9 %
Hyperémie conjonctivale	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	7,8 %	5,0 %	5,5 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	5,9 %	5,9 %	5,9 %	2,0 %	4,3 %	6,7 %	1,8 %
Affection de la cornée	5,9 %	3,9 %	4,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hémorragie vitréenne	2,0 %	7,8 %	4,9 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	1,8 %
Irritation oculaire	5,9 %	2,0 %	3,9 %	2,0 %	1,7 %	0,0 %	2,7 %
Affection rétinienne	5,9 %	2,0 %	3,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Troubles de la vue	5,9 %	2,0 %	3,9 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Rétinopathie diabétique	2,0 %	0,0 %	1,0 %	2,0 %	0,9 %	5,0 %	2,7 %
Endophtalmie	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Troubles de la vue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,5 %	1,7 %	0,9 %
Opacités du cristallin	2,0 %	3,9 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %
Hémorragie rétinienne	2,0 %	3,9 %	2,9 %	6,1 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Essai RESOLVE (groupes A + B) <sup>†</sup>				% de patients Essai RESTORE		
	Ranibizumab à 6 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab à 10 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab Données totalisées (N = 102)	Simulation (N = 49)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 115)	Ranibizumab à 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
Exsudats oculaires	2,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	2,6 %	3,3 %	0,9 %
<b>AFFECTIIONS GASTRO-INTESTINALES</b>							
Vomissements	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	3,6 %
Constipation	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %	3,3 %	0,9 %
<b>AFFECTIIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>							
Fatigue	0,0 %	3,9 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	0,9 %
Sensation de corps étranger	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>							
Rhinopharyngite	9,8 %	9,8 %	9,8 %	2,0 %	9,6 %	10,0 %	14,5 %
Grippe	3,9 %	5,9 %	4,9 %	2,0 %	5,2 %	1,7 %	5,5 %
Cystite	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	1,7 %	0,0 %
Infection des voies urinaires	3,9 %	0,0 %	2,0 %	2,0 %	3,5 %	0,8 %	0,0 %
Rhinite	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,0 %	2,6 %	0,0 %	0,0 %
<b>BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATION DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>							
Complication postintervention	3,9 %	2,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>INVESTIGATIONS</b>							
Pression intraoculaire accrue	11,8 %	29,4 %	20,6 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Irrégularité de la fréquence cardiaque	3,9 %	2,0 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Créatinine sanguine accrue	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,6 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTIIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES</b>							
Hypoglycémie	3,9 %	3,9 %	3,9 %	0,0 %	1,7 %	2,5 %	3,6 %
Hyperglycémie	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	1,7 %	0,9 %

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	% de patients Essai RESOLVE (groupes A + B) <sup>†</sup>				% de patients Essai RESTORE		
	Ranibizumab à 6 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab à 10 mg/mL <sup>‡</sup> (N = 51)	Ranibizumab Données totalisées (N = 102)	Simulation (N = 49)	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 115)	Ranibizumab à 0,5 mg + laser (N = 120)	Laser (N = 110)
<b>AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF</b>							
Arthrose	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %
Douleur aux extrémités	0,0 %	2,0 %	1,0 %	0,0 %	2,6 %	0,0 %	0,0 %
<b>AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES</b>							
Dépression	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,9 %	0,8 %	0,9 %
Nervosité	3,9 %	0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

<sup>†</sup> L'essai RESOLVE (D2201) comportait un volet d'exploration (groupe A) et un volet de confirmation (groupe B) (voir les sections ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD). Seules les données d'innocuité visant l'ensemble de la population (groupes A + B) sont présentées ici.

<sup>‡</sup> Les sujets du groupe à 6 mg/mL ont reçu une dose réelle de ranibizumab à 0,3 mg ou 0,6 mg et ceux du groupe à 10 mg/mL, une dose de ranibizumab à 0,5 mg ou 1,0 mg.

Dans les essais RESOLVE et RESTORE, on n'a pas noté de déséquilibre significatif entre les groupes ranibizumab et témoin au chapitre de l'incidence des réactions thromboemboliques artérielles. Lors de l'essai RESOLVE, on a signalé des réactions thromboemboliques artérielles chez 3 patients du groupe ranibizumab à 10 mg/mL (5,9 %) et 2 patients du groupe simulation (4,1 %). Une des 3 manifestations observées dans le groupe traité (occlusion de l'artère rétinienne) a été rangée dans la catégorie des réactions thromboemboliques artérielles, mais on précise qu'elle a été provoquée par la pression de l'injection intraoculaire et non pas par une réaction thromboembolique artérielle. Lors de l'essai RESTORE, on a fait état d'une réaction thromboembolique artérielle chez 4 patients du groupe ranibizumab (3,5 %), 4 patients du groupe ranibizumab + laser (3,3 %) et 3 patients du groupe laser (2,7 %).

Une méta-analyse de données d'innocuité groupées provenant d'essais mondiaux terminés à répartition aléatoire et menés à double insu a révélé une fréquence plus élevée d'infection/inflammation de la plaie non oculaires, non graves chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique traités par le ranibizumab à 0,5 mg (1,85/100 année-patient) comparativement aux patients du groupe témoin (0,27/100 année-patient). La relation avec l'emploi du ranibizumab demeure inconnue.

## Population atteinte d'OVR

L'innocuité du ranibizumab a été étudiée au cours de deux essais de 12 mois (BRAVO et CRUISE) réalisés auprès de 264 et de 261 patients présentant une déficience visuelle 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) traités par le ranibizumab (voir les sections ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR). La population d'innocuité comprenait tous les patients qui



ont pris part aux essais BRAVO et CRUISE et qui ont reçu au moins 1 injection du médicament à l'étude. Les événements oculaires et non oculaires observés durant les essais BRAVO et CRUISE montraient une fréquence et une gravité comparables à ceux qui sont survenus lors des essais sur la DMLA néovasculaire; aucun nouveau signe de toxicité n'a été observé dans la population atteinte d'OVR. Les événements oculaires les plus fréquemment signalés dans les groupes ayant reçu le ranibizumab au cours de la phase de traitement de 6 mois étaient l'hémorragie conjonctivale, les exsudats rétiens et la douleur oculaire. L'effet indésirable non oculaire signalé le plus fréquemment, dans l'ensemble, durant la phase de traitement était l'hypertension (8,1 % dans le groupe d'injections simulées vs 6,0 % et 5,0 % dans les groupes ayant respectivement reçu 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab). En général, dans les deux essais, le profil d'innocuité cumulatif à 12 mois du ranibizumab correspondait à celui observé à 6 mois.

Les **Tableau 12** et **Tableau 13** ci-dessous résument les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités par le ranibizumab au cours des essais contrôlés de phase III sur l'OVR, soit BRAVO et CRUISE (données totalisées).

**Tableau 12 Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés au cours de la phase de traitement de 6 mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans le groupe ranibizumab) chez la population visée par les essais d'innocuité BRAVO et CRUISE (données totalisées)**

<b>CLASSE D'ORGANES Terme privilégié</b>	<b>Simulation N = 260 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,3 mg N = 266 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,5 mg N = 259 (%)</b>
<b>AFFECTIONS OCULAIRES</b>			
Hémorragie conjonctivale	37,3 %	51,5 %	47,9 %
Exsudats rétiens	12,7 %	25,9 %	20,8 %
Douleur oculaire	12,3 %	16,5 %	17,4 %
Affection vasculaire rétinienne	9,2 %	11,3 %	12,4 %
Hémorragie rétinienne	11,2 %	12,0 %	11,2 %
Maculopathie	7,3 %	13,5 %	10,8 %
Dépigmentation rétinienne	4,2 %	6,4 %	8,9 %
Myodopsie	2,3 %	9,8 %	6,9 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	5,0 %	3,8 %	6,9 %
Trouble vasculaire oculaire	5,0 %	6,4 %	6,6 %
Irritation oculaire	6,2 %	5,3 %	6,6 %
Hyperémie oculaire	2,7 %	6,8 %	5,0 %
Vision trouble	3,1 %	3,4 %	4,6 %
Décollement du vitré	2,3 %	2,6 %	3,9 %
Hémorragie vitréenne	5,8 %	4,1 %	3,5 %

<b>CLASSE D'ORGANES Terme privilégié</b>	<b>Simulation N = 260 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,3 mg N = 266 (%)</b>	<b>Ranibizumab à 0,5 mg N = 259 (%)</b>
Sécheresse oculaire	2,7 %	2,3 %	2,7 %
Gêne oculaire	2,3 %	1,1 %	2,3 %
Affection rétinienne	1,2 %	1,1 %	2,3 %
Pigmentation rétinienne	3,5 %	3,0 %	2,3 %
Sécrétion lacrymale accrue	2,7 %	3,8 %	1,9 %
Œdème maculaire	6,2 %	3,4 %	1,9 %
Cataracte	0,4 %	1,1 %	1,5 %
Kératite ponctuée	0,8 %	1,9 %	1,5 %
Atrophie optique	0,4 %	0,0 %	1,5 %
Photopsie	1,2 %	1,5 %	1,5 %
Conjonctivite	0,0 %	0,0 %	1,2 %
Kératite	0,0 %	0,4 %	1,2 %
Prurit oculaire	2,3 %	2,6 %	1,2 %
Baisse d'acuité visuelle	1,2 %	0,0 %	1,2 %
Métamorphopsie	1,2 %	1,9 %	1,2 %
Iritis	2,7 %	1,1 %	0,8 %
Exsudats oculaires	1,2 %	1,1 %	0,8 %
Œdème papillaire	1,9 %	1,1 %	0,8 %
Affection vasculaire du disque optique	3,1 %	4,1 %	0,8 %
Dégénérescence rétinienne	0,0 %	1,1 %	0,8 %
Diplopie	0,4 %	1,5 %	0,8 %
Troubles de la vue	1,2 %	2,3 %	0,8 %
Hyperémie conjonctivale	0,4 %	1,5 %	0,4 %
Blépharite	1,2 %	1,1 %	0,4 %
Enflure oculaire	0,0 %	1,5 %	0,4 %
<b>BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATION DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>			
Abrasion de la cornée	1,5 %	1,5 %	0,4 %
<b>INVESTIGATION</b>			
Pression intraoculaire accrue	2,3 %	6,8 %	6,6 %

**Tableau 13 Effets non oculaires indésirables, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe d'organes et terme privilégié, observés au cours de la phase de traitement de 6 mois (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans le groupe ayant reçu la monothérapie par le ranibizumab) chez la population visée par les essais d'innocuité BRAVO et CRUISE (données totalisées)**

Classe d'organes Terme privilégié	Simulation N = 260 (%)	Ranibizumab à 0,3 mg N = 266 (%)	Ranibizumab à 0,5 mg N = 259 (%)
<b>AFFECTION DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>			
Anémie	1,2 %	1,1 %	1,2 %
<b>AFFECTION DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE</b>			
Vertige	2,7 %	1,1 %	0,4 %
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>			
Nausées	1,5 %	0,8 %	1,2 %
Vomissements	1,5 %	0,4 %	1,2 %
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0,4 %	1,1 %	0,8 %
Diarrhée	2,7 %	1,9 %	0,4 %
<b>AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>			
Douleur	0,8 %	1,1 %	0,8 %
Fatigue	0,8 %	1,1 %	0,0 %
<b>AFFECTIONS IMMUNITAIRES</b>			
Hypersensibilité	0,4 %	0,8 %	1,5 %
Allergie saisonnière	1,9 %	1,5 %	0,4 %
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>			
Rhinopharyngite	3,8 %	5,3 %	5,4 %
Grippe	1,9 %	1,5 %	3,1 %
Sinusite	1,9 %	5,3 %	3,1 %
Infection des voies respiratoires supérieures	1,5 %	2,6 %	2,3 %
Cystite	0,4 %	0,4 %	1,2 %
Infection des voies urinaires	1,5 %	1,9 %	0,8 %
Bronchite	1,5 %	1,1 %	0,4 %
Pneumonie	1,5 %	1,5 %	0,4 %
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>			
Chute	2,3 %	0,8 %	1,9 %
Contusion	1,9 %	0,8 %	1,5 %

<b>Classe d'organes</b> Terme privilégié	<b>Simulation</b> <b>N = 260</b> <b>(%)</b>	<b>Ranibizumab</b> <b>à 0,3 mg</b> <b>N = 266</b> <b>(%)</b>	<b>Ranibizumab</b> <b>à 0,5 mg</b> <b>N = 259</b> <b>(%)</b>
Fracture d'un membre supérieur	0,0 %	1,1 %	0,0 %
<b>INVESTIGATION</b>			
Tension artérielle accrue	0,8 %	0,8 %	1,2 %
<b>AFFECTION MÉTABOLIQUE ET NUTRITIONNELLE</b>			
Hypercholestérolémie	1,2 %	1,5 %	0,8 %
<b>AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF</b>			
Douleur dorsale	0,8 %	1,5 %	2,7 %
Arthralgie	0,8 %	1,1 %	2,3 %
Ostéoporose	0,4 %	0,0 %	1,2 %
Arthrite	0,4 %	1,1 %	0,8 %
Douleur aux extrémités	0,8 %	1,1 %	0,8 %
Cervicalgie	0,4 %	1,1 %	0,0 %
Arthrose	0,4 %	1,5 %	0,0 %
<b>AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>			
Céphalées	3,5 %	4,9 %	2,7 %
Céphalées sinusales	0,4 %	0,0 %	1,2 %
Étourdissements	3,5 %	2,3 %	0,8 %
<b>AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES</b>			
Dépression	0,4 %	0,8 %	1,2 %
Anxiété	1,5 %	1,5 %	0,8 %
<b>AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES</b>			
Toux	1,5 %	1,1 %	1,5 %
Congestion des sinus	0,4 %	0,8 %	1,5 %
<b>AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES</b>			
Hyperhidrose	0,0 %	0,0 %	1,2 %
<b>AFFECTION VASCULAIRE</b>			
Hypertension	8,1 %	6,0 %	5,0 %

Une sinusite est survenue chez 5 patients sur 260 (1,9 %) recevant un traitement simulé et chez 8 patients sur 259 (3,1 %) recevant 0,5 mg de ranibizumab dans le cadre des essais regroupés BRAVO et CRUISE.

Au cours de la phase de 6 mois des études BRAVO et CRUISE, on n'a pas noté de déséquilibre significatif entre les groupes ranibizumab et témoins en ce qui concerne

le taux d'incidence de réactions thromboemboliques artérielles. Lors de l'étude BRAVO, le taux de réactions thromboemboliques artérielles telles que définies par l'APTC pendant la phase de traitement de 6 mois était similaire entre les groupes de traitement : 1 sujet (0,8 %) ayant subi un accident vasculaire cérébral hémorragique non fatal, aucun sujet du groupe ayant subi une réaction thromboembolique artérielle à 0,3 mg et 2 sujets (1,5 %) du groupe recevant la dose de 0,5 mg ayant subi un accident thromboembolique hépatique hémorragique (infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral hémorragique fatal). Dans l'étude CRUISE, le taux de réactions thromboemboliques artérielles telles que définies par l'APTC pendant la phase de traitement de 6 mois était également équilibré entre les groupes de traitement : 1 sujet (0,8 %) dans le groupe recevant le traitement simulé, 1 sujet (0,8 %) dans le groupe recevant la dose de 0,3 mg et 1 sujet (0,8 %) dans le groupe recevant la dose de 0,5 mg subissant un tel événement (infarctus du myocarde non fatal). De faibles taux de ces réactions (< 2,5 %) ont été observés à 12 mois dans les groupes recevant les doses de 0,3 et 0,5 mg.

Le profil d'innocuité à long terme du ranibizumab observé dans les études de 24 mois BRIGHTER et CRYSTAL correspondait au profil d'innocuité connu du ranibizumab (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Études après la commercialisation).

### **Population atteinte de MP**

Les données d'innocuité du ranibizumab étudiées dans l'étude clinique de 12 mois (RADIANCE), qui comprenaient 224 patients atteints de MP traités par le ranibizumab (voir la section ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP). La population d'innocuité comprend tous les patients répartis aléatoirement qui ont reçu au moins une application du traitement à l'étude (ranibizumab [simulation] et/ou TPD à la vertéporfine [simulation]) et qui ont subi au moins une évaluation de l'innocuité après le début de l'étude. Les événements oculaires et non oculaires observés dans le cadre de cet essai étaient comparables, sur le plan de la fréquence et de la gravité, à ceux qui sont survenus lors des essais sur la DMLA néovasculaire. Jusqu'au mois 12, les effets indésirables oculaires les plus fréquemment signalés suivant le traitement par le ranibizumab étaient : l'hémorragie conjonctivale, la kératite ponctuée, la pression intraoculaire accrue, la douleur oculaire et l'hémorragie au point d'injection. Les effets indésirables non oculaires les plus fréquents jusqu'au mois 12 dans les groupes recevant le ranibizumab étaient : la rhinopharyngite, les maux de tête, l'hypertension, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'infection des voies urinaires, la douleur au dos, la grippe et la douleur abdominale.

Les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus chez  $\geq 1$  % des patients recevant le ranibizumab dans l'étude de phase III contrôlée sur la MP sont résumés dans les **tableaux 14** et **15** ci-dessous.

**Tableau 14 Effets oculaires indésirables dans l'œil à l'étude jusqu'au mois 12, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe principale d'organes et terme privilégié (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans les groupes recevant le ranibizumab [groupes I et II]) dans l'étude RADIANCE (ensemble d'évaluation de l'innocuité)**

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Ranibizumab à 0,5 mg		TPD à la vertéporfine	
	Groupe I selon la stabilisation N = 106 n (%)	Groupe II selon l'activité de la maladie N = 118 n (%)	Groupe III avec le ranibizumab à 0,5 mg à partir du mois 3 N = 38 n (%)	Groupe III sans le ranibizumab à 0,5 mg à partir du mois 3 N = 15 n (%)
AFFECTIONS OCULAIRES	39 (36,8)	36 (30,5)	12 (31,6)	4 (26,7)
Hémorragie conjonctivale	12 (11,3)	12 (10,2)	2 (5,3)	0
Kératite ponctuée	8 (7,5)	3 (2,5)	2 (5,3)	0
Corps flottants du vitré	5 (4,7)	1 (0,8)	0	0
Sécheresse oculaire	4 (3,8)	2 (1,7)	0	1 (6,7)
Douleur oculaire	4 (3,8)	4 (3,4)	1 (2,6)	1 (6,7)
Blépharite	2 (1,9)	2 (1,7)	0	0
Conjonctivite	2 (1,9)	1 (0,8)	0	0
Œdème palpébral	2 (1,9)	0	0	0
Déchirement de la rétine	2 (1,9)	1 (0,8)	0	0
Cataracte	1 (0,9)	2 (1,7)	0	1 (6,7)
Conjonctivite allergique	1 (0,9)	5 (4,2)	1 (2,6)	0
Hyperémie oculaire	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (2,6)	0
Hémorragie rétinienne	1 (0,9)	3 (2,5)	0	0
Métamorphopsie	0	3 (2,5)	0	0
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	4 (3,8)	3 (2,5)	2 (5,3)	0
Hémorragie au point d'injection	3 (2,8)	3 (2,5)	2 (5,3)	0
INVESTIGATIONS	3 (2,8)	7 (5,9)	4 (10,5)	0
Pression intraoculaire accrue	3 (2,8)	7 (5,9)	4 (10,5)	0

TPD = thérapie photodynamique

**Tableau 15 Effets non oculaires indésirables jusqu'au mois 12, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe principale d'organes et terme privilégié (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans les groupes recevant le ranibizumab [groupes I et II]) dans l'étude RADIANCE (ensemble d'évaluation de l'innocuité)**

CLASSE D'ORGANES Terme privilégié	Ranibizumab à 0,5 mg		TPD à la vertéporfine	
	Groupe I selon la stabilisation N = 106 n (%)	Groupe II selon l'activité de la maladie N = 118 n (%)	Groupe III avec le ranibizumab à 0,5 mg à partir du mois 3 N = 38 n (%)	Groupe III sans le ranibizumab à 0,5 mg à partir du mois 3 N = 15 n (%)
AFFECTION DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE	2 (1,9)	4 (3,4)	0	1 (6,7)
Acouphène	0	2 (1,7)	0	1 (6,7)
AFFECTIONS GASTRO- INTESTINALES	11 (10,4)	16 (13,6)	3 (7,9)	1 (6,7)
Douleur abdominale	3 (2,8)	1 (0,8)	0	0
Nausées	2 (1,9)	1 (0,8)	1 (2,6)	0
Mal de dents	2 (1,9)	1 (0,8)	0	0
Vomissements	2 (1,9)	1 (0,8)	0	0
Caries dentaires	0	2 (1,7)	0	1 (6,7)
Hémorroïdes	0	2 (1,7)	0	0
Trouble dentaire	0	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	5 (4,7)	4 (3,4)	1 (2,6)	0
Fatigue	0	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS IMMUNITAIRES	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
Allergie saisonnière	0	2 (1,7)	0	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS	25 (23,6)	24 (20,3)	8 (21,1)	5 (33,3)
Rhinopharyngite	12 (11,3)	12 (10,2)	1 (2,6)	2 (13,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (2,8)	4 (3,4)	1 (2,6)	0
Infection des voies urinaires	3 (2,8)	3 (2,5)	0	0
Bactériurie	2 (1,9)	0	0	0
Grippe	2 (1,9)	4 (3,4)	1 (2,6)	0
Pharyngite	2 (1,9)	0	0	0
Bronchite	1 (0,9)	4 (3,4)	1 (2,6)	0
AFFECTIONS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELLES	3 (2,8)	6 (5,1)	1 (2,6)	0

Diabète sucré	2 (1,9)	1 (0,8)	1 (2,6)	0
Hypercholestérolémie	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
Hyperglycémie	0	2 (1,7)	0	0
Hyperlipidémie	0	2 (1,7)	0	0
AFFECTION MUSCULO-SQUELETTIQUE ET DU TISSU CONJONCTIF	12 (11,3)	9 (7,6)	1 (2,6)	1 (6,7)
Douleur dorsale	2 (1,9)	4 (3,4)	0	0
Protrusion du disque intervertébral	2 (1,9)	0	0	0
Ostéoporose	2 (1,9)	0	0	0
Douleur aux extrémités	2 (1,9)	1 (0,8)	0	1 (6,7)
Arthralgie	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
Tendonite	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX	13 (12,3)	16 (13,6)	1 (2,6)	0
Céphalées	8 (7,5)	11 (9,3)	1 (2,6)	0
Migraine	2 (1,9)	1 (0,8)	1 (2,6)	0
Sciatique	1 (0,9)	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES	4 (3,8)	5 (4,2)	2 (5,3)	0
Toux	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (2,6)	0
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES	2 (1,9)	5 (4,2)	0	0
Urticaire	0	2 (1,7)	0	0
AFFECTIONS VASCULAIRES	5 (4,7)	6 (5,1)	3 (7,9)	0
Hypertension	3 (2,8)	5 (4,2)	3 (7,9)	0

TPD = thérapie photodynamique

### Population atteinte de NVC

L'innocuité du ranibizumab a été étudiée dans le cadre d'une étude clinique de 12 mois (MINERVA), qui comprenait 171 patients traités par le ranibizumab présentant une déficience visuelle due à une NVC (voir la section ESSAIS CLINIQUES – Traitement de la déficience visuelle due à une NVC). Le profil d'innocuité chez ces patients correspondait à celui observé lors d'essais cliniques antérieurs sur le ranibizumab. La population d'innocuité comprend les patients adultes qui ont reçu au moins une application du traitement à l'étude et qui ont eu au moins une évaluation de l'innocuité après le début de l'étude. L'innocuité et la tolérabilité du ranibizumab à 0,5 mg ont été comparées à l'innocuité et à la tolérabilité des injections simulées jusqu'au mois 2 et au fil du temps jusqu'au mois 12 (innocuité globale).



Jusqu'au mois 12, les effets indésirables oculaires les plus fréquemment signalés étaient : une hémorragie conjonctivale (7 patients [5,9 %] prenant du ranibizumab et 6 patients [11,5 %] ayant reçu des injections simulées avant de recevoir le ranibizumab), une néovascularisation choroïdienne (3 patients [2,5 %] prenant du ranibizumab et 0 patient ayant reçu des injections simulées avant de recevoir le ranibizumab), une baisse d'acuité visuelle (3 patients [2,5 %] prenant du ranibizumab et 1 patient [1,9 %] ayant reçu des injections simulées avant de recevoir le ranibizumab) et une conjonctivite (2 patients [1,7 %] prenant du ranibizumab et 3 patients [5,8 %] ayant reçu des injections simulées avant de recevoir le ranibizumab). L'effet indésirable non oculaire le plus fréquemment signalé jusqu'au mois 12 était la rhinopharyngite (14 [11,8 %] patients prenant du ranibizumab et 9 patients [17,3 %] ayant reçu des injections simulées avant de recevoir le ranibizumab).

Les effets indésirables oculaires et non oculaires survenus chez  $\geq 1$  % des patients recevant le ranibizumab dans l'étude de phase III contrôlée sur la NVC sont résumés dans les **Tableau 16** et le **tableau 17** ci-dessous.

**Tableau 16 Effets indésirables oculaires dans l'œil à l'étude jusqu'au mois 12, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe principale d'organes et terme privilégié (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans les groupes recevant le ranibizumab) dans l'étude MINERVA (ensemble d'évaluation de l'innocuité)**

<b>CLASSE D'ORGANES</b> <b>Terme privilégié</b>	<b>Ranibizumab à</b> <b>0,5 mg</b> <b>N = 119 n (%)</b>	<b>Simulé</b> <b>avec le ranibizumab à</b> <b>0,5 mg</b> <b>N = 52 n (%)</b>	<b>Simulé sans le</b> <b>ranibizumab</b> <b>0,5 mg</b> <b>N = 7 n (%)</b>
<b>AFFECTIONS OCULAIRES</b>	25 (21,0)	16 (30,8)	3 (42,9)
Hémorragie conjonctivale	7 (5,9)	6 (11,5)	0
Néovascularisation choroïdienne	3 (2,5)	0	1 (14,3)
Baisse d'acuité visuelle	3 (2,5)	1 (1,9)	1 (14,3)
Hypertension oculaire	2 (1,7)	0	0
Hémorragie rétinienne	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Vision trouble	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Décollement du vitré	2 (1,7)	0	0
Corps flottants du vitré	2 (1,7)	0	0
Irritation oculaire	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Douleur oculaire	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Sensation de corps étranger dans l'œil	1 (0,8)	1 (1,9)	1 (14,3)
Gêne oculaire	1 (0,8)	1 (1,9)	0

<b>CLASSE D'ORGANES</b> <b>Terme privilégié</b>	<b>Ranibizumab à</b> <b>0,5 mg</b> <b>N = 119 n (%)</b>	<b>Simulé</b> <b>avec le ranibizumab à</b> <b>0,5 mg</b> <b>N = 52 n (%)</b>	<b>Simulé sans le</b> <b>ranibizumab</b> <b>0,5 mg</b> <b>N = 7 n (%)</b>
Hyperémie oculaire	1 (0,8)	1 (1,9)	1 (14,3)
Œdème conjonctival	0	1 (1,9)	0
Diplopie	0	1 (1,9)	0
Sécheresse oculaire	0	1 (1,9)	0
Exsudats oculaires	0	1 (1,9)	0
Hémorragie oculaire	0	1 (1,9)	0
Kyste de la paupière	0	1 (1,9)	0
Œdème palpébral	0	2 (3,8)	0
Sécrétion lacrymale accrue	0	1 (1,9)	0
Déchirement de l'épithélium pigmentaire rétinien	0	1 (1,9)	0
Uvéite	0	1 (1,9)	0
Troubles de la vue	0	1 (1,9)	0
<b>AFFECTIONS IMMUNITAIRES</b>	0	1 (1,9)	0
Réaction aux préservateurs	0	1 (1,9)	0
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>	3 (2,5)	4 (7,7)	0
Conjonctivite	2 (1,7)	3 (5,8)	0
Conjonctivite à adénovirus	1 (0,8)	1 (1,9)	0
<b>INVESTIGATIONS</b>	3 (2,5)	1 (1,9)	0
Pression intraoculaire accrue	2 (1,7)	1 (1,9)	0
<b>AFFECTION MUSCULO-SQUELETTIQUE ET DU TISSU CONJONCTIF</b>	0	1 (1,9)	0
Syndrome de Sjogren	0	1 (1,9)	0
<b>AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉS</b>	0	1 (1,9)	0
Croûte	0	1 (1,9)	0

**Tableau 17 Effets non oculaires indésirables jusqu'au mois 12, indépendants de tout lien avec le traitement, par classe principale d'organes et terme privilégié (taux d'incidence d'au moins 1,0 % dans les groupes recevant le ranibizumab) dans l'étude MINERVA (ensemble d'évaluation de l'innocuité)**

	<b>Ranibizumab à 0,5 mg N = 119 n (%)</b>	<b>Simulé avec le ranibizumab à 0,5 mg N = 52 n (%)</b>	<b>Simulé sans le ranibizumab à 0,5 mg N = 7 n (%)</b>
CLASSE D'ORGANES Terme privilégié			
AFFECTIONS GASTRO- INTESTINALES	13 (10,9)	2 (3,8)	0
Diarrhée	4 (3,4)	0	0
Mal de dents	3 (2,5)	0	0
Douleur abdominale haute	2 (1,7)	0	0
Dyspepsie	2 (1,7)	0	0
Nausées	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Fécalome	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Pyrexie	0	1 (1,9)	0
AFFECTIONS IMMUNITAIRES	2 (1,7)	2 (3,8)	0
Allergie saisonnière	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Allergie à la morsure d'arthropode	0	1 (1,9)	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS	37 (31,1)	17 (32,7)	1 (14,3)
Rhinopharyngite	14 (11,8)	9 (17,3)	1 (14,3)
Grippe	9 (7,6)	0	0
Bronchite	3 (2,5)	1 (1,9)	0
Cystite	3 (2,5)	2 (3,8)	0
Otite moyenne	2 (1,7)	0	0
Rhinite	2 (1,7)	0	0
Sinusite	2 (1,7)	3 (5,8)	0
Infection des voies urinaires	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Dermatophytose	0	1 (1,9)	0
Turberculose latente	0	1 (1,9)	0
Amygdalite	0	1 (1,9)	0
Urosepsie	0	1 (1,9)	0

	<b>Ranibizumab à 0,5 mg N = 119 n (%)</b>	<b>Simulé avec le ranibizumab à 0,5 mg N = 52 n (%)</b>	<b>Simulé sans le ranibizumab à 0,5 mg N = 7 n (%)</b>
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE LA PROCÉDURE D'INJECTION</b>	4 (3,4)	4 (7,7)	0
Fracture du pied	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Entorse du ligament	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Blessure à la tête	0	1 (1,9)	0
Lacération	0	1 (1,9)	0
Fouluures musculaires	0	1 (1,9)	0
<b>INVESTIGATION</b>	10 (8,4)	3 (5,8)	0
Résultat positif au test bactérien	2 (1,7)	0	0
Tension artérielle accrue	2 (1,7)	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	0	1 (1,9)	0
Augmentation de l'enzyme hépatique	0	1 (1,9)	0
Augmentation de l'antigène prostatique spécifique	0	1 (1,9)	0
Augmentation des transaminases	0	1 (1,9)	0
<b>AFFECTION MUSCULO- SQUELETTIQUE ET DU TISSU CONJONCTIF</b>	9 (7,6)	4 (7,7)	1 (14,3)
Douleur dorsale	6 (5,0)	0	1 (14,3)
Arthralgie	1 (0,8)	1 (1,9)	0
Douleur musculo-squelettique	0	1 (1,9)	0
Arthrose	0	1 (1,9)	0
Polyarthrite	0	1 (1,9)	0
Trouble rhumatismal	0	1 (1,9)	0
Ténosynovite	0	1 (1,9)	0
<b>NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON PRÉCIS (kystes et polypes compris)</b>	7 (5,9)	1 (1,9)	0
Carcinome hépatocellulaire	0	1 (1,9)	0
<b>AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>	9 (7,6)	3 (5,8)	1 (14,3)
Étourdissements	3 (2,5)	0	0
Sciatique	2 (1,7)	0	0

	<b>Ranibizumab à 0,5 mg N = 119 n (%)</b>	<b>Simulé avec le ranibizumab à 0,5 mg N = 52 n (%)</b>	<b>Simulé sans le ranibizumab à 0,5 mg N = 7 n (%)</b>
Céphalées	1 (0,8)	3 (5,8)	1 (14,3)
<b>AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES</b>	2 (1,7)	2 (3,8)	0
Dépression	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Peur de l'injection	0	1 (1,9)	0
Trouble du sommeil	0	1 (1,9)	0
<b>AFFECTIONS RÉNALES ET URINAIRES</b>	0	1 (1,9)	0
Oligurie	0	1 (1,9)	0
<b>AFFECTION DU SYSTÈME REPRODUCTEUR ET DES SEINS</b>	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Hyperplasie bénigne de la prostate	1 (0,8)	1 (1,9)	0
<b>AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES</b>	3 (2,5)	5 (9,6)	0
Maladie pulmonaire obstructive chronique	0	1 (1,9)	0
Toux	0	1 (1,9)	0
Douleur oropharyngée	0	1 (1,9)	0
Kyste paranasal	0	1 (1,9)	0
Inflammation pharyngée	0	1 (1,9)	0
<b>AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉS</b>	2 (1,7)	1 (1,9)	0
Kératose sénile	0	1 (1,9)	0
<b>AFFECTIONS VASCULAIRES</b>	6 (5,0)	1 (1,9)	1 (14,3)
Hypertension	5 (4,2)	1 (1,9)	1 (14,3)

Dans le cadre de l'essai MINERVA (population d'innocuité), un seul patient (0,8 %) du groupe ranibizumab a présenté un risque non oculaire de réactions thromboemboliques artérielles non myocardiques jusqu'au mois 2.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

#### **Population atteinte de DMLA néovasculaire**

Les effets indésirables qui, soupçonne-t-on, sont liés au traitement par le ranibizumab et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence inférieure à 1,0 % chez les patients recevant le traitement actif de 0,5 mg de ranibizumab pendant jusqu'à 2 ans lors des essais

contrôlés de phase III MARINA (FVF2598g) et ANCHOR (FVF2587g). Les données d'innocuité décrites ci-dessous comprennent également les effets indésirables associés à la procédure et ceux potentiellement associés au médicament chez les 379 patients des groupes combinés de traitement à 0,5 mg.

Affection cardiaque : fibrillation auriculaire.

Affection aux oreilles et au labyrinthe : douleur aux oreilles.

Affections oculaires : sensation anormale dans l'œil, glaucome à angle fermé, érythème dans la chambre antérieure, blépharite, cécité, cataracte sous-capsulaire, œdème conjonctival, conjonctivite allergique, dépôts sur la cornée, œdème de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen, stries cornéennes, dellen, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, endophtalmie, épisclérite, érythème palpébral, hémorragie oculaire, enflure oculaire, irritation palpébrale, ptose palpébrale, glaucome, hyphéma, adhérences à l'iris, kératopathie, pigmentation lenticulaire, dégénérescence maculaire, maculopathie, photophobie, photopsie, glaucome pigmentaire, opacification de la capsule postérieure, altération du réflexe pupillaire, occlusion de l'artère rétinienne, affection de la rétine, cicatrice de la rétine, déchirure de la rétine, hyperémie scléroticale, fibrose sous-rétinienne, dégénérescence du vitré, opacités du vitré.

Affections gastro-intestinales : nausées.

Affections générales et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur faciale, irritation au point d'injection, douleur.

Infection et infestation : hypopion.

Blessures, empoisonnement et complications de la procédure d'injection : cataracte traumatique, contusions, blessure oculaire, égratignure.

Investigations : baisse de la pression intraoculaire. Affection musculo-squelettique et du tissu conjonctif : douleur à la mâchoire. Affections du système nerveux : étourdissements. Affections psychiatriques : anxiété anticipative, anxiété.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, sécrétion accrue dans les voies respiratoires supérieures, rhinorrhée, respiration sifflante.

Affections cutanées et sous-cutanées : dermatite allergique, kératose lichénoïde.

### **Population atteinte d'OMD**

Les effets indésirables qui, soupçonne-t-on, sont liés au traitement par le ranibizumab et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence inférieure à 1,0 % chez les patients qui ont reçu le traitement par le ranibizumab lors de l'essai contrôlé RESTORE; il s'agit des manifestations absentes des **Tableau 9** et **Tableau 10** ci-dessus. Les données d'innocuité décrites ci-dessous comprennent les effets indésirables oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires qui ont été considérés comme étant liés soit à la procédure d'injection, soit au médicament à l'étude.

Affection cardiaque : occlusion de l'artère coronaire.

Affection gastro-intestinale : obstruction intestinale.

Affections oculaires : inflammation dans la chambre antérieure, anomalie de l'épithélium cornéen, allergie oculaire, exsudat sur le bord des paupières, maculopathie, photophobie, cataracte sous-capsulaire, œdème de la cornée, douleur palpébrale, métamorphopsie, inconfort oculaire, diminution de l'acuité visuelle.

Affection générale et anomalie au site d'administration : affection pseudo-grippale.

Infection et infestation : grippe.

Affection métabolique et nutritionnelle : hypoglycémie.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur dorsale.

Affections du système nerveux : étourdissements.

Affection psychiatrique : anxiété.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, rhinorrhée.

Affection cutanée et sous-cutanée : urticaire.

Affection vasculaire : thrombose artérielle dans les membres.

### **Population atteinte d'OVR**

Les effets indésirables qui, soupçonne-t-on, sont liés au traitement par le ranibizumab et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence inférieure à 1,0 % chez les patients recevant le traitement par le ranibizumab à 0,5 mg pendant une période allant jusqu'à 6 mois lors des essais contrôlés de phase III BRAVO et CRUISE (données totalisées). Les données d'innocuité décrites ci-dessous comprennent les effets indésirables associés à la procédure et les effets indésirables oculaires (touchant l'œil à l'étude) et non oculaires potentiellement associés au médicament observés chez les 259 patients traités par le ranibizumab à 0,5 mg.

Affection cardiaque : infarctus du myocarde.

Affections oculaires : affection de la chambre antérieure, cataracte, hémorragie vitréenne, décollement du vitré, œdème conjonctival, conjonctivite, kératite, érosion de la cornée, kératopathie, iritis, œdème palpébral, hémorragie oculaire, affection rétinienne, exsudats oculaires, photophobie, maculopathie, diplopie, métamorphopsie, déficience visuelle.

Affection immunitaire : hypersensibilité au médicament.

Infections et infestations : endophtalmie, sinusite.

Blessure, empoisonnement et complication de la procédure d'injection : abrasion de la cornée.  
Affections du système nerveux : hémorragie cérébrale, hyperesthésie, présyncope.

## **Population atteinte de MP**

Les effets indésirables qui, soupçonne-t-on, sont liés au traitement par le ranibizumab et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence inférieure à 1,0 % chez les patients traités par le ranibizumab lors de l'essai contrôlé RADIANCE; il s'agit des manifestations absentes des **tableaux 14** et **15** ci-dessus. Les données d'innocuité décrites ci-dessous comprennent les événements indésirables oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires qui ont été considérés comme étant liés soit à la procédure d'injection, soit au médicament à l'étude.

Affections oculaires : œdème conjonctival, érosion de la cornée, uvéite, prolapsus vitréen, irritation oculaire, iridocyclite.

Affection générale et anomalie au site d'administration : douleur au site d'injection.

Affections hépatobiliaires : anomalies de la fonction hépatique.

Affection immunitaire : hypersensibilité au médicament.

Infections et infestations : conjonctivite à adénovirus.

Affections du système nerveux : augmentation de la pression intracrânienne.

## **Population atteinte de NVC**

Les effets indésirables qui, soupçonne-t-on, sont liés au traitement par ranibizumab et qui figurent ci-dessous sont survenus à une incidence inférieure à 1,0 % chez les patients traités par ranibizumab lors de l'essai contrôlé MINERVA; il s'agit des manifestations absentes des **tableaux 16** et **17** ci-dessus. Les données d'innocuité décrites ci-dessous comprennent les effets indésirables oculaires (dans l'œil à l'étude) et non oculaires qui ont été considérés comme étant liés soit à la procédure d'injection, soit au médicament à l'étude.

Affection cardiaque : arythmie.

Affections oculaires : blépharite, hyperémie conjonctivale, conjonctivite allergique, iritis, kyste de la rétine.

## **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives**

### **Population atteinte de DMLA néovasculaire :**

On n'a observé aucun signe suggérant un lien entre le ranibizumab et la manifestation d'anomalies significatives sur le plan clinique.

### **Population atteinte d'OVR :**

On n'a observé aucun signe suggérant un lien entre le ranibizumab et la manifestation d'anomalies significatives sur le plan clinique. Il n'y avait pas de disparité entre les groupes de traitement quant aux résultats hématologiques et biologiques obtenus après le début des essais.

### **Population atteinte de MP :**



On n'a observé aucun signe suggérant un lien entre le ranibizumab et la manifestation d'anomalies significatives sur le plan clinique. Il n'y avait pas de disparité entre les groupes de traitement quant aux résultats hématologiques et biologiques obtenus après le début des essais.

#### Population atteinte de NVC :

Globalement, il n'y a pas eu de variation significative des paramètres de laboratoire au cours des 12 mois de l'essai MINERVA. Aucun patient n'a présenté de nouveaux résultats notables ni d'anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire classés comme étant des effets indésirables graves.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Le **tableau 18** ci-dessous résume les réactions indésirables, oculaires et non oculaires, du médicament couramment signalées à un taux de  $\geq 1,0\%$  sur l'ensemble des effets indésirables signalés lors des essais cliniques de phase IV et dans le cadre de l'usage commercial du ranibizumab pour le traitement de la DMLA néovasculaire.

**Tableau 18 Réactions indésirables oculaires et non oculaires survenues après la mise en marché du ranibizumab : essais de phase IV [SECURE (CRFB002A2402) et EVEREST (CBPD952A2308)], cas documentés et rapports spontanés; réactions indésirables survenues à un taux d'incidence de  $\geq 1\%$  sur l'ensemble des effets indésirables signalés (n = 4 074)**

Terme privilégié	Essais SECURE et EVEREST	Cas documentés	Rapports spontanés
<b>AFFECTIONS OCULAIRES</b>			
Baisse d'acuité visuelle	5 (0,1 %)	31 (0,8 %)	226 (5,5 %)
Douleur oculaire	2 (0,0 %)	0 (0,0 %)	182 (4,5 %)
Troubles de la vue	1 (0,0 %)	2 (0,0 %)	125 (3,1 %)
Endophtalmie	5 (0,1 %)	12 (0,3 %)	77 (1,9 %)
Hyperémie oculaire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	93 (2,3 %)
Vision trouble	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	80 (2,0 %)
Myodopsie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	57 (1,4 %)
Sensation de corps étranger dans l'œil	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	51 (1,2 %)
Hémorragie oculaire	0 (0,0 %)	1 (0,0 %)	45 (1,1 %)
Sécrétion lacrymale accrue	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	45 (1,1 %)
Déchirement de l'épithélium pigmentaire rétinien	0 (0,0 %)	11 (0,3 %)	34 (0,8 %)
Irritation oculaire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	43 (1,1 %)
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>			
Nausées	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	39 (1,0 %)
<b>AFFECTION GÉNÉRALE ET ANOMALIE AU SITE D'ADMINISTRATION</b>			

Terme privilégié	Essais SECURE et EVEREST	Cas documentés	Rapports spontanés
Médicament inefficace	0 (0,0 %)	3 (0,1 %)	82 (2,0 %)
INVESTIGATION			
Tension artérielle accrue	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	50 (1,2 %)
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX			
Accident vasculaire cérébral	0 (0,0 %)	1 (0,0 %)	86 (2,1 %)
Céphalées	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	85 (2,1 %)
Étourdissements	1 (0,0 %)	0 (0,0 %)	51 (1,2 %)
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES			
Réactions allergiques <sup>†</sup>	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	71 (1,7 %)

<sup>†</sup> Résumé des termes privilégiés : éruption cutanée, érythème, urticaire, prurit et prurit généralisé.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de la thérapie photodynamique (TPD) à la vertéporfine comme traitement d'appoint au ranibizumab injectable dans le traitement de la DMLA néovasculaire et de la MP, consultez la section **ESSAIS CLINIQUES – Médicament biologique de référence**.

Pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de la photocoagulation au laser comme traitement d'appoint au ranibizumab dans le traitement de l'OMD, consultez les sections **ESSAIS CLINIQUES – Médicament biologique de référence et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Traitement de la déficience visuelle due à un OMD.

Pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de la photocoagulation au laser comme traitement d'appoint au ranibizumab dans le traitement de l'OBVR, consultez les sections **ESSAIS CLINIQUES – Médicament biologique de référence et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction sur le plan comportemental n'a été établie.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (FCEV-A). Le ranibizumab est conçu pour pénétrer toutes les couches de la rétine. Il se lie avec une haute affinité aux isoformes actifs du FCEV-A (p. ex. FCEV<sub>110</sub>, FCEV<sub>121</sub> et FCEV<sub>165</sub>), empêchant dès lors la liaison du FCEV-A à ses récepteurs FCEV-1 et FCEV-2. La liaison du FCEV-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de l'œdème maculaire causant une déficience visuelle en présence de diabète et d'une occlusion veineuse rétinienne, de même que de la néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique.

## 10.3 Pharmacocinétique

Après une administration intravitréenne mensuelle de ranibizumab injectable à des patients atteints de DMLA néovasculaire, les concentrations sériques de ranibizumab ont été généralement faibles. Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ), mesurées après une administration unique et évaluées à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population (PK) pour des administrations répétées, ont été généralement inférieures à la concentration de ranibizumab nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du FCEV (11-27 ng/mL, tel qu'il a été évalué par un essai de prolifération cellulaire *in vitro*). À la suite d'une administration unique, la  $C_{max}$  a été proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,05 à 1,0 mg/œil. Les concentrations sériques de ranibizumab observées chez les patients atteints d'OVR étaient comparables à celles mesurées chez les patients atteints de DMLA néovasculaire. Bien que les données pharmacocinétiques suggèrent que les concentrations de ranibizumab restent inférieures au seuil nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du FCEV, il serait nécessaire d'effectuer d'autres évaluations à d'autres temps de mesure aux environs de la  $C_{max}$  pour confirmer que les concentrations de ranibizumab ne dépassent jamais ce seuil à quelque moment que ce soit lors de l'injection intravitréenne mensuelle de 0,5 mg de ranibizumab chez les humains.

Sur la base d'une analyse de données limitées de pharmacocinétique de population chez les patients atteints de DMLA néovasculaire traités à la dose de 0,5 mg, la  $C_{max}$  sérique du ranibizumab, atteinte environ 1 jour après l'administration, devrait généralement être comprise entre 0,79 et 2,90 ng/mL et la  $C_{min}$  comprise entre 0,07 et 0,49 ng/mL.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : aucun essai spécifique n'a été conduit pour évaluer la pharmacocinétique du ranibizumab chez les enfants et les adolescents.
- **Personnes âgées** : aucune modification posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.
- **Sexe** : aucun facteur spécial ne doit être pris en considération.
- **Insuffisance hépatique** : aucun essai spécifique n'a été conduit pour évaluer la pharmacocinétique du ranibizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : aucun essai spécifique n'a été conduit pour évaluer la pharmacocinétique du ranibizumab chez les patients présentant une insuffisance rénale. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de sujets atteints de DMLA néovasculaire, 68 % des patients (136 sur 200) présentaient une insuffisance rénale (46,5 % légère [50-80 mL/min], 20 % modérée [30-50 mL/min] et 1,5 % grave [ $< 30$  mL/min]). Chez les patients atteints d'OVR, 48,2 % (253 sur 525) présentaient une insuffisance rénale (36,4 % légère, 9,5 % modérée et 2,3 % grave). La clairance systémique a été légèrement plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La clairance chez 3 patients atteints d'insuffisance rénale grave a été réduite d'environ 42 %. La signification clinique de ces observations n'a pas été établie.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

### Flacon

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). NE CONGELEZ PAS CE PRODUIT.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Avant utilisation, un flacon qui n'a pas été ouvert peut être conservé à la température ambiante (30 °C) pendant un maximum de 60 jours.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser si la solution contient des particules, a changé de couleur ou est trouble. Les flacons sont réservés à un usage unique.

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Ranibizumab
Nom chimique :	Fragment Fab de l'immunoglobuline G1, antifacteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain : chaîne $\gamma$ 1 liée par pont disulfure à la chaîne $\kappa$ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuFab V2.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Le poids moléculaire de la chaîne légère et de la chaîne lourde calculé à partir de la séquence d'acides aminés est de 23 433 et de 24 957 Da, respectivement. Le poids moléculaire du fragment Fab est de 48 kDa et il est produit à l'aide d'un système d'expression de l' <i>E. coli</i> dans un milieu nutritif contenant de la tétracycline, un antibiotique. La tétracycline n'est pas perceptible dans le produit final.
Formule développée :	Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans les cellules <i>Escherichia coli</i> à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. Il consiste en une chaîne légère de résidu 214 liée par pont disulfure à son extrémité C au segment N terminal du résidu 231 de la chaîne lourde. Les séquences prévues d'acides aminés des chaînes lourde et légère sont illustrées ci-dessous. Le ranibizumab n'est pas glycosylé.
Propriétés physicochimiques :	Solution pour injection aqueuse, stérile, exempte d'agent de conservation, limpide et de couleur incolore à jaune pâle
Norme pharmaceutique :	Norme interne

#### **Chaîne lourde de Byooviz**

001 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYDFT HYGMNWVRQA PGKGLEWVGW

INTYTGEPTY

061 AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP YYYGTSHWYF DVWGQGLTVT

121 VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGQ LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL

181 QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH L 231

#### **Chaîne légère de Byooviz**

001 DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF TSSLHSGVPS

061 RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP

121 SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT

181 LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGECC 214

Résidus de cystéine : lettres soulignées  
Région variable : **lettres en caractères gras**

## Caractéristiques du produit

Le processus de fabrication des substances pharmaceutiques (SP) de Byooviz comprend la préculture, la culture principale, le prélèvement du fluide de culture cellulaire (processus primaire en aval), la purification et la distribution, ce qui donne des SP hautement purifiées pour Byooviz.

Le processus de fabrication du produit médicamenteux (PM) de Byooviz comprend la décongélation des SP, la filtration de réduction de la charge microbienne et le mélange/mélange de la SP, la filtration stérile et le remplissage/l'arrêt/l'enroulement aseptique.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles (SB11-G31-AMD) a été mené chez des sujets atteints de DMLA néovasculaire afin de comparer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de Byooviz à celles du médicament biologique de référence Lucentis.

Le **tableau 19** présente un aperçu du protocole de l'essai et des caractéristiques démographiques des patients atteints de DMLA inscrits à l'essai.

**Tableau 19** Résumé de la conception de l'essai et caractéristiques démographiques des patients

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (randomisés)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SB11-G31-AMD	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles chez des sujets atteints de DMLA néovasculaire	0,5 mg de Byooviz ou 0,5 mg de Lucentis a été administré dans l'œil à l'étude par voie intravitréenne (ITV) toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48	705 (Byooviz : 351; Lucentis : 354)	Byooviz 74,4 (51-96)  Lucentis 73,8 (51-94)	Homme/femme : Homme : 42,8 % Femme : 57,2 %

Les résultats du critère d'évaluation principal, c.-à-d. la variation de la MAVC à la semaine 8 par rapport aux valeurs initiales entre les groupes traités par Byooviz et Lucentis, sont présentés dans le **tableau 20 ci-dessous**.

**Tableau 20 Analyse de la variation de la MAVC à la semaine 8 par rapport aux valeurs initiales (ensemble d'analyse intégral, essai SB11-G31-AMD)**

Temps de mesure	Traitement	n	Moyenne des MC (ET)	Différence (Byooviz – Lucentis <sup>MD</sup> )		
				Moyenne	(ET)	IC à 95 %
Semaine 8	Byooviz (N = 351)	351	6,18 (0,52)	-0,80	(0,62)	[-2,023, 0,415]
	Lucentis (N = 353)	353	6,99 (0,51)			

ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; MC moyenne = moyenne des moindres carrés; N = nombre total de patients; n = nombre total de patients avec données disponibles à la semaine 8.

La MAVC comparable est déclarée si l'IC bilatéral à 95 % de la différence des variations moyennes des MC de la MAVC par rapport aux valeurs initiales à la semaine 8 entre Byooviz et Lucentis se situe dans la marge de similarité prédéfinie de [-3 lettres, 3 lettres].

La différence entre Byooviz et Lucentis entre le début de l'étude et l'AVMC à la semaine 8 était de -0,80 lettre et l'IC à 95 % était de [-2,023, 0,415], laquelle était comprise dans la marge de similarité prédéfinie de [-3 lettres, 3 lettres].

Les types, la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient comparables entre Byooviz et le produit de référence Lucentis.

L'incidence des anticorps anti-médicament (AAM) à tous les moments de l'étude était comparable entre les groupes de traitement par Byooviz et Lucentis. Aux semaines 8, 24 et 52, le taux positif d'AAM était de 2,4 %, 3,0 % et 4,2 % dans le groupe recevant Byooviz et de 2,1 %, 3,1 % et 5,5 % dans le groupe recevant Lucentis, respectivement.

## 14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

### Traitement de la DMLA néovasculaire

L'innocuité et l'efficacité cliniques du ranibizumab injectable dans le traitement de la DMLA néovasculaire ont été évaluées dans le cadre de trois essais randomisés à double insu contrôlés par injection simulée (c.-à-d. simulation)<sup>1</sup> ou par principe actif chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Au total, 1 323 patients (879 ayant reçu le principe actif et 444, le traitement du groupe témoin) ont participé à ces essais.

Dans le cadre de l'essai FVF2598g (MARINA), des patients atteints de néovascularisation choroïdienne (NVC) minimalement classique ou occulte sans élément classique ont reçu des injections intravitréennes mensuelles du ranibizumab à 0,3 mg ou 0,5 mg ou des injections simulées. Au total, 716 patients ont été inclus à cet essai (simulation, 238; ranibizumab à 0,3 mg, 238; ranibizumab à 0,5 mg, 240). Des données sont disponibles jusqu'à la fin du mois 24.

Dans le cadre de l'essai FVF2587g (ANCHOR), des patients atteints de lésions de NVC surtout classiques ont reçu, soit 1) des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab à

0,3 mg et une thérapie photodynamique (TPD) simulée, soit 2) des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab à 0,5 mg et une TPD simulée, soit 3) des simulations d'injections intravitréenne et une TPD active à la vertéporfine. La TPD simulée ou active à la vertéporfine a été administrée en association avec la première injection de ranibizumab et tous les 3 mois par la suite si une angiographie à la fluorescéine indiquait une persistance ou une récurrence de fuite vasculaire. Au total, 423 patients ont participé à cette essai (simulation, 143; ranibizumab à 0,3 mg, 140; ranibizumab à 0,5 mg, 140). Des données sont disponibles jusqu'à la fin du mois 24.

L'essai FVF3192g (PIER) est un essai randomisé de 2 ans, à double insu, contrôlé contre des injections simulées, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du ranibizumab chez des patients atteints de DMLA néovasculaire (avec ou sans NVC classique). Des données sont disponibles jusqu'à la fin du mois 12. Les patients ont reçu des injections intravitréennes de 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab ou des injections simulées une fois par mois à raison de 3 doses consécutives, suivies d'une dose administrée une fois tous les 3 mois. Au total, 184 patients ont participé à cet essai (ranibizumab à 0,3 mg, 60; ranibizumab à 0,5 mg, 61; simulation, 63); 171 (93 %) patients ont terminé les 12 premiers mois de cet essai.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité des essais MARINA ET ANCHOR était la proportion de patients ayant conservé leur vision, définis comme les patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle après 12 mois par rapport aux données de départ. Presque tous les patients traités par le ranibizumab (90-96 %) ont conservé leur acuité visuelle, selon l'essai et la dose administrée (voir le **Tableau 21** et la **Figure 1**). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai FVF3192g (PIER) était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) après 12 mois par rapport aux valeurs initiales (voir la **Figure 2**). L'acuité visuelle des deux groupes posologiques s'est, en moyenne, maintenue.

**Tableau 21 Aperçu des principaux critères d'évaluation par essai, sujets randomisés, avec méthode de report de la dernière observation utilisée pour imputer les données manquantes :**

Essai MARINA (Résultats après 12 et 24 mois)						
Mesure du résultat	Mois	Simulation (N = 238)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Écart estimé entre la simulation et le ranibizumab à 0,3 mg	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 240)	Écart estimé entre la simulation et le ranibizumab à 0,5 mg
Perte de < 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC à 95 %)	12	62,2 (56,0, 68,3)	94,5 (91,7, 97,4)	32,4 (25,5, 39,2)	94,6 (91,7, 97,4)	32,4 (25,6, 39,2)
	24	52,9 (46,6, 59,3)	92,0 (88,6, 95,5)	39,1 (31,9, 46,3)	90,0 (86,2, 93,8)	37,1 (29,7, 44,4)

Essai ANCHOR (Résultats après 12 et 24 mois)						
Mesure du résultat	Mois	TPD (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 140)	Écart estimé entre la TPD et le ranibizumab à 0,3 mg	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 139)	Écart estimé entre la TPD et le ranibizumab à 0,5 mg
Perte de < 15 lettre	12	64,3 (56,5, 72,2)	94,3 (90,4, 98,1)	30,0 (21,2, 38,7)	96,4 (93,3, 99,5)	32,1 (23,6, 40,5)



s d'acuité visuelle (%) (IC à 95 %)	24	65,7 (58,0, 73,5)	90,0 (85,0, 95,0)	24,3 (15,0; 33,5)	89,9 (84,9, 94,9)	24,2 (14,9, 33,4)
-------------------------------------	----	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Essai PIER (Résultat à 12 mois)						
Mesure du résultat	Mois	Simulation (N = 63)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 60)	Écart estimé entre la stimulation et le ranibizumab à 0,3 mg	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)	Écart estimé entre la stimulation et le ranibizumab à 0,5 mg
Variation moyenne (DS) de la MAVC# à partir des valeurs initiales (lettres) (IC à 95 %)	12	-16,3 (22,3) (-21,9, -10,7)	-1,6 (15,1) (-5,4, 2,3)	14,8 (7,9, 21,6)	-0,2 (13,1) (-3,5, 3,2)	16,2 (9,6, 22,7)

# Meilleure acuité visuelle corrigée.

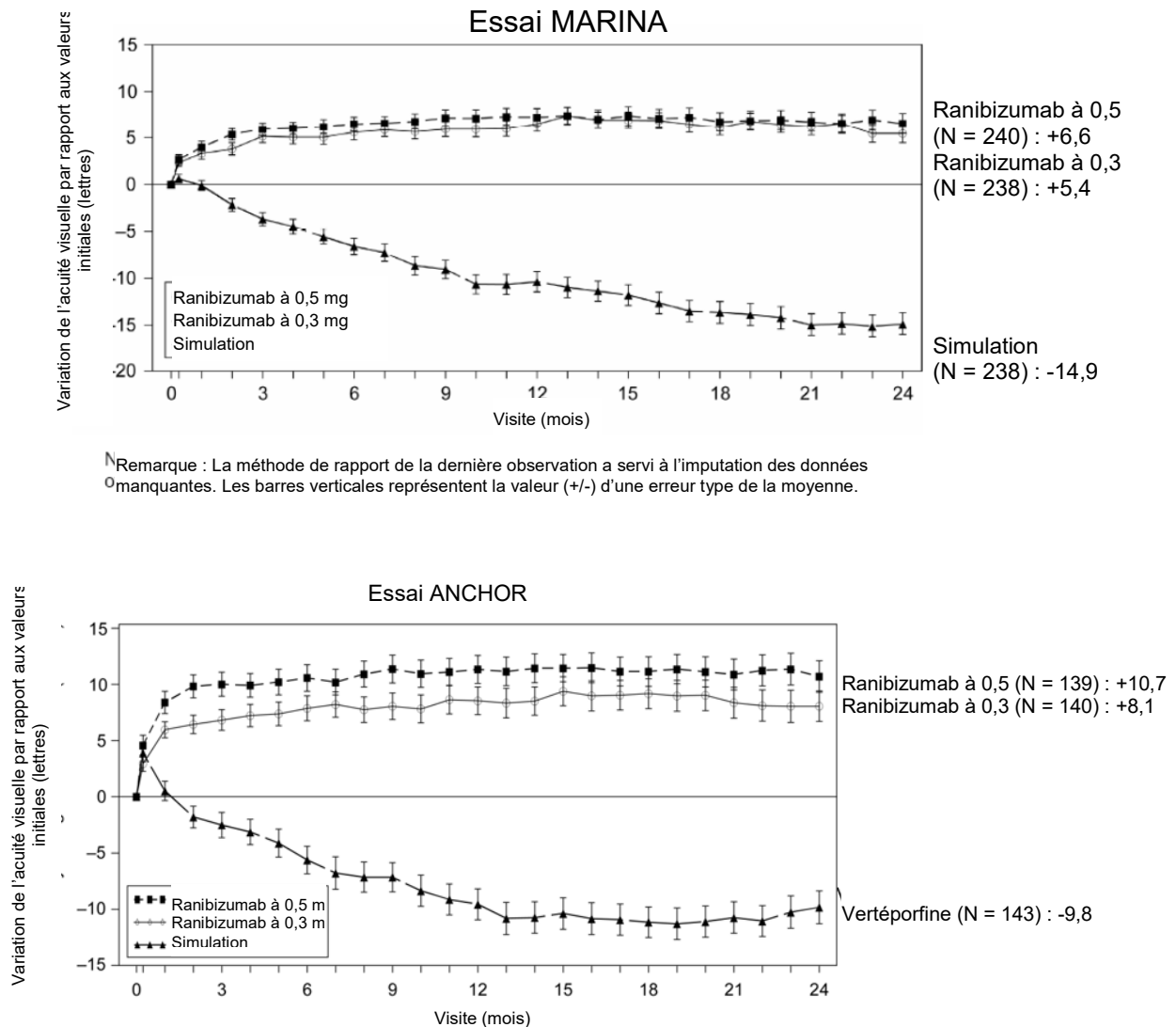
Sujets randomisés = tous les sujets randomisés. Remarque pour le groupe ranibizumab à 0,5 mg de l'essai ANCHOR : 140 sujets avaient été randomisés, mais on n'avait pas de valeurs MAVC initiales pour un des sujets; les données de 139 patients sont donc incluses aux résultats de ce groupe.

Taux d'abandon des patients (groupes témoin, ranibizumab à 0,3 mg, ranibizumab à 0,5 mg) :

- MARINA 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 8,8 %, 2,5 %, 2,5 %
- MARINA 2 ans (ont abandonné l'essai) : 20,2 %, 11,8 %, 10,4 %
- ANCHOR 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 7,0 %, 7,1 %, 3,6 %
- ANCHOR 2 ans (ont abandonné l'essai) : 23,1 %, 16,4 %, 17,1 %
- PIER 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 12,7 %, 1,7 %, 3,3 %

La méthode d'administration des injections simulées de ranibizumab pour le groupe témoin a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de ranibizumab. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

**Figure 1** Variation moyenne de l'acuité visuelle, à partir des valeurs initiales, après 24 mois dans le cadre des essais FVF2598g (MARINA) et FVF2587g (ANCHOR), sujets randomisés



Remarque : La méthode de rapport de la dernière observation a servi à l'imputation des données manquantes. Les barres verticales représentent la valeur (+/-) d'une erreur type de la moyenne.

TPD = thérapie photodynamique.

Remarque : La méthode de report de la dernière observation a servi à l'imputation des données manquantes. Les barres verticales représentent la valeur (+/-) d'une erreur type de la moyenne

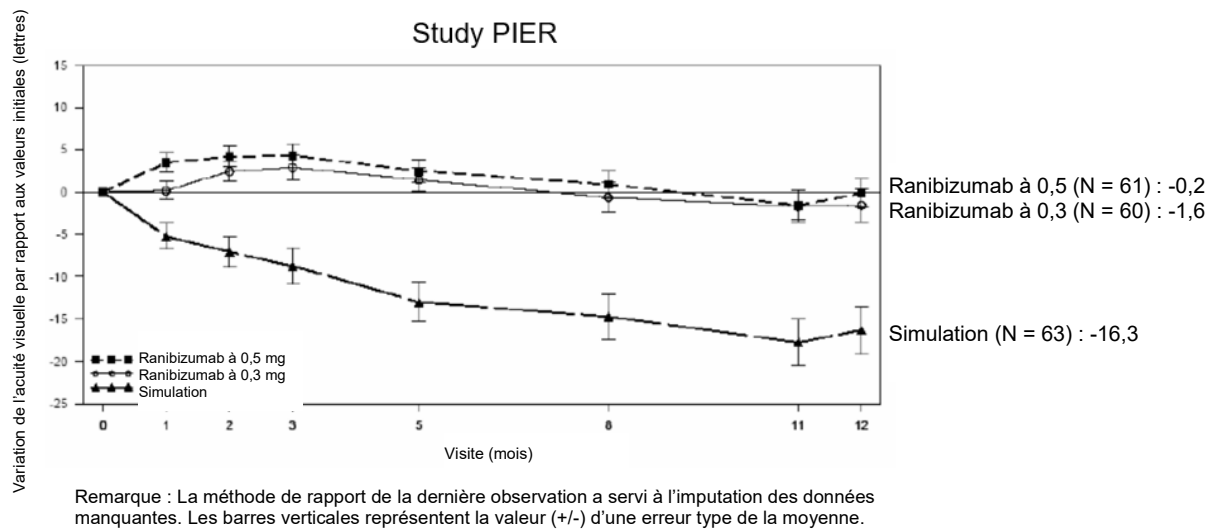
Sujets randomisés = tous les sujets randomisés. Remarque pour l'essai ANCHOR : 0,5 mg de ranibizumab, 140 sujets ont été randomisés; cependant, un sujet n'avait pas de valeur initiale de la MAVC; les données provenant de 139 patients sont donc incluses dans les résultats pour ce groupe.

Taux d'abandon des patients (groupes témoin, ranibizumab à 0,3 mg, ranibizumab à 0,5 mg) :

- MARINA 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 8,8 %, 2,5 %, 2,5 %
- MARINA 2 ans (ont abandonné l'essai) : 20,2 %, 11,8 %, 10,4 %
- ANCHOR 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 7,0 %, 7,1 %, 3,6 %
- ANCHOR 2 ans (ont abandonné l'essai) : 23,1 %, 16,4 %, 17,1 %

La méthode d'administration des injections simulées de ranibizumab pour le groupe témoin a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de ranibizumab. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

**Figure 2** Variation moyenne de l'acuité visuelle, à partir des valeurs initiales, après 12 mois dans le cadre de l'essai FVF3192g (PIER), sujets randomisés



Sujets randomisés = tous les sujets randomisés.

Taux d'abandon des patients (groupes témoin, ranibizumab à 0,3 mg, ranibizumab à 0,5 mg) :

- PIER 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 12,7 %, 1,7 %, 3,3 %

La méthode d'administration des injections simulées de ranibizumab pour le groupe témoin a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de ranibizumab.

On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

De 34 % à 40 % des patients traités par le ranibizumab (0,5 mg) dans le cadre des essais MARINA et ANCHOR ont présenté une amélioration de leur vision soutenue et significative sur le plan clinique, définie comme un gain d'au moins 15 lettres après 24 mois ( $p < 0,01$ ), indépendamment du type de lésion. De 25 % à 36 % des patients traités par le ranibizumab (0,3 mg) ont éprouvé une amélioration de leur vision soutenue et significative sur le plan clinique (**Tableau 22**). Les variations moyennes de la MAVC dans le cadre des deux essais après 24 mois, à partir des valeurs initiales, représentent une amélioration de 6,6 à 11,3 lettres (0,5 mg) et de 5,4 à 8,5 lettres (0,3 mg), respectivement. Le gain de la MAVC a été essentiellement observé après les 3 premières injections de ranibizumab (après 3 mois) et il s'est maintenu jusqu'au mois 24 dans le cadre des deux essais.

Dans le cadre de l'essai PIER, presque tous les patients traités par le ranibizumab (90 %) avaient conservé leur acuité visuelle au mois 12.

Dans le cadre de l'essai FVF3192g (PIER), les proportions de patients ayant perdu moins de 15 lettres de la MAVC après 12 mois étaient de 90 % pour le groupe ayant reçu 0,5 mg et de 83 % pour celui traité avec 0,3 mg.

**Tableau 22 Aperçu des principaux critères secondaires d'évaluation par essai, sujets randomisés, avec méthode de report de la dernière observation utilisée pour imputer les données manquantes :**

<b>Essai MARINA (Résultats après 12 et 24 mois)</b>						
Mesure du résultat	Mois	Simulation (N = 238)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 238)	Écart estimé entre la simulation et le ranibizumab à 0,3 mg	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 240)	Écart estimé entre la simulation et le ranibizumab à 0,5 mg
Gain de ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC à 95 %)	12	4,6 (2,0, 7,3)	24,8 (19,3, 30,3)	20,2 (14,1, 26,3)	33,8 (27,8; 39,7)	29,1 (22,6; 35,7)
	24	3,8 (1,4, 6,2)	26,1 (20,5; 31,6)	22,3 (16,2, 28,3)	33,3 (27,4 à 39,3)	29,6 (23,1, 36,0)
Variation moyenne (DS) de la MAVC# à partir des valeurs initiales (lettres) (IC à 95 %)	12	-10,5 (16,6) (-12,6, -8,3)	6,5 (12,7) (4,9, 8,1)	17,0 (14,3, 19,6)	7,2 (14,4) (5,4, 9,1)	17,7 (14,9, 20,5)
	24	-14,9 (18,7) (-17,3, -12,5)	5,4 (15,2) (3,5, 7,4)	20,3 (17,3, 23,4)	6,6 (16,5) (4,5, 8,7)	21,4 (18,3, 24,6)
<b>Essai ANCHOR (Résultats après 12 et 24 mois)</b>						
Mesure du résultat	Mois	TPD (N = 143)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 140)	Écart estimé entre la TDP et le ranibizumab à 0,3 mg	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 139)	Écart estimé entre la TDP et le ranibizumab à 0,5 mg
Gain de ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC à 95 %)	12	5,6 (1,8, 9,4)	35,7 (27,8, 43,7)	30,1 (21,3, 38,9)	40,3 (32,1, 48,4)	34,7 (25,7, 43,7)
	24	6,3 (2,3, 10,3)	34,3 (26,4, 42,1)	28,0 (19,2, 36,8)	41,0 (32,8, 49,2)	34,7 (25,6 à 43,8)
Variation moyenne (DS) de la MAVC# à partir des valeurs initiales (lettres) (IC à 95 %)	12	-9,5 (16,4) (-12,3, -6,8)	8,5 (14,6) (6,1, 11,0)	18,1 (14,4, 21,7)	11,3 (14,6) (8,9, 13,8)	20,9 (17,2, 24,5)
	24	-9,8 (17,6) (-12,7, -6,9)	8,1 (16,2) (5,4, 10,7)	17,9 (13,9, 21,8)	10,7 (16,5) (7,9, 13,5)	20,5 (16,5, 24,5)
<b>Essai PIER (Résultats à 12 mois)</b>						
Mesure du résultat	Mois	Simulation (N = 63)	Ranibizumab à 0,3 mg (N = 60)	Écart estimé entre la simulation et le ranibizumab à 0,3 mg	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 61)	Écart estimé entre la simulation et le ranibizumab à 0,5 mg
Perte de ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) (IC à 95 %)	12	49,2 (36,9, 61,6)	83,3 (73,9, 92,8)	34,1 (18,6, 49,7)	90,2 (82,7; 97,6)	41,0 (26,5, 55,4)

# Meilleure acuité visuelle corrigée.

Sujets randomisés = tous les sujets randomisés. Remarque pour l'essai ANCHOR : 0,5 mg de ranibizumab, 140 sujets ont été randomisés; cependant, un sujet n'avait pas de valeur initiale de la MAVC; les données provenant de 139 patients sont donc incluses dans les résultats pour ce groupe.

Taux d'abandon des patients (groupes témoin, ranibizumab à 0,3 mg, ranibizumab à 0,5 mg) :

- MARINA 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 8,8 %, 2,5 %, 2,5 %
- MARINA 2 ans (ont abandonné l'essai) : 20,2 %, 11,8 %, 10,4 %
- ANCHOR 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 7,0 %, 7,1 %, 3,6 %
- ANCHOR 2 ans (ont abandonné l'essai) : 23,1 %, 16,4 %, 17,1 %
- PIER 1 an (ont abandonné l'essai au mois 12 ou avant) : 12,7 %, 1,7 %, 3,3 %

La méthode d'administration des injections simulées de ranibizumab pour le groupe témoin a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de ranibizumab. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

Les patients des groupes traités par le ranibizumab ont en moyenne présenté une croissance minimale des lésions de NVC visibles. Après 12 mois, la variation moyenne de la surface totale des lésions de NVC était de 0,1 à 0,3 de la surface du disque pour le groupe ranibizumab par rapport de 2,3 à 2,6 fois la surface du disque pour les groupes témoin. Les résultats des deux essais ont indiqué que la poursuite du traitement par le ranibizumab peut être également bénéfique pour les patients ayant perdu 15 lettres de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours de la première année du traitement.

La taille de la lésion n'a pas eu d'influence significative sur les résultats. En général, les patients dont l'acuité visuelle était déjà piètre au départ (< 20/200) ont bénéficié du traitement. Cependant, les cas de DMLA néovasculaire ayant évolué en lésions caractérisées par une fibrose sous-rétinienne et une atrophie géographique avancée ne sont pas susceptibles de répondre au ranibizumab.

Après 12 mois dans le cadre des essais MARINA et ANCHOR, les patients traités par le ranibizumab ont signalé, en moyenne, une amélioration significative sur les plans statistique ( $p < 0,01$ ) et clinique de leur capacité à accomplir des activités associées à la vision de près (comme la lecture; MARINA : ranibizumab à 0,5 mg : +10,4 points; ranibizumab à 0,3 mg : +9,4 points; ANCHOR : ranibizumab à 0,5 mg : +9,1 points; ranibizumab à 0,3 mg : +6,6 points), à la vision de loin (comme la conduite automobile, MARINA : ranibizumab à 0,5 mg : +7,0 points; ranibizumab à 0,3 mg : +6,7 points; ANCHOR : ranibizumab à 0,5 mg : +9,3 points; ranibizumab à 0,3 mg : +6,4 points) et dépendant spécifiquement de la vision (comme voir des visages; MARINA : ranibizumab à 0,5 mg : +6,8 points; ranibizumab à 0,3 mg : +3,6 points; ANCHOR : ranibizumab à 0,5 mg : +8,9 points; ranibizumab à 0,3 mg : +7,6 points), tel qu'il a été évalué par le VFQ-25 (*Visual Functioning Questionnaire-25*) du National Eye Institute (NEI). Les patients traités par injections simulées ont signalé une diminution de leur capacité à accomplir ces activités et ceux traités par TPD à la vertéporfine ont signalé une légère augmentation ou diminution (MARINA : vision de près : -2,6 points; vision de loin : -5,9 points; dépendance spécifique de la vision : -4,7 points), tandis que les patients traités par TPD à la vertéporfine ont signalé une légère augmentation ou diminution (ANCHOR : vision de près : +3,7 points; vision de loin : +1,7 point; dépendance spécifique de la vision : -1,4 point).

Dans le cadre de l'essai MARINA, cette augmentation signalée après 12 mois, par rapport aux données de départ pour chacune des trois sous-échelles du VFQ-25, s'est maintenue jusqu'au mois 24 pour les patients traités par le ranibizumab, tandis que chez le groupe traité par injections simulées, la variation moyenne à partir des données de départ a continué de diminuer entre le mois 12 et 24 pour chacune de ces trois sous-échelles. Ainsi, les bienfaits du traitement par le ranibizumab par rapport au groupe témoin traité par simulation après 24 mois étaient supérieurs à ce qu'ils étaient après 12 mois.

Dans le groupe traité par TPD à la vertéporfine, l'amélioration moyenne par rapport aux valeurs initiales des scores des sous-échelles d'évaluation des activités faisant appel à la

vision de près et de loin du mois 12 avait disparu au mois 24, tandis que la diminution moyenne par rapport aux valeurs initiales des scores des sous-échelles d'évaluation des activités spécifiquement dépendantes de la vision du mois 12 s'était maintenue au mois 24. Ces variations entre les mois 12 et 24 dans chaque groupe de traitement se sont traduites par des bienfaits soutenus ou supérieurs du traitement par le ranibizumab comparativement au traitement par TPD à la vertéporfine par rapport au mois 12, tandis que les bienfaits du traitement par le ranibizumab des scores des sous-échelles d'évaluation des activités spécifiquement dépendantes de la vision au mois 24 étaient moindres par rapport à ceux au mois 12 (les valeurs *p* variant de 0,0023 à 0,0006).

### Traitement de la déficience visuelle due à un OMD

L'efficacité clinique du ranibizumab chez les patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) a été évaluée lors de l'essai randomisé, contrôlé et à double insu D2301 (RESTORE). L'innocuité clinique du ranibizumab a quant à elle été évaluée lors des essais randomisés, contrôlés et à double insu D2301 (RESTORE) et D2201 (RESOLVE).

**Tableau 23** Portrait démographique de la population des essais cliniques sur la déficience visuelle due à un OMD

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
D2301† (RESTORE)	Essai multicentrique contrôlé (laser), randomisé et mené à double insu	Ranibizumab à 0,5 mg, injection intravitréenne (+ laser simulé), au besoin‡; ranibizumab à 0,5 mg, injection intravitréenne + laser, au besoin; ou injection simulée + laser, au besoin. Essai de 12 mois.	Ranibizumab à 0,5 mg : n = 116 Ranibizumab à 0,5 mg + laser : n = 118 Injection simulée + laser : n = 111	63,5 (37-87 ans)	Homme : 58,3 % Femme : 41,7 %
D2201 (RESOLVE)	Essai multicentrique contrôlé (injection simulée), randomisé et mené à double insu	Ranibizumab à 0,3 mg, injection intravitréenne (la dose pouvait être doublée), au besoin; ranibizumab à 0,5 mg, injection intravitréenne (la dose pouvait être doublée), au besoin; ou injection simulée, au besoin. Essai de 12 mois.	Ranibizumab à 0,3 mg : n = 51 Ranibizumab à 0,5 mg : n = 51 Injection simulée : n = 49	63,6 (32-85 ans)	Homme : 53,6 % Femme : 46,4 %

†a. Les données sur le traitement de l'OMD lié au diabète de type 1 sont limitées.

b. Les données sur le traitement de l'OMD chez les sujets de plus de 75 ans sont limitées.

c. Les patients dont le taux d'HbA<sub>1c</sub> était > 10 % n'ont pas été admis à l'essai clinique.

Au total, 345 patients ayant une déficience visuelle causée par un œdème maculaire ont été admis à l'essai D2301 (RESTORE) et ont reçu un des 3 traitements que voici : injection intravitréenne initiale de ranibizumab à 0,5 mg en monothérapie avec simulation de photocoagulation au laser, traitement d'association par le ranibizumab à 0,5 mg et la photocoagulation au laser, ou simulation d'injection avec photocoagulation au laser en monothérapie. On a amorcé le traitement par le ranibizumab à raison d'injections

intravitréennes mensuelles. Devant une acuité visuelle stable lors de trois visites consécutives, on mettait fin au traitement. On remettait ce dernier en place lorsque la MAVC diminuait en raison d'une progression de l'OMD. La photocoagulation au laser a été administrée en début d'essai puis au besoin selon l'ETDRS.

Le principal critère d'efficacité était la variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales. Les résultats à 12 mois démontrent une supériorité statistiquement significative du ranibizumab, en monothérapie ou en appoint à la photocoagulation au laser, sur la photocoagulation au laser seule, tant pour les critères principaux et secondaires d'acuité visuelle que pour l'effet sur l'épaisseur rétinienne centrale (ERC). On ignore cependant la portée clinique de l'effet sur l'ERC dans la population visée par l'essai. La MAVC s'est améliorée rapidement, soit dès la première visite de suivi, et l'amélioration s'est maintenue tout au long des 12 mois de l'essai (**figure 3**). La MAVC sur 12 mois s'est améliorée en moyenne de 5,4 et 4,9 lettres, respectivement, dans les groupes ranibizumab et ranibizumab en appoint au laser, comparativement au groupe laser en monothérapie; dans le groupe traité par le laser, la MAVC s'est maintenue, voire améliorée d'environ +1 lettre, pendant les 12 mois de l'essai.

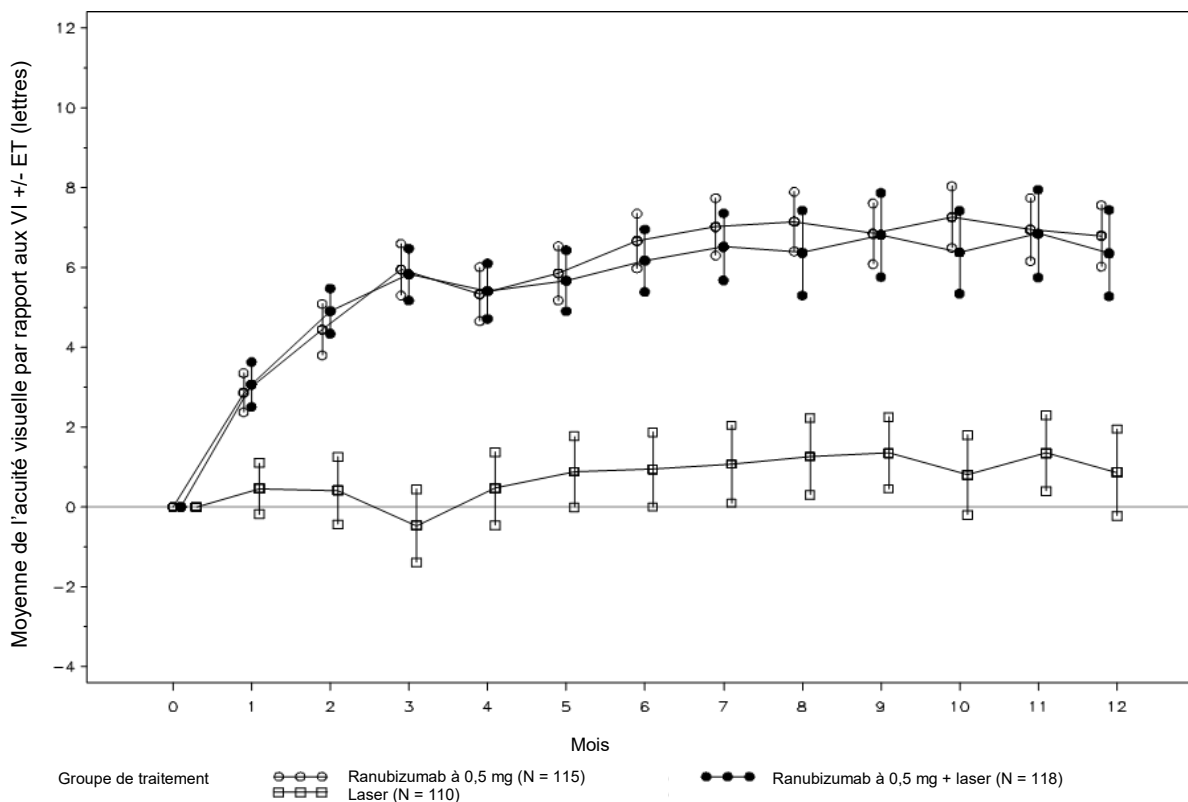
Le **tableau 24** et la **figure 3** montrent les résultats obtenus au chapitre du critère principal.

**Tableau 24 Résultats au mois 12 de l'essai D2301 (RESTORE), ensemble d'analyse intégral, report de la dernière observation**

Critère principal					
Mesure du résultat	Ranibizumab à 0,5 mg (n = 116)	Ranibizumab à 0,5 mg + laser (n = 118)	Laser (n = 111)	Écart estimé entre le laser et le ranibizumab à 0,5 mg	Écart estimé entre le laser et le ranibizumab à 0,5 mg + laser
Variation moyenne (en lettres) de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales (lettres) (DS) (IC à 95 %) <sup>b</sup>	6,1 (6,43) (4,9, 7,3)	5,9 (7,92) (4,4, 7,3)	0,8 (8,56) (-0,8, 2,4)	5,4 (3,5, 7,4)	4,9 (2,8, 7,0)

<sup>b</sup>  $p < 0,0001$

**Figure 3** Variation moyenne de la MAVC par rapport aux valeurs initiales au fil du temps – Essai D2301 (RESTORE)



En ce qui concerne les critères d'efficacité secondaires, reposant eux aussi sur la MAVC, les résultats reflètent les données obtenues pour le critère principal, et on note des écarts statistiquement significatifs entre les sujets traités par le ranibizumab et les sujets traités par le laser. Au mois 12, l'amélioration moyenne de la MAVC par rapport à la valeur de départ sous ranibizumab et ranibizumab en appoint au laser était de 6,8 et 6,4 lettres, comparativement à 0,9 lettre dans le groupe laser. Par ailleurs, la proportion de patients sous ranibizumab qui, à 12 mois, avaient gagné au moins 15 lettres par rapport au résultat de départ s'est établie à 22,6 % (ranibizumab) et à 22,9 % (ranibizumab + laser), contre 8,2 % chez les témoins traités par le laser.

Cette amélioration des paramètres de l'acuité visuelle était accompagnée d'une régression rapide et durable de l'œdème maculaire, comme en a fait foi l'ERC. On ignore cependant la portée clinique de l'effet sur l'ERC dans la population visée par l'essai.

L'essai D2201 (RESOLVE) a porté sur 151 patients ayant une déficience visuelle causée par une atteinte centrale de la macula et qui ont reçu : 1) une injection intravitréenne initiale de ranibizumab à 0,3 mg (préparation à 6 mg/mL) suivie d'injections mensuelles jusqu'à ce que l'on conclue à la réussite ou à l'inutilité du traitement (51 patients); 2) une injection intravitréenne initiale de ranibizumab à 0,5 mg (préparation à 10 mg/mL) suivie d'injections mensuelles jusqu'à ce que l'on conclue à la réussite ou à l'inutilité du traitement (51 patients); 3) une injection initiale simulée suivie d'injections mensuelles simulées, au besoin, en fonction des mêmes critères de traitement (49 patients). Une fois la première dose de ranibizumab administrée, le chercheur pouvait doubler les autres doses s'il estimait la réponse insuffisante.



Pour ce faire, il devait doubler le volume injecté, le faisant passer de 0,05 à 0,1 mL. Le recours à la photocoagulation au laser en traitement de rattrapage était autorisé après 3 mois de participation à l'essai, tant chez les patients sous traitement actif que chez les témoins, au moment jugé opportun par le chercheur.

### **Traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR**

L'innocuité et l'efficacité cliniques du ranibizumab chez les patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVR ont été évaluées lors des essais randomisés, contrôlés et à double insu BRAVO et CRUISE.

Dans le cadre de l'essai BRAVO, on a admis 397 patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR qui ont reçu 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab par voie intravitréenne ou encore des injections simulées<sup>1</sup>. Si un traitement de secours était nécessaire, il était permis de procéder dans les 3 groupes à une photocoagulation au laser, la norme de soins, à partir du mois 3 et selon des critères définis dans le protocole. Au moins 1 traitement au laser a été réalisé chez 57,6 % des patients du groupe témoin ayant reçu les injections simulées et 20,1 % et 21,4 % des patients des groupes traités par le ranibizumab (à 0,3 mg et à 0,5 mg) au cours des 6 premiers mois de l'essai.

Après 6 mois, les patients du groupe témoin ont été permutés au groupe ranibizumab à 0,5 mg. La proportion de patients de chacun des groupes qui a reçu au moins 1 traitement au laser au cours des 12 mois qu'a duré l'essai était la suivante : 61,4 % dans le groupe simulation/ranibizumab à 0,5 mg, 41,0 % dans le groupe ranibizumab à 0,3 mg et, enfin, 34,4 % dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg.

Le principal critère d'évaluation était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au mois 6 par rapport aux valeurs initiales : le traitement par le ranibizumab à 0,5 mg a permis une amélioration moyenne statistiquement significative de 18,3 lettres par rapport à un gain de 7,3 lettres dans le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). L'amélioration de la MAVC était rapide (observée dès le jour 7,  $p < 0,0001$ ) et s'est maintenue dans les mois qui ont suivi, jusqu'au mois 12 (critère d'évaluation secondaire), une amélioration moyenne par rapport aux valeurs initiales du score relatif à la MAVC au mois 12 de 18,3 lettres dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg comparativement à 12,1 lettres dans le groupe simulation/0,5 mg ayant été observée.

Des améliorations significatives sur le plan statistique touchant les critères d'évaluation secondaires ont également été observées au mois 6 et maintenues jusqu'au mois 12. Au mois 6, 61,1 % des patients du groupe ranibizumab à 0,5 mg avaient montré un gain  $\geq 15$  lettres par rapport au début de l'essai au score d'acuité visuelle alors qu'une telle amélioration avait été relevée chez 28,8 % des patients du groupe ayant reçu les injections simulées, ce qui représente une différence estimée de 31,3 % entre les 2 groupes. Au mois 12, ce sont 60,3 % des patients du groupe ranibizumab à 0,5 mg qui avaient eu un gain  $\geq 15$  lettres par rapport au score d'acuité visuelle initial et 43,9 % des patients du groupe injections simulées/ranibizumab à 0,5 mg. Dans le groupe des injections simulées qui est passé au ranibizumab à 0,5 mg lors de la permutation, des améliorations de l'acuité visuelle avaient également été observées au cours de la période d'observation de 6 mois.

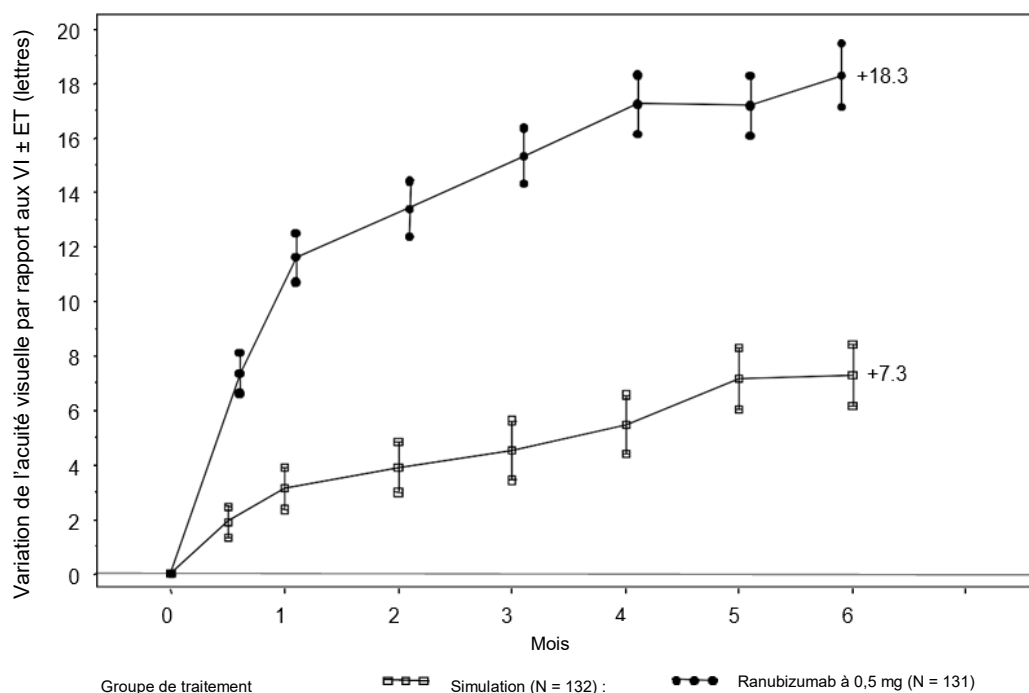
**Tableau 25** Principal critère d'évaluation de l'efficacité relatif à la MAVC au mois 6 (essai BRAVO), patients randomisés, avec méthode de report de la dernière observation utilisée pour imputer les données manquantes

	Simulation (n = 132)	Ranibizumab à 0,5 mg (n = 131)	Écart estimé entre la simulation et le ranibizumab à 0,5 mg
Principal critère d'évaluation Variation moyenne (DS) de la MAVC à partir des valeurs initiales à l'échelle ETDRS <sup>a</sup> (lettres) (IC à 95 %) <sup>b</sup>	+7,3 (13,0) (5,1, 9,5)	+18,3 (13,2) (16,0, 20,6)	10,6 (7,6, 13,6)

a : échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

b :  $p < 0,0001$

**Figure 4** Variation moyenne de la MAVC du début de l'essai au mois 6 (essai BRAVO)



Au cours de l'étude CRUISE, on a admis 392 patients présentant une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVCR qui ont reçu 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab par voie intravitréenne ou encore des injections simulées. Après 6 mois, les patients du groupe témoin ont été permutés au groupe ranibizumab à 0,5 mg.

Le principal critère d'évaluation était la variation moyenne de la MAVC au mois 6 par rapport aux valeurs initiales : le traitement par le ranibizumab à 0,5 mg a permis une amélioration moyenne statistiquement significative de 14,9 lettres par rapport à un gain de 0,8 lettre dans le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). L'amélioration de la MAVC était rapide (observée dès le jour 7,  $p < 0,0001$ ) et s'est maintenue dans les mois qui ont suivi, jusqu'au mois 12, une amélioration moyenne par rapport aux valeurs initiales du score relatif à la MAVC au mois 12 de 13,9 lettres

dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg comparativement à 7,3 lettres dans le groupe simulation/0,5 mg ayant été observée.

Des améliorations significatives sur le plan statistique touchant les critères d'évaluation secondaires ont également été observées au mois 6 et maintenues jusqu'au mois 12. Au mois 6, 47,7 % des patients du groupe ranibizumab à 0,5 mg avaient montré un gain  $\geq 15$  lettres par rapport au début de l'essai au score d'acuité visuelle alors qu'une telle amélioration avait été relevée chez 16,9 % des patients du groupe ayant reçu les injections simulées, ce qui représente une différence estimée de 30,3 % entre les 2 groupes. Au mois 12, ce sont 50,8 % des patients du groupe ranibizumab à 0,5 mg qui avaient eu un gain  $\geq 15$  lettres par rapport au score d'acuité visuelle initial et 33,1 % des patients du groupe injections simulées/ranibizumab à 0,5 mg. Dans le groupe des injections simulées qui est passé au ranibizumab à 0,5 mg lors de la permutation, des améliorations de l'acuité visuelle avaient également été observées au cours de la période d'observation de 6 mois.

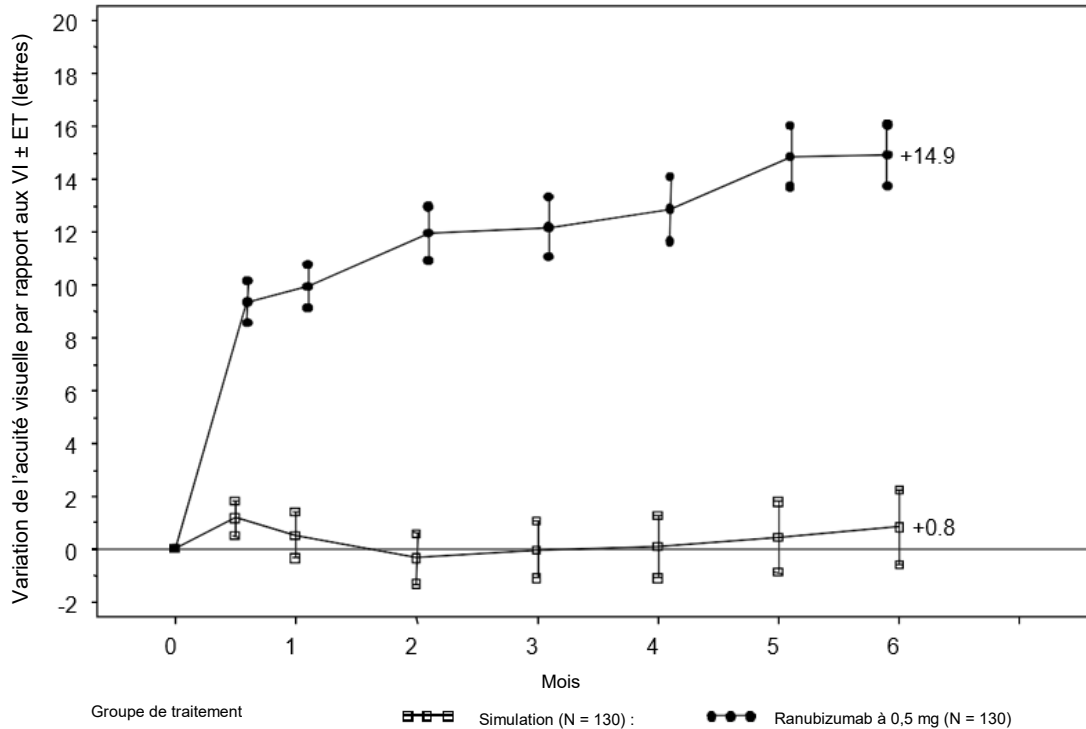
**Tableau 26** Principal critère d'évaluation de l'efficacité relatif à la MAVC au mois 6 (essai CRUISE), patients randomisés, avec méthode de report de la dernière observation utilisée pour imputer les données manquantes

Principal critère d'évaluation	Simulation (n = 130)	Ranibizumab à 0,5 mg (n = 130)	Écart estimé entre la simulation et le ranibizumab à 0,5 mg
Variation moyenne (DS) de la MAVC à partir des valeurs initiales à l'échelle ETDRS <sup>a</sup> (lettres) (IC à 95 %) <sup>b</sup>	+0,8 (16,2) (-2,0, 3,6)	+14,9 (13,2) (12,6, 17,2)	13,8 (10,3, 17,4)

a : échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

b :  $p < 0,0001$

**Figure 5** Variation moyenne de la MAVC entre le début de l'essai et le mois 6 (essai CRUISE)



Dans les deux essais, l'amélioration des résultats d'acuité visuelle était accompagnée d'une diminution rapide et durable de l'œdème maculaire, évaluée à partir de l'épaisseur rétinienne centrale, aux mois 6 et 12.

De plus, on a constaté dans les deux essais que l'amélioration des résultats d'acuité visuelle observés aux mois 6 et 12 de traitement par le ranibizumab était accompagnée de bienfaits déclarés par le patient, mesurés à l'aide du questionnaire NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*), particulièrement en ce qui a trait aux sous-échelles d'évaluation des activités faisant appel à la vision de près et de loin, qui constituaient des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité préétablis.

Lors des essais BRAVO et CRUISE, les patients traités par le ranibizumab ont montré une amélioration statistiquement significative de la capacité à accomplir des activités faisant appel à la vision de près au mois 6 (BRAVO – ranibizumab à 0,5 mg : +13,7; simulation : +7,3;  $p = 0,0002$ ; CRUISE–ranibizumab à 0,5 mg : +9,3; simulation : +5,1;  $p = 0,0099$ ) et des activités faisant appel à la vision de loin (BRAVO – ranibizumab à 0,5 mg : +11,3; simulation : +6,3;  $p = 0,0014$ ; CRUISE – ranibizumab à 0,5 mg : +6,7; simulation : +2,8;  $p = 0,0199$ ). L'augmentation par rapport aux valeurs initiales des scores aux deux sous-échelles du VFQ-25 observée au mois 6 s'est maintenue au mois 12 dans les deux essais.

<sup>1</sup> La méthode d'administration des injections simulées de ranibizumab pour le groupe témoin a consisté à anesthésier l'œil de manière identique à celle utilisée pour l'injection intravitréenne de ranibizumab. On a ensuite appuyé le bout d'une seringue sans aiguille contre la conjonctive et enfoncé le piston de la seringue sans aiguille.

## Traitement de la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP

L'innocuité et l'efficacité cliniques du ranibizumab chez les patients présentant une déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP ont été évaluées en fonction des données obtenues sur 12 mois durant l'essai pivot randomisé, contrôlé et à double insu F2301 (RADIANCE). Cet essai visait à comparer deux schémas posologiques reposant sur l'injection de 0,5 mg de ranibizumab par voie intravitréenne à un schéma comportant l'utilisation d'une thérapie photodynamique (TPD) faisant appel à la vertéporfine. La MP se caractérise par un allongement anormal et progressif du globe oculaire défini par une longueur axiale généralement supérieure à 26 mm et par une erreur de réfraction de plus de -6,0 dioptries, s'accompagnant de modifications dégénératives du segment postérieur de l'œil, comme un staphylome postérieur, une atrophie choroïdienne, des fissures dans la membrane de Bruch, une hémorragie sous-rétinienne, un décollement de la rétine ou une NVC.

**Tableau 27** Portrait démographique de la population de l'essai clinique sur la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une MP

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
F2301 (RADIANCE)	Essai multicentrique contrôlé par traitement actif, randomisé et mené à double insu	Groupe I : injection intravitréenne de ranibizumab à 0,5 mg (stabilisation de l'acuité visuelle) Groupe II : injection intravitréenne de ranibizumab à 0,5 mg (activité de la maladie) Groupe III : TPD à la vertéporfine <sup>†</sup> Essai de 12 mois	Groupe I : n = 106 Groupe II : n = 116 Groupe III : n = 55	55,5 (18-87 ans)	Homme : 24,5 % Femme : 75,5 %

<sup>†</sup> Les patients soumis à une TPD à la vertéporfine étaient autorisés à recevoir un traitement par le ranibizumab à partir du mois 3.

Les 277 patients ont été répartis aléatoirement dans l'un ou l'autre des groupes suivants :

- Groupe I (ranibizumab à 0,5 mg; schéma posologique basé sur un critère « de stabilisation » défini par l'absence de variation de la meilleure acuité visuelle corrigée [MAVC] par rapport aux deux évaluations mensuelles précédentes).
- Groupe II (ranibizumab à 0,5 mg; schéma posologique basé sur un critère « d'activité de la maladie » défini par un trouble de la vision attribuable à la présence de liquide intra ou sous-rétinien ou à une fuite active secondaire à une lésion de NVC observée par TCO et/ou AF).
- Groupe III (TPD à la vertéporfine; les patients étaient autorisés à recevoir un traitement par le ranibizumab à partir du mois 3).

Au cours des 12 mois de l'essai, les patients du groupe I ont reçu en moyenne 4,6 injections (médiane de 4,0; entre 1 et 12) et ceux du groupe II, 3,5 injections (médiane de 2,0; entre 1 et 12). Dans le groupe II (correspondant au schéma posologique recommandé en fonction de l'activité de la maladie; voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), 50,9 % des patients ont nécessité 1 ou 2 injections, 34,5 %, de 3 à 5 injections et 14,7 %, de 6 à 12 injections au cours des 12 mois de l'essai. Notons que 62,9 % des patients du groupe II n'ont nécessité aucune injection au cours des six derniers mois de l'essai.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne de la MAVC des mois 1 à 3 par rapport aux valeurs initiales. Les deux schémas comportant l'injection de ranibizumab se sont avérés significativement supérieurs sur le plan statistique au schéma faisant appel à la TPD à la vertéporfine : des mois 1 et 3 de l'essai, le traitement par le ranibizumab a offert une amélioration de 10,5 (groupe I; valeurs extrêmes : -19,3 à +31,0) et 10,6 lettres (groupe II; valeurs extrêmes : de -8,3 à +32,0) du score moyen relatif à la MAVC pour l'œil à l'étude par rapport aux valeurs initiales comparativement à un gain de 2,2 lettres chez ceux traités par TPD à la vertéporfine (groupe III; valeurs extrêmes : de -24,7 à +24,3). Ces bienfaits du traitement se sont maintenus pendant les 12 mois de l'essai. L'augmentation moyenne de la MAVC observée du mois 1 à 12 par rapport aux valeurs initiales s'est établie à 12,8 et 12,5 lettres dans les groupes I et II, respectivement.

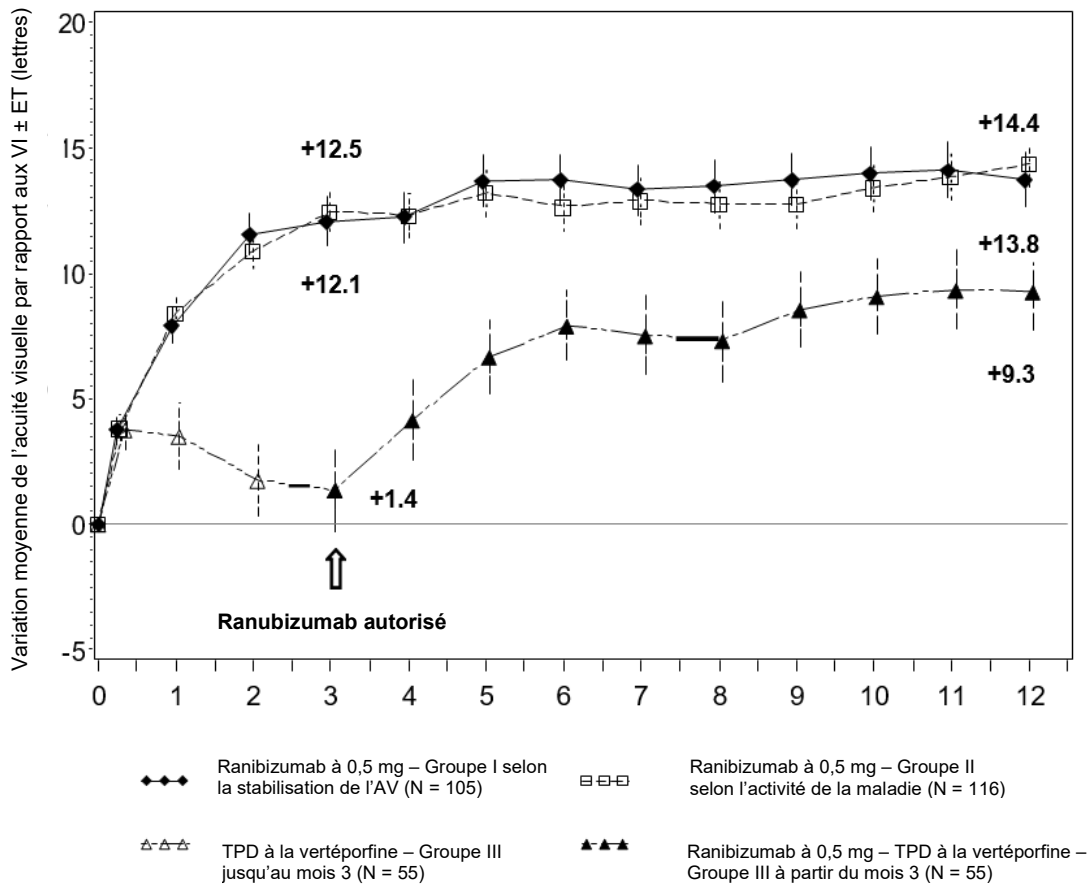
**Tableau 28** Principal critère d'évaluation de l'efficacité au mois 3 (essai RADIANCE), patients randomisés, avec méthode de report de la dernière observation modifiée

	Groupe I, ranibizumab à 0,5 mg « stabilisation de l'acuité visuelle » (n = 105)	Groupe II, ranibizumab à 0,5 mg « activité de la maladie » (n = 116)	Groupe III, TPD à la vertéporfine (n = 55) <sup>†</sup>
Principal critère d'évaluation Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 3 par rapport aux valeurs initiales <sup>a</sup> (lettres) (DS)	+10,5 (8,16)	+10,6 (7,26)	+2,2 (9,47)

<sup>†</sup> Groupe témoin jusqu'au mois 3. Les patients du groupe soumis à une TPD à la vertéporfine étaient autorisés à recevoir un traitement par le ranibizumab à partir du mois 3, à la discrétion du chercheur (38 patients du groupe III ont reçu du ranibizumab à partir du mois 3).  
a :  $p < 0,00001$ , comparaison avec le groupe témoin (TPD à la vertéporfine).

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation secondaires ont corroboré ceux du critère principal. En moyenne, la MAVC s'est améliorée rapidement entre le début de l'essai et le mois 12, les progrès les plus marqués étant survenus au cours des 2 premiers mois. L'augmentation de la MAVC s'est poursuivie jusqu'au mois 12, totalisant un gain moyen d'environ 14 lettres dans les deux groupes traités par le ranibizumab (**figure 6**). Au mois 3, la proportion de patients qui avaient gagné  $\geq 10$  lettres (ou atteint  $\geq 84$  lettres de la MAVC) par rapport aux valeurs initiales s'élevait à 61,9 % et 65,5 % dans les groupes I et II, alors qu'elle se situait à 27,3 % dans le groupe recevant le traitement par TPD à la vertéporfine; la proportion de patients ayant gagné  $\geq 15$  lettres (ou atteint  $\geq 84$  lettres au total) était de 38,1 %, 43,1 % dans les groupes I et II, respectivement, comparativement à 14,5 % pour le groupe recevant le traitement par TPD à la vertéporfine. Au mois 12, la proportion de patients qui avaient gagné  $\geq 10$  lettres (ou atteint  $\geq 84$  lettres au total) depuis le début de l'essai s'établissait à 69,5 % dans le groupe I et à 69,0 % dans le groupe II; dans la même période, la proportion de patients ayant gagné  $\geq 15$  lettres (ou atteint  $\geq 84$  lettres au total) se situait à 53,3 % et 51,7 % dans les groupes I et II, respectivement.

**Figure 6** Variation moyenne de la MAVC des valeurs initiales au mois 12 (RADIANCE)



ET = erreur type de la moyenne; VI = valeurs initiales.

Les patients du groupe soumis à une TPD à la vertéporfine étaient autorisés à recevoir un traitement par le ranibizumab à partir du mois 3.

On dispose de peu de données sur le traitement par le ranibizumab chez les patients atteints de MP qui présentent des lésions extrafovéales.

L'amélioration de la vision s'est accompagnée d'une réduction de l'épaisseur centrale de la rétine; cependant, la signification clinique de cette observation reste encore à déterminer.

### Traitement de la déficience visuelle due à une NVC

L'innocuité et l'efficacité cliniques du ranibizumab chez les patients ayant une déficience visuelle due à une NVC non secondaire à une DMLA néovasculaire ou à une MP ont été évaluées à partir des données obtenues durant l'essai de phase III G2301 (MINERVA), un essai multicentrique randomisé, à double insu, contrôlé avec injections simulées pendant 2 mois, suivi d'une période de prolongation en mode ouvert d'une durée de 10 mois.

**Tableau 29** Portrait démographique de la population de l'essai clinique sur la déficience visuelle due à une NVC

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
G2301 (MINERVA)	Essai multicentrique, randomisé, à double insu, contrôlé avec injections simulées	Groupe 1 : ranibizumab à 0,5 mg par injection intravitréenne Groupe 2 : injection intravitréenne simulée (jusqu'au mois 2) À partir du mois 2, le traitement était administré en mode ouvert. Essai de 12 mois	Groupe 1 : n = 119 Groupe 2 : n = 59	53,7 ans (19-86 ans)	Homme : 49,4 % Femme : 50,6 %

Dans le cadre de cet essai, 178 patients adultes ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans l'un des groupes suivants, stratifiés selon la présence initiale de stries angioïdes (oui/non) :

- Ranibizumab à 0,5 mg au début de l'essai, puis schéma thérapeutique individualisé selon les signes d'activité de la maladie
- Injection simulée au début de l'essai, puis schéma thérapeutique individualisé selon les signes d'activité de la maladie

À partir du mois 2, tous les patients recevaient un traitement individualisé en mode ouvert par le ranibizumab selon l'activité de la maladie. Le principal critère d'évaluation était la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre le début de l'essai et le mois 2.

Selon le principal critère d'évaluation, une efficacité supérieure a été démontrée dans le groupe traité par le ranibizumab par comparaison au groupe recevant l'injection simulée (**Tableau 30**).

**Tableau 30** Variation de l'acuité visuelle au mois 2 (essai MINERVA)

	Ranibizumab à 0,5 mg (N = 119)	Simulation (N = 59)
n	118	57
Variation moyenne de la MAVC entre le début de l'essai et le mois 2 (lettres) (moyenne calculée par la méthode des MC)	+9,5 (0,95)	-0,4 (1,16)
IC à 95 % pour la moyenne calculée par la méthode des MC	(7,6, 11,4)	(-2,8, 1,9)
Écart des moyennes des MC (ranibizumab moins simulation) (ET)	9,94 (1 502)	
IC à 95 % pour l'écart	(6,97, 12,91)	
Valeur de p unilatérale pour l'écart entre les traitements <sup>(1)</sup>	< 0,001	

n est le nombre de patients pour lesquels on disposait de données aux fins de l'analyse.

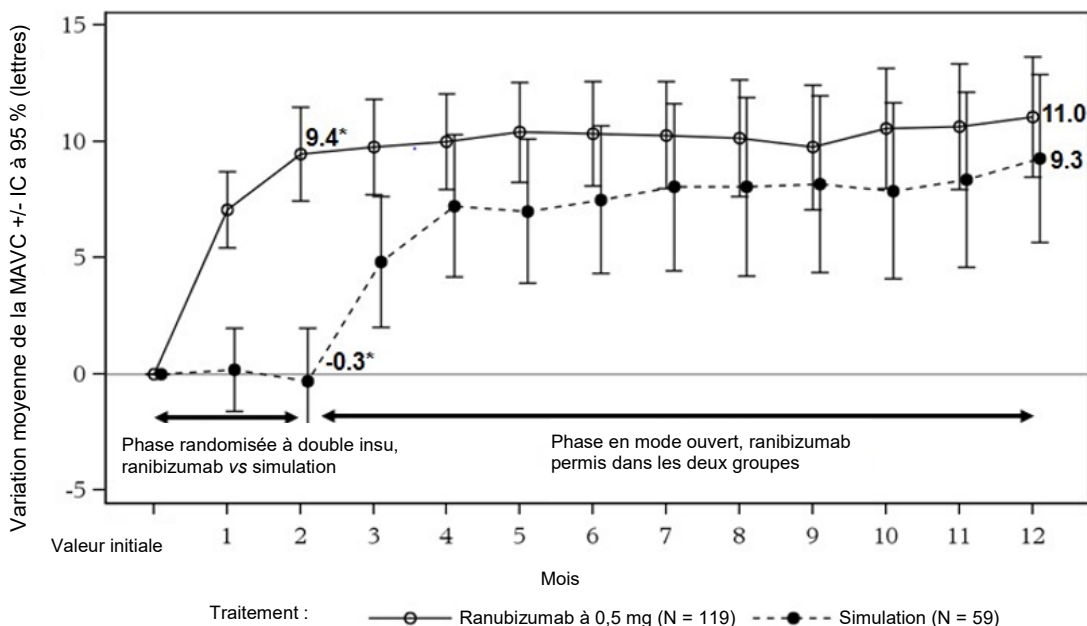
<sup>(1)</sup> Analysée au moyen d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR), comprenant la visite prévue, le type de mécanisme physiopathologique (stries angioïdes vs autres) et le groupe de traitement comme effets fixes, la MAVC



initiale ajustée comme covariable continue, ainsi que les interactions entre le groupe de traitement et la visite et entre la visite et la MAVC initiale ajustée.

La variation moyenne de la MAVC entre le début de l'essai et le mois 12 est illustrée à **figure 7**.

**Figure 7** Variation moyenne de la MAVC entre le début de l'essai et le mois 12 (MINERVA)



\* La MAVC moyenne observée peut différer de la MAVC moyenne calculée par la méthode des MC (applicable seulement au mois 2).

Une différence a été observée entre la variation entre les valeurs initiales et le mois 2 de la MAVC (13,0 lettres vs 4,2 lettres) pour les 2 groupes d'âge (patients <= 60 ans vs patients > 60 ans, respectivement).

Une analyse de sous-groupes a été effectuée pour le critère d'évaluation principal dans les sous- groupes suivants établis d'après le type de mécanisme physiopathologique oculaire sous-jacent (étiologie initiale) dans l'œil à l'étude : (i) stries angioïdes; (ii) rétinocoroïdopathie post- inflammatoire; (iii) chorioretinopathie idiopathique; (iv) chorioretinopathie séreuse centrale (CSC) et (v) causes diverses (causes n'appartenant pas aux autres sous-groupes). Les sous-groupes ont été constitués d'après les données inscrites dans le cahier d'observation électronique (*Electronic Case Report Form* ou eCRF), et la définition de l'étiologie initiale pour chacun des sous-groupes a été déterminée avant le verrouillage de la base de données. Dans le groupe des « causes diverses », il y avait 15 étiologies différentes à l'origine de la NVC. Au total, des patients ayant 19 étiologies différentes ont été admis à l'essai. Les résultats de l'analyse de sous-groupes pour le critère d'évaluation principal en fonction de l'étiologie initiale sont présentés au **tableau 31**, et indiquent que l'effet du traitement varie selon l'étiologie initiale.

**Tableau 31 Variation de l'acuité visuelle au mois 2, dans l'ensemble et selon l'étiologie initiale (MINERVA)**

Cause initiale	Variation de la MAVC entre le début de l'essai et le mois 2 (lettres)				Effet du traitement par rapport à l'injection simulée (lettres)
	Ranibizumab		Simulation		
	n	Moyenne des MC	n	Moyenne des MC	
Total	118*	9,5	57*	-0,4	9,9
Stries angioïdies	18	11,0	9	-3,5	14,6
Rétinopathie post-inflammatoire	18	7,0	9	0,4	6,5
Choriorétinopathie séreuse centrale	17	6,6	6	1,6	5,0
Choriorétinopathie idiopathique	37	12,5	25	1,1	11,4
Causes diverses <sup>a</sup>	28	7,5	8	-3,0	10,6

<sup>a</sup> Comprend les causes de NVC n'appartenant pas aux autres sous-groupes.

\* Nombre de patients pour qui des données aux fins d'analyse étaient disponibles.

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab administrées dans l'œil à l'étude pendant la période de 12 mois était de 5,8 (plage : 1-12) dans le groupe ranibizumab par rapport à 5,4 (plage : 1-10) sur 10 mois dans le groupe de patients ayant reçu des injections simulées avant de recevoir le ranibizumab. Dans le groupe des injections simulées, 7 patients sur 59 n'ont reçu aucune injection de ranibizumab dans l'œil à l'étude durant la période de 12 mois.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale:** L'innocuité non clinique du ranibizumab a été principalement évaluée chez des macaques de Buffon en raison de la proche homologie du FCEV de ce macaque et de celui de l'humain. Tous les essais toxicologiques de doses répétées ont été menés sur des macaques de Buffon, alors que les essais de tolérance locale de doses uniques ont été menés sur des lapins.

Le programme toxicologique a été conçu pour appuyer l'administration intravitréenne et s'est composé d'essais de 4, 13 et 26 semaines portant sur la toxicité intravitréenne de doses répétées chez des macaques de Buffon. Comme on a pu observer une inflammation oculaire transitoire lors des essais de toxicité, on a mené un essai de 16 semaines pour examiner l'innocuité non clinique des divers schémas posologiques intravitréens (divers schémas d'augmentation de doses et de fréquence d'administration), et pour analyser l'effet d'un

traitement oral et topique aux corticostéroïdes sur l'inflammation oculaire. L'innocuité non clinique de traitements combinés de ranibizumab/vertéporfine/TPD a été évaluée chez des macaques de Buffon chez qui une NVC avait été provoquée par laser. On a également examiné la réactivité croisée des tissus humains, le risque d'hémolyse et la compatibilité sanguine.

Après administration intravitréenne bilatérale de ranibizumab à des macaques de Buffon à des doses allant de 0,25 mg/œil à 2,0 mg/œil, une fois toutes les 2 semaines pendant 26 semaines, des effets oculaires dose-dépendants ont été observés.

Au niveau intraoculaire, des augmentations dose-dépendantes de l'effet Tyndall protéique et cellulaire ont été observées dans la chambre antérieure, avec une crête 2 jours après l'injection. La sévérité de la réponse inflammatoire a généralement diminué lors des injections ultérieures ou pendant la période de récupération. Dans le segment postérieur, une infiltration cellulaire et des corps flottants ont été observés dans le vitré. Ils ont également eu tendance à être dose-dépendants et ont généralement persisté jusqu'à la fin de la période de traitement. Dans l'essai de 26 semaines, la sévérité de l'inflammation vitréenne a augmenté avec le nombre d'injections. Toutefois, des signes de réversibilité ont été observés après la période de récupération. La nature et la chronologie de l'inflammation du segment postérieur sont évocatrices d'une réponse anticorps à médiation immunitaire, qui pourrait être cliniquement non pertinente. La formation de cataractes a été observée chez certains animaux après une période relativement longue d'inflammation intense, suggérant que les modifications du cristallin ont été secondaires à une inflammation grave. Une élévation passagère de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose.

Les modifications oculaires microscopiques ont été considérées comme liées à l'inflammation et non à un processus dégénératif. Des modifications inflammatoires granulomateuses ont été observées dans la papille optique de certains yeux. Ces modifications du segment postérieur ont diminué et, dans certains cas, ont disparu, pendant la période de récupération. Après une administration intravitréenne, aucun signe de toxicité systémique n'a été détecté. Des anticorps sériques et vitréens antirranibizumab ont été retrouvés chez un sous-groupe d'animaux traités.

**Cancérogénicité et mutagénicité:** Aucune donnée de carcinogénicité ni de mutagénicité n'est disponible.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement:** On a étudié l'effet du ranibizumab sur le développement embryofœtal et/ou placentaire chez la guenon (macaque de Buffon) gravide après injection intravitréenne bilatérale de ranibizumab tous les 14 jours, du 20<sup>e</sup> au 62<sup>e</sup> jour de gestation. Les doses intravitréennes ont été fixées à 0,125 et 1,0 mg/œil administrées dans un volume de 50 µL, en visant un taux sérique maximal ( $C_{max}$ ) chez la mère environ 10 et 100 fois plus élevé, respectivement, que la  $C_{max}$  médiane chez l'être humain recevant chaque mois une injection intravitréenne unilatérale de 0,5 mg de ranibizumab/œil. La dose de 1,0 mg/œil était considérée comme la plus forte pouvant être administrée à des femelles gravides, eu égard à l'inflammation oculaire observée lors des essais de toxicologie de 4 à 26 semaines menés antérieurement chez des singes non gravides. Lors de ces essais, on n'avait noté aucun effet toxique général jusqu'à la dose la plus élevée étudiée, soit 2,0 mg/œil. Le schéma de progression posologique appliqué chez les singes non gravides ne convenait pas, a-t-on estimé, à une étude sur le développement embryofœtal (DEF).

Dans le cadre de l'étude sur le DEF, on a prélevé un échantillon de sang fœtal (sang cordonal) au moment de la césarienne (100<sup>e</sup> jour  $\pm$  1 de gestation), 32  $\pm$  1 jours (soit environ 7 à 9 demi-vies, si l'on en juge par la demi-vie sérique « apparente » de 3,5 à 4,5 jours du ranibizumab chez le singe) après l'administration de la dernière dose de ranibizumab (le 62<sup>e</sup> jour de gestation). À une exception près, la concentration de ranibizumab dans le sérum fœtal était inférieure au seuil quantifiable, sans égard à la dose. Le cas exceptionnel était celui d'un animal du groupe sous forte dose (1,0 mg/œil), porteur d'anticorps antiranibizumab et dont la mère présentait une concentration sérique exceptionnellement élevée de ranibizumab (1 990 ng/mL, probablement en raison de la présence d'anticorps antiranibizumab) après la dernière dose, soit celle du 62<sup>e</sup> jour de gestation. Chez cet animal, la concentration sérique fœtale (sang cordonal) de ranibizumab s'élevait à 230 pg/mL au moment de la césarienne, ce qui représente environ le double de la « concentration minimale quantifiable » (CMQ) de l'analyte (soit le seuil quantifiable multiplié par le facteur de dilution minimal nécessaire au dosage exact de l'analyte dans la matrice de l'échantillon), soit 100 pg/mL.

Chez cet animal, les anticorps antiranibizumab pourraient avoir agi à titre de transporteurs (comportant un fragment Fc) pour le ranibizumab, ce qui aurait fait diminuer la clairance sérique chez la mère et permis le franchissement de la barrière placentaire. Cependant, l'étude sur le DEF chez le singe n'était pas conçue pour explorer cette question, et c'est pourquoi les données recueillies ne fournissent pas de réponse claire et nette.

Chez la guenon gravide, le traitement intravitréen par le ranibizumab n'a pas eu d'effet toxique sur le développement ni d'effet tératogène, et n'a eu aucun effet non plus sur le poids ou la structure du placenta. Malgré tout, on doit considérer que le ranibizumab a un potentiel tératogène, embryotoxique et fœtotoxique en raison de son effet pharmacologique. L'absence d'effets engendrés par le ranibizumab sur le développement embryonnaire et fœtal est probablement liée à l'incapacité du fragment Fab à traverser le placenta. Les études sur le développement embryofœtal ont été réalisées chez des animaux gravides en bonne santé, mais il faut tenir compte du fait que la présence d'une maladie (comme le diabète) peut modifier la perméabilité du placenta au fragment Fab (voir les recommandations dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

### Essais de toxicité portant sur l'administration de doses répétées

Espèce /souche	N <sup>bre</sup> /sexe /groupe	Voie d'administration	Doses nominales (mg/œil)	Durée de l'essai	Schéma posologique	Conclusions
Macaque de Buffon	2-4/M 2-4/F	Intravitréenne (bilatérale)	0 0,5 2,0	Doses pendant 4 semaines/ récupération pendant 4 semaines	Tous les 14 jours	<p>Aucun effet (non oculaire) systémique associé au matériel de l'essai.</p> <p><i>Observations oculaires</i> : inflammation oculaire transitoire, dose-dépendante, caractérisée par des cellules de la chambre intérieure, un reflet et des cellules du vitré. Preuve d'affaiblissement sclérotical en raison de doses intravitréennes répétées et prélèvement d'échantillons de fluide vitré en à des sites identiques. Infiltrats et/ou gaine périvasculaire rétinienne pouvant avoir été associés au matériel de l'essai chez 2 animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Intensité des réactions inflammatoires partiellement ou complètement diminuée lors de la récupération. Hausse de la pression intraoculaire, le plus vraisemblablement attribuable à l'accroissement du volume intraoculaire associé à l'injection.</p> <p>Aucun changement associé au matériel de l'essai lors d'une angiographie à la fluorescéine ni aucun effet lors d'une électrorétinographie (ERG) scotopique/photopique.</p> <p>Présence d'anticorps antimédicaments sériques, mais non dans le corps vitré, chez 4 des 16 animaux ayant reçu du ranibizumab.</p>
Macaque de Buffon	4-6/M 4-6/F	Intravitréenne (bilatérale)	0 0,25 0,5/0,75 0,5/2,0	Doses pendant 13 semaines/ récupération pendant 4 semaines	Tous les 14 jours	<p>Aucun effet (non oculaire) systémique associé au matériel de l'essai.</p> <p><i>Observations oculaires (pour réduire le degré d'inflammation oculaire transitoire, un modèle d'augmentation progressive de la dose a été utilisé)</i> : inflammation oculaire transitoire, dose-dépendante, caractérisée par des cellules de la chambre intérieure, un reflet et des cellules du vitré, et ayant diminué lors des injections subséquentes. L'intensité de la réaction inflammatoire a diminué lors de la récupération.</p>

						Présence de gaines périvasculaires rétiniennes dans 9 des 24 yeux ayant reçu 2,0 mg de ranibizumab et dans 3 des 16 yeux en ayant reçu 0,75 mg. Exsudat blanc sur la surface du disque optique dans 3 cas et dans la région maculaire/fovéale dans 1 cas. Modifications du disque optique, caractérisées par un infiltrat cellulaire inflammatoire essentiellement périvasculaire. Petits corps flottants du vitré dans les yeux d'animaux traités par excipient et par le ranibizumab.
--	--	--	--	--	--	---

### Essais de toxicité portant sur l'administration de doses répétées (suite)

Espèce /souche	N <sup>bre</sup> /sexe /groupe	Voie d'administration	Doses nominales (mg/œil)	Durée de l'essai	Schéma posologique	Conclusions
Macaque de Buffon	4-6/M 4-6/F	Intravitréenne (bilatérale)	0 0,5 0,5/1,0 0,5/1,0/2,0	Doses pendant 26 semaines/ récupération pendant 8 semaines	Tous les 14 jours	<p>Aucun effet (non oculaire) systémique associé au matériel de l'essai.</p> <p><i>Observations oculaires (pour réduire le degré d'inflammation oculaire transitoire, un modèle d'augmentation progressive de la dose a été utilisé) :</i> inflammation oculaire transitoire, dose-dépendante, caractérisée par des cellules de la chambre intérieure, un reflet et des cellules du vitré, et ayant diminué lors des injections subséquentes. L'intensité de la réaction inflammatoire a diminué lors de l'arrêt du traitement ou de la récupération. Deux types de réactions inflammatoires dans la partie postérieure de l'œil : hémorragies rétinienne périverneuses simples ou multifocales, présentant typiquement des centres blancs dans la rétine périphérique éloignée, et gaines périvasculaires blanches, focales ou multifocales autour des veinules rétinienne périphériques. L'inflammation oculaire a eu tendance à s'aggraver lors des doses subséquentes, ce qui laisse croire que l'intervalle de 2 semaines entre les doses n'a pas permis à l'œil de récupérer complètement avant l'administration de la dose suivante.</p> <p>Cataractes uniquement après de longues périodes d'inflammation intense et exclusivement dans les groupes ayant reçu 1,0 mg ou 2,0 mg par œil, ce qui laisse croire qu'elles étaient secondaires à l'inflammation grave.</p> <p>On n'a rien observé qui pourrait suggérer des processus dégénératifs dans toutes les structures oculaires. Des photos couleur du fond de l'œil ont révélé la dilatation, la tortuosité et la formation en chapelet des veines, la possibilité d'un épaissement rétinien péripapillaire, l'épaississement de la macula, la possibilité d'une enflure papillaire, un peloton papillaire avasculaire</p>

						et de petites gouttelettes prérétiniennes. À l'exception des gouttelettes prérétiniennes (considérées être des artéfacts associés à l'injection), ces observations ont été associées à l'inflammation constatée et elles avaient tendance à être liées à la dose administrée. La fonction rétinienne n'a pas été affectée, selon une évaluation faite par ERG. Présence d'anticorps sériques du ranibizumab chez 15 des 28 animaux traités par cette substance.
--	--	--	--	--	--	---



### Essais de toxicité portant sur l'administration de doses répétées (suite)

Espèce /souche	N <sup>bre</sup> /sexe /groupe	Voie d'administration	Doses nominales (mg/œil)	Durée de l'essai	Schéma posologique	Conclusions
Macaque de Buffon	4/M 4/F	Intravitréenne (bilatérale)	0,25/0,5/2,0 /2,0 ou 0,25/2,0/2,0 ou 0,5/2,0/2,0	Doses pendant 9 semaines/ récupération pendant 7 semaines	Injections intravitréennes aux jours 1, 15, 29 et 57; ou aux jours 1, 29 et 57	<p>Aucun effet (non oculaire) systémique associé au matériel de l'essai.</p> <p><i>Observations oculaires</i> : inflammation transitoire de la chambre antérieure à son maximum après la première injection. Les injections subséquentes administrées à la même dose, à une dose doublée ou à 2 semaines d'intervalle ont entraîné une réaction inflammatoire moindre. L'inflammation n'a pas diminué lors de l'administration d'une quadruple dose par rapport à la dose antérieure ou après un intervalle de 4 semaines. L'administration de corticostéroïdes systémiques et topiques avant et après le traitement n'a pas atténué la réaction inflammatoire. Hausse de la pression intraoculaire, le plus vraisemblablement attribuable à l'accroissement du volume intraoculaire associé à l'injection.</p> <p><i>Modifications du segment postérieur de l'œil</i> : hémorragies focales ou multifocales aiguës, avec ou sans centres blancs dans les veinules de la rétine périphérique éloignée à la suite de la première dose; celles-ci se sont résorbées en moins d'une semaine et elles ont été moindres ou ne se sont pas manifestées lors des traitements subséquents. Gaines périvasculaires blanches, focales ou multifocales, autour des veinules rétinienne périphériques. Des doses répétées de 2,0 mg/œil ont entraîné la formation plus évidente de gaines.</p> <p>Infiltrats dans diverses structures oculaires chez tous les groupes.</p> <p>L'administration de corticostéroïdes systémiques et topiques avant et après le traitement n'a pas atténué de façon appréciable la réaction inflammatoire.</p>

						Présence faible ou modérée de titres d'anticorps sériques antiranibizumab chez 11 des 24 animaux
--	--	--	--	--	--	--

### Essais de tolérance locale

<b>Espèce /souche</b>	<b>N<sup>bre</sup>/sexe /groupe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Doses nominales (mg/œil)</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Conclusions</b>
Lapin de souche Hra (Néo-Zélandais) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	9/M	Intravitréenne (unilatérale, œil gauche)	2,0 (œil droit : véhicule)	Dose unique (nécropsie 1, 3 et 7 jours après l'administration de la dose)	Aucun signe d'inflammation active, comme un reflet ou des cellules inflammatoires, dans le segment antérieur. Corps flottants du vitré dans 1 des 9 yeux traités par le ranibizumab et inflammation de l'iris dans 1 des 9 yeux traités le lendemain de l'administration de la dose. Baisse de la pression oculaire dans 4 des 9 yeux traités par le ranibizumab, laquelle peut avoir été associée à une cyclite bénigne transitoire. Les modifications microscopiques ont été limitées à une inflammation subaiguë du vitré visible sous forme d'infiltration de neutrophiles et de cellules mononucléaires dans le vitré adjacent à la rétine, au corps ciliaire ou à l'iris, sans inclure ceux-ci. La gravité s'est légèrement accentuée entre les jours 2 et 8.
Lapin de souche Hra (Néo-Zélandais) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	9/M	Injections (unilatérale, œil gauche)	2,5 (œil droit : lot M4-TOX8 œil gauche : lot M4-TOX14)	Dose unique (nécropsie 1, 3 et 7 jours après l'administration de la dose)	Au jour 4, présence de corps flottants du vitré chez 3 des 6 yeux traités par le lot M4-TOX14 de ranibizumab et dans 1 des 6 yeux traités par le lot M4-TOX8 de ranibizumab. Au jour 2, une poussée inflammatoire du vitré s'est manifestée dans 1 des 9 yeux ayant reçu le lot M4-TOX8 de ranibizumab. Les conclusions indiquent une cyclite de faible intensité pouvant avoir été provoquée, en partie, par l'injection intravitréenne. Les observations microscopiques comprenaient des infiltrats de cellules inflammatoires dans divers endroits du globe oculaire. Les lots M4-TOX8 et M4-TOX14 ont causé des réactions dans l'ensemble très semblables dont les légères différences portaient sur les temps d'absorption et la durée des réactions.
Lapin de souche Hra (Néo-Zélandais) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	9/M	Injections (unilatérale, œil gauche)	2,0 (œil droit : lot M4-TOX14 œil gauche : lot M4-TOX61)	Dose unique (nécropsie 1, 3 et 7 jours après l'administration de la dose)	Poussée inflammatoire transitoire de l'iris et du vitré, le lendemain de l'administration de la dose, associée à l'injection intravitréenne. Faible pression intraoculaire aux jours 2 et 4 chez certains animaux ayant reçu du ranibizumab des lots M4-TOX14 ou M3-TOX61. Présence de corps flottants du vitré aux jours 2, 4 et 8 dans 1 des 9, 2 des 6 et 1 des 3 yeux traités par le lot M4-TOX14, respectivement. Poussée inflammatoire du vitré aux jours 2 et 8 dans 2 des 9

					<p>et 1 des 3 yeux ayant reçu le lot M4-TOX14, respectivement. Ces observations dans le vitré combinées aux cas de faible pression oculaire indiquent une cyclite de faible intensité pouvant avoir été provoquée, en partie, par l'injection intravitréenne. Des infiltrats de cellules inflammatoires ont été observés dans plusieurs zones intraoculaires ainsi que dans la conjonctive/les paupières des yeux ayant reçu le lot M4-TOX14 ou M3-TOX61. Dans le cadre d'autres observations faites à partir du lot M4-TOX14, la composition cellulaire des infiltrats n'affichait aucune différence entre les deux lots.</p>
--	--	--	--	--	--

### Autres études de toxicité

Type d'essai	Espèce /souche	N <sup>bre</sup> /sexe /groupe	Voie d'administration	Doses nominales	Durée de l'essai	Schéma posologique	Conclusions
Innocuité d'un traitement combiné à de la vertéporfine i.v./TPD à la suite d'une provocation de NVC par laser	Macaque de Buffon	2-7/ M et F	Intravitréenne (unilatérale, véhicule dans l'autre œil)	0,5→2,0 mg/œil (vertéporfine : 6 mg/m <sup>2</sup> )	42-63 jours	Tous les 14 jours, avant, après ou simultanément à la TPD	Le traitement combiné par le ranibizumab et TPD, indépendamment du schéma posologique, dans des yeux soit normaux, soit présentant des lésions de NVC provoquées par laser, n'a pas modifié la réaction inflammatoire provoquée par le ranibizumab. Présence d'anticorps antidrogue sériques, mais non dans le vitré, chez 2 des 21 animaux.
Réactivité tissulaire croisée	Être humain	--	<i>In vitro</i>	0,01, 0,025 ou 0,4 mg/mL de rhuMAb FCEV (anticorps homologue pleine longueur du ranibizumab)	--	--	Aucune liaison réactive croisée ou à un antigène cible particulier du rhuMAb FCEV n'a été observée dans les tissus humains normaux examinés.
Potentiel hémolytique/compatibilité du sang et du liquide vitréen	Être humain; macaque de Buffon	--	<i>In vitro</i>	0, 2,5, 7,5, ou 20 mg/mL (concentration finale)	--	--	Le ranibizumab n'a causé aucune hémolyse des érythrocytes humains et s'est révélé compatible avec le sérum et le plasma du macaque de Buffon et de l'être humain de même qu'avec le fluide vitréen humain. La faible réaction hémolytique positive du véhicule du ranibizumab et des échantillons d'un premier, mais non d'un

							second, donneur macaque n'a pas été jugée être causée par la protéine du ranibizumab. Il est possible que les globules rouges de l'animal ayant manifesté une faible réaction positive aient été atypiquement sensibles au véhicule du ranibizumab dans le cadre de cet essai.
--	--	--	--	--	--	--	--

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. <sup>Pt</sup>LUCENTIS (injection de ranibizumab), monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., 28 septembre 2022.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

**P<sup>r</sup>BYOOVIZ<sup>MC</sup>**

#### **ranibizumab injectable**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Byooviz et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Byooviz.

Byooviz est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence P<sup>r</sup>Lucentis. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### **Pour quoi Byooviz est-il utilisé?**

Byooviz sert à traiter les dommages à la rétine (la partie sensible à la lumière du fond de l'œil) causés par la croissance de vaisseaux sanguins anormaux qui fuient dans l'œil (phénomène appelé néovascularisation choroïdienne ou NVC) survenant dans le cas de maladies qui peuvent entraîner une baisse de la vue comme :

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA);
- l'œdème maculaire diabétique (OMD) ou l'œdème causé par une occlusion veineuse rétinienne (OVR), dans lesquelles du liquide s'accumule dans la partie arrière de l'œil et cause de l'enflure (« œdème »);
- la NVC secondaire à une myopie pathologique (MP);
- la NVC secondaire à d'autres causes.

#### **Comment Byooviz agit-il?**

La substance active de Byooviz est le ranibizumab, lequel est un fragment d'anticorps. Les anticorps sont des protéines qui reconnaissent certaines autres protéines particulières présentes dans le corps humain et auxquelles ils se lient. Le ranibizumab se lie sélectivement à toutes les formes d'une protéine présente dans la rétine et appelée facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (aussi appelée FCEV-A). Le ranibizumab aide à freiner la croissance et la fuite de nouveaux vaisseaux sanguins dans l'œil, des processus anormaux qui contribuent à diverses maladies de l'œil pouvant entraîner une baisse de la vision.

#### **Quels sont les ingrédients dans Byooviz?**

L'ingrédient médicamenteux est appelé ranibizumab.



Les ingrédients non médicinaux sont (en ordre alphabétique) :  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté; chlorhydrate d'histidine monohydraté; eau pour préparations injectables; histidine; polysorbate 20.

Byooviz ne contient pas de conservateurs.

**Byooviz est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Flacon

Byooviz est une solution injectable fournie dans un flacon de verre incolore. Le flacon contient 0,23 mL d'une solution stérile, limpide et de couleur incolore à jaune pâle.

Flacon + aiguille-filtre + trousse d'aiguilles à injection

Byooviz est fourni sous forme d'emballage contenant 1 flacon de verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et d'une aiguille-filtre pour prélever le contenu du flacon.

Flacon seulement

Byooviz est fourni sous forme d'emballage contenant 1 flacon de verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl.

**Ne prenez pas Byooviz :**

- si vous êtes allergique au ranibizumab ou à n'importe quel autre des ingrédients Byooviz énumérés ci-dessus ;
- si vous croyez être allergique, demandez conseil à votre professionnel de la santé;
- si vous avez ou suspectez avoir une infection dans l'œil ou autour de l'œil;
- si vous ressentez de la douleur ou avez une rougeur dans l'œil.

Si l'un de ces cas s'applique à vous, parlez-en à votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas recevoir Byooviz

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Byooviz, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, dont ceux achetés sans ordonnance (en vente libre) ou des produits de santé naturels;
- si vous êtes enceinte ou comptez le devenir. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation du ranibizumab chez les femmes enceintes. Il faut éviter de tomber enceinte pendant au moins trois mois après avoir terminé le traitement par Byooviz. Vous devez discuter des risques possibles du traitement par Byooviz durant la grossesse avec votre professionnel de la santé;
- si vous utilisez ou comptez utiliser des moyens contraceptifs pendant votre traitement par Byooviz;
- si vous allaitez. Byooviz n'est pas recommandé pendant l'allaitement parce qu'on ne sait pas si le ranibizumab se transmet dans le lait maternel. Demandez des conseils à votre médecin avant le traitement par Byooviz.
- L'utilisation de Byooviz chez les enfants et adolescents n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, compléments de vitamines, de minéraux, produits naturels ou remèdes alternatifs.**

**Autres mises en garde à connaître :**

**Précautions particulières à prendre avec Byooviz**

- **Indiquez à votre professionnel de la santé si vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral ou éprouvé des signes transitoires d'accident vasculaire cérébral (faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler ou à comprendre). Votre médecin tiendra compte de ces renseignements lorsqu'il évaluera si Byooviz est un traitement approprié à votre cas.**
- Byooviz est administré sous forme d'injection dans l'œil. À l'occasion, après le traitement par Byooviz, il peut se développer une infection de la partie interne de l'œil, de la douleur et une rougeur, un décollement ou une déchirure de la rétine ou une opacification du cristallin. Il est important de détecter et de traiter le plus tôt possible un tel type d'infection ou de décollement de la rétine. Veuillez aviser immédiatement votre professionnel de la santé si vous éprouvez des symptômes, comme une douleur à l'œil ou une gêne oculaire accrue, une rougeur oculaire qui empire, une vision trouble ou une baisse de vision, un nombre accru de petites particules dans votre champ visuel ou une sensibilité accrue à la lumière.
- Chez certains patients, la pression dans l'œil peut augmenter pendant une courte période juste après l'injection. Des cas d'augmentation prolongée de la pression dans l'œil ont également été signalés. Comme il est possible que vous ne ressentiez rien, votre professionnel de la santé devra surveiller l'apparition de cette complication après chaque injection.
- Des cas d'hémorragie non oculaire ont été signalés après le traitement par ranibizumab.

Si vous remarquez des changements après avoir reçu Byooviz, **veuillez en informer votre professionnel de la santé sans tarder.**

**Comment prendre Byooviz :**

Toutes les injections de Byooviz seront administrées par votre professionnel de la santé. Suivez attentivement les instructions de votre professionnel de la santé.

Byooviz est administré sous forme d'injection dans l'œil. La dose habituelle est de 0,05 mL (qui contient 0,5 mg de médicament). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Si vous recevez un traitement pour la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'injection est administrée 1 fois par mois pendant les 3 premiers mois. Par la suite, votre professionnel de la santé continuera de surveiller régulièrement votre vision et la fréquence d'administration peut aller de 1 à 3 mois. Lorsqu'il a été administré aux 3 mois, Byooviz n'a pas été aussi efficace que lorsqu'il a été administré une fois par mois.

Si vous recevez un traitement pour une perte visuelle due à un œdème maculaire diabétique ou à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne, l'injection est administrée 1 fois par mois. Votre professionnel de la santé examinera votre vision tous les mois. Si votre vision ne change pas durant le traitement par Byooviz, votre professionnel de la santé pourrait décider d'arrêter le traitement par Byooviz. Il continuera de surveiller votre vision tous les mois et décidera si le traitement par Byooviz doit être recommencé ou non. Votre

professionnel de la santé pourrait décider que vous avez également besoin d'un traitement au laser; le cas échéant, vous pourrez recevoir ce traitement avec Byooviz.

Si vous recevez un traitement en raison d'une perte visuelle due à une NVC secondaire à une MP, on commencera par vous faire une seule injection de Byooviz. Par la suite, votre professionnel de la santé continuera de surveiller l'état de vos yeux. Il décidera, selon votre réponse au traitement, si vous avez besoin de recevoir une autre injection de Byooviz et, le cas échéant, à quel moment.

Si vous recevez un traitement pour une perte visuelle due à une NVC, le traitement sera instauré à raison d'une seule injection de Byooviz. Par la suite, votre professionnel de la santé continuera de surveiller fréquemment l'état de vos yeux. Il décidera, selon votre réponse au traitement, si vous avez besoin de recevoir une autre injection de Byooviz et, le cas échéant, à quel moment.

Avant l'injection, votre professionnel de la santé utilisera un agent topique qui tue les microbes ou lavera minutieusement votre œil pour prévenir l'infection. Il vous administrera également un anesthésiant local pour réduire ou prévenir toute douleur pouvant survenir pendant l'injection.

Personnes âgées (65 ans et plus) : Byooviz peut être utilisé chez les personnes de 65 ans et plus sans modifier la dose.

#### **Si vous oubliez de vous présenter à un rendez-vous**

Contactez votre professionnel de la santé ou l'hôpital le plus tôt possible pour fixer un nouveau rendez-vous.

#### **Avant d'arrêter votre traitement par Byooviz**

Si vous envisagez d'arrêter votre traitement par Byooviz, veuillez vous présenter à votre prochain rendez-vous pour en discuter avec votre professionnel de la santé. Celui-ci vous conseillera et décidera de la durée de votre traitement par Byooviz.

Si vous avez d'autres questions au sujet de l'utilisation de ce produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

#### **Surdosage :**

Si vous ou une autre personne dont vous avez la charge pensez avoir reçu une surdose de Byooviz, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgences hospitalières ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de vous présenter à un rendez-vous, contactez votre professionnel de la santé ou l'hôpital le plus tôt possible pour fixer un nouveau rendez-vous.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Byooviz?**

Comme pour tous les médicaments, Byooviz peut causer des effets secondaires, bien que ça ne soit pas le cas chez tous les gens.

L'administration de Byooviz peut entraîner certains effets secondaires, surtout dans l'œil et en raison de l'injection. Il peut parfois se développer une infection de la partie interne de l'œil, un décollement ou une déchirure de la rétine ou une opacification du cristallin dans les deux semaines suivant le traitement par Byooviz. Une douleur ou une rougeur oculaire ou une pression accrue dans l'œil sont d'autres effets secondaires possibles. Les symptômes que vous pourriez présenter sont décrits dans la section **Autres mises en garde à connaître** de ce feuillet. Veuillez lire cette section. Elle vous indique ce que vous devez faire en présence de ces symptômes.

Effets secondaires très courants (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10)

Les effets secondaires oculaires les plus courants signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- Œil injecté de sang
- Douleur oculaire
- Taches ou filaments flottants
- Augmentation de la pression dans l'œil
- Déplacement de la portion gélatineuse à l'intérieur de l'œil (corps vitré)
- Enflure de l'œil
- Vision trouble
- Irritation oculaire
- Opacification du cristallin
- Sensation d'avoir quelque chose dans l'œil
- Modification de la vision
- Enflure ou infection au bord de l'œil
- Troubles de la vue
- Formation de tissu fibreux sous la rétine
- Rougeur de l'œil
- Vision trouble ou diminution de l'acuité visuelle
- Sécheresse oculaire
- Inflammation de la portion gélatineuse à l'intérieur de l'œil
- Cécité temporaire
- Augmentation de la production de larmes
- Démangeaison de l'œil
- Décollement d'une couche de la rétine

Les effets secondaires non visuels les plus courants signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- Céphalées
- Élévation de la tension artérielle
- Mal de gorge
- Douleur dans les articulations

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher entre 1 et 10 patients sur 100)

Les autres effets secondaires oculaires courants signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- Gêne oculaire

- Opacification d'une partie du cristallin
- Dépôts à l'arrière de l'œil
- Infection de la surface de l'œil
- Modifications de la partie de la rétine responsable de la vision centrale
- Saignement au fond de l'œil
- Dégénérescence de la rétine
- Petites éraflures de la cornée (partie avant de l'œil)
- Saignement dans l'œil ou au point d'injection
- Déchirure ou décollement de la rétine
- Sensibilité à la lumière
- Enflure de la paupière
- Douleur palpébrale
- Exsudats oculaires
- Saignement dans la portion gélatineuse à l'intérieur de l'œil

Les autres effets secondaires non visuels courants signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- Accident vasculaire cérébral
- Infection des voies respiratoires inférieures
- Réduction du nombre de globules rouges (vous pourriez ressentir de la fatigue, un essoufflement, des étourdissements et vous pourriez être pâle)
- Sensation de tension ou d'engorgement dans le nez, les joues et l'arrière des yeux, parfois avec des douleurs lancinantes
- Infection des voies urinaires (de la vessie)
- Grippe
- Toux
- Nausées
- Douleur dorsale
- Inflammation des articulations
- Fatigue
- Sensation générale de malaise
- Réactions allergiques (éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, rougeur de la peau)
- Modifications du rythme cardiaque

Effets secondaires rares (pouvant toucher entre 1 et 10 patients sur 1 000)

Les effets secondaires oculaires rares signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- Irritation et œdème des paupières
- Cécité
- Dépôts inflammatoires dans la partie avant de l'œil
- Réactions au point d'injection
- Sensation anormale dans l'œil
- Vision floue avec sensibilité à la lumière
- Vision double
- Perte visuelle
- Vision déformée
- Réaction allergique grave

Les autres effets secondaires non visuels rares signalés comme possiblement provoqués par le médicament ou par la procédure d'injection sont les suivants :

- Respiration sifflante
- Augmentation des sécrétions des voies respiratoires supérieures
- Maladie inflammatoire de la peau
- Crise cardiaque
- Inflammation des sinus
- Augmentation de la sensibilité cutanée
- Sensation de faiblesse
- Faible taux de sucre dans le sang
- Anxiété

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez à votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Douleur ou rougeur dans l'œil		√	
Décollement de la couche à l'arrière de l'œil		√	
Déchirure de la couche à l'arrière de l'œil		√	
Augmentation de la pression intraoculaire		√	
Signes d'accident vasculaire cérébral, comme une sensation de faiblesse, la paralysie des membres ou du visage, de la difficulté à parler ou à comprendre. Si vous éprouvez ces symptômes, veuillez vous rendre à l'urgence de votre hôpital, car des soins médicaux immédiats s'imposent.		√	
Signes d'hémorragie non-oculaire comme des selles noires ou d'aspect goudronneux, des vomissements à l'aspect de café moulu, faiblesse, maux de tête soudains, nausées et vomissements, apparition d'ecchymoses violacées sur la peau, etc.			
<b>Peu courant (non fréquent)</b>			
Infection oculaire		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Opacification du cristallin		√	

Si vous souffrez d'un symptôme ou d'un effet secondaire gênant non indiqué ici ou si celui-ci s'aggrave et interfère avec vos activités quotidiennes, veuillez en parler à votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : votre vision peut être trouble pendant une courte période après le traitement par Byooviz. En pareil cas, évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines tant que votre vision n'est pas revenue à la normale.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

- N'utilisez pas Byooviz après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette.
- N'utilisez pas ce médicament si l'emballage est endommagé.
- Gardez Byooviz hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Flacon :

- Conservez au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). NE CONGELEZ PAS CE PRODUIT.
- Le flacon qui n'a pas été ouvert peut être conservé à la température ambiante (30 °C) pendant un maximum de 60 jours.
- Conservez le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

#### Pour en savoir davantage au sujet de Byooviz :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du distributeur canadien (Biogen Canada Inc.) [www.biogen.ca](http://www.biogen.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 866 477-3462.

LUCENTIS est une marque commerciale de Genentech, Inc.

Le présent dépliant a été rédigé par Samsung Bioepis Co., Ltd.

Dernière révision : <28 août 2023>