

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrVABYSMO®

faricimab injectable

Un anticorps bispécifique humanisé produit par culture de cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois) au moyen de la technologie de l'ADN recombinant

Fioles à usage unique et seringues préremplies à usage unique

Solution à 6 mg/0,05 ml pour injection intravitréenne

Norme reconnue

Agent ophtalmologique/anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et anti-angiopoïétine-2

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 5M8
www.rochecanada.com

Date d'approbation :
25 juillet 2025

Numéro de contrôle : 289784

VABYSMO® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.
© 2025 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2024-07
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2024-12
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2025-07
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2024-12
7 Mises en garde et précautions	2024-07

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications.....	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
4 Posologie et administration.....	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	16
5 Surdose	16
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	17
7 Mises en garde et précautions.....	17
Conduite et utilisation de machines	17
Système immunitaire.....	17
Fonction visuelle.....	18
Santé reproductive	19
Effets généraux.....	20

7.1	Populations particulières.....	20
8	Effets indésirables	21
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	22
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	25
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	25
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	25
9	Interactions médicamenteuses.....	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.3	Interactions médicament-comportement	26
9.4	Interactions médicament-médicament	26
9.5	Interactions médicament-aliment	26
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	26
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	26
10	Pharmacologie clinique	26
10.1	Mode d'action	26
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique	27
10.4	Immunogénicité	28
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	28
12	Particularités de manipulation du produit.....	29
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....		30
13	Renseignements pharmaceutiques.....	30
14	Études cliniques.....	30
14.1	Études cliniques par indication.....	30
15	Toxicologie non clinique	43
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		44

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

VABYSMO (faricimab injectable) est indiqué pour le traitement de :

- la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (forme exsudative ou humide);
- l'œdème maculaire diabétique (OMD);
- l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR).

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de 65 ans ou plus (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

2 Contre-indications

- Patients atteints d'infections oculaires ou périoculaires
- Patients présentant une inflammation intraoculaire évolutive
- Patients qui présentent une hypersensibilité à VABYSMO, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Fiole à usage unique ou seringue préremplie à usage unique pour injection intravitréenne seulement
- VABYSMO doit être administré par un médecin qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.
- Chaque fiole ou seringue préremplie ne doit servir qu'au traitement d'un seul œil.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (forme exsudative ou humide)

La dose recommandée de VABYSMO est de 6 mg (0,05 ml) par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (environ tous les 28 ± 7 jours) pour les 4 premières doses.

Par la suite, il est recommandé d'évaluer l'activité de la maladie en fonction de l'acuité visuelle et/ou des paramètres anatomiques 20 et/ou 24 semaines après l'instauration du traitement, puis régulièrement après cette période. Chez les patients dont la maladie ne montre aucune activité, un traitement toutes les 16 semaines pourrait être envisagé. Chez les patients dont la maladie est active, un traitement toutes les 8 ou 12 semaines pourrait être envisagé. Si les résultats des tests visuels et/ou anatomiques changent, l'intervalle d'administration du médicament doit être ajusté en conséquence. L'intervalle d'administration doit être raccourci jusqu'à 8 semaines suivant une réduction par paliers de 4 ou 8 semaines si les résultats visuels et/ou anatomiques se détériorent (voir 14 Études cliniques).

Il faut évaluer les patients régulièrement. Une surveillance entre les visites d'administration doit être planifiée selon l'état du patient et à la discrétion du médecin.

Œdème maculaire diabétique (OMD)

Il est recommandé d'administrer VABYSMO en suivant l'un des deux schémas suivants (voir 14 Études cliniques) :

- Administration de 6 mg (0,05 ml) de VABYSMO par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (environ tous les 28 ± 7 jours) pour les 6 premières doses, puis de 6 mg (0,05 ml) toutes les 8 semaines;
- Administration de 6 mg (0,05 ml) de VABYSMO par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (environ tous les 28 ± 7 jours) pour au moins les 4 premières doses ou jusqu'à la disparition de l'œdème maculaire selon l'épaisseur du sous-champ central de la macula mesurée par tomographie par cohérence optique. Par la suite, l'intervalle d'administration du médicament peut être modifié selon une approche visant à traiter puis à prolonger les intervalles en fonction des résultats des tests anatomiques et des tests d'acuité visuelle menés lors des visites d'administration. Chez les patients dont la maladie ne montre aucune activité, l'intervalle d'administration peut être prolongé par paliers de 4 semaines jusqu'à un maximum de 16 semaines (4 mois). Si les résultats anatomiques et/ou visuels se détériorent, l'intervalle doit être raccourci en conséquence.

Il faut évaluer les patients régulièrement. Une surveillance entre les visites d'administration doit être planifiée selon l'état du patient et à la discrétion du médecin.

Œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR)

La dose recommandée est de 6 mg (0,05 ml) par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (environ tous les 28 ± 7 jours) jusqu'à l'atteinte d'une acuité visuelle stable et la maîtrise de la maladie. Chez les patients dont la maladie ne montre aucune activité, l'intervalle d'administration peut être prolongé par paliers de 4 semaines jusqu'à un maximum de 16 semaines (4 mois), en fonction des résultats des tests anatomiques et des tests d'acuité visuelle menés lors des visites d'administration. Si les résultats anatomiques et/ou visuels se détériorent, l'intervalle doit être raccourci en conséquence. L'intervalle entre les doses ne doit pas être inférieur à un mois (voir 14.1 Études cliniques par indication).

Il faut évaluer les patients régulièrement. Une surveillance entre les visites d'administration doit être planifiée selon l'état du patient et à la discrétion du médecin.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de 65 ans ou plus (voir 0 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

Il faut inspecter visuellement VABYSMO avant de l'administrer pour vérifier si des particules sont présentes ou si la solution a changé de couleur (voir 12 Instructions particulières de manipulation du produit).

L'injection doit se faire dans des conditions d'asepsie, ce qui comprend une désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles de même que l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum palpébral stérile (ou l'équivalent). Le matériel stérile nécessaire pour une paracentèse doit être disponible comme mesure de précaution. Avant l'injection, il faut administrer un anesthésique adéquat et désinfecter la peau périoculaire, la paupière et la surface oculaire avec un microbicide topique à large spectre.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, il faut surveiller les patients pour déceler une élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister en une vérification de la perfusion de la papille du nerf optique ou en une tonométrie. Au besoin, le matériel stérile nécessaire pour une paracentèse doit être disponible.

Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être avertis de signaler sans délai le moindre symptôme évoquant une endophtalmie (p. ex. perte de vision, douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Avant de commencer



Lire attentivement les instructions avant d'utiliser VABYSMO.

La boîte VABYSMO contient ce qui suit :



Une seringue préremplie stérile dans une barquette scellée. La seringue préremplie ne contient qu'une seule dose.



Une aiguille pour injection stérile, de calibre 30 et d'une longueur de ½ pouce, à paroi ultra mince, avec filtre intégré dans le raccord. L'aiguille pour injection avec filtre est à usage unique.

Utiliser uniquement l'aiguille avec filtre fournie pour procéder à l'injection, car elle a été conçue pour une administration ophtalmique sûre du produit pharmaceutique.



VABYSMO doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler.



Laisser VABYSMO atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) avant de l'administrer.



Avant l'utilisation, garder la barquette scellée dans la boîte d'origine afin de **protéger la seringue préremplie de la lumière**. La seringue préremplie peut être conservée à température ambiante dans la boîte d'origine pendant une période maximale de **24 heures**.



La seringue de VABYSMO doit être inspectée visuellement avant l'administration.

Ne pas utiliser si les sceaux de la boîte sont altérés.

Ne pas utiliser si l'emballage, la seringue préremplie ou l'aiguille pour injection avec filtre sont périmés, abîmés ou altérés.

Ne pas utiliser si l'aiguille pour injection avec filtre est manquante.

Ne pas retirer la collerette de la seringue.

Ne pas utiliser si le capuchon de la seringue est détaché de l'embout Luer-Lok.

Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles, est trouble ou a changé de couleur. VABYSMO est une solution liquide limpide à opalescente et incolore ou brunâtre-jaune.

Contenu de la boîte

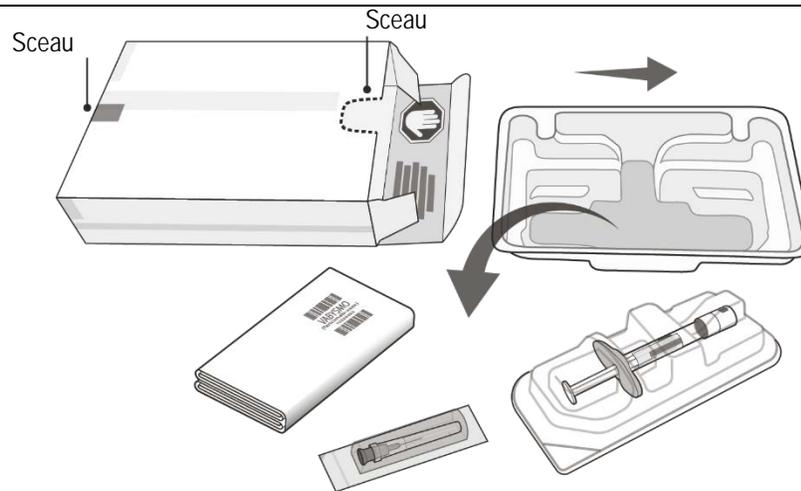


Figure A

Description du dispositif

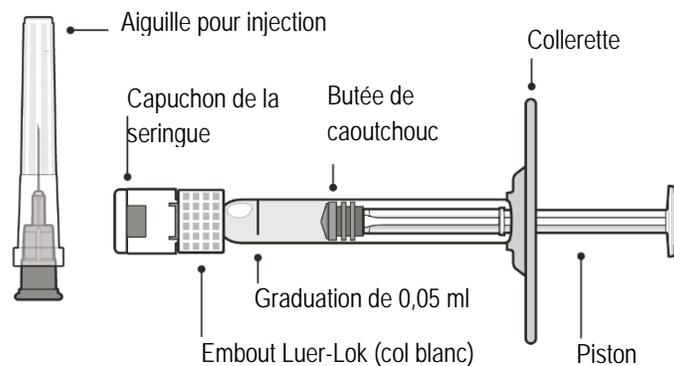


Figure B

Le retrait de la seringue de la barquette (étape 1) et toutes les étapes suivantes doivent se faire dans le respect des techniques d'asepsie.

Remarque : La dose doit être mesurée à l'aide de la graduation de 0,05 ml.

Ouvrir la barquette et retirer le capuchon de la seringue

1. Retirer la pellicule de la barquette et prendre la seringue préremplie dans le respect des techniques d'asepsie.
2. Tenir la seringue par le col blanc; retirer le capuchon de la seringue en pliant le bout vis-à-vis le lien qui unit le capuchon et le col (voir la **figure C**).

Ne pas dévisser le capuchon.

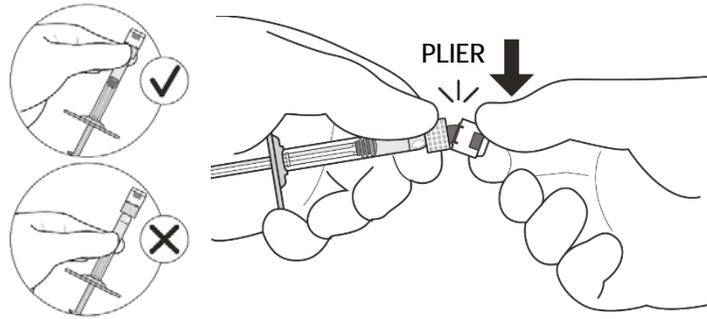


Figure C

Fixer l'aiguille pour injection à la seringue

3. Retirer l'aiguille pour injection avec filtre de son emballage dans le respect des techniques d'asepsie.
4. De façon aseptique, fixer solidement l'aiguille pour injection avec filtre dans l'embout Luer-Lok (voir la **figure D**).



Figure D

5. Retirer délicatement le protège-aiguille en le tirant tout droit.

Éliminer les bulles d'air

6. Tenir la seringue, l'aiguille pour injection avec filtre pointant vers le haut. Vérifier s'il y a des bulles d'air dans la seringue.
7. S'il y a des bulles d'air, tapoter doucement la seringue avec le doigt jusqu'à ce qu'elles remontent à la surface (voir la **figure E**).

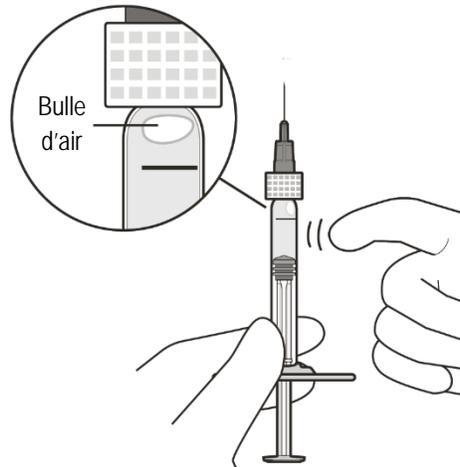


Figure E

Ajuster la dose du produit pharmaceutique et expulser l'air

8. Tenir la seringue à la hauteur des yeux et appuyer **lentement** sur le piston jusqu'à ce que **la base du dôme de la butée de caoutchouc** soit vis-à-vis la graduation de 0,05 ml (voir la **figure F**), afin d'expulser l'air et l'excédent de solution et de préparer une dose de 0,05 ml.

Le volume excédentaire de la solution doit être expulsé avant de procéder à l'injection. La dose de l'injection doit être mesurée au moyen de la graduation de 0,05 ml afin d'éviter un surdosage.

S'assurer que la dose est injectée **immédiatement** après avoir été préparée.

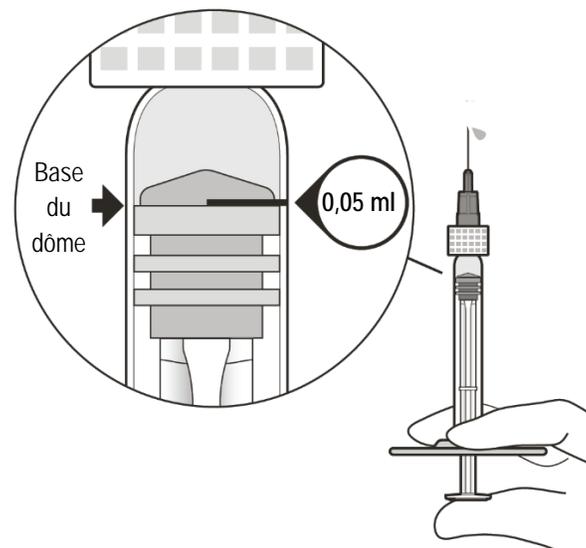


Figure F

Technique d'injection

9. L'injection doit se faire dans des conditions d'asepsie.

Injecter **lentement** la solution jusqu'à ce que la butée de caoutchouc atteigne le bout de la seringue pour administrer le volume de 0,05 ml.

Ne pas replacer le protège-aiguille ni retirer l'aiguille pour injection avec filtre de la seringue. Tout déchet ou tout produit pharmaceutique non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Fiole

Préparation de l'injection

Avant de commencer



Lire attentivement les instructions avant d'utiliser VABYSMO.



La trousse VABYSMO comprend une fiole de verre et une aiguille de transfert avec filtre. La fiole de verre est à usage unique. L'aiguille avec filtre est à usage unique.



VABYSMO doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler.

Ne pas agiter.



Laisser VABYSMO atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) avant de l'administrer. Garder la fiole dans son emballage d'origine afin de la **protéger de la lumière**.

La fiole de VABYSMO peut être conservée à la température ambiante pendant au plus **24 heures**.



La fiole de VABYSMO doit être inspectée visuellement avant l'administration. VABYSMO est une solution liquide limpide à opalescente et incolore ou brunâtre-jaune.

Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles, est trouble ou a changé de couleur.

Ne pas utiliser si l'emballage, la fiole et/ou l'aiguille de transfert avec filtre sont périmés, abîmés ou altérés (voir la **figure A**).

Utiliser une technique d'asepsie pour préparer l'injection intravitréenne.



Figure A

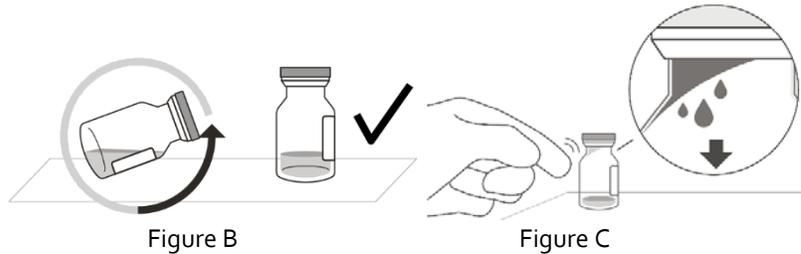
Rassembler les fournitures

1. Rassembler les fournitures suivantes :

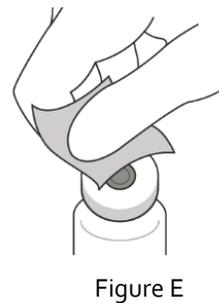
- une fiole de VABYSMO (incluse)
- une aiguille de transfert, de calibre 18 et d'une longueur de 1 ½ pouce, à bout émoussé et avec filtre de 5 µm, stérile (incluse)
- une seringue de 1 ml avec embout Luer-Lok, à graduations de 0,05 ml, stérile (**non incluse**)
- une aiguille pour injection de calibre 30 et d'une longueur de ½ pouce, stérile (**non incluse**)

Remarque : On recommande d'utiliser une aiguille pour injection de calibre 30, parce qu'une aiguille de plus petit diamètre pourrait générer des forces d'injection accrues.

- tampon imbibé d'alcool (**non inclus**)
- ### 2. Pour s'assurer que tout le liquide se dépose au fond de la fiole, placer la fiole en position verticale sur une surface plane (pendant environ 1 minute) après sa sortie de la boîte (voir la **figure B**). Tapoter délicatement la fiole avec le doigt (voir la **figure C**) pour dégager le liquide qui pourrait adhérer à la partie supérieure de la fiole.



- ### 3. Enlever le capuchon amovible de la fiole (voir la **figure D**) et essayer le septum avec un tampon imbibé d'alcool (voir la **figure E**).



Transférer le médicament de la fiole à la seringue

- ### 4. De façon aseptique, fixer solidement l'aiguille de transfert de calibre 18 et d'une longueur de 1 ½ pouce avec filtre à une seringue de 1 ml à embout Luer-Lok (voir la **figure F**).

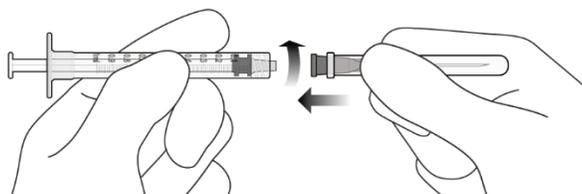


Figure F

5. En utilisant une technique aseptique, introduire l'aiguille de transfert avec filtre dans le centre du septum de la fiole (voir la **figure G**), pousser jusqu'au fond puis incliner légèrement la fiole pour que l'aiguille touche la paroi inférieure de la fiole (voir la **figure H**).

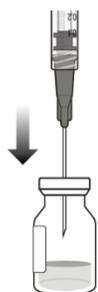


Figure G

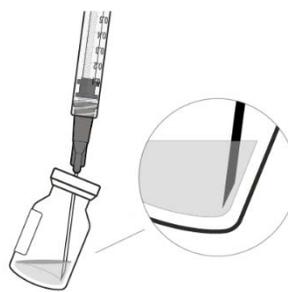


Figure H

6. Tenir la fiole en position légèrement inclinée et aspirer **lentement** tout le liquide contenu dans la fiole (voir la **figure I**). Garder le biseau de l'aiguille submergé dans le liquide, pour empêcher toute entrée d'air.

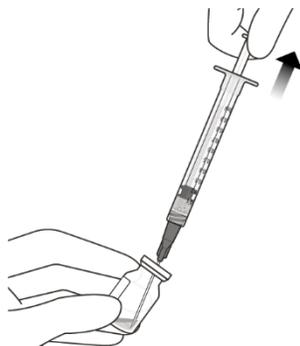


Figure I

Fixer l'aiguille pour injection

7. S'assurer de tirer suffisamment le piston de la seringue au moment de vider la fiole, afin que l'aiguille de transfert avec filtre puisse être vidée complètement (voir la **figure I**).
8. Détacher l'aiguille de transfert avec filtre de la seringue et la mettre au rebut conformément aux exigences locales.

Ne pas utiliser l'aiguille de transfert avec filtre pour l'injection intravitréenne.

9. De façon aseptique, fixer solidement une aiguille pour injection de calibre 30 et d'une longueur de ½ pouce à la seringue à embout Luer-Lok (voir la **figure J**).

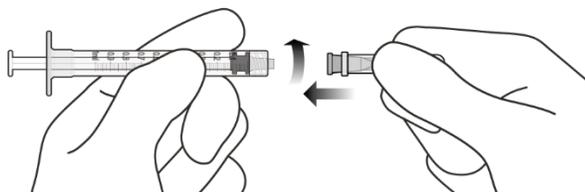


Figure J

Faire remonter les bulles d'air et ajuster la dose de médicament

10. Retirer délicatement le protège-aiguille de plastique en le tirant tout droit.
11. Pour vérifier la présence de bulles d'air, tenir la seringue en pointant l'aiguille vers le haut. S'il y a des bulles d'air, tapoter doucement la seringue avec le doigt jusqu'à ce qu'elles remontent à la surface (voir la **figure K**).

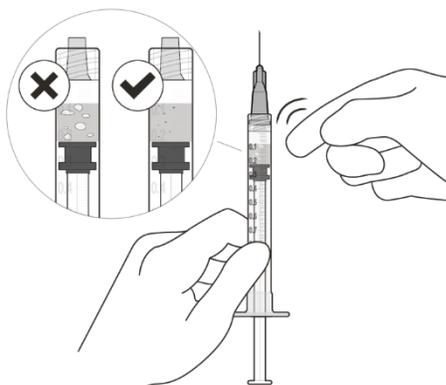


Figure K

12. Expulser délicatement l'air de la seringue et de l'aiguille, et enfoncer **lentement** le piston jusqu'à ce que l'extrémité de la butée de caoutchouc soit alignée sur la marque de 0,05 ml. La seringue est prête pour l'injection (voir la **figure L**). S'assurer que la dose est injectée **immédiatement** après avoir été préparée.

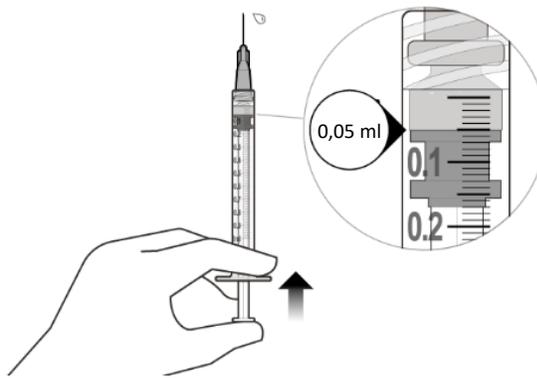


Figure L

Technique d'injection

Injecter lentement jusqu'à ce que la butée de caoutchouc atteigne le bout de la seringue pour administrer le volume de 0,05 ml. Confirmer l'administration de la pleine dose en vérifiant si la butée de caoutchouc est bien au bout du corps de la seringue.

Tout déchet ou tout produit pharmaceutique non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est différée ou omise, le patient doit être réévalué par le médecin le plus tôt possible et continuer de recevoir le traitement, à la discrétion du médecin.

5 Surdose

Des doses supérieures à la dose recommandée n'ont pas été étudiées. Une surdose par injection d'un volume dépassant le volume recommandé pourrait accroître la pression intraoculaire (PIO).

En cas de surdose, la PIO doit être surveillée et, si le médecin traitant le juge nécessaire, un traitement approprié doit être instauré.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 — Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intravitréenne	Solution à 6 mg/0,05 ml	Acide acétique à 30 % (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium, eau pour injection, D-sucrose, L-histidine, L-méthionine, polysorbate 20

VABYSMO injectable est une solution stérile, limpide à opalescente, incolore ou brunâtre-jaune, sans agent de conservation, présentée en seringue préremplie à usage unique ou en fiole de verre à usage unique.

Seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 21 mg de faricimab dans 0,175 ml de solution et fournit une quantité utilisable pour administrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de faricimab.

Chaque boîte renferme une seringue préremplie en verre et une aiguille stérile à paroi ultra mince pour injection avec filtre (calibre 30, longueur de ½ pouce; 0,30 mm x 12,7 mm).

Fiole

Chaque fiole contient 28,8 mg de faricimab dans 0,24 ml de solution et fournit une quantité utilisable pour administrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de faricimab.

Chaque boîte renferme une fiole de verre et une aiguille de transfert à bout émoussé avec filtre de 5 µm stérile (calibre 18, longueur de 1 ½ pouce; 1,2 mm x 40 mm).

7 Mises en garde et précautions

Conduite et utilisation de machines

Les patients peuvent éprouver des troubles visuels passagers après l'injection intravitréenne de VABYSMO et l'examen de la vue qui y est associé. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines avant que leur fonction visuelle soit suffisamment rétablie.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire à VABYSMO. Les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester sous forme d'éruption

cutanée, de prurit, d'urticaire, d'érythème, d'inflammation intraoculaire grave ou de réactions anaphylactiques. Il faut avertir les patients de signaler tous les symptômes d'anaphylaxie ou d'inflammation intraoculaire, tels que perte de vision, douleur oculaire, augmentation de la sensibilité à la lumière, corps flottants ou aggravation de la rougeur oculaire, laquelle peut être un signe clinique attribuable à l'hypersensibilité.

Fonction visuelle

Endophtalmie, inflammation intraoculaire, décollement de la rétine et cataracte traumatique

Les injections intravitréennes, y compris de VABYSMO, ont été associées à une endophtalmie, à une inflammation intraoculaire, à un décollement rhégmotogène de la rétine, à une déchirure rétinienne et à une cataracte traumatique iatrogène (voir 8 Effets indésirables). Des techniques d'injection aseptiques adéquates doivent toujours être utilisées pour l'administration de VABYSMO. Il faut avertir les patients de signaler sans délai tous les symptômes, tels que douleur oculaire, perte de vision, photophobie, vision trouble, corps flottants ou rougeur, évoquant une endophtalmie ou n'importe quelle des manifestations susmentionnées, pour permettre une prise en charge rapide et appropriée. Les patients qui reçoivent des injections plus rapprochées peuvent présenter un risque accru de complications liées à l'intervention.

Vasculite rétinienne et vasculite rétinienne occlusive

Des cas de vasculite rétinienne et de vasculite rétinienne occlusive ont été signalés avec VABYSMO, généralement en présence d'inflammation intraoculaire ou d'un traitement avec d'autres agents intravitréens. Interrompre le traitement par VABYSMO chez les patients qui présentent ces effets indésirables. Les patients qui présentent un changement de la vision après le traitement doivent consulter leur professionnel de la santé sans délai.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

Des cas de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien ont été signalés avec l'utilisation de VABYSMO (voir 8 Effets indésirables). Les facteurs de risque associés à une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien après un traitement anti-VEGF contre la DMLA exsudative ou humide comprennent un décollement large et/ou haut de l'épithélium pigmentaire. Lorsque le traitement par VABYSMO est instauré, la prudence est de rigueur chez les patients présentant ces facteurs de risque de déchirures de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Élévations de la pression intraoculaire (PIO)

Des élévations transitoires de la PIO ont été observées dans les 60 minutes suivant une injection intravitréenne, y compris de VABYSMO. Des élévations soutenues (présentes à au moins 2 visites consécutives) de la PIO au-delà de 21 mmHg ont également été signalées. Dans tous les cas, la PIO de même que la perfusion de la papille du nerf optique et/ou la vision doivent être surveillées et prises en charge de façon appropriée.

Des précautions particulières s'imposent chez les patients atteints d'un glaucome non maîtrisé. Ne pas injecter VABYSMO si la PIO est ≥ 30 mmHg.

Traitement bilatéral

L'innocuité et l'efficacité de VABYSMO administré en même temps dans les deux yeux n'ont pas été étudiées.

Emploi concomitant d'un autre médicament anti-VEGF

Il n'existe pas de données sur l'emploi concomitant de VABYSMO et d'un médicament anti-VEGF ou d'autres traitements (p. ex. thérapies photodynamiques) dans le même œil.

Interruption du traitement

Le traitement doit être interrompu dans les cas suivants :

- décollement rhéomatogène de la rétine, trous maculaires de stade 3 ou 4, déchirure rétinienne; il ne faut pas reprendre le traitement avant qu'une réparation suffisante ait été effectuée;
- baisse liée au traitement de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de ≥ 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle; il ne faut pas reprendre le traitement avant la prochaine injection prévue;
- intervention chirurgicale intraoculaire effectuée dans les 28 jours précédents ou prévue dans les 28 jours suivants; il ne faut pas reprendre le traitement avant la prochaine injection prévue.

Populations pour lesquelles les données sont limitées

Dans les essais cliniques sur la DMLA exsudative ou humide, les données sont limitées pour les patients chez qui la taille totale de la lésion est supérieure à 9 surfaces du disque à l'angiographie fluorescéinique du fond de l'œil. Il n'existe que des données limitées sur le traitement des patients atteints d'OMD qui ont un taux d'HbA_{1c} supérieur à 10 %, des patients exposés à un risque élevé de rétinopathie diabétique (RD) proliférative ou des patients atteints de DMLA exsudative ou humide, d'OMD ou d'OVR qui présentent une infection générale évolutive. Il n'existe pas non plus de données sur le traitement par VABYSMO chez les patients diabétiques et ceux atteints d'OVR présentant une hypertension non maîtrisée. Ce manque d'information doit être pris en compte par le médecin qui traite de tels patients.

Santé reproductive

• Contraception

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par VABYSMO et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose de VABYSMO (voir 7.1.1 Grossesse).

• Fertilité

Aucune étude n'a été menée sur la reproduction ou la fertilité pour évaluer l'effet de VABYSMO sur la fertilité.

Aucun effet sur les organes reproducteurs des animaux mâles et femelles n'a été observé chez des macaques de Buffon lors d'une étude de 6 mois comportant l'administration de doses de VABYSMO pouvant atteindre 3 mg/œil (8-10 fois l'exposition clinique selon l'aire sous la courbe [ASC]). Il est démontré que l'inhibition du VEGF modifie le développement folliculaire, le fonctionnement du corps jaune et la fertilité. Compte tenu du mode d'action des inhibiteurs du VEGF et de l'Ang-2, il existe un risque pour la capacité de reproduction chez la femme (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

Effets généraux

Manifestations thromboemboliques artérielles et hémorragie non oculaire

Des effets indésirables généraux comprenant des manifestations thromboemboliques artérielles et une hémorragie non oculaire ont été signalés après l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, dont VABYSMO (voir 8 Effets indésirables) et il existe un risque théorique que ces effets soient liés à l'inhibition du VEGF. Les manifestations thromboemboliques artérielles sont définies comme un AVC non mortel, un infarctus du myocarde non mortel, le décès d'origine vasculaire ou le décès de cause inconnue.

Les données sont limitées ou absentes en ce qui concerne l'innocuité du faricimab chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de VABYSMO chez les femmes enceintes.

Dans une étude sur le développement embryofœtal menée chez des macaques de Buffon femelles gravides, le faricimab administré par voie intraveineuse pendant toute la période d'organogenèse n'a eu aucun effet néfaste sur la gestation ou le développement fœtal à des doses pouvant atteindre 3 mg/kg par voie intraveineuse (523 fois l'exposition clinique selon la C_{max} à la dose maximale recommandée chez l'humain de 6 mg/œil par injection intravitréenne unique) (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

On ignore si le faricimab peut traverser la barrière placentaire ou nuire au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. L'exposition générale au faricimab est faible après l'administration oculaire, mais en raison du mode d'action des inhibiteurs du VEGF et de l'Ang-2, le faricimab doit être considéré comme étant potentiellement tératogène et toxique pour l'embryon ou le fœtus. Par conséquent VABYSMO ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

Aucune étude n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet de VABYSMO sur la production de lait, sa présence dans le lait maternel ou ses effets sur l'enfant nourri au sein.

On ignore si le faricimab passe dans le lait maternel humain. Des précautions s'imposent parce qu'un grand nombre de médicaments passent dans le lait humain. On ne peut exclure aucun risque pour l'enfant nourri au sein. L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par VABYSMO et pendant au moins un mois après la dernière dose de VABYSMO. Une décision doit être prise quant à cesser l'allaitement ou, si c'est possible, à reporter le traitement par VABYSMO. Il faut sopeser les bienfaits du traitement par rapport à tout effet indésirable potentiel de VABYSMO sur l'enfant nourri au sein.

Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : dans les études cliniques de phase III portant sur la DMLA exsudative ou humide, l'OMD et l'OVR, environ 58 % (1 496/2 571) des patients affectés au hasard au traitement par VABYSMO avaient 65 ans ou plus. Aucune différence significative quant à l'efficacité ou à l'innocuité de VABYSMO n'a été observée suivant l'âge au cours de ces études (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 4 489 patients ont formé la population d'analyse de l'innocuité dans les 6 études cliniques de phase III (2 567 patients traités par VABYSMO; 664 atteints de DMLA exsudative ou humide, 1 262 patients atteints d'OMD et 641 patients atteints d'OVR).

Traitement de la DMLA exsudative ou humide

Les effets indésirables graves le plus souvent signalés chez les patients traités par VABYSMO ont été une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (0,6 %), une cataracte (0,5 %), une endophtalmie (0,5 %), une uvéite (0,5 %) et une diminution de l'acuité visuelle (0,3 %).

Les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients traités par VABYSMO ont été une cataracte (9 %), une hémorragie conjonctivale (9 %), un décollement du vitré (5 %), des corps flottants du vitré (5 %), une élévation de la pression intraoculaire (PIO) (4 %), une douleur oculaire (4 %) et une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (3 %).

Les effets indésirables ayant mené à l'abandon permanent du traitement par VABYSMO (indépendamment du lien de cause à effet) ont été une uvéite, une endophtalmie, une iridocyclite, une hyalite et une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Traitement de l'OMD

Les effets indésirables graves le plus souvent signalés chez les patients traités par VABYSMO ont été une cataracte (1 %), une endophtalmie (0,5 %), une uvéite (0,2 %), une déchirure rétinienne (0,2 %) et une hémorragie du vitré (0,2 %).

Les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients traités par VABYSMO ont été une cataracte (15 %), une hémorragie conjonctivale (8 %), un décollement du vitré (5 %), des corps flottants du vitré (4 %), une élévation de la PIO (4 %) et une douleur oculaire (3 %).

L'effet indésirable le plus fréquent ayant mené à l'abandon permanent du traitement par VABYSMO (indépendamment du lien de cause à effet) a été une uvéite.

Traitement de l'OVR

Les effets indésirables graves le plus souvent signalés chez les patients traités par VABYSMO ont été une uvéite (0,5 %), une hémorragie du vitré (0,3 %), un décollement rhégmotogène de la rétine (0,3 %), une iridocyclite (0,2 %), une diminution de l'acuité visuelle (0,2 %), une hyalite (0,2 %) et une déchirure rétinienne (0,2 %).

Les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients traités par VABYSMO ont été une

hémorragie conjonctivale (6 %), une élévation de la PIO (5 %), une cataracte (4 %), un décollement du vitré (4 %), une douleur oculaire (3 %), des corps flottants du vitré (2 %), une diminution de l'acuité visuelle (1 %) et une hyalite (1 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'abandon permanent du traitement par VABYSMO (indépendamment du lien de cause à effet) ont été une uvéite, une hyalite et un décollement rhégmato-gène de la rétine.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (forme exsudative ou humide)

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à VABYSMO de 664 patients atteints de DMLA exsudative ou humide traités par la dose de 6 mg jusqu'à la semaine 112 dans les 2 études cliniques (TENAYA et LUCERNE) à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par comparateur actif (aflibercept à 2 mg toutes les 8 semaines) (voir 14 Études cliniques).

Tableau 2 — Effets indésirables (≥ 1 %) dans les études TENAYA et LUCERNE sur la DMLA exsudative ou humide jusqu'à la semaine 112

Effets indésirables Traitement de référence Terme privilégié MedDRA, version 24.0	Semaine 60		Semaine 112	
	VABYSMO n = 664	Aflibercept n = 662	VABYSMO n = 664	Aflibercept n = 662
Affections oculaires				
Hémorragie conjonctivale	8 %	8 %	9 %	9 %
Cataracte	5 %	3 %	9 %	8 %
Décollement du vitré	4 %	3 %	5 %	5 %
Corps flottants du vitré	3 %	2 %	5 %	3 %
Élévation de la pression intraoculaire	3 %	3 %	4 %	4 %
Douleur oculaire	3 %	3 %	4 %	4 %
Inflammation intraoculaire ^a	2 %	< 1 %	3 %	1 %
Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien	3 %	2 %	3 %	2 %
Irritation oculaire	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Abrasion de la cornée	1 %	1 %	2 %	2 %
Prurit oculaire	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %

Effets indésirables Traitement de référence Terme privilégié MedDRA, version 24.0	Semaine 60		Semaine 112	
	VABYSMO n = 664	Aflibercept n = 662	VABYSMO n = 664	Aflibercept n = 662
Inconfort oculaire	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Hyperémie oculaire	1 %	1 %	1 %	< 1 %
Vision trouble	< 1 %	< 1 %	1 %	< 1 %

^a Dont iridocyclite, iritis, uvéite et hyalite

Œdème maculaire diabétique (OMD)

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à VABYSMO de 1 262 patients atteints d'OMD traités par la dose de 6 mg jusqu'à la semaine 100 dans les 2 études cliniques (YOSEMITE et RHINE) à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par comparateur actif (aflibercept à 2 mg toutes les 8 semaines) (voir 14 Études cliniques).

Tableau 3 — Effets indésirables (≥ 1 %) dans les études YOSEMITE et RHINE sur l'OMD jusqu'à la semaine 100

Effets indésirables Traitement de référence Terme privilégié MedDRA, version 23.1	Du début de l'étude jusqu'à la semaine 56		Du début de l'étude jusqu'à la semaine 100	
	VABYSMO n = 1 262	Aflibercept n = 625	VABYSMO n = 1 262	Aflibercept n = 625
Affections oculaires				
Cataracte	5 %	5 %	15 %	12 %
Hémorragie conjonctivale	7 %	6 %	8 %	7 %
Décollement du vitré	3 %	3 %	5 %	4 %
Corps flottants du vitré	3 %	2 %	4 %	3 %
Élévation de la pression intraoculaire	3 %	2 %	4 %	3 %
Douleur oculaire	2 %	3 %	3 %	3 %
Inflammation intraoculaire ^a	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Larmolement accru	< 1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Hémorragie du vitré	1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

^a Dont iridocyclite, iritis, uvéite et hyalite

Œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR)

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à VABYSMO de 641 patients atteints d'OVR traités par la dose de 6 mg dans les 2 études cliniques (BALATON et COMINO) à répartition aléatoire, à

double insu et contrôlées par comparateur actif (aflibercept à 2 mg toutes les 4 semaines) du début jusqu'à la semaine 24 (période contrôlée) et du début jusqu'à la semaine 72 (sans groupe témoin à partir de la semaine 24) (voir 14 Études cliniques).

Tableau 4 — Effets indésirables (≥ 1) dans les études BALATON et COMINO sur l'OVR jusqu'à la semaine 24 et la semaine 72

Effets indésirables Traitement de référence Terme privilégié MedDRA, version 25.0	Du début de l'étude jusqu'à la semaine 24		Du début de l'étude jusqu'à la semaine 72 ^b
	VABYSMO n = 641	Aflibercept n = 635	VABYSMO n = 641
Affections oculaires			
Cataracte	< 1 %	1 %	4 %
Hémorragie conjonctivale	3 %	4 %	6 %
Douleur oculaire	< 1 %	< 1 %	3 %
Diminution de l'acuité visuelle	< 1 %	< 1 %	1 %
Décollement du vitré	2 %	2 %	4 %
Corps flottants du vitré	2 %	2 %	2 %
Inflammation intraoculaire ^a	1 %	< 1 %	3 %
Investigations			
Élévation de la pression intraoculaire	1 %	3 %	5 %

^a Dont iridocyclite, iritis, uvéite et hyalite

^b Représente les patients traités par VABYSMO du début de l'étude jusqu'à la semaine 72 (voir le

Tableau 7 pour le plan de l'étude).

Description de certains effets indésirables observés au cours des études cliniques

Manifestations thromboemboliques artérielles

L'incidence des manifestations thromboemboliques artérielles signalées du début jusqu'à la semaine 112 des études sur la DMLA exsudative ou humide a été de 3 % (22 patients sur 664) chez les patients traités par VABYSMO et de 3 % (20 patients sur 662) chez les patients traités par l'aflibercept.

L'incidence des manifestations thromboemboliques artérielles du début jusqu'à la semaine 100 des études sur l'OMD a été de 5 % (64 patients sur 1 262) chez les patients traités par VABYSMO et de 5 % (32 patients sur 625) chez les patients traités par l'aflibercept.

L'incidence des manifestations thromboemboliques artérielles signalées du début des études sur l'OVR jusqu'à la semaine 24 a été de 1,1 % (7 patients sur 641) chez les patients traités par VABYSMO et de 1,4 % (9 patients sur 635) chez les patients traités par l'aflibercept. L'incidence des manifestations thromboemboliques artérielles signalées du début jusqu'à la semaine 72 a été de 2,8 % (18 patients sur 641) chez les patients traités par VABYSMO.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents signalés chez moins de 1 % des patients traités par VABYSMO dans toutes les études de phase III (données groupées des études de phase III sur la DMLA humide [semaine 112], l'OMD [semaine 100] et l'OVR [semaine 72]) sont énumérés ci-dessous.

Troubles oculaires : vision trouble, hyperémie conjonctivale, irritation oculaire, prurit oculaire, iridocyclite, iritis, larmoiement accru, inconfort oculaire, hyperémie oculaire, déchirure rétinienne, décollement rhéomatogène de la rétine, sensation de corps étranger, uvéite, hyalite, diminution de l'acuité visuelle, diminution transitoire de l'acuité visuelle et hémorragie du vitré

Infections et infestations : endophtalmie

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention : cataracte traumatique, abrasion cornéenne, douleur liée à l'intervention

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Il n'y a pas eu de résultats laissant croire à un lien entre VABYSMO et l'apparition d'anomalies cliniquement importantes aux épreuves de laboratoire dans les études cliniques de phase III (TENAYA, LUCERNE, YOSEMITE et RHINE).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

De rares cas de vasculite rétinienne et/ou de vasculite occlusive rétinienne ont été signalés spontanément depuis la commercialisation du produit. Des cas de vasculite rétinienne et de vasculite occlusive rétinienne ont également été signalés chez des patients traités par injection intravitréenne.

Affections oculaires : vasculite rétinienne, vasculite occlusive rétinienne

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de VABYSMO avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre VABYSMO et d'autres médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre VABYSMO et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre VABYSMO et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune étude n'a été menée sur les effets de VABYSMO sur les examens de laboratoire.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le faricimab est un anticorps de type immunoglobuline G1 (IgG1) humanisé bispécifique qui agit par une inhibition à la fois de l'angiopoïétine-2 (Ang-2) et du facteur A de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF-A). En inhibant le VEGF-A, le faricimab supprime la prolifération des cellules endothéliales, la néovascularisation et la perméabilité vasculaire. En inhibant l'Ang-2, le faricimab augmenterait la stabilité vasculaire et désensibiliserait les vaisseaux sanguins aux effets du VEGF-A. Les taux d'Ang-2 sont élevés chez certains patients atteints de DMLA exsudative ou humide, d'OMD ou d'OVR.

10.2 Pharmacodynamie

Après l'administration du faricimab par injection intravitréenne chez des patients atteints de DMLA exsudative ou humide, d'OMD ou d'OVR, une baisse des concentrations d'Ang-2 et de VEGF-A a été observée dans l'humeur aqueuse.

Des réductions de l'épaisseur moyenne du sous-champ central par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez des patients atteints de DMLA exsudative ou humide, d'OMD ou d'OVR traités par VABYSMO lors des six essais cliniques (TENAYA, LUCERNE, RHINE, YOSEMITE, BALATON et COMINO).

Chez les patients atteints de DMLA exsudative ou humide, la variation moyenne de l'épaisseur du sous-champ central entre le départ et les visites d'évaluation du paramètre d'évaluation principal (moyenne établie aux semaines 40, 44 et 48) pour VABYSMO par rapport à l'aflibercept (administré toutes les 8 semaines) était de -137 µm vs -129 µm (TENAYA) et de -137 µm vs -131 µm (LUCERNE); et de -146,5 µm vs -146,2 µm (TENAYA) et de -150,3 µm vs -141,6 µm (LUCERNE) (moyenne établie aux semaines 104, 108 et 112).

Chez les patients atteints d'OMD traités par VABYSMO toutes les 8 semaines ou VABYSMO à administration variable par rapport à l'aflibercept toutes les 8 semaines, la variation moyenne de l'épaisseur du sous-champ central par rapport au départ était de -207 µm et -197 µm vs -170 µm (YOSEMITE) et de -196 µm et -188 µm vs -170 µm (RHINE) aux visites d'évaluation du paramètre d'évaluation principal (moyenne établie aux semaines 48, 52 et 56); et de -216 µm et -205 µm vs -196 µm (YOSEMITE) et de -203 µm et -197 µm vs -186 µm (RHINE) (moyenne établie aux semaines 92, 96 et 100).

Chez les patients présentant une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR; BALATON) ou une hémioclusion veineuse rétinienne (HOVR)/occlusion de la veine rétinienne centrale (OVRC) (COMINO) qui ont été traités par VABYSMO toutes les 4 semaines, la réduction moyenne de l'épaisseur du sous-champ central (ESCC) entre le début de l'étude et la semaine 24 a été de 311,4 µm comparativement à 304,4 µm dans le groupe aflibercept lors de l'étude BALATON. Dans l'étude COMINO, cette réduction a été de 461,6 µm avec VABYSMO toutes les 4 semaines comparativement à 448,8 µm avec l'aflibercept toutes les 4 semaines.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution

D'après une analyse pharmacocinétique de population (comprenant des patients atteints de DMLA exsudative ou humide et d'OMD; N = 2 246), les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de faricimab libre (non lié au VEGF-A ni à l'Ang-2) sont obtenues environ 2 jours après l'administration de la dose, selon les estimations. Les C_{max} moyennes (écart-type) sont estimées à 0,23 (0,07) µg/ml et à 0,22 (0,07) µg/ml, respectivement, chez les patients atteints de DMLA exsudative ou humide et d'OMD. Après l'administration de doses répétées, les concentrations plasmatiques minimales moyennes de faricimab libre devraient être de 0,002 à 0,003 µg/ml pour le schéma d'administration toutes les 8 semaines.

Aucune accumulation de faricimab n'était apparente dans le vitré ou dans le plasma après l'administration de doses répétées par voie intravitréenne. Aucune suppression apparente de l'Ang-2 et du VEGF-A n'a été observée dans le plasma.

L'analyse pharmacocinétique des patients atteints de DMLA exsudative ou humide, d'OMD ou d'OVR (N = 2 977) a révélé que les paramètres pharmacocinétiques du faricimab sont comparables chez les patients atteints de DMLA exsudative ou humide, d'OMD ou d'OVR.

Métabolisme et élimination

Le métabolisme du faricimab n'a pas été directement étudié. Étant un anticorps monoclonal, le faricimab devrait être principalement métabolisé par catabolisme par protéolyse des IgG.

La demi-vie d'élimination moyenne estimative du faricimab dans le corps vitré est d'environ 7,5 jours.

Populations et états pathologiques particuliers

- Aucune différence d'importance clinique dans la pharmacocinétique du faricimab n'a été observée selon l'âge, le sexe et la race.
- **Insuffisance hépatique** : aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Une analyse pharmacocinétique de population des données groupées de toutes les études cliniques au sein desquelles 63 % des sujets étaient atteints d'insuffisance rénale (légère, 38 %; modérée, 23 %; et grave, 2 %) n'a révélé aucune différence en ce qui concerne la pharmacocinétique générale du faricimab après l'injection intravitréenne de VABYSMO.

10.4 Immunogénicité

Les résultats des tests d'immunogénicité sont très susceptibles d'être influencés par plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthodologie, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la pathologie sous-jacente. Pour ces raisons, comparer l'incidence de la formation d'anticorps dirigés contre VABYSMO et l'incidence de la formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeur.

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par VABYSMO (voir 7 Mises en garde et précautions). Après l'administration de VABYSMO jusqu'aux semaines 112 (DMLA exsudative ou humide), 100 (OMD) et 72 (OVR), des anticorps dirigés contre le faricimab produits en cours de traitement ont été détectés chez des patients répartis au hasard pour recevoir le faricimab, dont 91 patients atteints de DMLA exsudative ou humide sur 660 (13,8 %), 120 patients atteints d'OMD sur 1 252 (9,6 %) et 92 patients atteints d'OVR sur 642 (14,4 %).

Une inflammation intraoculaire a été observée comme réaction indésirable chez des patients répartis au hasard pour recevoir le faricimab, dont 12 des 98 (12,2 %, DMLA exsudative ou humide), 15 des 128 (11,7 %, OMD) et 9 des 95 (9,5 %, OVR) patients qui présentaient des anticorps dirigés contre le faricimab, ainsi que 8 des 562 patients (1,4 %, DMLA exsudative ou humide), 5 des 1 124 (0,4 %, OMD) et 10 des 543 (1,8 %, OVR) patients qui ne présentaient pas ces anticorps.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C).

Ne pas congeler.

Garder la barquette scellée contenant la seringue préremplie ou la fiole dans son emballage d'origine afin de la protéger de la lumière.

Avant d'être utilisée, la barquette scellée contenant la seringue préremplie ou la fiole non ouverte peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C), dans son emballage d'origine, pendant au plus 24 heures.

S'assurer que la dose est injectée immédiatement après avoir été préparée.

VABYSMO ne doit pas être utilisé après la date de péremption (EXP) inscrite sur l'emballage.

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

Incompatibilités

Étant donné l'absence d'études de compatibilité, VABYSMO ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux.

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de réduire au minimum la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les jeter avec les ordures ménagères.

Les points suivants doivent être strictement appliqués relativement à l'utilisation et à la mise au rebut des seringues et autres objets médicaux pointus ou tranchants :

- ne jamais réutiliser les aiguilles et les seringues;
- mettre toutes les aiguilles et les seringues usagées dans un contenant pour objets pointus ou tranchants (contenant jetable résistant aux perforations).

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Ne pas agiter.

VABYSMO doit être inspecté visuellement à sa sortie du réfrigérateur et avant d'être administré. Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles, est trouble ou a changé de couleur. Ne pas utiliser si l'emballage, la seringue préremplie, l'aiguille pour injection avec filtre, la fiole ou l'aiguille de transfert avec filtre sont abîmés ou périmés.

Le contenu de la fiole et de la seringue préremplie sont stériles et à usage unique.

Utiliser une technique aseptique pour la préparation de l'injection intravitréenne.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses :	faricimab
Nom chimique :	Anticorps bispécifique humanisé de format CrossMAB qui lie sélectivement le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) A et l'angiopoïétine-2 (Ang-2)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{6506}H_{9962}N_{1724}O_{2041}S_{45}$ Environ 146 kDa (chaînes peptidiques seulement, sans les résidus de lysine C-terminale des chaînes lourdes)
Formule développée :	L'anticorps bispécifique recombinant est produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois, et est composé de deux chaînes lourdes différentes (CH du VEGF : CH1 composée de 452 résidus d'acides aminés; CH de l'Ang-2 : CH2 composée de 462 résidus d'acides aminés; sans lysine C-terminale) et de deux chaînes légères différentes (CL du VEGF : CL1 composée de 214 résidus d'acides aminés; CL2 de l'Ang-2 composée de 213 résidus d'acides aminés) avec des ponts disulfures entre les chaînes et à l'intérieur des chaînes qui sont caractéristiques des anticorps anti-IgG1 et un autre pont disulfure dans l'interface C _H 3 C _H 3.
Propriétés physicochimiques :	Le faricimab est une solution stérile sans agent de conservation limpide à opalescente et incolore ou brunâtre-jaune. Le pH de la solution de faricimab va de 5,3 à 5,8.
Norme pharmaceutique :	Norme reconnue

Caractéristiques du produit

Le faricimab est un anticorps bispécifique humanisé produit par culture de cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois) au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de la DMLA exsudative ou humide

L'innocuité et l'efficacité de VABYSMO ont été évaluées dans 2 études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par agent de comparaison actif, menées chez des patients

atteints de DMLA exsudative ou humide, soit les études GR40306 (TENAYA) et GR40844 (LUCERNE). Au total, 1 329 patients ont été admis à ces études et 1 135 patients (85 %) ont terminé les 112 semaines des études. Au total, 1 326 patients ont reçu au moins une dose d'un médicament (VABYSMO pour 664 d'entre eux).

Tableau 5 — Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la DMLA exsudative ou humide

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
GR40306 (TENAYA)	Études multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par agent de comparaison actif	VABYSMO (voir les détails plus bas) Aflibercept à 2 mg toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales	VABYSMO : N = 334	76,3 ans (50–99 ans)	Masculin : 40,1 % Féminin : 59,9 %
			Aflibercept : N = 337		
GR40844 (LUCERNE)			VABYSMO : N = 331	75,5 ans (50–99 ans)	Masculin : 40,6 % Féminin : 59,4 %
			Aflibercept : N = 327		

Dans les 2 études, les patients ont été répartis de façon aléatoire, dans un rapport 1:1, en 2 groupes de traitement :

- aflibercept à 2 mg toutes les 8 semaines (T8S) après l'administration de 3 doses mensuelles initiales. Les patients dans le groupe traité par l'aflibercept ont continué de recevoir une injection T8S pendant toute la période d'étude.
- VABYSMO : après les 4 premières doses mensuelles de 6 mg (semaines 0, 4, 8 et 12), les patients ont reçu 6 mg toutes les 16 semaines (T16S), toutes les 12 semaines (T12S) ou toutes les 8 semaines (T8S), l'intervalle étant basé sur des évaluations menées aux semaines 20 et 24 qui reposaient sur des critères visuels et anatomiques prédéfinis, de même que sur une évaluation clinique par le médecin traitant. Les patients ont continué de recevoir des doses à ces intervalles fixes jusqu'à la semaine 60, sans traitement supplémentaire. À compter de la semaine 60, les patients du groupe VABYSMO ont commencé à recevoir le médicament à des intervalles ajustables, l'intervalle pouvant être augmenté de jusqu'à 4 semaines à la fois (jusqu'à concurrence d'une injection T16S) ou réduit de jusqu'à 8 semaines à la fois (jusqu'à concurrence d'une injection T8S), selon une évaluation objective de critères visuels et anatomiques d'activité de la maladie prédéfinis réalisée lors des visites d'administration du médicament à l'étude.

- Les 2 études ont duré 112 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), basée sur une moyenne aux semaines 40, 44 et 48 (c.-à-d. an 1), par rapport à la valeur initiale mesurée par le score de lettres à l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients dont le score pour la MAVC avait augmenté d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale, basée sur une moyenne aux semaines 40, 44 et 48.

Dans les deux études (TENAYA et LUCERNE), la non-infériorité de VABYSMO par rapport à l'aflibercept T8S a été démontrée par la variation moyenne de la MAVC après 1 an par rapport aux valeurs initiales. Les résultats sont résumés au **tableau 6**, à la **figure 1** et à la **figure 2**, ci-dessous.

Tableau 6 — Résultats relatifs à l'efficacité à l'an 1^a des études TENAYA et LUCERNE

Paramètres d'évaluation de l'efficacité	TENAYA		LUCERNE	
	VABYSMO N = 334	Aflibercept T8S N = 337	VABYSMO N = 331	Aflibercept T8S N = 327
MAVC moyenne (ÉT) au départ	61,3 (12,5)	61,5 (12,9)	58,7 (14,0)	58,9 (13,3)
Variation moyenne de la MAVC mesurée par le score de lettres à l'échelle ETDRS vs la valeur initiale (IC à 95 %)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)
Différence moyenne selon la MC (IC à 95 %)	0,7 (-1,1, 2,5) ^b		0,0 (-1,7, 1,8) ^b	
Proportion de patients ayant obtenu un gain ≥ 15 lettres vs la valeur initiale ^c	20,0 % (15,6 %, 24,4 %)	15,7 % (11,9 %, 19,6 %)	20,2 % (15,9 %, 24,6 %)	22,2 % (17,7 %, 26,8 %)
Différence (IC à 95 %)	4,3 % (-1,6%, 10,1%)		-2,0 % (-8,3%, 4,3%)	

^a Moyenne des semaines 40, 44 et 48

^b A atteint la marge de non-infériorité prédéfinie de 4 lettres pour le principal paramètre dans les deux études

^c Proportion pondérée de Cochran-Mantel-Haenszel

ÉT = écart-type

ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
 IC = intervalle de confiance
 MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée
 MC = méthode des moindres carrés

Figure 1 Variation moyenne de la MAVC entre le début et la semaine 112 de l'étude TENAYA

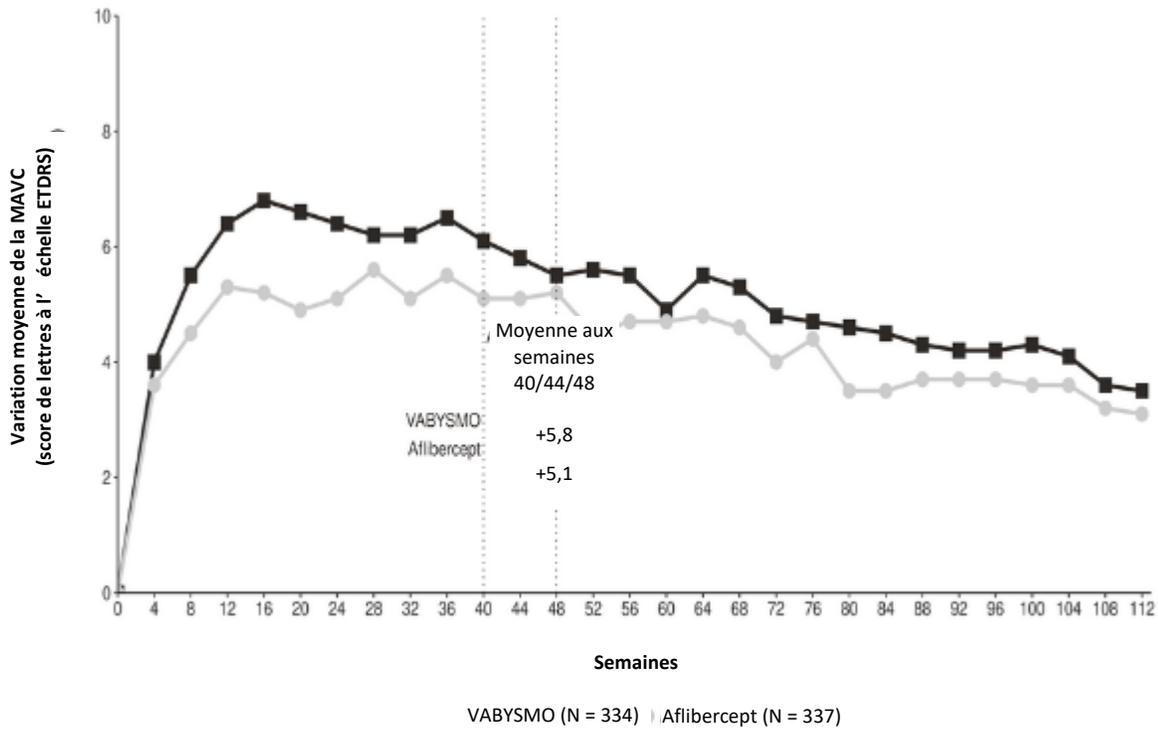
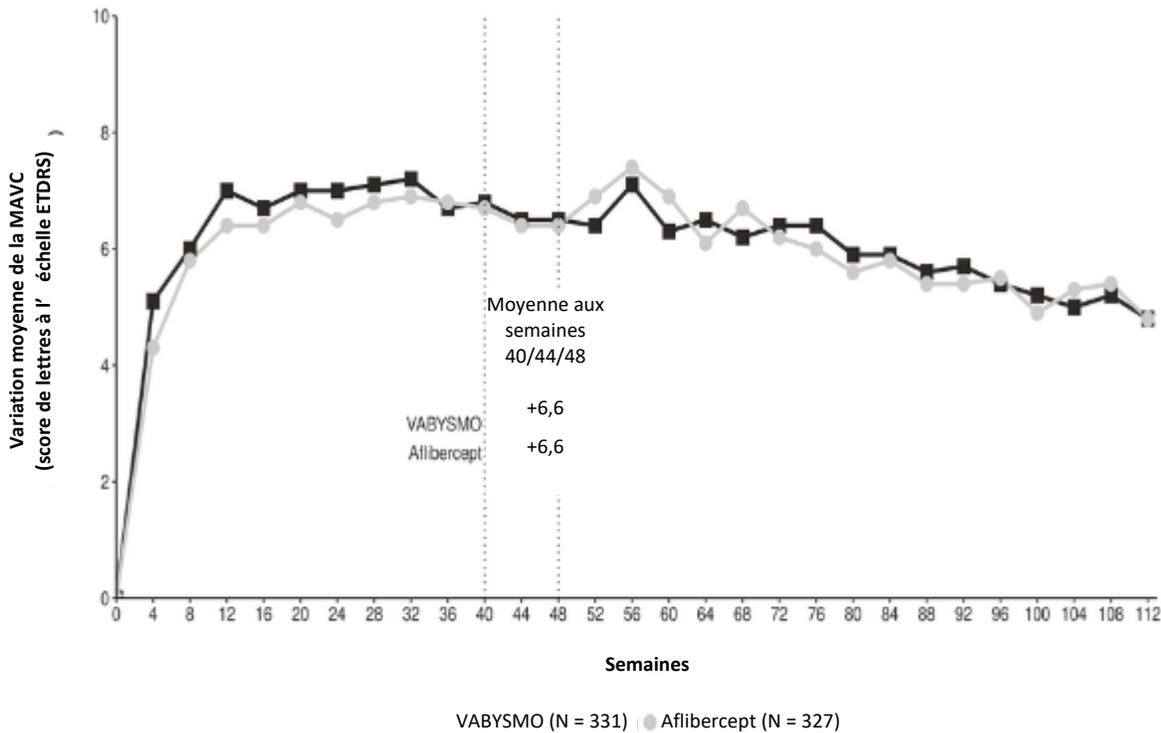


Figure 2 Variation moyenne de la MAVC entre le début et la semaine 112 de l'étude LUCERNE



Les proportions de patients de TENAYA et de LUCERNE traités selon chacun des intervalles d'administration du faricimab à la semaine 48 ont été respectivement les suivantes : T16S : 46 % et 45 %; T12S : 34 % et 33 %; T8S : 20 % et 22 %. Les proportions de patients de TENAYA et de LUCERNE traités selon chacun des intervalles d'administration du faricimab à la semaine 112 ont été respectivement les suivantes : T16S : 59 % et 67 %; T12S : 15 % et 14 %; T8S : 26 % et 19 %.

Les variations moyennes de la MAVC par rapport au départ dans les études TENAYA et LUCERNE aux semaines 104, 108 et 112 (moyenne de l'ensemble des visites), étaient respectivement de 3,7 et 5,0 lettres pour VABYSMO et de 3,3 et 5,2 lettres pour l'aflibercept. La proportion des patients ayant obtenu un gain d'au moins 15 lettres de MAVC du départ à la semaine 112 dans les études TENAYA et LUCERNE était respectivement de 23 % et 22 % chez les patients recevant VABYSMO et de 17 % et 21 % chez les patients recevant l'aflibercept T8S.

Traitement de l'OMD

L'innocuité et l'efficacité de VABYSMO ont été évaluées dans 2 études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par agent de comparaison actif, d'une durée de 2 ans (YOSEMITE et RHINE), menées chez des patients atteints d'OMD. Au total, 1 891 patients ont été admis à ces études, 1 622 (85,8 %) s'étant rendus jusqu'à la semaine 100. À la semaine 56, 1 887 patients avaient reçu au moins une dose (de VABYSMO chez 1 262 patients). La population totale comprenait des patients qui avaient déjà été traités (22 %) ou non (78 %) par des inhibiteurs du VEGF avant de participer à l'étude.

Tableau 5 — Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'OMD

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
GR40349 (YOSEMITE)	Études multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par agent de comparaison actif	VABYSMO administré toutes les 8 semaines (T8S) après les 6 doses mensuelles initiales	VABYSMO (T8S) : N = 315 VABYSMO à administration variable N = 313 Aflibercept : N = 312	62,2 (24–85 ans)	Masculin : 59,8 % Féminin : 40,2 %
GR40398 (RHINE)		VABYSMO administré à des intervalles variables après les 4 doses mensuelles initiales Aflibercept T8S après les 5 doses mensuelles initiales	VABYSMO (T8S) : N = 317 VABYSMO à administration variable N = 319 Aflibercept : N = 315		

Dans les 2 études, les patients ont été affectés au hasard, dans un rapport 1 :1 :1, à l'un des 3 schémas posologiques :

- VABYSMO à 6 mg toutes les 8 semaines (T8S) après les 6 premières doses mensuelles;
- VABYSMO à 6 mg administré à des intervalles variables : les patients ont reçu 6 mg de VABYSMO toutes les 4 semaines pour au moins 4 doses et jusqu'à la disparition de l'œdème selon l'épaisseur du sous-champ central de la macula mesurée par tomographie par cohérence optique, puis l'intervalle d'administration du médicament a été prolongé par paliers pouvant atteindre 4 semaines ou réduit par paliers de 4 ou de 8 semaines en fonction de l'épaisseur du sous-champ central et de l'acuité visuelle évaluées lors des visites d'administration du médicament à l'étude;
- aflibercept à 2 mg toutes les 8 semaines (T8S) après les 5 doses mensuelles initiales.

Le paramètre d'évaluation principal était la variation moyenne de la MAVC, basée sur une moyenne aux semaines 48, 52 et 56 (c.-à-d. an 1), par rapport à la valeur initiale mesurée par le score de lettres à

l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients dont le score pour la MAVC avait augmenté d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale, basée sur une moyenne aux semaines 48, 52 et 56.

Dans les 2 études (YOSEMITE et RHINE), la non-infériorité de VABYSMO T8S par rapport à l'aflibercept T8S et la non-infériorité de VABYSMO administré à intervalles variables par rapport à l'aflibercept T8S ont été démontrées sur la base de la variation moyenne de la MAVC à 1 an par rapport à la valeur initiale. Les résultats sont résumés au **tableau 8**, à la **figure 3** et à la **figure 4** ci-après.

À la semaine 52, dans le groupe VABYSMO administré à des intervalles variables, 21 % et 20 % des patients recevaient une injection T12S, et 53 % et 51 % des patients recevaient une injection T16S au cours des études YOSEMITE et RHINE, respectivement. Parmi les patients qui recevaient le médicament T16S à la semaine 52, 70 % et 82 % ont maintenu cet intervalle sans le réduire jusqu'à la semaine 96 dans les études YOSEMITE et RHINE, respectivement. À la semaine 96, dans le groupe VABYSMO à administration variable, 60 % et 64 % des patients ont atteint l'intervalle d'administration de 16 semaines, 18 % et 14 % ont atteint l'intervalle de 12 semaines dans les études YOSEMITE et RHINE, respectivement. Chez 4 % et 6 % des patients, l'intervalle a été prolongé à 8 semaines et est demeuré \leq 8 semaines jusqu'à la semaine 96; 3 % et 5 % des patients ont reçu leur médicament seulement toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 96 dans les études YOSEMITE et RHINE, respectivement.

Tableau 6— Résultats relatifs à l'efficacité à 1 an^{ab} dans les études YOSEMITE et RHINE

Résultats relatifs à l'efficacité	YOSEMITE			RHINE		
	VABYSMO T8S N = 315	VABYSMO à intervalles variables N = 313	Aflibercept T8S N = 312	VABYSMO T8S N = 317	VABYSMO à intervalles variables N = 319	Aflibercept T8S N = 315
MAVC moyenne (ÉT) au départ	62,0 (9,9)	61,9 (10,2)	62,2 (9,5)	61,9 (10,1)	62,5 (9,3)	62,1 (9,4)
Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale mesurée par le score de lettres ETDRS (IC à 97,5 % à l'an 1)	10,7 (9,4, 12,0)	11,6 (10,3, 12,9)	10,9 (9,6, 12,2)	11,8 (10,6, 13,0)	10,8 (9,6, 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)
Différence moyenne selon la MC (IC à 97,5 %)	-0,2 (-2,0, 1,6) ^b	0,7 (-1,1, 2,5) ^b		1,5 (-0,1, 3,2) ^b	0,5 (-1,1, 2,1) ^b	
Proportion de patients ayant obtenu un gain ≥ 15 lettres de MAVC vs la valeur initiale ^c	29,2 % (23,9 %, 34,5 %)	35,5 % (30,1 %, 40,9 %)	31,8 % (26,6 %, 37,0 %)	33,8 % (28,4 %, 39,2 %)	28,5 % (23,6 %, 33,3 %)	30,3 % (25,0 %, 35,5 %)
Différence de proportion (IC à 95 %)	-2,6 % (-10,0 %, 4,9 %)	3,5 % (-4,0 %, 11,1 %)		3,5 % (-4,0 %, 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 %, 5,2 %)	

^a Moyenne des semaines 48, 52 et 56

^b A atteint la marge de non-infériorité prédéfinie de 4 lettres pour le principal paramètre dans les deux études

^c Proportion pondérée de Cochran-Mantel-Haenszel

ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

IC = intervalle de confiance

MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée

MC = méthode des moindres carrés

Figure 3 Variation moyenne de la MAVC entre le début et l'an 2 (semaine 100) de l'étude YOSEMITE

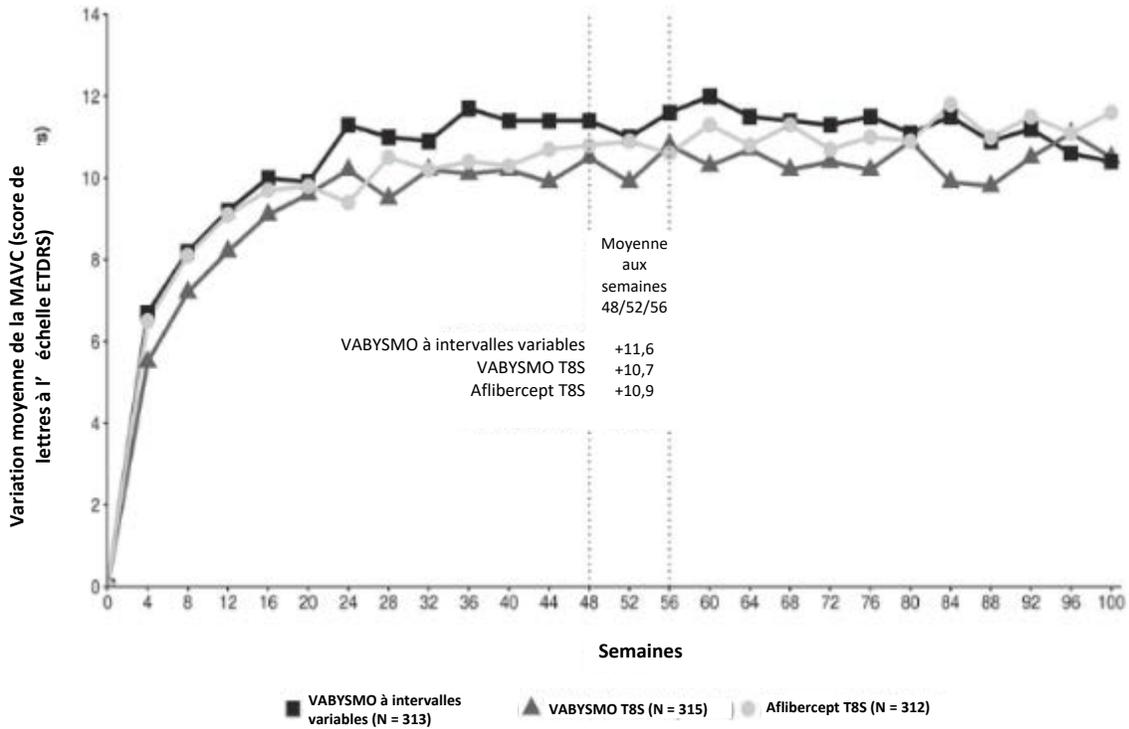
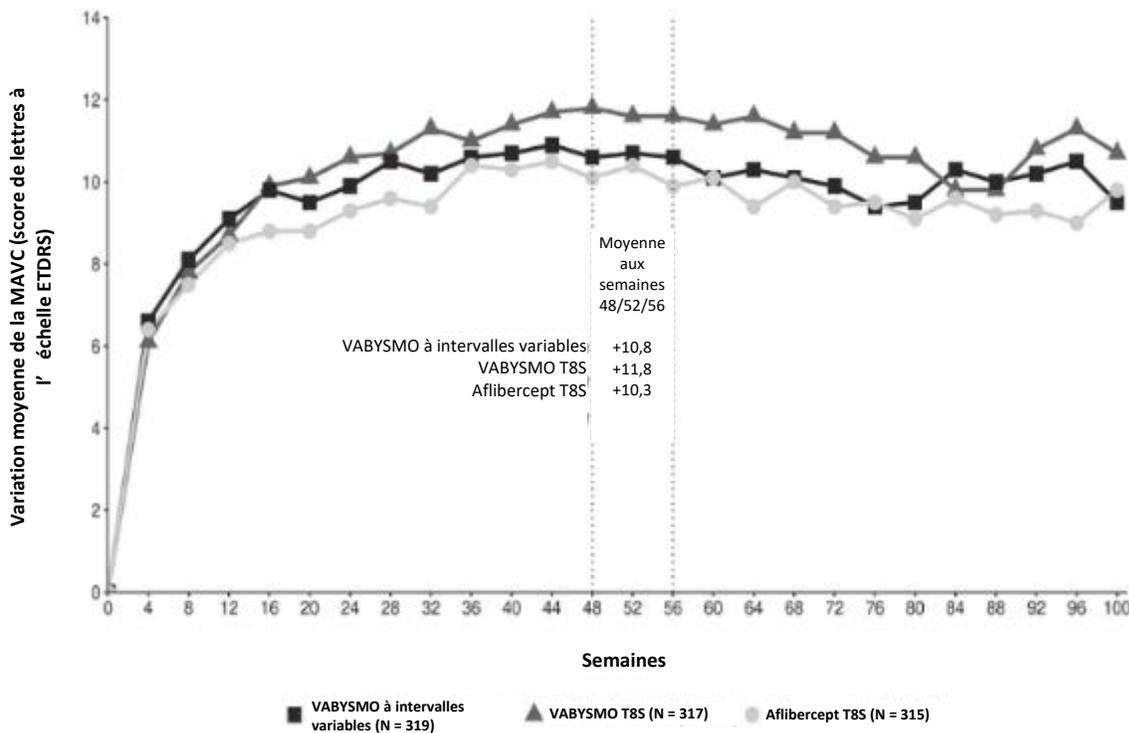


Figure 4 Variation moyenne de la MAVC entre le début et l'an 2 (semaine 100) de l'étude RHINE



À l'an 2 (moyenne des semaines 92, 96 et 100), la variation moyenne de la MAVC par rapport au début de l'étude était de 10,7, 10,7 et 11,4 lettres pour les patients qui recevaient VABYSMO T8S, VABYSMO à intervalles variables ou l'aflibercept T8S, respectivement, dans l'étude YOSEMITE; les résultats étaient de 10,9, 10,1 et 9,4 lettres dans l'étude RHINE. Les proportions de patients qui avaient fait un gain d'au moins 15 lettres à 2 ans par rapport à la valeur initiale pour la MAVC dans l'étude YOSEMITE étaient de 37 %, 38 % et 37 % chez les patients qui recevaient VABYSMO T8S, VABYSMO à intervalles variables ou l'aflibercept T8S, respectivement; les résultats obtenus dans l'étude RHINE étaient respectivement de 40 %, 31 % et 39 %.

Traitement de l'œdème maculaire secondaire à une OVR

L'innocuité et l'efficacité de VABYSMO ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu menées auprès de patients atteints d'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) (BALATON) ou à l'occlusion de la veine rétinienne centrale (OVRC)/hémioclusion veineuse rétinienne (OVHR) (COMINO). Les données contrôlées par agent de comparaison actif sont disponibles pour les 6 premiers mois.

Au total, 1 282 patients ont été admis aux deux études (553 dans l'étude BALATON et 729 dans l'étude COMINO) et 1 276 patients ont reçu au moins une dose (dont 641 ont reçu VABYSMO) au cours des 24 premières semaines.

Tableau 7— Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur l’OVR

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen, ans (tranche)	Sexe
GR41984 (BALATON)	Études multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu	VABYSMO à 6 mg T4S pour un total de six doses mensuelles consécutives	VABYSMO : N = 276	64,1 (28 à 93)	Hommes : 49,4 % Femmes : 50,6 %
GR41986 (COMINO)			Aflibercept : N = 277		
		Aflibercept à 2 mg T4S pour un total de six doses mensuelles consécutives	VABYSMO : N = 366	65,1 (22 à 100)	Hommes : 53,9 % Femmes : 46,1 %
		Voir le texte ci-dessous pour le schéma posologique détaillé après six mois.	Aflibercept : N = 363		

T4S = toutes les 4 semaines

Dans les 2 études, les patients ont été répartis de façon aléatoire, dans un rapport 1:1, en 2 groupes de traitement :

- VABYSMO à 6 mg T4S pour un total de six doses mensuelles consécutives;
- Aflibercept à 2 mg T4S pour un total de six doses mensuelles consécutives.

Après six doses mensuelles initiales, tous les patients, y compris ceux qui avaient été répartis aléatoirement au départ dans le groupe aflibercept à 2 mg, ont reçu VABYSMO à 6 mg à des intervalles ajustables (intervalle posologique personnalisé; IPP), ce qui signifie que l'intervalle pouvait être augmenté par paliers de 4 semaines jusqu'à concurrence d'une injection toutes les 16 semaines (T16S) ou diminué par paliers de 4, 8 ou 12 semaines lors des visites d'administration du médicament à l'étude selon une évaluation de critères visuels et anatomiques d'activité de la maladie prédéfinis.

Les deux études ont confirmé l'efficacité pour ce qui est du paramètre principal, défini comme la variation de la MAVC mesurée par le score de lettres à l'échelle ETDRS entre le début et la 24^e semaine de la période d'étude. Dans les deux études, la variation moyenne de la MAVC entre le début et la 24^e semaine mesurée chez les patients traités par VABYSMO T4S était non inférieure à celle mesurée chez les patients traités par l'aflibercept T4S. Dans l'étude BALATON, la variation moyenne de la MAVC entre le début de l'étude et la semaine 72 était de 16,0 lettres dans le groupe faricimab T4S/faricimab IPP et de 16,4 lettres dans le groupe aflibercept T4S/faricimab IPP. Dans l'étude COMINO, la variation moyenne de la MAVC entre le début de l'étude et la semaine 72 était de 15,2 lettres dans le groupe

faricimab T4S/faricimab IPP et de 14,6 lettres dans le groupe aflibercept T4S/faricimab IPP. Dans cette analyse, les valeurs de MAVC manquantes ont été imputées au moyen d'une méthode de données manquantes de façon non aléatoire.

Entre la semaine 24 et la semaine 72, parmi les patients qui ont reçu le faricimab T4S ou le faricimab IPP, 49 % (136/276) des patients de l'étude BALATON et 34 % (125/366) des patients de l'étude COMINO ont terminé au moins un cycle de traitement toutes les 12 semaines (T12S) et ont continué à recevoir leur traitement à un intervalle supérieur ou égal à 12 semaines, sans réduction de cet intervalle, jusqu'à la semaine 68; 32 % (87/276) des patients de l'étude BALATON et 24 % (87/366) des patients de l'étude COMINO ont terminé 2 cycles de traitement toutes les 16 semaines jusqu'à la semaine 72.

Les résultats détaillés des deux études sont présentés au **Tableau 8** à la **Figure 5** et à la **Figure 6** ci-après.

Tableau 8 — Résultats relatifs à l'efficacité à la visite de la semaine 24 des études BALATON et COMINO

Résultats relatifs à l'efficacité	BALATON		COMINO	
	24 semaines		24 semaines	
	VABYSMO N = 276	Aflibercept N = 277	VABYSMO N = 366	Aflibercept N = 363
MAVC moyenne (ÉT) au départ	57,5 (13,0)	57,6 (12,2)	50,3 (16,3)	50,7 (16,3)
Variation moyenne de la MAVC mesurée par le score de lettres à l'échelle ETDRS vs la valeur initiale (IC à 95 %)	16,9 (15,7, 18,1)	17,5 (16,3, 18,6)	16,9 (15,4, 18,3)	17,3 (15,9, 18,8)
Différence moyenne selon la MC (IC à 95 %) ^a	-0,6 (-2,2, 1,1) ^b		-0,4 (-2,5, 1,6) ^a	

^a Estimée à l'aide d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées. Les données manquantes ont été imputées implicitement par le modèle à effets mixtes et à mesures répétées.

^b A atteint la marge de non-infériorité prédéfinie de 4 lettres pour le principal paramètre dans les deux études
MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée
ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
IC = intervalle de confiance
MC = méthode des moindres carrés

Figure 5
BALATON

Variation moyenne de l'acuité visuelle entre le début et la semaine 24 de l'étude

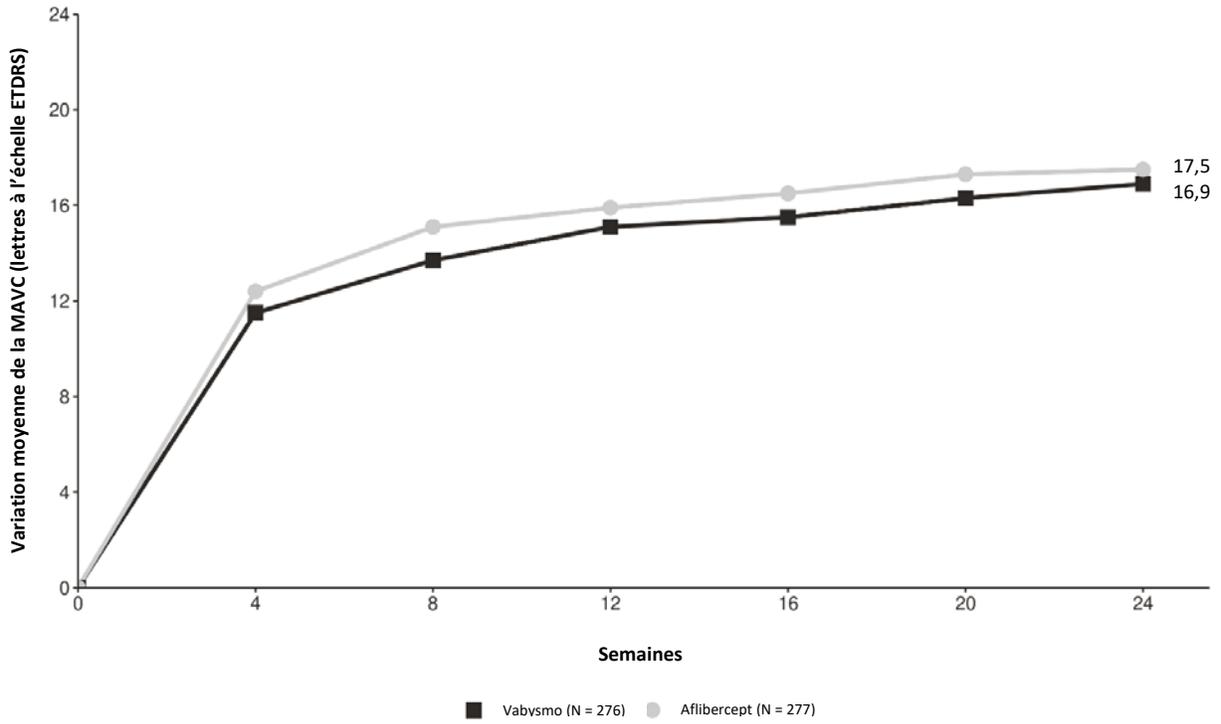
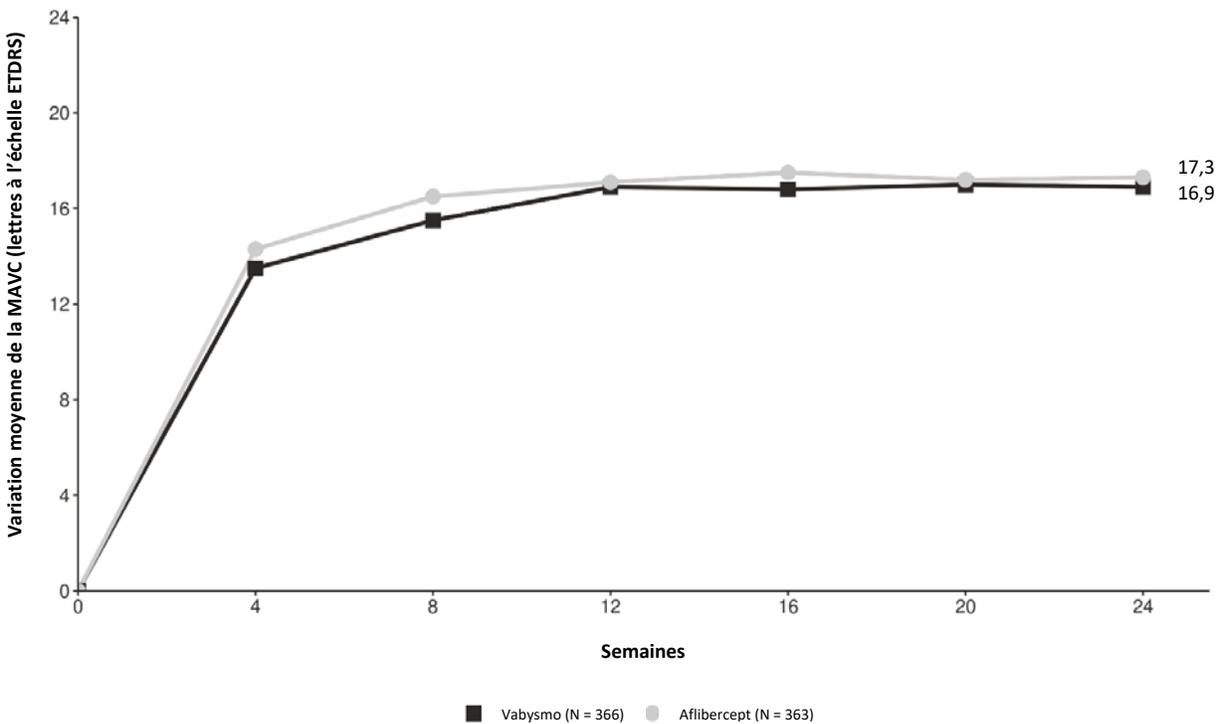


Figure 6
COMINO

Variation moyenne de l'acuité visuelle entre le début et la semaine 24 de l'étude



16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : le programme de toxicologie du faricimab comprenait des études de toxicité pour des administrations intravitréennes répétées aux 2, 9 et 26 semaines chez des macaques de Buffon. Une administration intravitréenne unilatérale de faricimab à des macaques de Buffon à des doses allant de 0,5 mg/œil à 3,0 mg/œil une fois toutes les 4 semaines pour une période maximale de 26 semaines (6 mois) a entraîné une inflammation oculaire proportionnelle à la dose. À la dose sans effet nocif observé (DSENO) de 0,5 mg par œil chez les macaques de Buffon, l'exposition générale (ASC) était 1,5 fois plus élevée que l'exposition observée chez les humains après la dose administrée par voie intravitréenne recommandée de 6 mg/œil. L'inflammation oculaire observée était compatible avec la formation du complexe à médiation immunitaire. Le faricimab n'a pas semblé modifier la fonction rétinienne ni provoquer de variations importantes de la pression intraoculaire (PIO). Des évaluations réalisées après la période de rétablissement de 13 semaines ont révélé que l'inflammation oculaire induite par le faricimab avait disparu.

Génotoxicité : aucune étude n'a été menée en vue d'établir le pouvoir mutagène du faricimab.

Cancérogénicité : aucune étude n'a été menée en vue d'établir le pouvoir cancérogène du faricimab.

Toxicité pour la reproduction et le développement : aucune étude sur la fertilité ni aucune analyse de toxicité pour la reproduction n'ont été menées sur le faricimab.

Dans le cadre d'une étude de 6 mois menée chez des macaques de Buffon avec des doses pouvant atteindre 3 mg/œil, aucune modification liée au traitement n'a été observée sur les organes reproducteurs mâles et femelles des animaux pouvant indiquer des effets indésirables sur la fertilité.

Il a été démontré que l'inhibition du VEGF cause des malformations, une résorption embryofœtale et une diminution du poids des fœtus. Il est également démontré que l'inhibition du VEGF modifie le développement folliculaire, le fonctionnement du corps jaune et la fertilité. Il n'existe pas d'études portant expressément sur les effets de l'inhibition de l'Ang-2 sur la gestation; cependant, d'après des données non cliniques, l'inhibition de l'Ang-2 pourrait entraîner des effets comparables à ceux de l'inhibition du VEGF.

Dans une étude sur le développement embryofœtal, aucun changement maternel ni aucun effet sur le développement du fœtus liés au traitement n'ont été observés chez des macaques de Buffon femelles gravides ayant reçu par voie intraveineuse, à partir du 20^e jour jusqu'au 48^e jour de la gestation, 5 injections hebdomadaires de faricimab à des doses de 1 ou 3 mg/kg. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à 3 mg/kg, soit la plus forte dose testée (523 fois l'exposition clinique selon la C_{max} à la dose maximale recommandée chez l'humain qui est une dose unique de 6 mg/œil administrée par injection intravitréenne).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **VABYSMO**[®]

faricimab injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **VABYSMO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **VABYSMO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert VABYSMO

- VABYSMO est injecté dans l'œil par un médecin pour traiter les troubles oculaires suivants :
 - dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (forme exsudative ou humide);
 - œdème maculaire diabétique (OMD);
 - œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR).

Comment fonctionne VABYSMO

VABYSMO reconnaît particulièrement des protéines appelées angiopoïétine-2 et facteur A de croissance de l'endothélium vasculaire, et bloque leur activité. Lors d'une maladie comme la DMLA exsudative ou humide, l'OMD ou l'OVR, ces protéines peuvent être présentes à des concentrations élevées, ce qui peut entraîner le développement de vaisseaux sanguins anormaux et/ou de lésions ou d'occlusions (blocages) des vaisseaux normaux. Ces modifications des vaisseaux sanguins peuvent provoquer des fuites dans la rétine, causant un gonflement de la rétine ou des lésions des couches de la rétine et ainsi, des effets négatifs sur la vision. En se fixant à ces protéines, VABYSMO peut bloquer leurs actions et prévenir la formation de vaisseaux sanguins anormaux, les fuites, le gonflement et l'occlusion de vaisseaux normaux. VABYSMO peut atténuer la maladie et/ou en ralentir l'aggravation, permettant ainsi de maintenir ou même d'améliorer la vision.

Les ingrédients de VABYSMO sont :

Ingrédient médicamenteux : faricimab

Ingrédients non médicamenteux : acide acétique à 30 %, chlorure de sodium, D-sucrose, eau pour injection, L-histidine, L-méthionine, polysorbate 20

VABYSMO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour injection intravitréenne contenue dans une seringue préremplie à usage unique ou une fiole à usage unique.

Seringue préremplie : une seringue préremplie en verre contient 21 mg de faricimab dans 0,175 ml de solution et fournit une quantité utilisable pour administrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de faricimab.

Fiole : une fiole de verre à usage unique contient 28,8 mg de faricimab dans une solution de 0,24 ml et fournit une quantité utilisable pour administrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de faricimab.

N'utilisez pas VABYSMO dans les cas suivants :

- vous avez une infection évolutive ou soupçonnée dans l'œil ou autour de l'œil;
- vous avez une douleur ou une rougeur dans l'œil (inflammation de l'œil);
- vous êtes allergique au faricimab ou à n'importe quel autre ingrédient de VABYSMO (voir « **Les ingrédients de VABYSMO sont :** »).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, dites-le à votre médecin. Vous ne devez pas recevoir VABYSMO.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser VABYSMO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez de glaucome (une maladie oculaire habituellement causée par une pression élevée dans l'œil);
- s'il vous est déjà arrivé de voir des éclairs lumineux ou des corps flottants (des taches noires qui bougent devant les yeux) et si les corps flottants sont soudainement devenus plus gros et plus nombreux;
- si vous avez subi une intervention chirurgicale aux yeux dans les 4 dernières semaines ou devez en subir une dans les 4 prochaines semaines;
- si vous avez déjà eu une maladie oculaire ou reçu un traitement pour les yeux, de quelque nature que ce soit;
- si vous avez subi un AVC ou avez présenté des signes transitoires d'AVC (faiblesse ou paralysie de membres ou de la face, difficulté à parler ou à comprendre);
- si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- si vous allaitez.

Pendant le traitement par VABYSMO, informez immédiatement votre médecin dans les cas suivants :

- apparition de signes d'un décollement ou d'une déchirure de la rétine au fond de l'œil, comme une perte soudaine de vision, des lumières clignotantes et des taches noires;
- apparition de signes d'une possible infection ou inflammation oculaire, tels qu'une rougeur oculaire ou une rougeur oculaire qui s'aggrave, une douleur oculaire, un inconfort oculaire accru, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites particules dans votre champ de vision et une plus grande sensibilité à la lumière;
- apparition de signes d'une possible vasculite rétinienne (inflammation des vaisseaux de la rétine) et/ou vasculite rétinienne occlusive (obstruction d'une veine qui transporte le sang de la rétine), tels qu'une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites particules dans votre champ de vision, une douleur oculaire, une rougeur oculaire ou une rougeur oculaire qui s'aggrave, un inconfort oculaire accru ou des taches noires dans votre vision;

- apparition de signes d'une cataracte (opacification du cristallin de l'œil), comme une vision brouillée, trouble ou assombrie;
- apparition de signes d'allergie possible (par exemple, pouls rapide, tension artérielle basse, sueurs, réactions allergiques de la peau comme une éruption cutanée, des démangeaisons ou des picotements).

Autres mises en garde

- L'innocuité (sécurité d'emploi) et l'efficacité de VABYSMO administré en même temps dans les deux yeux n'ont pas été étudiées et cette façon de l'utiliser pourrait augmenter le risque d'effets secondaires.
- VABYSMO pourrait causer une élévation temporaire de la pression dans l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 60 minutes suivant l'injection. Votre médecin va surveiller votre pression intraoculaire après chaque injection.
- Votre médecin va vérifier si vous avez d'autres facteurs de risque qui pourraient augmenter la probabilité que l'une des couches au fond de votre œil se déchire ou se décolle (décollement ou déchirure de la rétine, décollement ou déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine), auquel cas VABYSMO devra être administré avec prudence.
- L'utilisation d'inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (des substances semblables à celle que contient VABYSMO) est potentiellement liée à un risque de caillots de sang bloquant des vaisseaux sanguins (manifestations thromboemboliques artérielles), ce qui pourrait causer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Il pourrait exister un risque de telles manifestations après une injection de VABYSMO dans l'œil.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

VABYSMO n'est **PAS** utilisé chez les enfants et les adolescents.

Grossesse, allaitement et contraception

VABYSMO n'a pas été étudié chez des femmes enceintes. L'utilisation de VABYSMO doit être évitée pendant la grossesse, sauf si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques potentiels pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de commencer un traitement par VABYSMO.

L'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par VABYSMO, car on ignore si VABYSMO passe dans le lait maternel humain. Un risque pour l'enfant nourri au sein ne peut être exclu. Vous ne devez pas allaiter durant le traitement par VABYSMO et pendant au moins un mois après la dernière injection lorsque vous cessez le traitement. Demandez conseil à votre médecin avant de commencer un traitement par VABYSMO. Une décision doit être prise entre cesser l'allaitement ou ne pas recevoir VABYSMO.

Les femmes aptes à concevoir doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par VABYSMO. Si vous concevez ou pensez avoir conçu un enfant pendant le traitement, dites-le immédiatement à votre médecin.

Conduite et utilisation de machines

Après une injection de VABYSMO, vous pourriez avoir des problèmes de vision passagers (une vision trouble par exemple). Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines tant et aussi longtemps que ces problèmes n'auront pas disparu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Comment utiliser VABYSMO

- VABYSMO est injecté dans l'œil (injection intravitréenne) par un médecin ayant l'expérience des injections oculaires.
- Avant l'injection, votre médecin va nettoyer minutieusement votre œil avec un produit désinfectant pour prévenir l'infection. Votre médecin va aussi vous administrer une goutte dans l'œil (anesthésique local) pour engourdir votre œil afin de réduire ou de prévenir la douleur associée à l'injection.

Dose habituelle

La dose recommandée est de 6 mg de faricimab.

Votre médecin déterminera à quelle fréquence vous recevrez vos injections.

DMLA exsudative ou humide

- Vous recevrez une injection par mois pendant les 4 premiers mois.
- Par la suite, vous pourriez recevoir une injection à des intervalles allant jusqu'à 4 mois. Votre médecin déterminera l'intervalle entre vos traitements selon l'état de votre œil.

OMD

- Vous recevrez une injection par mois pendant les 4 premiers mois.
- Par la suite, vous pourriez recevoir une injection à des intervalles allant jusqu'à 4 mois. Votre médecin déterminera l'intervalle entre vos traitements selon l'état de votre œil.

OVR

- Vous recevrez une injection par mois jusqu'à ce que votre vue s'améliore et soit stable. Par la suite, vous pourriez recevoir une injection à des intervalles allant jusqu'à 4 mois. Votre médecin déterminera l'intervalle entre vos traitements selon l'état de votre œil.

Votre médecin va surveiller régulièrement votre état pour vérifier si le traitement est efficace pour vous. Votre médecin pourrait aussi évaluer vos yeux au cours d'une visite et ne pas vous donner d'injection.

Avant de cesser le traitement, parlez-en à votre médecin. L'arrêt du traitement pourrait augmenter votre risque de perte de vision, et votre vision pourrait se détériorer.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre médecin.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VABYSMO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez omis une dose, prenez un autre rendez-vous avec votre médecin aussitôt que possible.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de VABYSMO

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VABYSMO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires observés avec VABYSMO sont dus au médicament en tant que tel ou à l'injection et touchent principalement l'œil. Communiquez avec votre médecin si l'un des effets secondaires ci-dessous devient grave.

Très fréquents (susceptibles de toucher plus de 1 personne sur 10) :

- aucun

Fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- opacification du cristallin (cataracte)
- décollement de la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil (décollement du vitré)
- saignement de petits vaisseaux sanguins dans la couche externe de l'œil (hémorragie conjonctivale)
- taches ou formes foncées en mouvement dans votre champ de vision (corps flottants du vitré)
- douleur oculaire

Peu fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- inconfort oculaire
- démangeaisons (prurit oculaire)
- œil rouge (hyperémie oculaire/conjonctivale)
- sensation d'avoir quelque chose dans l'œil (sensation d'un corps étranger dans l'œil)
- douleur pendant l'intervention
- production plus abondante de larmes (larmolement accru)
- égratignure de la cornée, lésions à la couche claire du globe oculaire qui couvre l'iris (abrasion cornéenne)
- irritation oculaire

Rares (susceptibles de toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- baisse transitoire de l'acuité visuelle

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Cataracte (vision brouillée, trouble ou assombrie)		✓	
Déchirure d'une des couches qui tapissent l'arrière de l'œil (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, baisse ou changement soudain de la vision, dans les cas de DMLA exsudative ou humide seulement)		✓	
Élévation de la pression dans l'œil		✓	
Peu fréquent			
Inflammation ou infections (rougeur de l'œil, douleur oculaire, inconfort oculaire accru, vision trouble ou diminuée, augmentation du nombre de petites particules dans le champ de vision, plus grande sensibilité à la lumière)		✓	
Déchirure ou décollement d'une des couches au fond de l'œil (rétine) (baisse ou changement soudain de la vision, éclairs lumineux, taches noires)		✓	
Signes d'accident vasculaire cérébral (faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler ou à comprendre, vision soudainement trouble ou perte soudaine de vision)*		✓	
Vision perturbée ou trouble		✓	
Saignement de l'œil		✓	
Choc (hypersensibilité) – pouls rapide, tension artérielle basse, sueurs		✓	
Inconnue			
Vasculite rétinienne (inflammation des vaisseaux de la rétine) et/ou vasculite rétinienne occlusive (obstruction d'une veine qui transporte le sang de la rétine)		✓	

* Il y a un risque potentiel de manifestations thromboemboliques artérielles, y compris d'accident

vasculaire cérébral, après l'injection de VABYSMO dans l'œil.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption inscrite sur la boîte ou l'étiquette (EXP). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Ne congelez pas. N'agitez pas.
- Gardez la barquette scellée contenant la seringue préremplie ou la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière.
- Avant d'être utilisée, la barquette scellée contenant la seringue préremplie ou la fiole non ouverte peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C), dans son emballage d'origine, pendant au plus 24 heures.
- VABYSMO est à usage unique. Tout produit non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Pour en savoir plus sur VABYSMO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant (www.rochecanada.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Date d'approbation : 25 juillet 2025

© 2025 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

VABYSMO® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8