

Efficacité en vie réelle du traitement par injection intravitréenne de ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne : les cohortes BOREAL

P. Blin¹, C. Delcourt², A. Glacet-Bernard³, F. Fajnkuchen⁴, JF. Girmens⁵, R. Lassalle¹, A. Chartier¹, MA. Bernard¹, P. Diez¹, N. Douina¹, A. Le Monies de Sagazan¹, L. Finzi⁶, C. Droz-Perroteau¹, A. Grolleau¹, A. Grelaud¹, N. Moore⁷

¹Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ²Université de Bordeaux, Insem, Bordeaux Population Health Research Center, équipe LEHA, UMR 1219, Bordeaux, France – ³Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France – ⁴Ophthalmologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, France – ⁵CHNO des Quinze-Vingts, Paris, France – ⁶Novartis Pharma SAS, Rueil Malmaison, France, Bordeaux – ⁷Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, INSERM U1219, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Contexte

- L'œdème maculaire (OM) est une complication de l'occlusion veineuse rétinienne (OVR) et représente la cause de perte visuelle la plus commune dans cette maladie. Les différentes formes d'OVR sont en relation avec la localisation de l'occlusion :
 - ✓ Occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR),
 - ✓ Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR),
 - ✓ Hémi-occlusion de la veine centrale de la rétine (OVHR).
- Ranibizumab (Lucentis®) est un anti-VEGF qui s'administre par injection intravitréenne (IVT). Il a obtenu une extension d'AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle (BAV) due à un OM secondaire à une OVR en janvier 2012. A cette occasion, la Haute Autorité de Santé a demandé des données complémentaires en particulier sur l'impact du Ranibizumab sur l'évolution de l'acuité visuelle.
- Les Cohortes BOREAL OM-OBVR (OBVR) et OM-OVCR (OVCR) répondent à cette demande.

Objectifs

- **Objectif principal** : Evaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 6 mois.
- **Objectifs secondaires** : au cours du suivi,
 - ✓ Evaluer l'évolution de l'acuité visuelle,
 - ✓ Evaluer l'évolution de l'épaisseur de la zone centrale de la rétine,
 - ✓ Décrire les conditions d'utilisation du ranibizumab.

Conflits d'intérêts

Etude réalisée à la demande des Autorités de Santé, avec un financement inconditionnel du laboratoire Novartis, par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi, et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants.

Méthode

- **Type d'étude** : cohorte observationnelle nationale de patients initiant un traitement par IVT de ranibizumab pour une BAV due à un OM-OVR, inclus et suivis pendant 24 mois par des ophtalmologistes spécialistes de la rétine.
- **Modalités de suivi** : recueil des données à partir des dossiers médicaux du patient à l'inclusion (caractéristiques générales, histoire de la pathologie et traitements antérieurs, bilan ophtalmologique) puis à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois (bilan ophtalmologique, traitement de la pathologie et modalités de suivi).
- **Critères d'évaluation** :
 - ✓ Critère principal : variation de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) à 6 mois par rapport à l'inclusion (320 patients attendus par pathologie, pour avoir une précision de ± 2 lettres).
 - ✓ Critères secondaires : variation de la MAVC, de l'épaisseur de la zone centrale de la rétine, description des modalités de traitement de l'OM-OVR et du suivi ophtalmologique au cours du suivi.
- **Cette présentation concerne** les résultats de la Cohorte OM-OBVR ainsi que ceux de la Cohorte OM-OVCR à 6 mois de suivi. Les patients avec un OVHR ont été inclus dans la Cohorte OBVR.

Résultats

Populations étudiées

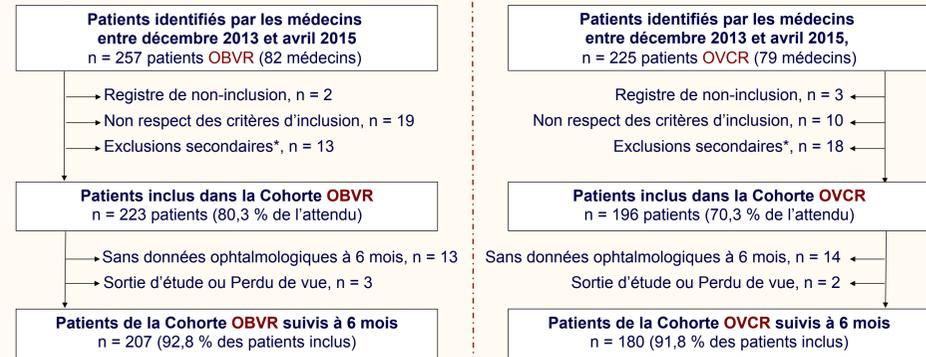


Figure 1 : Identification des populations d'étude dans les Cohortes OBVR et OVCR. * Sur décision du Comité Scientifique : IVT de Ranibizumab non réalisée ou réalisée plus de 45 jours après l'identification des patients, MAVC non présente à l'inclusion.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients à l'inclusion

	OBVR n = 207	OVCR n = 180
Homme, n (%)	99 (47,8)	91 (50,6)
Age moyen, ans (\pm écart-type)	70,3 (11,1)	70,5 (14,4)
Atteinte bilatérale, n (%)	8 (3,9)	5 (2,8)
Au moins une comorbidités ophtalmologiques présentes, n (%)	114 (55,1)	112 (62,2)
Cataracte non opérée	52 (25,1)	51 (28,3)
Pseudophakie	40 (19,3)	35 (19,4)
Glaucome et hypertension oculaire	41 (19,8)	41 (22,8)
Ancienneté moyenne des premiers symptômes, mois (\pm écart-type)	4,4 (12,6)	3,0 (6,0)
Au moins un traitement oculaire antérieur reçu, n (%)	19 (9,2)	15 (8,3)
Laser maculaire	10 (4,8)	0 (0,0)
Corticothérapie intravitréenne	13 (6,3)	14 (7,8)
Autre Anti-VEGF	2 (1,0)	2 (1,1)
Au moins un traitement systémique antérieur reçu, n (%)	6 (2,9)	5 (2,8)
Antiagrégants plaquettaire	6 (2,9)	3 (1,6)
Correcteur rhéologique	1 (0,5)	2 (1,1)
Hémodilution	0 (0,0)	1 (0,5)
MAVC moyenne, en lettre ETDRS (\pm écart-type)	54,7 (18,9)	40,5 (25,7)
MAVC > 70 lettres, n (%)	28 (13,5)	15 (8,3)
Epaisseur de la zone centrale de la rétine moyenne, en μ m (\pm écart-type)	558 (178)	649 (216)

Evolution de la MAVC

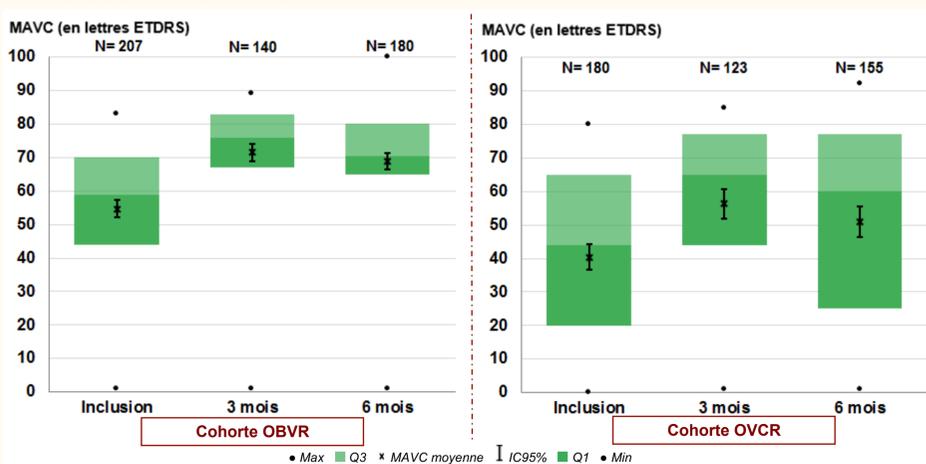


Figure 2 : Evolution de la MAVC moyenne au cours du suivi (en lettre ETDRS) dans la Cohorte OBVR et dans la Cohorte OVCR

- ✓ Une amélioration globale de la MAVC est observée au cours du temps avec une grande variabilité selon les patients (Figure 2).
- ✓ Dans la Cohorte OBVR, la variation moyenne de la MAVC était de :
 - + 14,7 (\pm 14,0) lettres ([IC 95%] : [12,4 ; 17,1]) à 3 (\pm 1,0) mois de suivi,
 - + 13,9 (\pm 16,4) lettres ([IC 95%] : [11,5 ; 16,3]) à 6 (\pm 1,5) mois de suivi.
- ✓ Dans la Cohorte OVCR, la variation moyenne de la MAVC était de :
 - + 16,0 (\pm 21,4) lettres ([IC 95%] : [12,1 ; 19,8]) à 3 (\pm 1,0) mois de suivi,
 - + 9,5 (\pm 25,3) lettres ([IC 95%] : [5,5 ; 13,5]) à 6 (\pm 1,5) mois de suivi.
- ✓ A 6 mois, 43,5 % des patients de la Cohorte OBVR et 30,6 % des patients de la Cohorte OVCR présentaient une MAVC supérieure 70 lettres (Figure 3).

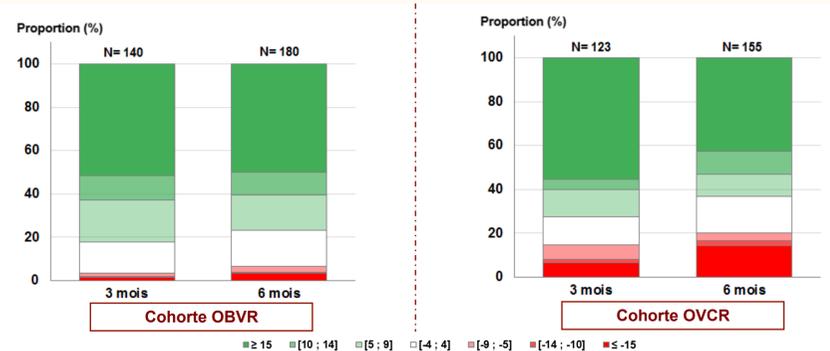


Figure 3 : Evolution de la proportion de gain ou de perte de lettres par rapport à l'inclusion, au cours du suivi dans la Cohorte OBVR et dans la Cohorte OVCR

Evolution de l'épaisseur de la zone centrale de la rétine

Tableau 2. Evolution de l'épaisseur de la zone centrale de la rétine (ECR) moyen au cours du suivi

	OBVR n = 207	OVCR n = 180
A 3 (\pm 1) mois, n	137	113
Variation moyenne de l'ECR Moyenne [IC 95%]	-240 [-269 à -211]	-323 [-371 à -275]
A 6 (\pm 1,5) mois, n	137	129
Variation moyenne de l'ECR Moyenne [IC 95%]	-223 [-254 à -192]	-264 [-311 à -217]

Modalités de traitement

- ✓ Au cours des 3 premiers mois, environ 80 % des patients (OBVR : 80,7 %, OVCR : 76,1 %) avaient reçu les 3 IVT recommandées (IVT d'induction).
- ✓ A 6 mois de suivi, le nombre moyen d'IVT était de 3,8 (\pm 1,2) dans la Cohorte OBVR et de 3,6 (\pm 1,2) par œil étudié dans la Cohorte OVCR.
- ✓ Plus de la moitié des patients (OBVR : 59,4 %, OVCR : 56,1 %) avaient eu au moins une interruption des IVT de ranibizumab :
 - pour amélioration de la pathologie (OBVR 52,7 %, OVCR : 38,3 %),
 - pour manque d'efficacité (OBVR : 7,2 %, OVCR : 15,6 %).

Conclusion

Cette étude en vie réelle chez des patients initiant un traitement par IVT de ranibizumab dans l'OM-OVR montre une amélioration de l'acuité visuelle à 3 mois proche de celle des essais cliniques pré-AMM (OBVR : 14,7 lettres vs BRAVO \approx 15 lettres, OVCR : 16,0 lettres vs CRUISE \approx 12,5 lettres) et un peu plus faible à 6 mois (OBVR : 13,9 lettres vs BRAVO : 18,3 lettres, OVCR : 9,5 lettres vs CRUISE : 14,9 lettres) mais avec une intensité plus faible d'injections en vie réelle (OBVR : 3,8 et OVCR : 3,6 dans BOREAL vs 6 dans BRAVO/CRUISE).