

Efficacité en vie réelle du traitement par injection intravitréenne de ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique : la cohorte BOREAL

P. Blin¹, C. Delcourt², P. Massin³, F. Fajnkuchen⁴, P.J. Guillausseau⁴, C. Creuzot-Garcher⁵, Laurent Kodjikian⁶, R. Lassalle¹, A. Chartier¹, MA. Bernard¹, F. Hamoud¹, H. Maizi¹, L. Finzi⁶, C. Droz-Perroteau¹, A. Grolleau¹, A. Grelaud¹, N. Moore⁸

¹Bordeaux PharmacoEpi INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France ²Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, équipe LEHA, UMR 1219, Bordeaux, France ³Ophthalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France ⁴Médecine Interne, Hôpital Lariboisière, Paris, France ⁵Ophthalmologie, CHU de Dijon, Dijon, France ⁶Ophthalmologie, Hôpital de la Croix-Rouge, Lyon, France ⁷Novartis Pharma SAS, Rueil Malmaison, France, Bordeaux ⁸Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, INSERM U1219, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Contexte

- **L'œdème maculaire diabétique (OM-D)** est une complication rétinienne du diabète pouvant porter atteinte à l'acuité visuelle et entraîner une cécité. La prévalence de l'OM-D est estimée à 4,8 % chez les patients diabétiques.
- **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-D en juin 2011. 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.
- La Cohorte BOREAL OM-D a été mise en place pour répondre à la demande de la Haute Autorité de Santé.

Objectifs

- **Objectif principal** : Evaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 12 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-D, inclus et suivis pendant 36 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 12 mois par rapport à l'inclusion (304 patients attendus par pathologie, pour avoir une précision de ± 1 lettre).
 - ✓ Critères secondaires : variation de la MAVC, de l'ECR, description des modalités de traitement de l'OM-D et du suivi ophtalmologique au cours du suivi.
- **Cette présentation concerne** les résultats de la Cohorte OM-D à 12 mois de suivi.

Résultats

Populations étudiées

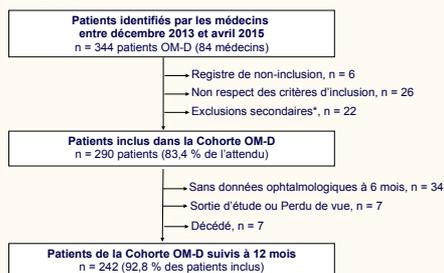


Figure 1 : Identification des populations d'étude dans la Cohorte OM-D
* Sur décision du Comité Scientifique : IVT de Ranibizumab non réalisée ou réalisée plus de 45 jours après l'identification des patients, MAVC non présente à l'inclusion.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients à l'inclusion

	Patients OM-D n = 242
Homme, n (%)	137 (56,6)
Age moyen, ans (± écart-type)	66,1 (11,0)
Atteinte bilatérale, n (%)	161 (66,5)
Rétinopathie diabétique, n (%)	
Absence de lésion	3 (1,2)
Non proliférante	164 (67,8)
Proliférante	25 (20,2)
Inactivée par PPR	49 (0,4)
Au moins une comorbidité ophtalmologique présentes, n (%)	183 (75,6)
Cataracte non opérée	101 (41,7)
Pseudophakie	75 (31,0)
Membrane épi-rétinienne	22 (9,1)
Glaucome et HTO	18 (7,4)
Ancienneté du diagnostic > 6 mois, n (%)	106 (43,8)
Au moins un traitement oculaire antérieur reçu pour la BAV due à l'OM-D, n (%)	32 (13,2)
Laser maculaire	20 (8,3)
Corticothérapie intravitréenne	11 (4,5)
Autre Anti-VEGF	6 (2,5)
MAVC moyenne, en lettre ETDRS (± écart-type)	59,2 (15,0)
MAVC > 70 lettres, n (%)	32 (13,2)
ECR moyenne, en µm (± écart-type)	457 (144)

Evolution de la MAVC

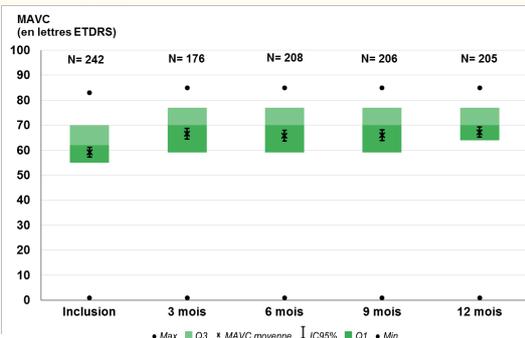


Figure 2 : Evolution de la MAVC moyenne au cours du suivi (en lettre ETDRS) dans la Cohorte OM-D

- ✓ Une amélioration globale de la MAVC est observée dès le suivi à 3 mois puis cette MAVC moyenne reste stable à 6, 9 et 12 mois avec une grande variabilité selon les patients (Figure 2).
- ✓ Au cours du suivi, la variation moyenne de la MAVC était de :
 - + 6,6 (± 10,7) lettres ([IC 95%] : [5,0 ; 8,2]) à 3 (± 1,0) mois de suivi
 - + 6,7 (± 14,1) lettres ([IC 95%] : [4,8 ; 8,7]) à 6 (± 1,5) mois de suivi
 - + 6,9 (± 14,5) lettres ([IC 95%] : [4,9 ; 8,9]) à 9 (± 1,5) mois de suivi
 - **+ 7,4 (± 14,4) lettres ([IC 95%] : [5,4 ; 9,4]) à 12 (± 1,5) mois de suivi**
- ✓ A 12 mois, 36,8 % des patients présentaient une MAVC supérieure 70 lettres (Figure 3).

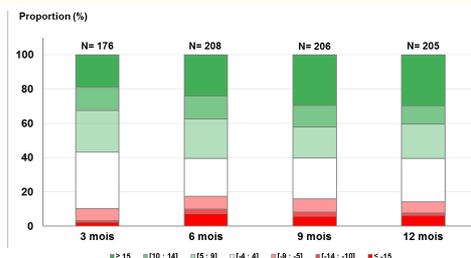


Figure 3 : Evolution de la proportion de gain ou de perte de lettres / à l'inclusion au cours du suivi

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

	Patients OM-D n = 242
A 3 (± 1) mois, n	152
Variation moyenne de l'ECR Moyenne [IC 95%]	- 117 [-135 à -98]
A 6 (± 1,5) mois, n	181
Variation moyenne de l'ECR Moyenne [IC 95%]	-109 [-127 à -91]
A 9 (± 1,5) mois, n	175
Variation moyenne de l'ECR Moyenne [IC 95%]	- 111 [-133 à -89]
A 12 (± 1,5) mois, n	176
Variation moyenne de l'ECR Moyenne [IC 95%]	- 125 [-146 à -103]

Modalités de traitement

- ✓ Au cours des 3 premiers mois, 83,9 % des patients avaient reçu les trois IVT recommandées (traitement d'induction)
- ✓ A 12 mois de suivi, le nombre moyen d'IVT était de 5,1 (2,3) par œil traité et 83,1 % des patients avaient eu au moins une interruption des IVT de ranibizumab :
 - 45,4 % pour amélioration de la pathologie,
 - 27,7 % pour manque d'efficacité.

Conclusion

Cette étude en vie réelle chez des patients initiant un traitement par IVT de ranibizumab dans l'OM-D montre une amélioration de l'acuité visuelle proche de celle des essais cliniques pré-AMM (7,4 lettres vs RESTORE : 6,8 lettres) avec une intensité plus faible d'injections en vie réelle (5,1 dans BOREAL vs 7 injections en moyenne dans RESTORE sur 12 mois).