

LOUVRE 1 : ETUDE MULTICENTRIQUE LONGITUDINALE SUR L'UTILISATION D'IMPLANT INTRAVITRÉEN DE DEXAMÉTHASONE CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT D'UN ŒDÈME MACULAIRE SUITE À UNE OCCLUSION VEINEUSE RÉTINIENNE

M-E Velard^{1*}, J-F Korobelnik², L Kodjikian³, C Delcourt⁴, R Leaback⁵, S Pinchinat⁶, V Gualino⁷

¹ Allergan, Ltd, Courbevoie, France – employé d'Allergan

² Hôpital Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France - Consultant (Alcon, Allergan, Bayer, Novartis, Roche, Thea, Zeiss)

³ Hôpital la Croix-Rousse, Lyon, France - Investigateur (Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Novartis, Théa); comité consultatif (Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Bayer, Novartis, Théa); conférencier (Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Bayer, the Kryos group, Novartis, Théa, Zeiss)

⁴ Centre de Recherche INSERM , Bordeaux, France - Consultant (Allergan, Bausch & Lomb, Bayer, Novartis, Théa)

⁵ Allergan, Ltd, Marlow, Royaume Unis – employé d'Allergan

⁶ Biostatem, Castries, France – employé d'Axonal-Biostatem

⁷ Clinique Honoré Cave, Montaubon, France – Investigateur (Allergan)



CONTEXTE, OBJECTIF ET DESIGN

Etude réalisée à la demande de la Commission de la Transparence suite à l'avis positif pour le remboursement du 1^{er} traitement (implant de Dexaméthasone) de l'œdème maculaire (OM) suite à une occlusion veineuse rétinienne (OVR).

- Caractériser les modalités d'utilisation, l'efficacité et la tolérance de l'implant intravitréen de Dexaméthasone (DEX) dans le traitement de l'œdème maculaire (OM) suite à une occlusion veineuse rétinienne (OVR) à moyen et long termes.
- Etude épidémiologique, multicentrique, observationnelle, longitudinale, 24 mois, 48 centres français (sélection aléatoire) :

Répartition : 27.6% public vs
72.4% privé

Recrutement consécutif des
patients avec OM traités par
DEX

Retraitement par DEX ou
autres traitements de l'OVR à
la discrétion du médecin

Critère ppal : $\Delta_{(0-6\text{mois})}$ MAVC
et analyse de sensibilité par
sous-groupes (naïf,
ancienneté de l'OM, atteinte
OBVR/OVCR, cataracte ou
non)

Critères secondaires : Δ
MAVC, profil patients,
traitements OVR (DEX et
autres), % de gain de 15
lettres (ETDRS), Els

- Suivi à S6, M4, M6, M12, M18 et M24
- Le protocole de l'étude a été validé par un comité scientifique indépendant et par la HAS en 2011
- L'étude a été enregistrée sous le n°NCT01618266 dans la base de données clinicaltrials.gov

MÉTHODOLOGIE : BIAIS ET SOLUTIONS

Recrutement / inclusion

- TASR (50/150 centres)
- Stratifié : public / privé
- Stratifié : taille du centre
- Inclusion limitée à 6 mois ou 10 patients consécutifs

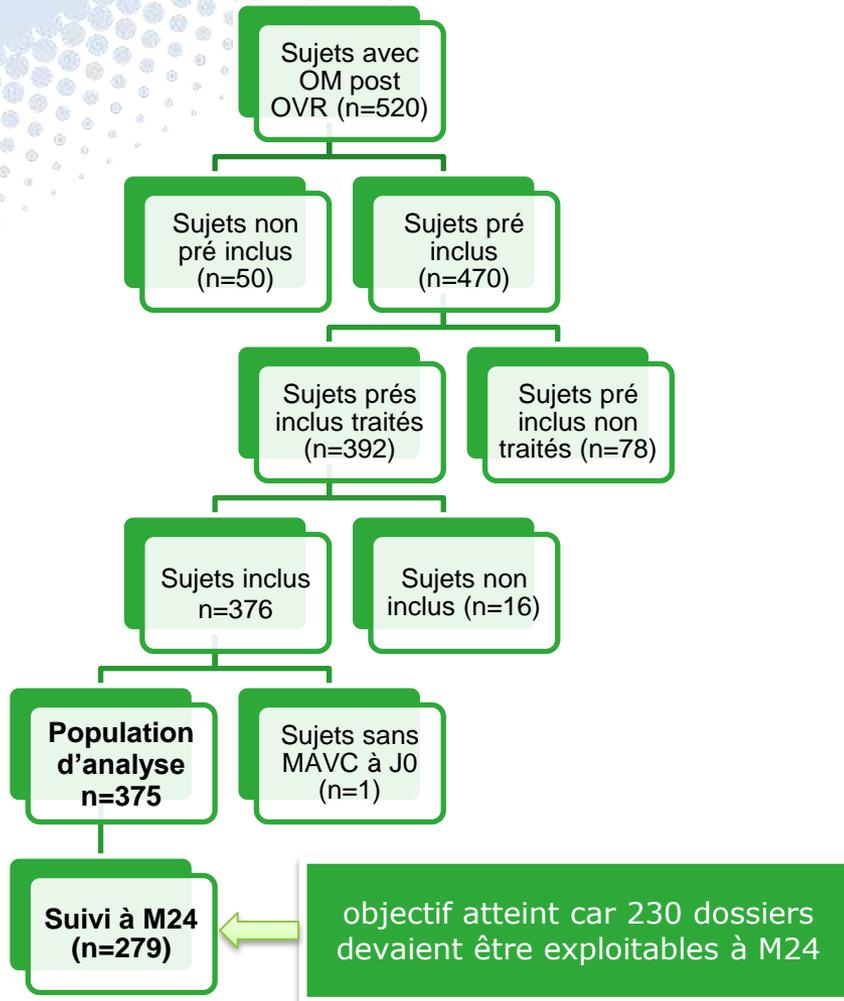
Perdu de vue / données manquantes

- Tableau de bord
- Monitoring "serré"
- Relances téléphoniques / mails
- Recontact des PDV
- Imputation des DM
- Analyse de sensibilité

Qualité des données

- Définitions des variables majeures
- MEP de l'étude
- Monitoring sur site
- Data management
- Réconciliation des EIs

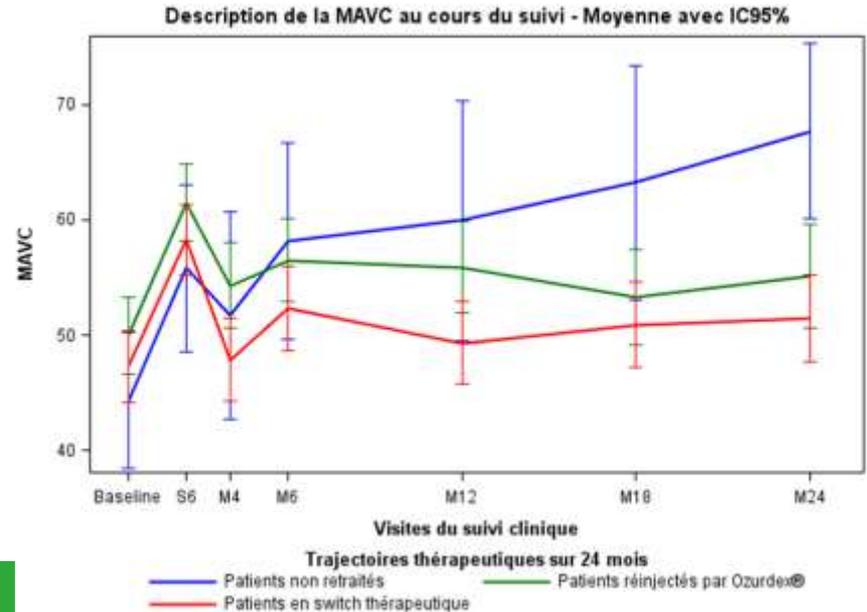
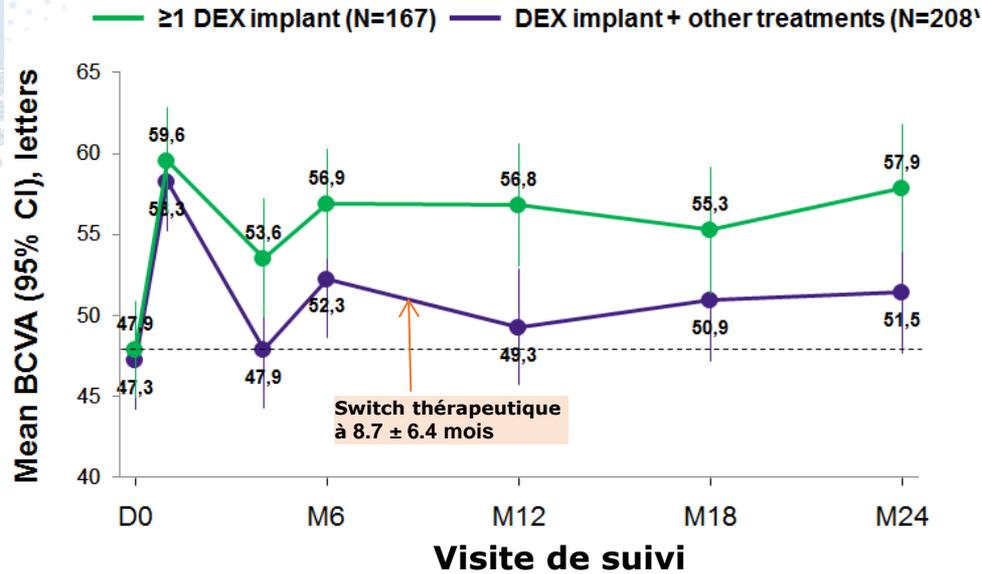
FLOW-CHART + CARACTÉRISTIQUES À J0



Caractéristiques	Population d'analyse (n=375)
Age (ans), moyenne (ET)	70,3 (11,2)
Sexe, n (%) Masculin	206 (54,9)
Type d'OVR, n (%) Branche (OVBR) Central (OVCR)	202 (53,9) 173 (46,1)
Naïveté au TrT, n (%)* Naïfs de tous TrT Traités par DEX Traités, naïfs de DEX	145 (38,9) 149 (40,0) 79 (21,1)
Ancienneté de l'OM (mois), moyenne (ET)	10,8 (18,1)
MAVC (lettres), moyenne (ET)	47,6 (21,2)
Épaisseur rétinienne (µm), moyenne (ET)	554 (180)
Comorbidités, n (%) HTO Glaucome DMLA Cataracte Pseudophaque	73 (19,5) 52 (13,9) 5 (1,3) 108 (28,8) 101 (26,9)

- ✓ 43 (11,5 %) violation du protocole dont 41 suivi impossible, 1 participation à autre étude et 1 arrêt de l'étude à la demande du patient
- ✓ 23 patients (6,1 %) en « Échec » lié à un « Manque d'efficacité »
- ✓ 11 patients (2,9 %) « Satisfait du traitement »
- ✓ 9 patients (2,4 %) « Perdu de vue »
- ✓ 11 patients (2,9 %) « Autres » raisons dont 8 (2,1 %) « Décès », 3 (0,8 %) « EI non lié ».

RÉSULTATS (1/3)



Visites de suivi	≥ 1 DEX implant (N=167), nb moyen lettres (ET)	DEX implant puis autres ttt (N=208), nb moyen lettres (ET)
S 6	11.8 (1.2)*	11.1 (1.1) [†]
M 4	6.1 (1.5)*	0.8 (1.3)
M 6	7.0 (1.6)*	3.7 (1.3) [†]
M 12	7.3 (1.8)*	-0.1 (1.5)
M 18	5.9 (2.0)*	1.3 (1.6)
M 24	8.3 (2.0)*	2.3 (1.6)
P value (vs baseline)	* $\leq .0031$	[†] $\leq .0056$

- CJP: $\Delta_{(0-6\text{mois})}$ MAVC = + 5.1 ± 19.0 lettres ($P < .001$)
- 2.6 implants de DEX avec délai de réinjection moyen de 6.9 ± 3.6 mois
- Parmi les patients ayant reçu DEX seulement, 36.5% d'entre eux n'avaient reçu qu'une seule IVT de DEX avec un gain de MAVC de 9 lettres à 6 mois et de 20 lettres à 24 mois

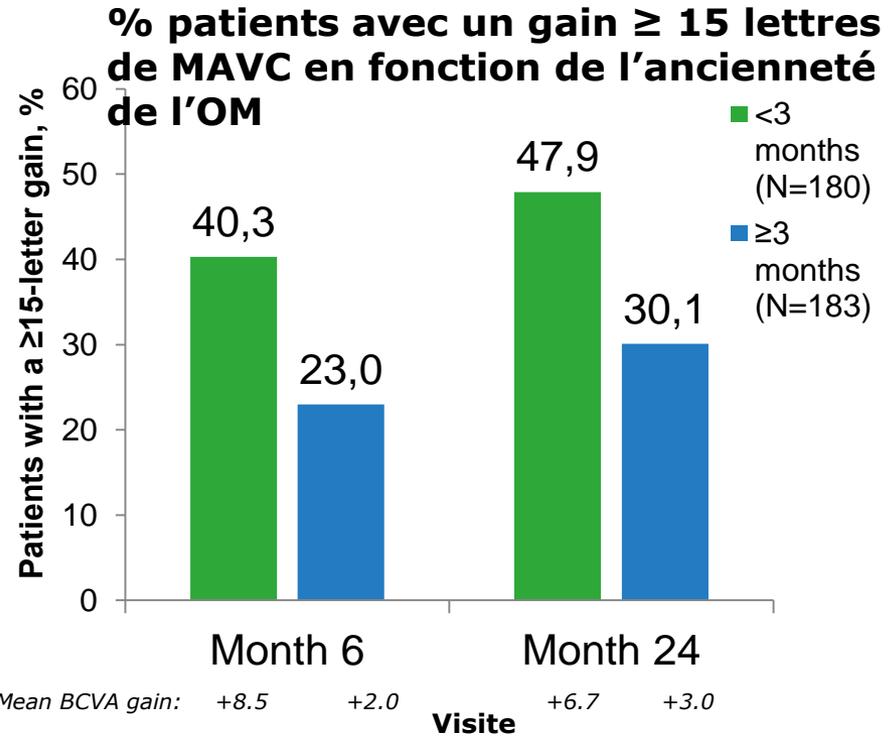
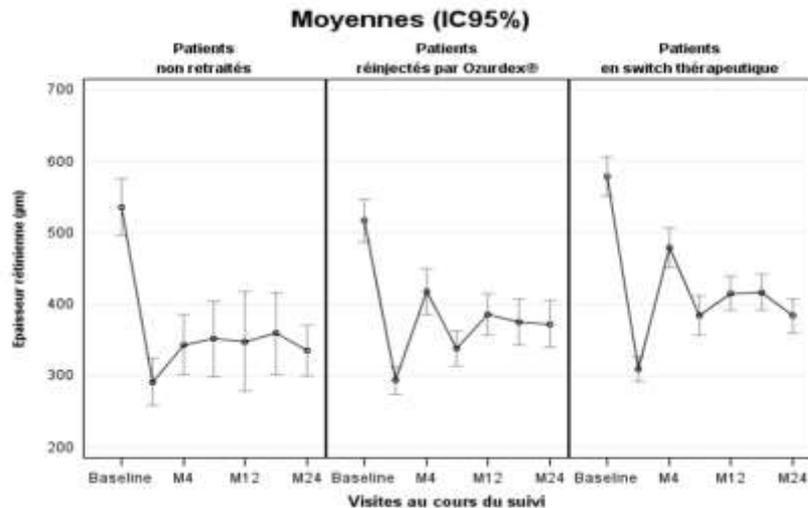
Les patients en switch thérapeutique ont été mis sous anti-VEGF pour la majorité d'entre eux et pouvaient également bénéficier d'un TrT au laser pour des raisons de persistance de l'OM, d'ischémie, sans raison et autres.

RÉSULTATS (2/3)

- > Plus de 30% des patients ont un gain de + 15 lettres à M24

Visite	> 1 DEX	DEX puis autres TrT
M6 (%)	30.9	31.6
M24 (%)	45.3	34.5

- > Diminution significative de l'épaisseur rétinienne



- Les patients avec un OM récent ont une meilleure réponse au traitement ($P \leq .004$).
- A 6 mois, les patients seulement traités par DEX et présentant un OM récent ont eu un gain de 10.7 ± 19.31 lettres vs 4.1 ± 22.32 lettres chez les patients qui ont changé de traitement.

RÉSULTATS (3/3)

Synthèse des EI	Population d'analyse N=375
Au moins un EI	261 (69.6%)
Au moins un EI ophtalmologique	243 (64.8%)
Au moins un EI lié au traitement	162 (43.8%)**
Au moins un EI grave	82 (21.9%)

** 5 données manquantes

L'intensité était légère ou modérée pour 88,7 % des EI déclarés.

EI les plus fréquents	Patients avec EI	Patients avec EI liés aux TrT
Augmentation de la PIO	129 (34.4)	99 (26.4)*
Cataracte	149 (39.7)	82 (21.9)*

*Relié au traitement ou à la procédure d'injection
108 patients présentés à J0 une cataracte (non opérée)

Traitement	Nb EI, N (%)	Nb moyen de TrT
1 implant DEX (N=61)	29 (47.5)	1
>1 implant DEX (N=106)	74 (69.8)	2.4
Implant(s) DEX puis autres traitements (N=208)	158 (76.0)	4.3

- Le nb d'EI parmi les groupes de traitement était significativement différent (P <.001)
- La différence était consistante avec le nb de traitements administrés

- Aucune endophtalmie
- L'augmentation moyenne de la PIO était de 1.4 (1.9) mmHg :
 - PIO < 10 mmHg chez 91.2% (313/343) des patients et pour la majorité d'entre eux, la PIO < 5 mmHg
 - 5.6% (21/375) des patients avec TrT hypotonisant à 24 mois

DISCUSSION

- Faible taux de réinjection comme dans l'étude REMIDO 2 (France)
- Meilleurs résultats chez les patients avec OM < 3 mois, comme chez Matonti *et al.*, Krivosic *et al.*, Yeh *et al.*

Les facteurs favorisant l'amélioration de l'AV sont :

- l'ancienneté de l'œdème maculaire (plus il est récent et plus l'évolution est significative)
- le caractère de naïveté par rapport aux traitements antérieurs

- **Par rapport aux études pivots GENEVA :**

- OM plus ancien (10,8 vs ~5 mois)
- MAVC à J0 plus basse (47.6 lettres versus 54 lettres)
- Patients plus âgés (70 ans versus 64.5 ans)
- Proportion plus faible des naïfs de tout TrT (39% vs > 90%)
- **Augmentation de la MAVC à M24**
- **Proportion plus importante de patients ayant ≥ 15 lettres à M6 (31% vs 22%)**
- A 6 mois, chez les patients naïfs de DEX ou de tout TrT, **gain de MAVC + important**

CONCLUSION

- > Efficacité et sécurité semblables à ceux de la phase 3 sur l'ensemble de la population d'analyse:
 - Augmentation de la MAVC à chaque visite de suivi
 - Réduction de l'épaisseur rétinienne maculaire à chaque visite de suivi
 - DEX bien toléré : EIs les plus fréquents : cataracte et augmentation de la PIO , cohérent avec les observations antérieures
 - Le traitement par DEX seul est efficace et le switch vers d'autres traitements n'améliore pas les résultats visuels
- > Article accepté par Graefe's Archive for clinical and experimental ophthalmology, mai 2016, publication prévue en juillet 2016
- > Résultats présentés au congrès EVER (Sept. 2015, Nice)
- > Avis positif de la CT (HAS) lors du renouvellement d'OZURDEX en avril 2016 (pas de réserve méthodologique, etc...)

REMERCIEMENTS AUX MÉDECINS AYANT PARTICIPÉ À CETTE ÉTUDE

- > Karim Atmani
- > Patrick Aury
- > Philippe Ayat
- > Franck Becquet
- > Xavier Benouaich
- > Michèle Boissonnot
- > Olivier Buil
- > Jacques Chofflet
- > Romuald Dariel
- > Juliette Delmas
- > François Devin
- > Corinne Dot
- > Brice Dugas
- > Stéphane Dumas
- > Pierre-André Duval
- > Jacques Fleury
- > David Gaucher
- > Atanase Gotzamanis
 - > Vincent Gualino
- > Sébastien Guigou
- > Pierre Hollard
- > Alain Jaussaud
- > Laurent Khaitrine
- > Laurent Kodjikian
- > Valérie Krivosic
- > Christian Lafleur
- > Pascal Liotta
- > Laurence Mahieu
- > François Malbrel
- > Laure Malvitte
- > Hélène Manic
- > Caroline Marc
- > Laurent Melki
- > Pierre-Yves Merite
- > Franck Meyer
- > Gérard Mimoun
 - > Olivier Naoun
 - > Vincent Parier
- > Charles Pecheur
- > Stéphanie Petitpas
- > Emmanuel Pollet
- > Olivier Prost-Magnin
- > Maddalena Quaranta
- > Wilfried Roquet
- > Laurence Rosier
- > Eric Salsou
- > Olivier Savy
- > Isabelle Sillaire
- > Claire Schwartz
- > Vincent Thomas
- > Marc Vareilles
- > Monika Voigt
- > Christine Zur