|  |  |
| --- | --- |
| Dexaméthasone Implant intravitréen  | **PHARMACODYNAMIE** |

Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie, anti-inflammatoires (code ATC : S01BA01).

Il a été démontré que la dexaméthasone, corticostéroïde puissant, permettait de supprimer l'inflammation en inhibant l'oedème, les dépôts de fibrine, les fuites capillaires et la migration phagocytaire de la réponse inflammatoire. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une cytokine qui atteint des concentrations élevées lors du développement de l'oedème maculaire. C'est un facteur puissant de perméabilité vasculaire. Il a été démontré que les corticostéroïdes inhibaient l'expression du VEGF. De plus, les corticostéroïdes empêchent la sécrétion de prostaglandines, dont certaines ont été identifiées comme des médiateurs de l'oedème maculaire cystoïde.

*OBVR/OVCR :*

L'efficacité Dexaméthasone Implant intravitréen a été évaluée dans le cadre de deux études multicentriques, parallèles, randomisées en double aveugle versus placebo dont la méthodologie était identique et qui ont inclus au total 1267 patients randomisés pour recevoir un traitement par implant à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg ou un placebo (études 206207-008 et 206207-009). 427 patients ont reçu Dexaméthasone Implant intravitréen , 414 de la dexaméthasone 350 µg et 426 patients ont reçu un placebo.

D'après les résultats d'analyses poolées, le groupe traité par un implant d'Dexaméthasone Implant intravitréen a montré un taux supérieur, statistiquement significatif, de répondeurs (définis comme les patients présentant une amélioration par rapport à la valeur initiale >= 15 lettres de la meilleure acuité visuelle corrigée [MAVC]), 90 jours après l'injection d'un implant par rapport au groupe ayant reçu le placebo (p < 0,001).

Le tableau 3 indique la proportion de patients présentant une amélioration >= 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée après injection d'un seul implant. On a observé un effet du traitement dès la première visite de contrôle au 30e jour. L'efficacité maximale du traitement a été observée au 60e jour et une différence statistiquement significative en faveur d'Dexaméthasone Implant intravitréen a été observée pour le taux de répondeurs par comparaison au placebo, à tous les points de mesure jusqu'au 90e jour suivant l'injection. Au 180e jour, le taux de répondeurs présentant une amélioration >= 15 lettres par rapport a la valeur initiale de la MAVC, restait numériquement plus important pour le groupe traité par Dexaméthasone Implant intravitréen que pour le groupe ayant reçu le placebo.

|  |
| --- |
| Tableau 3 : Proportion de patients ayant présenté une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée de l'oeil traité (combinée, ITT)  |
| Visite  | Dexaméthasone Implant intravitréen (N = 427)  | Placebo (N = 426)  |
| 30e jour  | 21,3 %(a)  | 7,5 %  |
| 60e jour  | 29,3 %(a)  | 11,3 %  |
| 90e jour  | 21,8 %(a)  | 13,1 %  |
| 180e jour  | 21,5 %  | 17,6 %  |

(a)  Proportion significativement plus importante avec Dexaméthasone Implant intravitréen par comparaison avec le placebo (p < 0,001).

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante avec Dexaméthasone Implant intravitréen en comparaison avec le placebo, à tous les points de mesure.

Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolée, le délai d'amélioration >= 15 lettres (3 lignes) dans les courbes de réponse cumulées relatives à la mesure de la MAVC était significativement différent entre Dexaméthasone Implant intravitréen , et le placebo (p < 0,001). Les patients traités par Dexaméthasone Implant intravitréen atteignaient cette amélioration d'acuité visuelle de 3 lignes plus tôt que les patients ayant reçu le placebo.

Dexaméthasone Implant intravitréen était numériquement supérieur au placebo dans la prévention de la perte de vision. En effet, une proportion plus faible de patients présentaient une détérioration de la vision >= 15 lettres dans le groupe Dexaméthasone Implant intravitréen au cours de la période d'évaluation de 6 mois.

Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolée, l'épaisseur moyenne de la rétine était significativement inférieure et la réduction moyenne par rapport à la mesure initiale était significativement plus importante avec Dexaméthasone Implant intravitréen (- 207,9 microns) qu'avec le placebo (- 95,0 microns) au 90e jour (p < 0,001, données poolées). L'effet du traitement évalué par la mesure de la MAVC au 90e jour est donc conforté par ces données anatomiques. Au 180e jour, la réduction de l'épaisseur moyenne de la rétine n'était pas significative (- 119,3 microns), en comparaison avec le groupe placebo.

Les patients ayant une valeur de MAVC < 84 ou présentant une épaisseur rétinienne > 250 microns, mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT), et qui selon l'investigateur ne présentaient pas de risque, ont pu poursuivre le traitement par Dexaméthasone Implant intravitréen dans le cadre d'une extension de l'étude en ouvert. Parmi les patients traités lors de cette extension, 98 % d'entre eux ont reçu une injection d'Dexaméthasone Implant intravitréen 5 à 7 mois après le traitement initial.

Comme lors du traitement initial, la réponse maximale a été observée au 60e jour de la phase en ouvert. Les taux de réponses cumulées étaient supérieurs lors de la période en ouvert chez les patients ayant reçu deux injections consécutives d'Dexaméthasone Implant intravitréen , par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'injection d'Dexaméthasone Implant intravitréen durant la période initiale.

La proportion de répondeurs à chaque point de mesure restait toujours plus importante après le second traitement qu'après le premier traitement. En revanche, lorsque le traitement est retardé de 6 mois on observe une proportion plus faible de répondeurs, à tous les points de mesure de la phase ouverte, par rapport aux patients ayant reçu une seconde injection d'Dexaméthasone Implant intravitréen .

*Uvéite :*

L'efficacité clinique d'Dexaméthasone Implant intravitréen dans le traitement d'une inflammation oculaire non infectieuse du segment postérieur chez des patients atteints d'uvéite a été évaluée par une seule étude multicentrique, en aveugle et randomisée.

Au total, 229 patients ont été randomisés pour recevoir des implants à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg, ou un placebo. Sur ces 229 patients, 77 ont été randomisés pour recevoir Dexaméthasone Implant intravitréen , 76 pour recevoir de la dexaméthasone 350 µg et 76 patients pour recevoir un placebo. Au total, 95 % des patients ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines.

La proportion de patients présentant un score de voile vitréen de 0 dans l'oeil étudié à la semaine 8 (critère principal d'évaluation) était 4 fois supérieure avec Dexaméthasone Implant intravitréen (46,8 %) qu'avec un placebo (11,8 %), p < 0,001. La supériorité statistique a été maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise (p <= 0,014), comme le montre le tableau 4.

Les courbes des taux de réponse cumulées (délai d'obtention d'un score de voile vitréen de 0) étaient significativement différentes pour le groupe Dexaméthasone Implant intravitréen par rapport au groupe placebo (p < 0,001), les patients ayant reçu de la dexaméthasone présentant un délai d'action plus rapide et une meilleure réponse au traitement.

La réduction du voile vitréen s'accompagnait d'une amélioration de l'acuité visuelle. La proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) pour l'oeil étudié à la semaine 8 était plus de 6 fois supérieure avec Dexaméthasone Implant intravitréen (42,9 %) qu'avec un placebo (6,6 %), p < 0,001. La supériorité statistique a été obtenue à la semaine 3 et maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise (p <= 0,001), comme le montre le tableau 4.

La proportion de patients ayant besoin de traitements de secours depuis la période initiale jusqu'à la semaine 8 était près de 3 fois inférieure avec Dexaméthasone Implant intravitréen (7,8 %) qu'avec un placebo (22,4 %), p = 0,012.

|  |
| --- |
| Tableau 4 : Proportion de patients ayant présenté un score de voile vitréen de zéro et une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée lors de l'étude oculaire (population en intention de traiter)  |
| Visite  | Score de voile vitréen de zéro  | Amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée  |
|        | DEX 700N = 77  | PlaceboN = 76  | DEX 700N = 77  | PlaceboN = 76  |
| Semaine 3  | 23,4 %  | 11,8 %  | 32,5 %(a)  | 3,9 %  |
| Semaine 6  | 42,9 %(a)  | 9,2 %  | 41,6 %(a)  | 7,9 %  |
| Semaine 8  | 46,8 %(a)  | 11,8 %  | 42,9 %(a)  | 6,6 %  |
| Semaine 12  | 45,5 %(a)  | 13,2 %  | 41,6 %(a)  | 13,2 %  |
| Semaine 16  | 40,3 %(b)  | 21,1 %  | 39,0 %(a)  | 13,2 %  |
| Semaine 20  | 39,0 %(c)  | 19,7 %  | 40,3 %(a)  | 13,2 %  |
| Semaine 26  | 31,2 %(d)  | 14,5 %  | 37,7 %(a)  | 13,2 %  |

(a)  p < 0,001.

(b)  p = 0,010.

(c)  p = 0,009.

(d)  p = 0,014.

*Population pédiatrique :*

L'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec Dexaméthasone Implant intravitréen dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique concernant l'occlusion veineuse rétinienne. Cf Posologie et Mode d'administration pour en savoir plus sur l'utilisation en pédiatrie.