

Études de “vraie vie” dans la DMLA néovasculaire

RÉSUMÉ : La stratégie thérapeutique dans la DMLA repose sur les résultats des études pivotales. Il s'agit d'études robustes, à la méthodologie rigoureuse, permettant notamment l'obtention de l'AMM des molécules (études MARINA et ANCHOR pour le ranibizumab et VIEW1-2 pour l'aflibercept).

Ces études diffèrent souvent de la pratique quotidienne appelée *real life* ou “vie réelle”. Les premières études dites *real life* avec le ranibizumab ont montré des résultats inférieurs aux études pivotales. Les principales raisons en sont la difficulté de mettre en place aussi rigoureusement le traitement et le suivi des patients. Cela a permis notamment de faire progresser les habitudes pour proposer le meilleur compromis entre la faisabilité et la rigueur du suivi. Nous disposons depuis peu de résultats d'études dites *real life* également avec l'aflibercept. Ces résultats montrent des données proches, voire équivalentes, à celles des études pivotales. Cet article a pour objectif de présenter la différence entre les études pivotales et de résumer les principales études *real life* avec le ranibizumab et l'aflibercept dans la DMLA néovasculaire.



→ **M. STREHO**

Centre Explore Vision, PARIS.
Centre d'Exploration de la Vision,
RUEIL-MALMAISON.
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les premiers résultats en termes de gain avec une molécule dans une maladie sont donnés par les études pivotales.

Ces études sont de grande envergure avec une méthodologie robuste, généralement prospectives, multicentriques, randomisées et enrôlant de larges cohortes de patients. Elles permettent d'obtenir les AMM des médicaments, nécessaires pour valider les résultats et leur sécurité.

Dans la DMLA néovasculaire, nous disposons pour le ranibizumab des études MARINA et ANCHOR, et pour l'aflibercept de l'étude VIEW 1-2 [1-3]. Dans un second temps, plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés pour alléger les injections mensuelles (PRN). En effet, pour le ranibizumab, c'est l'étude HARBOR qui a montré la non-infériorité du groupe PRN par rap-

port au groupe mensuel moyennant une visite mensuelle [4].

Dès 2009, des études ont montré une différence, en termes de gain d'acuité visuelle, dans la pratique quotidienne (et même dans les centres les plus spécialisés) avec les résultats des études pivotales [5]. Les explications sont multiples, la principale étant la différence du nombre d'injections dans la vie réelle avec les études pivotales. Il est donc devenu indispensable de pouvoir évaluer les résultats observés en pratique quotidienne pour pouvoir se rapprocher le plus possible de ceux des études pivotales.

Pour le ranibizumab disponible depuis 2007, nous avons maintenant de nombreux essais (LUMIÈRE, LUEUR, AURA, LUMINOUS [6-9]) pour répondre à ces interrogations. L'aflibercept est disponible dans la DMLA néovasculaire

depuis 2013, et nous commençons à avoir les premiers résultats dans la vraie vie.

Cet article, réalisé de manière méta-analytique, a pour but de montrer les principaux résultats de la vraie vie obtenus avec le ranibizumab et l'aflibercept.

Études *real life* avec le ranibizumab

Les études *real life* sont plus nombreuses avec ranibizumab car ce traitement est disponible depuis 2007. Le **tableau 1** montre un résumé de ces différents résultats.

S.Y. Cohen *et al.* ont été les premiers à s'intéresser aux résultats obtenus avec le ranibizumab dans la pratique quotidienne d'un centre de référence [5]. Des résultats inférieurs à ceux des études pivotales ont été rapportés et corrélés aux difficultés de la mise en place des schémas de traitement et de suivi.

>>> L'étude LUMIERE [7] est une étude observationnelle de grande ampleur (551 yeux), réalisée de manière rétrospective dans 16 centres français.

L'objectif était de déterminer l'évolution de l'acuité visuelle (échelle ETDRS) dans la DMLA néovasculaire après traitement par ranibizumab en conditions réelles. Cette étude a montré un délai d'instauration du traitement de 12 jours et un délai entre les visites de contrôle et le retraitement de 9 jours (variabilité allant de 0 à 55 jours). Le respect du suivi régulier (37 jours \pm 14 jours) était obtenu dans 4,4 % des cas. Le nombre moyen de visites sur 12 mois était de 8,6 et le nombre moyen d'injections sur la même période de 5,1. Ainsi, les résultats en termes de gain d'acuité visuelle (lettres ETDRS) étaient de +5,3 lettres à 3 mois et de +3,2 lettres à 12 mois.

>>> L'étude LUEUR 2 [10] est une étude pharmaco-épidémiologique de grande ampleur (592 yeux issus de 67 sites), prospective, multicentrique, réalisée à la demande des autorités de santé. L'objectif était le suivi de la prise en charge et le devenir des patients atteints de DMLA exsudative traités par ranibizumab sur 4 ans. Les résultats ont montré un nombre de visite sur 12 mois de 5,4 et un nombre moyen d'injections sur 12 mois de 3,3 pour un gain d'acuité visuelle, toujours sur 12 mois, de +1,3 lettres.

>>> L'étude AURA [8] est une étude observationnelle de grande ampleur (340 yeux), rétrospective, analysant la pratique dans 8 pays européens dont 30 centres français. L'objectif était de décrire l'évolution de l'acuité visuelle des patients atteints de DMLA néovasculaire et traités par ranibizumab en conditions réelles. Les résultats montrent, sur 12 mois, un nombre moyen de suivis de 8,8 et un nombre moyen d'injections intravitréennes (IVT) de 4,6 pour un gain d'acuité visuelle de +0,7 lettres.

>>> L'étude LUMINOUS [9] est l'étude internationale la plus large en vie réelle (20 085 patients inclus) consacrée à l'utilisation du ranibizumab dans les pathologies rétinienne. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg dans toutes les indications ayant obtenu l'AMM dans 45 pays. Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective sur 5 ans. Dans le sous-groupe DMLA néovasculaire, les résultats montrent, sur 12 mois, un nombre moyen de visites de 7,5 et un nombre moyen d'IVT de 4,7 pour un gain d'acuité visuelle de +4,4 lettres, et -1,5 lettres avec 4,3 IVT et 7,5 visites à 1 an pour les patients déjà sous ranibizumab à l'inclusion.

| | Étude de phase 3 | Études <i>Real life</i> | | | | | |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|--------|------|---------------------|--------------------|---------------------------------|
| | HARBOR | LUMIÈRE | LUEUR2 | AURA | Cohen <i>et al.</i> | LUMINOUS Pts Naïfs | LUMINOUS Pts déjà traités (RNB) |
| Nombre d'yeux | 275 | 551 | 79 | 340 | 124 | 706 | 3 559 |
| Gain moyen d'acuité visuelle à 12 mois | +8,2 | +3,2 | +1,3 | +0,7 | +0,7 | +4,4 | -1,5 |
| Nombre moyen d'injections | 7,7 | 5,1 | 3,3 | 4,6 | 3,8 | 4,7 | 4,3 |
| Nombre moyen de visites | 12 | 8,6 | 5,4 | 8,8 | 8 | 7,5 | 7,5 |

TABLEAU 1 : Résumé des résultats obtenus dans les principales études de phase 3 et *real life* pour le ranibizumab.

REVUES GÉNÉRALES

DMLA

Études *real life* avec l'aflibercept

Les études *real life* sont moins nombreuses et plus récentes car le produit n'est disponible que depuis 2013. Néanmoins, nous disposons de quelques études intéressantes permettant de donner des informations sur les résultats obtenus avec l'aflibercept dans la DMLA néovasculaire en conditions réelles de pratique.

Le **tableau II** rapporte les principales différences entre les études pivotales et *real life*.

Lors du dernier congrès de l'*Association for Research in Vision and Ophthalmology* (ARVO), plusieurs équipes ont présenté des résultats d'études *real life* avec l'aflibercept.

>>> L'étude de Crosby-Nwaobi *et al.* [12] est une étude rétrospective (nov. 2013-nov. 2014), portant sur 250 patients dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'aflibercept en termes de gain d'acuité visuelle à 4, 8 et 16 semaines. Le schéma utilisé correspondait à la phase d'induction du schéma de l'AMM (phase d'induction de 3 IVT mensuelles puis 2q8 jusqu'à stabilisation puis un schéma *Inject and Extend*). En termes de gain d'acuité visuelle, les résultats étaient de +5,1 lettres à 4 semaines, de +7,2 lettres à 8 semaines et de +6,6 lettres à 16 semaines (**fig. 1**).

>>> L'étude de Vazquez-Alfageme *et al.* [13] est également une étude observationnelle, rétrospective, portant sur 52 yeux et menée au *Moorfields Eye Hospital*. L'objectif était de comparer, en vie réelle, les résultats fonctionnels à 12 mois à ceux de l'étude VIEW1-2. Le schéma thérapeutique semblable à celui de l'AMM, en conditions réelles. Les résultats montrent un nombre moyen d'IVT sur 12 mois de 7,2 (± 1,6) pour un gain d'acuité visuelle à 12 mois de +8,5 lettres (± 13,4). Les auteurs jugent

POINTS FORTS

- ↳ Les études pivotales sont les études les plus robustes pour donner les résultats obtenus avec les différentes molécules.
- ↳ Les études pivotales généralement prospectives, multicentriques, randomisées avec de larges cohortes, permettent l'obtention de l'AMM.
- ↳ Les résultats peuvent être différents dans la pratique quotidienne *real life*.
- ↳ Les études *real life* sont indispensables pour évaluer les résultats dans la pratique quotidienne.
- ↳ Ces différences sont importantes à connaître pour en déterminer les causes et pouvoir améliorer les résultats.
- ↳ Les principales causes de sous-efficacité sont un nombre d'injection et/ou un nombre de suivi plus faible que dans les études pivotales.
- ↳ L'objectif est de pouvoir se rapprocher le plus possible des résultats des études pivotales tout en restant possible à réaliser.
- ↳ Cet article montre les premiers résultats probants *real life* obtenus avec l'aflibercept dans la DMLA néovasculaire.

| | Étude de phase 3 | | Études <i>Real life</i> | | | |
|-------------------------------------|------------------|--------|-------------------------|------------|------------|-------|
| | VIEW 1 | VIEW 2 | Vazquez-Alfageme | Talks J. 1 | Talks J. 2 | DEPEY |
| Nombre d'yeux | 265 | 270 | 52 | 250 | 790 | 51 |
| Gain moyen d'acuité visuelle | +7,9 | +8,9 | +8,5 | +6 | +5,4 | +5 |
| Nombre moyen d'injections | 7,5 | 7,5 | 7,2 | 7 | - | - |

TABLEAU II : Résumé des résultats obtenus dans les principales études de phase 3 et *real life* pour l'aflibercept [6-10].

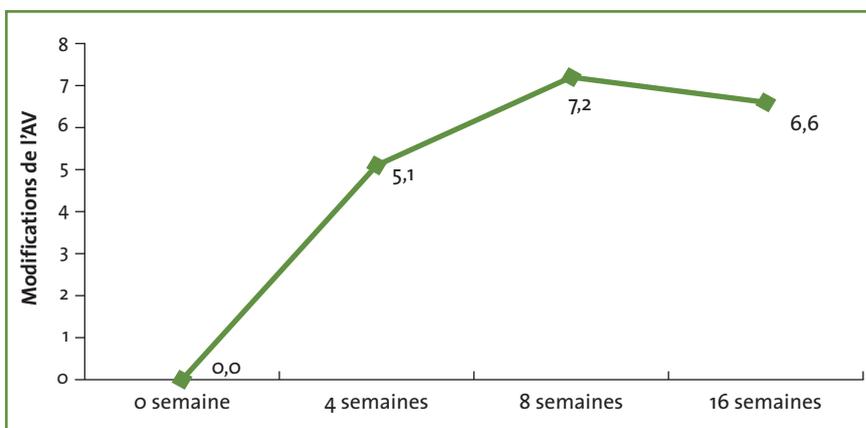


FIG. 1 : Gain d'acuité visuelle durant la phase initiale d'injection d'aflibercept en vie réelle [12].

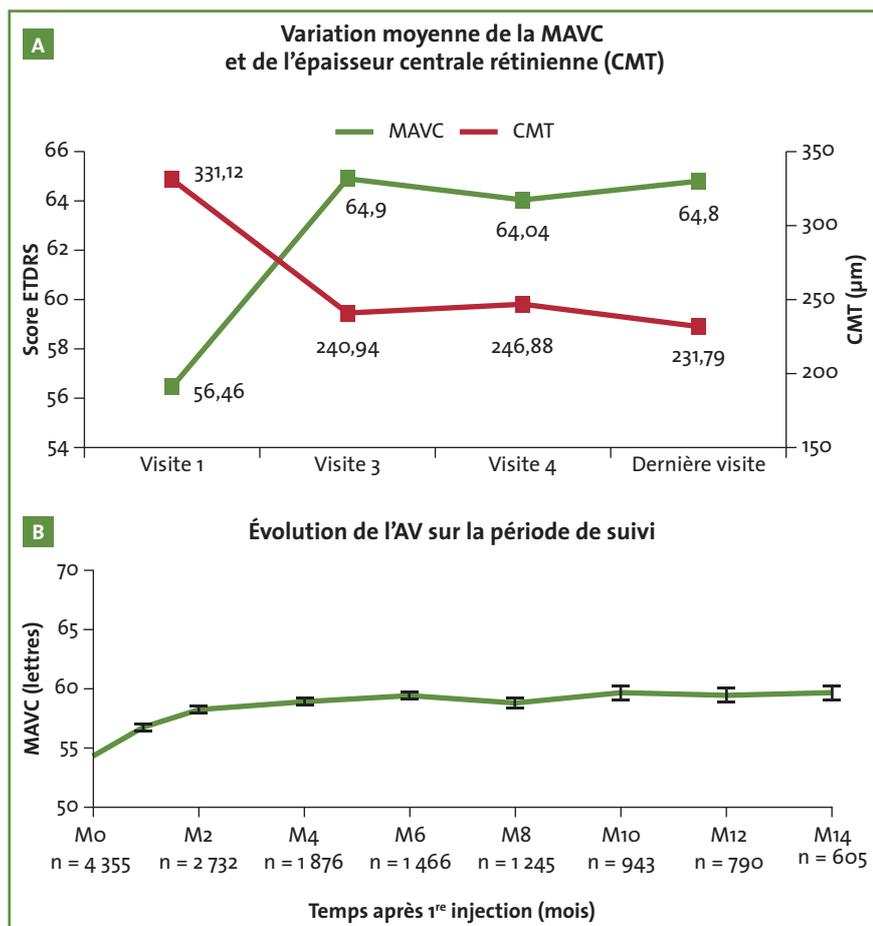


Fig. 2: Gain d'acuité visuelle et épaisseur rétinienne à 1 an avec aflibercept dans les études de (A) Vazquez-Alfageme [13] et de (B) Talks (2^e regroupement) [14].

les résultats de leur étude comparables à ceux obtenus dans l'étude pivotale VIEW 1-2 (**fig. 2A**).

>>> L'étude de Talks *et al.* [14] est la plus grosse étude *real life* portant sur l'aflibercept (4 355 yeux). Il s'agit d'une étude rétrospective (août 2013 – avril 2015), multicentrique (16 centres) et dont les résultats ont été recueillis *via* Medisoft (un système d'enregistrement électronique). À noter que l'effectif initial de 4 355 yeux est passé à 1 878 yeux à M4 et à 790 à M12. L'objectif était de collecter et analyser les données relatives à l'acuité visuelle chez des patients atteints de DMLA néovasculaire et traités par aflibercept selon le protocole VIEW. Les résultats obtenus à

12 mois sont une médiane de 7 IVT sur 12 mois pour un gain d'acuité visuelle de +5,4 lettres (**fig. 2B**).

>>> Autre résultat disponible: l'étude DEPEY [15]. Cet essai s'est intéressé aux résultats *real life* de l'aflibercept dans les DEP vascularisés de la DMLA néovasculaire. Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle, portant sur 51 patients (27 naïfs et 24 en relais) issus de 5 centres de référence en France. Le schéma thérapeutique correspondait à de l'AMM en conditions réelles. Les résultats de cette étude ont montré un gain d'acuité visuelle de +5 lettres à 28 semaines dans la population totale (c'est-à-dire les patients naïfs et les *switch*).

Discussion

Nous disposons actuellement de plusieurs études *real life* pour le ranibizumab et l'aflibercept. Ces études sont indispensables car leurs résultats sont les reflets de notre pratique quotidienne.

Il est intéressant de pouvoir comparer ces résultats à ceux des études pivotales. Plusieurs limites existent quant à cette comparaison: les méthodologies sont différentes, les patients aussi (naïfs ou en relais, type de néovaisseaux), de même que l'acuité visuelle initiale, le schéma thérapeutique utilisé, notamment pour le ranibizumab (schéma mensuelle, PRN ou I&E).

Il existe donc plusieurs variables limitant la comparaison *stricto sensu* des résultats obtenus avec les études pivotales et *real life*. Néanmoins, nous pouvons retirer plusieurs enseignements à la lumière de ces études dans la vie réelle. La première (et la plus importante) est que, globalement, les résultats en termes de gain d'acuité visuelle sont bons. Deuxièmement, les résultats avec ranibizumab peuvent être inférieurs aux résultats des études pivotales. Cela est probablement lié aux différents schémas thérapeutiques utilisés. Le principal enseignement en est une rigueur dans les délais de prise en charge et de suivi. Ainsi, les meilleurs résultats sont obtenus avec le plus grand nombre de suivis pour un traitement optimal. Cette constatation a d'ailleurs été montrée à la suite de l'étude de S.Y. Cohen *et al.* avec des résultats en termes de gain d'acuité visuelle nettement supérieurs à ceux de 2009 [5].

De plus, nous disposons maintenant de résultats pour l'aflibercept dans la DMLA néovasculaire montrant des résultats probants, proches de ceux des études pivotales. Le schéma thérapeutique utilisé est celui de l'AMM.

REVUES GÉNÉRALES

DMLA

Il convient ainsi, pour chaque rétino-logue, d'évaluer son efficacité dans la pratique quotidienne pour se rapprocher le plus possible des résultats des études pivotales.

Conclusion

Nous disposons actuellement, dans la DMLA néovasculaire, de deux molécules d'anti-VEGF : le ranibizumab et l'aflibercept. Les études pivotales ont montré d'excellents résultats, révolutionnant la prise en charge des DMLA néovasculaires. Les études *real life* sont des études réalisées dans la pratique quotidienne dans les conditions réelles souvent différentes des protocoles stricts des études pivotales. Leurs résultats ont pu être décevants par le passé, notamment avec le ranibizumab. Les principales raisons sont liées à l'importance de respecter des bons délais de traitement et de suivi en fonction des différents schémas thérapeutiques. Nous disposons également aujourd'hui d'études *real life* pour l'aflibercept montrant d'excellents résultats dans la DMLA néovasculaire et comparables à ceux de VUEW1-2 selon le même schéma thérapeutique. Ces études nous permettent d'améliorer notre prise en charge, d'optimiser les traitements pour tendre vers les meilleurs résultats possibles.

Bibliographie

1. BRESSLER NM, CHANG TS, SUNER IJ *et al.* Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*, 2010;117:747-756.
2. HEISER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
3. SCHMIDT-ERFURTH U, KAISER PK, KOROBELNIK JF *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*, 2014; 121:193-201.
4. BUSBEE BG, HO AC, BROWN DM *et al.* HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:1046-1056.
5. COHEN SY, DUBOIS L, TADAYONI R *et al.* Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*, 2009;148:409-413.
6. COHEN SY, MIMOUN G, OUBRAHAM H *et al.* Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*, 2013;33:474-481.
7. COHEN SY, SOUED EH, WEBER M *et al.* Patient characteristics and treatment of neovascular age-related macular degeneration in France: the LUEUR1 observational study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011;249:521-527
8. ZIEMSEN F, ETER N, FAUSER S *et al.* Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany : treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany. *Ophthalmologie*, 2015;112:246-254.
9. HOLZ FG, BANDELLO F, GILLIES M *et al.* Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme, *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1161-1167.
10. SOUED EH, OUBRAHAM H, MIMOUN G *et al.* Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The TWIN Study. *Retina*, 2015;35:1743-1749.
11. WEBER M, SOUED E, COHEN SY *et al.* Suivi à 2 ans des patients atteints de DMLA humide traités par Lucentis en utilisation réelle en France : étude Lueur2. SFO, 2012.
12. CROSBY-NWAABI R, HYKIN P, HAMILTON R *et al.* Real-world rapid mean visual acuity improvement in patients initiated on aflibercept therapy for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration (nAMD). *ARVO*, 2015 Poster 4605.
13. VAZQUEZ-ALFAGEME C, PATEL PJ, HAMILTON R *et al.* Efficacy of aflibercept in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: one-year real world outcomes. *ARVO*, 2015 Poster 4613.
14. TALKS J. UK outcomes of providing aflibercept, according to the VIEW protocol, for treatment naïve neovascular age-related macular degeneration. *ARVO*, 2015 Poster 4602.
15. STREHO M, ROQUET W, GRENET T *et al.* Non Interventional Retrospective Study to Evaluate Efficacy of the Treatment with AntiVEGF (Aflibercept) in Naive and Non Naive Patients with a Pigmentary Epithelial Detachment Secondary to Age Related Macular Degeneration – DEPEY Study. En cours de publication.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Novartis, Bayer et Allergan.