

I Revues générales

Les données en vie réelle dans la DMLA néovasculaire : où en sommes-nous en 2017 ?

RÉSUMÉ : Les études pivotales sont les études de référence permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments et l'obtention de leur mise sur le marché. Ainsi, les traitements anti-VEGF ranibizumab puis aflibercept ont démontré leur efficacité et révolutionné la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative (études MARINA et ANCHOR pour ranibizumab et VIEW 1 et 2 pour aflibercept). Néanmoins, les résultats de ces études d'enregistrement concernent des patients suivis dans des protocoles prédéfinis ne reflétant pas de manière identique la prise en charge réelle des patients. Leur application et leur efficacité en pratique quotidienne peut donc être interrogées. Les études dites « en vie réelle » de plus en plus fréquentes permettent ainsi de vérifier l'efficacité réelle des traitements et la consistance des résultats en pratique quotidienne. Bien que leur robustesse soit différente de celle des études pivotales, de par leur méthodologie qui peut parfois rendre difficile leur interprétation, ces études permettent de tirer des enseignements importants pour adapter notre prise en charge.



M. STREHO

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

L' *Evidence based medicine* ou "médecine basée sur les preuves" a souvent été réduite à l'analyse de données issues d'essais randomisés contrôlés, de méta-analyses d'essais randomisés ou de revues systématiques pouvant apporter des arguments avec de forts niveaux de preuve. Mais, si les essais cliniques randomisés restent la méthodologie de référence pour l'évaluation des médicaments et l'obtention d'une AMM, la transposabilité de leurs résultats peut être questionnée en raison de leurs conditions de réalisation éloignées de celles de la pratique quotidienne avec l'inclusion de patients sélectionnés, un suivi très encadré et la fréquente absence de prise en compte des critères de qualité de vie ou de satisfaction des patients.

Or, pour les fondateurs de la médecine basée sur les preuves, David Sackett *et al.* [1], la décision thérapeutique doit s'appuyer sur les données de la recherche, mais également sur la pratique clinique et les préférences du patient pour lui pro-

poser la prise en charge la plus appropriée (*fig. 1*).

Initialement, la demande de données issues d'études en vie réelle venait des Autorités de santé qui souhaitaient des informations sur l'utilisation des médicaments et s'assurer que les bénéfices démontrés dans les études pivotales sont bien consistants en condition de pratique quotidienne. Les études en vie réelle se sont développées et sont, parfois, devenues plus puissantes que

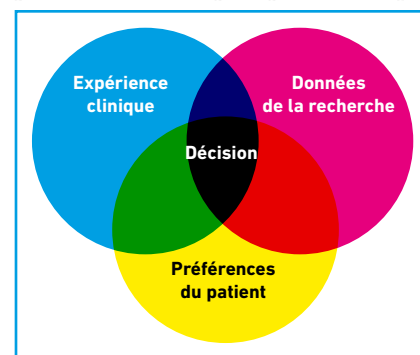


Fig. 1 : Les trois critères de la décision thérapeutique dans la médecine fondée sur les preuves [1].

les essais contrôlés randomisés pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des thérapeutiques sur le très long cours et sur de larges populations. Une bonne illustration de leur contribution à l'élaboration d'une médecine basée sur les preuves nous est fournie par leur application au traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Arrivée des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA néovasculaire

De nombreuses composantes de l'angiogenèse (prolifération, migration des cellules endothéliales), ainsi que l'hyperperméabilité vasculaire, impliquent le vascular endothelial growth factor (VEGF). Ce rôle dans la néovascularisation oculaire en fait une cible de choix pour une thérapie anti-angiogénique [2].

De fait, le traitement de la DMLA néovasculaire a été révolutionné par la publication des résultats obtenus avec un anti-VEGF administré par injection intravitréenne (IVT), le ranibizumab, dans les essais cliniques pivotaux MARINA et ANCHOR [3, 4]. Dans l'étude MARINA, les patients traités avaient bénéficié d'un gain d'acuité visuelle (AV) moyen à un an de 7,2 lettres (échelle ETDRS) [3]. Les résultats de l'étude ANCHOR montraient quant à eux une amélioration majeure de l'AV avec un gain de 11,3 lettres (échelle ETDRS) [4]. Dans les deux essais démontrant clairement le bénéfice du traitement par le ranibizumab, cet anti-VEGF avait été injecté selon un schéma posologique mensuel fixe, quel que soit le cours de la maladie.

En pratique quotidienne, ce schéma d'administration peut néanmoins être difficile à mettre en place, que ce soit pour le patient ou pour les structures de dispensation des soins. Des études randomisées ont donc été initiées en vue de déterminer l'efficacité en termes de gain d'AV du ranibizumab avec des injections moins fréquentes.

L'étude PIER a évalué un traitement par trois doses de charge mensuelles suivies d'injections trimestrielles de 0,5 mg de ranibizumab. L'acuité visuelle moyenne a été stabilisée, mais n'a pas été améliorée de façon significative par rapport à l'inclusion [5].

Le schéma d'administration à la demande *pro re nata* (PRN), dans lequel la décision d'administrer le traitement dépend du statut de la maladie évalué par le médecin lors de visites de surveillance mensuel strict, a permis d'alléger le nombre d'IVT sans pour autant réduire le nécessaire suivi mensuel. Ainsi, dans l'essai HARBOR, l'utilisation du schéma PRN avec un suivi mensuel strict et des critères de retraitement stricts a permis une réduction du nombre d'injections de ranibizumab 0,5 mg (7,7 IVT en moyenne) par rapport à une administration mensuelle (12 IVT en moyenne) sans impact significatif sur le gain d'acuité visuelle (amélioration moyenne à 12 mois de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à l'inclusion de 8,2 lettres pour le PRN *versus* 10,1 lettres pour le schéma mensuel) [7].

Les premières études en vie réelle

Au cours des dernières années, différentes études menées en vie réelle ont montré l'importance de la phase d'induction, l'importance du suivi strict et du nombre d'injection nécessaire pour assurer un gain d'acuité visuelle, les résultats obtenus en pratique clinique ne correspondant pas à l'efficacité démontrée dans les études pivotaux du ranibizumab.

Dans ces études, le changement moyen d'AV à 12 mois était effectivement compris entre 0 et 3,2 lettres (échelle ETDRS). Ces résultats peuvent résulter de la complexité en pratique clinique de routine de l'utilisation d'un schéma PRN avec le suivi mensuel strict indispensable à son efficacité. Cette hypothèse est étayée par la faible fréquence des injections rap-

portée dans ces études avec un nombre moyen de 4,3 à 5,1 IVT sur 12 mois [8-12].

Dernières études en vie réelle avec le ranibizumab

>>> Chong *et al.* ont effectué une **méta-analyse incluant 20 études** (18 358 yeux) évaluant le ranibizumab en vie réelle. Pour être incluses, les études devaient concerner des patients traités en injections mensuelles jusqu'à disparition des signes d'activité de la maladie et/ou atteinte de l'AV maximale, puis selon un schéma PRN.

La valeur initiale moyenne de l'AV variait de 48,8 à 61,6 lettres ETDRS. La variation moyenne de l'AV était comprise entre -2,0 et +5,5 lettres, avec une moyenne générale de +2,9 ± 3,2 lettres et une moyenne pondérée ajustée pour le nombre d'yeux dans l'étude de +1,95 lettres. Le nombre moyen d'injections variait de 4,2 à 7,5 avec une moyenne générale de 5,5 ± 0,8 (**fig. 2**) [13].

Cette méta-analyse indique donc que les résultats obtenus dans ces études en vie réelle ne correspondent pas aux résultats des essais contrôlés randomisés avec régimes fixes mensuels ou PRN mensuels stricts, ces schémas d'administration étant probablement difficiles à mettre en place en pratique quotidienne [13].

>>> LUMINOUS est une grande étude internationale, prospective, observationnelle, menée dans le but d'étudier la tolérance à long terme, les résultats d'efficacité et les schémas thérapeutiques utilisés avec le ranibizumab 0,5 mg dans toutes ses indications.

La troisième analyse intermédiaire de cette étude présente les résultats fonctionnels obtenus chez 4 497 patients DMLA naïfs de traitement. À 3 mois, les patients (n = 3 540) ont eu un gain moyen d'AV de 4,7 lettres pour une AV initiale de 51,5 lettres (Échelle ETDRS). À 12 mois, le gain moyen d'AV a été de 3,6 lettres (n = 1 961) pour une AV initiale de 52,7

Revue générale

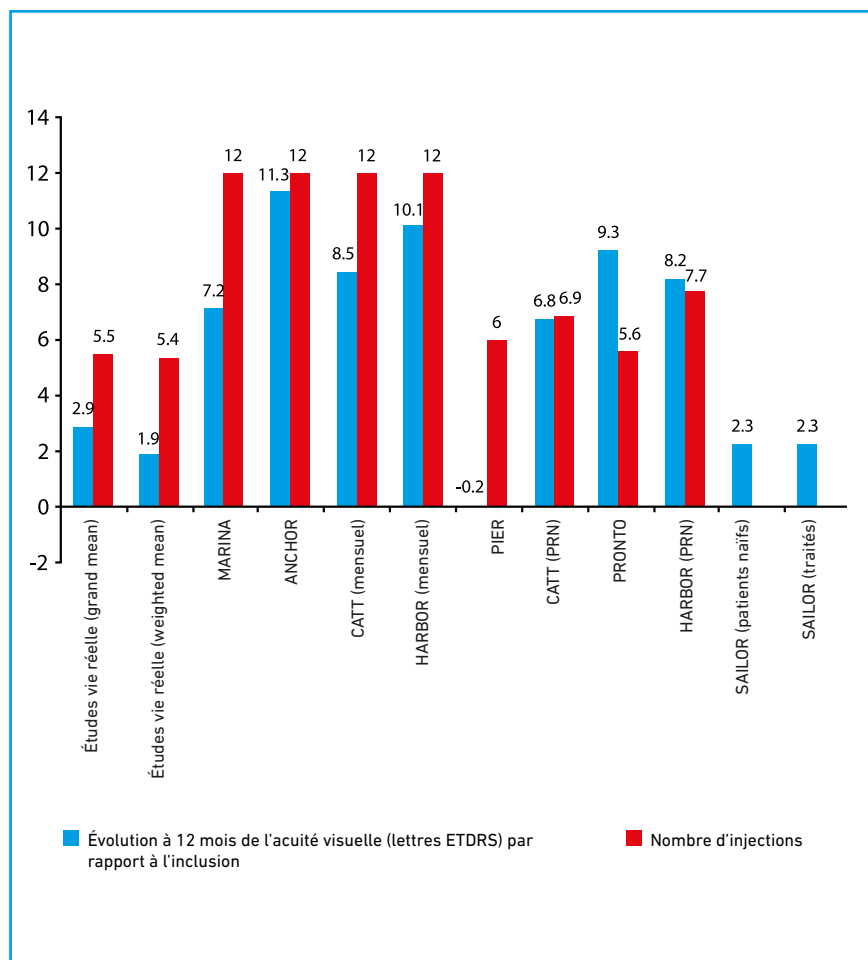


Fig. 2 : Évolution de l'acuité visuelle (lettres ETDRS) à 12 mois par rapport à l'inclusion [13].

lettres. Le nombre moyen d'injections et de visites de surveillance sur les 12 mois a été de $4,3 (\pm 2,6)$ et $7,3 (\pm 3,7)$ respectivement. Les gains d'AV étaient corrélés au nombre moyen d'IVT au cours de l'année avec un gain de 2,4 lettres pour moins de 3 IVT en moyenne, de 3,5 lettres pour de 3 à 6 IVT et de 4,5 lettres pour une moyenne de 7 injection et plus, montrant ici encore l'importance du suivi strict et du nombre d'injections nécessaires pour assurer un gain d'acuité visuelle (fig. 3) [14].

Études en vie réelle avec l'aflibercept

Les études pivotales VIEW 1 et 2 ont montré l'équivalence clinique de l'aflibercept vis-à-vis du ranibizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire avec des gains d'AV moyen de 7,9 lettres pour VIEW 1 et 8,9 lettres pour VIEW 2. Ces études comprenaient une administration d'aflibercept tous les deux mois après trois doses mensuelles initiales comparée à des injections mensuelles [15].

L'étude RAINBOW est une étude observationnelle, rétrospective et prospective, évaluant la prise en charge dans la pratique courante des patients naïfs d'anti-VEGF ou de laser maculaire, atteints de DMLA néovasculaire, traités par aflibercept. Elle se déroule dans 55 centres à travers la France. L'étude comprend près de 600 patients qui ont reçu leur première IVT d'aflibercept entre janvier 2014 et avril 2015. Les patients seront suivis sur 4 ans.

À l'occasion du congrès EURETINA 2016 à Copenhague, M. Weber a présenté les résultats d'une analyse préliminaire réalisée chez 196 patients qui ont complété 12 mois de suivi et ont reçu au moins une IVT [16]. À l'inclusion, l'âge moyen était de 78,8 ans et la MAVC moyenne, plutôt élevée, à 57,7 lettres.

Quatre-vingt-onze pour cent des patients ont reçu les 3 premières injections au cours des 120 premiers jours (période de dose de

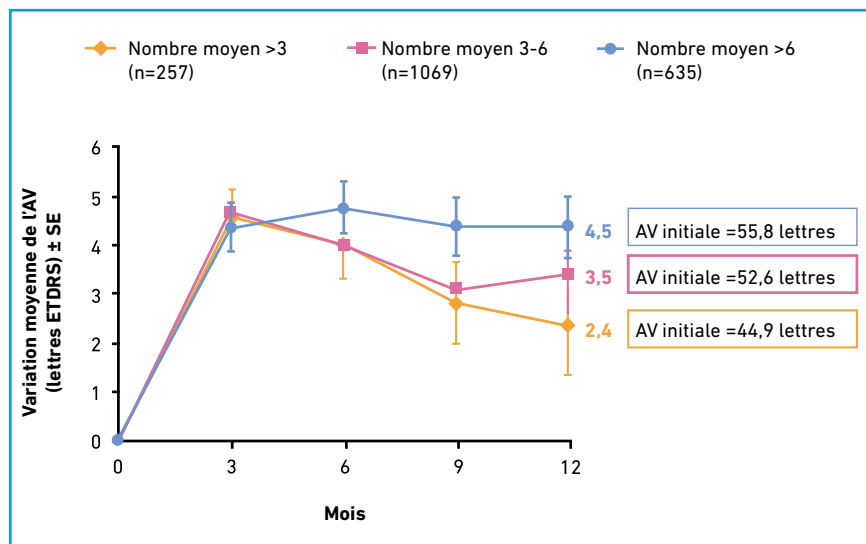


Fig. 3 : Gains d'acuité visuelle en fonction d'un nombre moyen d'injections [14].

charge). La variation moyenne de la MAVC à 12 mois était de 6,2 lettres chez l'ensemble des patients et de 7,4 lettres chez les patients ayant reçu une dose de charge ($p < 0,001$ par rapport à l'inclusion) (fig. 4).

Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'un gain d'AV d'au moins 15 lettres a été de 21,4 % à 3 mois, de 21,6 % à 6 mois et de 25 % à 12 mois. Le pourcentage de patients ayant perdu plus de 15 lettres d'AV a été de 3,9 % à 3 mois, de 7,8 % à 6 mois et de 4,1 % à 12 mois.

Le pourcentage de patients ayant atteint une AV > 70 lettres a progressé avec le temps, passant de 32,1 % à l'inclusion à 44,8 % à 3 mois, 48,5 % à 6 mois et 47,4 % à 12 mois ($p < 0,001$ par rapport à l'inclusion).

Ces nouveaux résultats en vie réelle indiquent que les bénéfices d'aflibercept observés dans les études pivotales sont retrouvés en vie réelle avec un nombre d'IVT proche du schéma d'administration bimestriel.

■ Discussion

Les études en vie réelle présentent des limites méthodologiques évidentes vis-à-vis des essais contrôlés randomisés (études souvent rétrospectives, absence de groupe contrôle, populations de patients hétérogènes, etc.) qui peuvent rendre délicate l'interprétation des résultats. Il convient de rappeler que les résultats des différentes études ne peuvent être comparées "*stricto sensu*" et doivent faire l'objet d'une interprétation précautionneuse de notre part. Cependant, elles nous apportent des données qui peuvent très utilement compléter les résultats des études pivotales et contribuer à l'évolution vers une médecine factuelle qui prenne en compte la pratique clinique et les préférences du patient, conformément à la définition qu'en avait donné ses fondateurs [1].

Dans le traitement de la DMLA, les premières études en vie réelle ont clairement

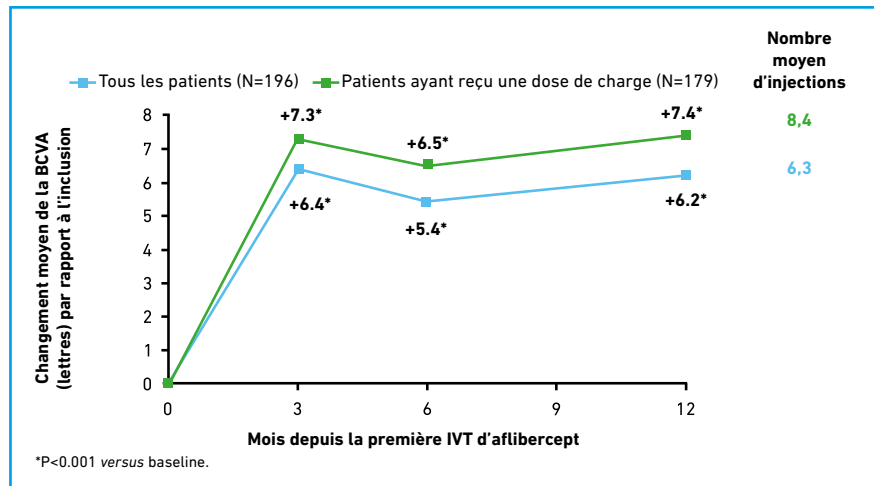


Fig. 4 : Résultats sur le gain moyen d'AV selon respect de la phase d'induction [16].

montré que les pratiques quotidiennes s'éloignent des conditions des essais randomisés et que le gain initial d'AV n'était pas maintenu à un an, probablement en raison de l'impossibilité de réaliser un suivi mensuel et par conséquent une trop faible fréquence des retraitements [8-12]. Il avait pourtant été montré qu'un schéma PRN strict permet l'obtention de bons résultats visuels, proches de ceux des études cliniques [6], mais le passage en vie réelle démontre ses limites face à l'âge avancé des patients et à l'organisation des centres de dispensation qui rendent un suivi mensuel strict difficilement réalisable en pratique [13].

Les données récentes issues de l'étude RAINBOW montrent que des résultats visuels proches des données des études pivotales peuvent être obtenus avec aflibercept avec un suivi et une fréquence d'administration proches du schéma bimestriel préconisé. Ces données suggèrent que l'aflibercept est adapté aux capacités de suivis et d'injections effectivement observées en pratique clinique [16]. Ces résultats doivent toutefois être confirmés par d'autres études actuellement en cours.

Récemment, des méthodes alternatives telles que le *Treat-and-Extend* et l'*Observe-and-Plan* ont émergé et pourraient permettre d'obtenir de meilleurs

résultats visuels, avec une fréquence d'injection appropriée, tout en réduisant la charge de traitement. Le schéma d'administration *Treat-and-Extend* consiste, après une phase d'induction de 3 injections, à contrôler et injecter le patient 6 semaines en l'absence de récurrence. Le délai de retraitement et de contrôle est augmenté de 2 semaines si le patient ne présente pas de récurrence et il est diminué d'autant en cas de récurrence. Cette approche permet d'identifier la fréquence d'injection appropriée à chaque patient. Il reste toutefois à conforter cette nouvelle approche de traitement en situation réelle [13].

■ Conclusion

Les données issues des études en vie réelle ont l'intérêt de nous faire utilement réfléchir sur nos pratiques. Dans le cadre du traitement de la DMLA, elles ont montré que les schémas de traitement doivent être compatibles avec les conditions d'exercice en routine quotidienne pour permettre les résultats visuels escomptés. Ainsi, il paraît difficile de respecter un suivi mensuel strict au cours du temps et le rythme du suivi comme la fréquence des IVT sont souvent insuffisants. Moins contraignant en termes de suivi et de fréquence des IVT, le schéma Q8 préconisé pour aflibercept paraît mieux adapté aux

Revue générale

capacités observées en pratique avec un nombre de suivi et d'injection correspondant aux capacités de suivi en vie réelle. Un bilan visuel est alors important à réaliser lors des visites de contrôle. Le régime *treat-and-extend* pourrait être une méthode alternative, mais il reste à conforter en situation réelle. Ces enseignements tirés de la prise en charge de la DMLA illustrent comment les données en vie réelle peuvent contribuer utilement à l'élaboration d'une médecine fondée sur les preuves, prenant en compte la pratique clinique et les préférences du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. SACKETT DL, ROSENBERG WM, GRAY JA *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 1996;312:71-72.
2. AMBATI J, AMBATI BK, YOO SH *et al.* Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*, 2003;48: 257-293.
3. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
4. BROWN DM, KAISER PK, MICHELS M *et al.* for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355: 1432-1444.
5. REGILLO CD, BROWN DM, ABRAHAM P *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:239-248.
6. FUNG AE, LALWANI GA, ROSENFELD PJ *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:566-583.
7. BUSBEE BG, HO AC, BROWN DM *et al.* 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.
8. FINGER RP, WIEDEMANN P, BLUMHAGEN F *et al.* Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the

POINTS FORTS

- Les données issues d'essais contrôlés randomisés sont de plus en plus souvent complétées par des données issues d'études en vie réelle qui renseignent sur l'application en pratique quotidienne.
- Les données issues des études pivotales MARINA et ANCHOR évaluant le ranibizumab en régime fixe mensuel ont révolutionné la prise en charge de la DMLA.
- Les résultats des premières études en vie réelle ont cependant montré que les pratiques s'éloignaient des conditions des essais cliniques randomisés avec, pour conséquence, des bénéfices nettement moins favorables qu'attendus.
- Le PRN mensuel strict est efficace mais démontre ses limites en vie réelle. Aujourd'hui les rétinologues s'orientent plus vers une approche de *Treat & Extend* ou *Observ and Plan*.
- Les données récentes de RAINBOW montrent que nos pratiques sont proches du schéma recommandé dans l'AMM d'aflibercept et que les résultats sont transposables en vie réelle.
- Au final, les enseignements tirés de la prise en charge de la DMLA illustrent comment les données en vie réelle peuvent contribuer utilement à l'élaboration d'une médecine factuelle.

WAVE study – A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:540-546.

9. RAKIC JM, LEYS A, BRIE H *et al.* Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: the HELIOS study. *Clin Ophthalmol*, 2013;7:1849-1858.
10. 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.
11. HOLZ FG, TADAYONI R, BEATTY S *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2014;99:220-226.
12. WRITING COMMITTEE for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*, 2014;121: 1092-2101.
13. CHONG V. RANIBIZUMAB for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye*, 2016;30:1526.
14. BRAND C, LACEY S. with neovascular age-related macular degeneration: an interim analysis from the LUMINOUS™ study. *ARVO* 2016 abstr. A0152
15. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;120: 209-210.
16. WEBER M. The RAINBOW study: real life use of intravitreal aflibercept in France; observational study in wet age-related macular dégénération. 16th EURETINA Congress, Copenhagen, 8-11 September 2016. Oral Présentation.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec les laboratoires Novartis, Bayer, Allergan et Alcon.