

OPHTALMOLOGIE

Actualités scientifiques



Ophthalmology & Vision Sciences
UNIVERSITY OF TORONTO

RAPPORT DU DÉPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE ET DES SCIENCES DE LA VISION,
FACULTÉ DE MÉDECINE, UNIVERSITÉ DE TORONTO

Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité comparatives des anti-VEGF dans le traitement de l'OMD : Une perspective canadienne sur l'étude Protocol T

Analyse de l'étude récente du DCRC.net dans le contexte de la pratique
quotidienne canadienne et de la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

Par David Assaad, M.D., FRCSC

Au cours de la décennie passée, les inhibiteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire (anti-VEGF) sont devenus le traitement de base pour de nombreuses maladies de la rétine induites par le VEGF, incluant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'œdème maculaire diabétique (OMD) et l'occlusion veineuse rétinienne (OVR). Jusqu'à récemment, le ranibizumab était l'unique anti-VEGF intravitréen approuvé par Santé Canada et les médecins traitants faisaient face à un dilemme quant à l'usage de ce médicament approuvé comparativement au bévacizumab, qui était plus rentable, mais dont l'indication était hors étiquette. Leur choix était également influencé par les contraintes et les exigences uniques du formulaire de médicaments de chaque province et par d'autres difficultés liées à l'accessibilité. L'approbation récente de l'aflibercept par Santé Canada a compliqué le processus de prise de décision thérapeutique, en particulier du fait que l'aflibercept, en raison de son mode d'action unique, pourrait être associé à des intervalles de traitement plus longs chez certains patients. La durée d'action du médicament est une caractéristique particulièrement importante, étant donné que les très fréquentes visites pour l'administration d'injections intravitréennes associées aux paradigmes de traitement actuels constituent un lourd fardeau pour les patients, les aidants et les médecins traitants. Pour surmonter ce problème, la majorité des spécialistes de la rétine au Canada utilisent actuellement des stratégies de traitement individualisées en appliquant une approche « *treat and extend* » ou « *selon les besoins* ». Pourtant, en raison de l'absence d'études de comparaison directe des anti-VEGF pour le traitement de l'OMD, de nombreux spécialistes de la rétine se demandent si les bénéfices théoriques de l'aflibercept peuvent se traduire en réels bénéfices cliniques. Les résultats récemment publiés de l'étude Protocol T¹, comparant l'aflibercept, le bévacizumab et le ranibizumab pour le traite-

ment de l'OMD, ont donc suscité beaucoup d'intérêt. Ce numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques* fournit une revue des données de l'étude Protocol T dans le contexte de la pratique quotidienne canadienne et de la prise en charge de l'OMD.

Le rôle du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) dans la pathogenèse de l'œdème maculaire diabétique (OMD) : justification du traitement anti-VEGF

Une néovascularisation intraoculaire se produit dans de nombreuses affections rétinienne ischémiques, et le VEGF est un élément clé dans leur pathogenèse². Cette cytokine vasoactive stimule la néovascularisation et augmente la perméabilité rétinienne, entraînant une accumulation de liquide extracellulaire et un œdème maculaire^{2,3}. L'œdème maculaire est la principale cause de perte de vision chez les patients diabétiques et on a constaté que les concentrations de VEGF dans l'humeur aqueuse d'yeux présentant un OMD est près de 5 fois plus élevée que chez les témoins⁴, ce qui justifie l'utilisation des anti-VEGF intravitréens dans le traitement de l'OMD^{5,6}. De plus, des données récentes démontrent également que les anti-VEGF intravitréens réduisent la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) sur l'échelle de sévérité de l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ce qui souligne la possibilité de modifier la maladie ainsi que son histoire naturelle⁷.

Il est également important de garder à l'esprit que bien que les maladies rétinienne causées par le VEGF, telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et l'OMD, présentent certaines caractéristiques phénotypiques qui se chevauchent, les mécanismes sous-jacents et la physiopathologie de ces deux pathologies sont différents. Alors que la DMLA a comme caractéristiques cliniques et histopathologiques des troubles pigmentaires, la présence de drusen, l'épaississement de la membrane de Bruch et la présence de dépôts laminaires basaux⁸, la physiopathologie de l'OMD se traduit par une élévation chronique des taux sériques de glucose qui entraîne la perte des péricytes, des lésions capillaires et la formation de micro-anévrysmes dans la rétine. Les fuites à partir de ces

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Sherif El-Defrawy, M.D.

Professeur et président

Jeffrey Jay Hurwitz, M.D.,

Rédacteur, *Ophthalmologie – Actualités scientifiques*

Valerie Wallace, Ph.D.

Directeur de la recherche

The Hospital for Sick Children

Agnes Wong, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital

Jeffrey Jay Hurwitz, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Princess Margaret Hospital (Clinique des tumeurs oculaires)

Hatem Krema, M.D.

Directeur, Service d'oncologie oculaire

St. Michael's Hospital

David Wong, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Sunnybrook Health Sciences Centre

Peter J. Kertes, M.D.

Ophtalmologiste en chef

University Health Network

Toronto Western Hospital Division

Robert G. Devenyi, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Kensington Eye Institute

Sherif El-Defrawy, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, du commanditaire ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel relatif au contenu de cette publication. *Ophthalmologie – Actualités scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, 60 Murray St. Bureau 1-003, Toronto (Ontario) M5G 1X5

Disponible sur Internet : www.ophtalmologieactualites.ca

micro-anévrysmes peuvent causer une altération de la vision lorsque l'accumulation de liquide se situe au centre de la fovéa. De plus, alors qu'il est plus probable que les patients atteints de DMLA nécessitent un traitement anti-VEGF continu pendant toute leur vie pour maintenir les gains d'acuité visuelle (AV)⁹, cela peut ne pas être le cas pour l'OMD¹⁰. Plusieurs études ont démontré que les améliorations de l'AV obtenues avec de fréquentes injections d'anti-VEGF durant la première année de traitement peuvent être maintenues avec un moins grand nombre d'injections durant la deuxième et la troisième année¹¹⁻¹⁴. Dans les études RISE et RIDE, les gains d'AV obtenus avec des injections mensuelles de ranibizumab pendant trois ans ont été maintenus au moyen d'un schéma posologique « selon les besoins ». Le nombre moyen d'injections au cours des 12 mois suivants était de 3,8 chez les patients qui ont nécessité la poursuite du traitement. Par ailleurs, chez environ 25 % des patients, il n'a pas été nécessaire de poursuivre le traitement anti-VEGF¹⁰.

Étant donné que la RD et l'OMD résultent de complications microvasculaires dues à une altération du métabolisme glucosique, leur prise en charge dépend également du contrôle systémique du diabète. Les patients atteints d'OMD nécessitent souvent l'initiation rapide d'un traitement anti-VEGF au tout début et la grande majorité d'entre eux ont moins besoin de poursuivre leur traitement à plus long terme¹⁰.

Études cliniques portant sur les anti-VEGF

Le tableau 1 fournit un aperçu des indications des anti-VEGF approuvées par Santé Canada pour le traitement de l'OMD^{15,16}.

Au Canada, l'approbation du ranibizumab pour le traitement de l'OMD est fondée sur les études RESOLVE et RESTORE^{13,15,17}. Dans l'étude RESOLVE¹⁷, 151 patients ont été répartis au hasard pour recevoir le ranibizumab intravitréen (0,3 ou 0,5 mg; n= 51 chacun) ou un traitement simulé (n = 49). Au point d'évaluation de 1 an, les patients recevant le ranibizumab présentaient une amélioration significative, gagnant en moyenne 10,3 lettres (données regroupées), alors que les patients traités par le laser seul avaient perdu en moyenne 1,4 lettre. Dans l'étude RESTORE¹³, le ranibizumab (0,5 mg, 3 injections mensuelles suivies d'injections selon les besoins) en monothérapie ou en association avec le laser a entraîné un gain supérieur d'AV par rapport au laser seul chez les patients présentant une altération de la vision due à un OMD. Sur la base de ces résultats, Santé Canada a approuvé le ranibizumab pour le traitement de l'OMD à la dose de 0,5 mg. Aux États-Unis (É.-U.), l'ap-

probation du ranibizumab pour le traitement de l'OMD est fondée sur les études RISE et RIDE^{18,19}. Dans ces études, les patients ont reçu des injections mensuelles de ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) ou un traitement simulé pendant 2 ans. Les injections mensuelles de ranibizumab se sont révélées significativement supérieures aux injections simulées pour améliorer la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) pendant 24 mois et les patients ont eu besoin d'un nombre significativement moins élevé d'interventions au laser sur la macula¹⁸. Après 24 mois, les patients ayant reçu le traitement simulé ont été permutés au ranibizumab 0,5 mg et tous les patients ont reçu un traitement mensuel pendant une année supplémentaire (injections mensuelles pendant 36 mois au total)¹⁹. Tous les patients qui ont terminé les études principales (36 mois) étaient admissibles à participer à l'étude de prolongation ouverte (EPO) pendant laquelle ils ont reçu du ranibizumab (0,5 mg) selon les besoins¹⁰. La figure 1 montre les variations de la MAVC par rapport aux valeurs initiales pour les trois groupes de traitement. Comme cela est indiqué, bien que les deux doses de ranibizumab aient été efficaces pour améliorer la vision, de meilleurs résultats visuels ont été obtenus chez les patients recevant le ranibizumab dès le début de l'étude comparativement aux patients qui recevaient un traitement simulé et ont été permutés au ranibizumab après 24 mois. Ces constatations soulignent l'importance d'établir un traitement anti-VEGF de façon précoce chez les patients atteints d'un OMD¹⁰. En ce qui concerne l'innocuité systémique, on a constaté au 36^e mois un plus grand nombre de décès (6,4 % vs 4,4 %) et d'accidents vasculaires cérébraux (4,8 % vs 2,0 %) chez les patients traités à la dose de 0,5 mg comparativement à ceux traités à la dose de 0,3 mg¹⁹. Sur la base de cette observation, la dose de 0,3 mg, c'est-à-dire la plus faible dose efficace, a été soumise à la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement de l'OMD et a été ultérieurement approuvée par cet organisme. Cependant, après 4 ans de traitement, les taux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de décès étaient numériquement plus élevés chez les patients qui avaient été initialement répartis au hasard pour recevoir la dose de 0,3 mg comparativement à la dose de 0,5 mg (décès 5,8 % vs 3,7 %; événements du SNC 3,5 % vs 1,8). Actuellement, la dose de 0,3 mg pour le traitement de l'OMD n'est approuvée qu'aux É.-U. ; dans tous les autres pays la dose de 0,5 mg étant la dose approuvée pour l'OMD.

L'approbation de l'aflibercept au Canada et aux É.-U. est fondée sur les études VIVID et VISTA qui ont démontré la supériorité de l'aflibercept 2 mg (5 doses d'attaque, administrées toutes les 4 ou 8

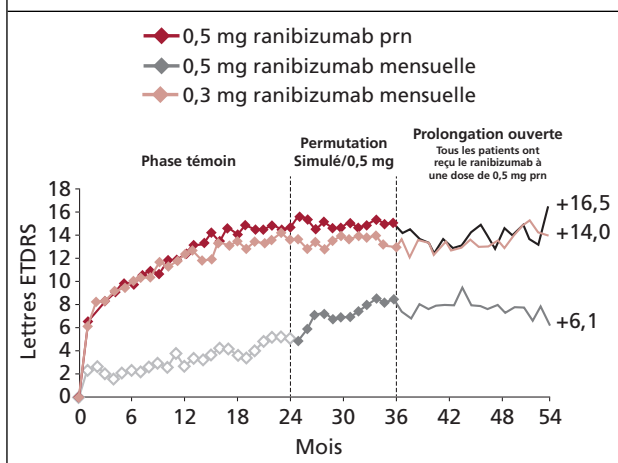
Tableau 1 : Thérapies anti-VEGF : Indications approuvées par Santé Canada pour l'OMD

Thérapie anti-VEGF	Dose recommandée	Volume d'injection correspondant	Intervalle posologique
Ranibizumab ¹¹	0,5 mg	0,05 mL	Traitement administré mensuellement et poursuivi jusqu'à l'obtention d'une AV maximale ^a , après quoi les patients peuvent recevoir un traitement selon les besoins avec une évaluation mensuelle Si l'on détecte une perte d'AV, le traitement est ré-initié avec des injections mensuelles
Aflibercept ¹²	2 mg	0,05 mL	Administré mensuellement pour les 5 premières doses consécutives, suivies d'une injection tous les deux mois ^b

^a Une AV maximale est confirmée par une AV stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives; ^b L'aflibercept administré à une dose de 2 mg aussi fréquemment que tous les mois a montré une efficacité similaire à celle de l'aflibercept à une dose de 2 mg tous les deux mois dans les études cliniques portant sur l'OMD.

VEGF = facteur de croissance endothéliale vasculaire ; OMD = l'œdème maculaire diabétique ; AV = acuité visuelle

Figure 1 : Phase de prolongation ouverte des Études RISE et RIDE : variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale (données regroupées)¹⁰



MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée ; prn = selon les besoins ; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retina Study

semaines [q4s et q8s]) vs le laser dans le traitement de l'OMD^{20,21}. À la 100^e semaine, la MAVC s'était améliorée par rapport aux valeurs initiales de 11,5 et 11,1 lettres en moyenne dans les groupes de traitement par l'aflibercept q4s et q8s, respectivement, et de 0,9 lettre dans le groupe témoin traité au laser²¹. L'aflibercept a également été plus efficace que le laser pour prévenir une perte de vision significative. À la 100^e semaine, la proportion d'yeux qui avaient perdu ≥ 15 lettres par rapport à la MAVC initiale était significativement moins élevée dans les groupes recevant l'aflibercept q4s et q8s comparativement aux témoins (3,2 % et 0,7 % vs 9,7 %)²¹. À la 100^e semaine, un gain ≥ 15 lettres a été observé chez 38,3 %, 33,1 %, et 13,9 et al% dans les groupes q4s, q8s et laser, respectivement²².

Protocol T

Plan de l'étude

Protocol T était une étude clinique multicentrique (89 centres cliniques aux É.-U.) à répartition aléatoire, commanditée par le National Institute of Health et menée par le Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)¹. L'objectif était de comparer l'aflibercept, le bévazumab et le ranibizumab administrés par voie intravitréenne pour le traitement de l'OMD touchant le centre de la macula et causant une altération de la vision. Dans cette étude, 660 patients (âge moyen 61±10 ans) ont été répartis au hasard pour recevoir l'aflibercept (2,0 mg; n=224), le bévazumab (1,25 mg; n=218) ou le ranibizumab (0,3 mg; n=218). Les patients ont été traités toutes les 4 semaines sur la base de l'algorithme de traitement validé dans l'étude Protocol T du DRCR²³. Une injection de médicament était administrée à chaque visite, sauf si l'AV était de 20/20 et si l'épaisseur du sous-champ central (ESC) était < 250 μ m lors de deux visites consécutives ou si après 24 semaines de traitement, aucun changement au niveau de l'AV ou de l'ESC n'était visible à l'examen par tomographie en cohérence optique (TCO) après deux injections consécutives. Le traitement était réinstauré s'il y avait un changement significatif dans le score d'acuité visuelle en lettres (≥ 5 lettres) ou une variation de 10 % de l'ESC. Le paramètre principal était la variation

moyenne de l'AV à 1 an. Après 24 semaines, la photocoagulation au laser était initiée chez les patients présentant un OMD persistant.

Les principaux critères d'inclusion comprenaient une AV (~équivalence Snellen) se situant entre 20/32 et 20/320 et un épaissement rétinien dû à l'OMD impliquant le centre de la macula, confirmé par un examen de TCO et un examen physique. Initialement, environ 50 % des participants avaient une AV de 20/32 à 20/40 et 50 % avaient une AV de 20/50 ou pire. On notera que l'AV initiale moyenne dans l'étude Protocol T (69 lettres pour l'aflibercept et le bévazumab et 68 lettres pour le ranibizumab ; tableau 2) était supérieure aux scores d'AV dans d'autres études sur l'OMD^{13,17,18,20}. Les taux médians d'hémoglobine (Hb) A_{1c} dans l'étude Protocol T se situaient entre 7,6 % et 7,8 %. Ce sont des taux similaires aux taux d'HbA_{1c} observés dans d'autres études cliniques sur l'OMD^{13,18,20}, mais supérieurs à ceux observés dans la pratique clinique habituelle.

Paramètres d'efficacité

À un an, l'amélioration moyenne du score d'AV en lettres était supérieure avec l'aflibercept (13,3) comparativement au bévazumab (9,7) ou au ranibizumab (11,2) ($p < 0,001$ pour l'aflibercept vs le bévazumab et $p = 0,03$ pour l'aflibercept vs le ranibizumab ; tableau 3). Bien que statistiquement significatif, la signification clinique d'un gain d'AV moyen de 2 lettres entre les groupes est difficile à évaluer, en particulier si l'on considère la différence d'une lettre dans l'AV initiale entre le groupe recevant le ranibizumab et les autres groupes de traitement (interaction, $p < 0,001$)¹. L'impact de l'AV initiale sur les résultats visuels a été déterminé *a priori* par une analyse des sous-groupes pré-spécifiés comparant les résultats dans les sous-groupes ayant initialement une AV supérieure à 20/40 à ceux ayant une vision de 20/50 ou pire. Pour les patients dont l'AV initiale était de 20/32 à 20/40 (50 % de la cohorte), l'amélioration moyenne par rapport aux valeurs initiales était de 8,0±7,6 avec l'aflibercept, de 7,5±7,4 avec le bévazumab et de 8,3±6,8 avec le ranibizumab. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Lorsque l'AV initiale était de 20/50 ou pire, l'amélioration moyenne était de 18,9±11,5 avec l'aflibercept, de 11,8±12,0 avec le bévazumab et de 14,2±10,6 avec le ranibizumab ($p < 0,001$ pour l'aflibercept vs le bévazumab, $p = 0,003$ pour l'aflibercept vs le ranibizumab, et $p = 0,21$ pour le ranibizumab vs le bévazumab).

Lors de la visite à 1 an, l'ESC avait diminué en moyenne de 169±138 μ m avec l'aflibercept, de 101±121 μ m avec le bévazumab et de 147±134 μ m avec le ranibizumab ($p = 0,036$ pour l'aflibercept vs le ranibizumab et $p < 0,001$ pour l'aflibercept et le ranibizumab vs le bévazumab). L'effet relatif du traitement sur l'ESC variait également selon l'AV initiale (tableau 4). L'aflibercept et

Tableau 2 : Protocol T : Scores initiaux d'AV en lettres¹

Score d'AV en lettres	Aflibercept	Ranibizumab	Bévazumab
Global	69	68	69
Score en lettres < 69	56,2	56,5	56,6
Score en lettres de 69 à 78	73,5	73,4	72,8

Tableau 3 : Protocole T : Amélioration à 1 an des scores d'AV en lettres¹

Variation moyenne de l'AV à 1 an	Aflibercept	Ranibizumab	Bévacizumab	p
Global	+13,3	+11,2	+9,7	Aflibercept vs ranibizumab : p = 0,034 Aflibercept vs bévacizumab : p < 0,001 Ranibizumab vs bévacizumab : p = 0,12
Score en lettres < 69	+18,9	+14,2	+11,8	Aflibercept vs ranibizumab : p = 0,003 Aflibercept vs bévacizumab : p < 0,001 Ranibizumab vs bévacizumab : p = 0,21
Score en lettres de 69 à 78	+8,0	+8,3	+7,5	p = 0,69 pour toutes les comparaisons

le ranibizumab ont davantage réduit l'épaisseur rétinienne que le bévacizumab, mais le bénéfice sur le plan anatomique ne s'est traduit par un bénéfice sur le plan de l'AV que dans les yeux dont l'AV initiale était de 20/50 ou pire. Les variations du volume rétinien étaient similaires avec le ranibizumab et l'aflibercept (-1,7 mm³) vs -1,0 mm³ avec le bévacizumab. Ces observations suggèrent que le bévacizumab pourrait être moins efficace pour assécher la rétine, ce qu'on a également indiqué dans leurs conclusions les études CATT²⁴ et IVAN²⁵ menées chez des patients atteints de DMLA.

Entre 24 et 48 semaines, le traitement par laser a été administré au moins une fois dans 76 des 208 yeux traités par l'aflibercept (37 %), dans 115 des 206 yeux traités par le bévacizumab (56 %) et dans 95 des 206 yeux traités par la ranibizumab (46 %) (p < 0,0001) pour l'aflibercept vs le bévacizumab ; p = 0,058 pour l'aflibercept vs le ranibizumab ; p = 0,061 pour le bévacizumab vs le ranibizumab).

Paramètres d'innocuité

On n'a observé aucune différence significative entre ces médicaments sur le plan de leur innocuité. Les taux d'événements oculaires indésirables, incluant les taux d'endophtalmie, n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Les taux d'événements de l'Antiplatelet Trialists' Collaboration²⁶ généralement associés à l'usage d'anti-VEGF par voie intraveineuse pour le cancer colorectal métastatique²⁷ n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Ils sont survenus chez 3 %, 4 % et 5 % des patients traités par l'aflibercept, le bévacizumab et le ranibizumab, respectivement (p = 0,72 ;

tableau 5). Il est important de noter que la taille des échantillons utilisés dans l'étude Protocole T ne conférerait pas à cette dernière la puissance nécessaire pour détecter des différences dans l'innocuité.

Une analyse a posteriori montre un plus grand nombre d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par le ranibizumab (37 patients, 17 %) que chez ceux recevant l'aflibercept (20 patients, 9 %) ou le bévacizumab (19 patients, 9 %; p = 0,01). Étant donné l'absence de différences sur le plan de l'innocuité cardiovasculaire observée dans d'autres études sur l'OMD et dans des études comparatives de ces médicaments pour le traitement de la DMLA, les auteurs ont conclu que cette observation pourrait être due au hasard¹.

Interprétation des données de Protocole T

Lorsqu'on compare les résultats visuels et les données de TCO de l'étude Protocole T, en particulier dans le sous-groupe de patients qui avaient initialement une moins bonne AV, il serait tentant de conclure que l'aflibercept est l'anti-VEGF le plus efficace dans le traitement de l'OMD touchant le centre de la macula. Les résultats de Protocole T nécessitent un examen et une analyse plus approfondis avant que l'on puisse tirer des conclusions pertinentes quant à leur impact sur la pratique clinique. Jusqu'à présent, toutes les comparaisons indirectes des résultats visuels obtenus avec des anti-VEGF utilisés pour l'OMD et la DMLA dans d'autres études cliniques ont montré des preuves tangibles d'efficacité comparable.

En ce qui concerne le traitement de l'OMD au Canada en particulier, l'importance de l'utilisation de la dose de

Tableau 4 : Protocole T : Variation moyenne de l'épaisseur du sous-champ central (ESC)¹

ESC	Aflibercept	Ranibizumab	Bévacizumab	p
Global				
Initiale (µm)	412	407	414	Aflibercept vs ranibizumab : p = 0,036
Variation (µm)	-169	-147	-101	Aflibercept vs bévacizumab : p < 0,001 Ranibizumab vs bévacizumab : p < 0,001
Score en lettres < 69				
Initiale (µm)	452	431	476	Aflibercept vs ranibizumab : p = 0,22
Variation (µm)	-210	-176	-135	Aflibercept vs bévacizumab : p < 0,001 Ranibizumab vs bévacizumab : p < 0,001
Score en lettres de 69 à 78				
Initiale (µm)	373	384	363	Aflibercept vs ranibizumab : p = 0,06
Variation (µm)	-129	-119	-67	Aflibercept vs bévacizumab : p < 0,001 Ranibizumab vs bévacizumab : p < 0,001

Tableau 5 : Événements vasculaires^a survenant au moins une fois pendant la première année de traitement¹

Événement vasculaire	Aflibercept	Bévacizumab	Ranibizumab	p
Infarctus du myocarde non mortel	4 (2 %)	1 (<0,5 %)	3 (1 %)	–
Accident vasculaire cérébral non mortel	0	4 (2 %)	4 (2 %)	–
Mort due à une cause vasculaire potentielle ou à une cause inconnue	2 (1 %)	4 (2 %)	3 (1 %)	–
Tout événement	6 (3 %)	9 (4 %)	10 (5 %)	0,56

^a Les événements vasculaires étaient définis selon les critères de l'Antiplatelet Trialists' Collaboration²⁶

ranibizumab de 0,3 mg approuvée par la FDA dans Protocole T (au lieu de la dose de 0,5 mg approuvée par Santé Canada) ne peut pas être négligée. La dose de 0,3 mg validée dans les études RISE/RIDE était utilisée dans le cadre d'un protocole posologique mensuel selon lequel le médicament était injecté mensuellement pendant 26 mois consécutifs. La dose de 0,3 mg, utilisée selon les besoins, n'a pas été validée antérieurement comme étant équivalente à 0,5 mg selon les besoins dans le traitement de l'OMD. Bien que la dose de 0,3 mg administrée selon les besoins ait été utilisée dans un groupe de patients de l'étude RESOLVE, seules des données regroupées (0,5 mg et 0,3 mg) de cette étude ont été rapportées¹⁷. De plus, la plupart des études utilisant différentes doses de ranibizumab ont montré une courbe dose-réponse où la dose de 0,5 mg produisait de meilleurs résultats que la dose de 0,3 mg²⁸⁻³¹. Il est donc possible que la dose de 0,3 mg administrée selon les besoins ne puisse pas être utilisée pour une comparaison idéale avec la dose de 2 mg d'aflibercept.

En conséquence, une analyse d'efficacité comparative des doses de 0,3 mg et de 0,5 mg de ranibizumab utilisées dans les autres études cliniques effectuées jusqu'à présent devient pertinente. Dans l'étude RIDE, avec la dose mensuelle de ranibizumab, on a noté un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe recevant 0,5 mg qui ont gagné ≥ 15 lettres¹⁹. Ce résultat peut être comparable au taux de 67 % des patients ayant gagné 3 lignes parmi ceux dont l'AV initiale était $\leq 20/50$ traités avec 2 mg d'aflibercept¹. De plus, dans les études VIEW 1 et 2, les résultats visuels obtenus avec 0,5 mg de ranibizumab étaient similaires à ceux obtenus avec 2 mg d'aflibercept chez les patients atteints de DMLA néovasculaire³². À deux ans, le gain moyen d'AV chez les patients traités avec le ranibizumab était de 7,9 lettres vs 7,6 lettres chez ceux recevant l'aflibercept.

L'addition du laser peut également avoir été un facteur de confusion. Les patients qui présentaient un OMD persistant touchant le centre de la macula au-delà de 24 semaines ont été assignés à un traitement par le laser. Bien que la plus faible dose de laser requise dans les yeux traités avec l'aflibercept puisse suggérer de meilleurs résultats anatomiques, l'effet délétère du laser sur la vision ne peut être négligé. Bien que les résultats à 5 ans de l'étude Protocol T du DRCR puissent suggérer de meilleurs résultats visuels chez les patients traités par le ranibizumab associé à un traitement par le laser différé vs immédiat³³, la possibilité que les résultats visuels puissent être négativement affectés chez les patients traités par le bévacizumab et le ranibizumab doit être prise en considération.

Principales leçons tirées de l'étude Protocol T

L'étude Protocol T a démontré que les trois anti-VEGF sont des traitements efficaces chez les patients atteints d'OMD touchant le centre de la macula. Chez les patients présentant une légère perte de vision, les trois anti-VEGF disponibles se sont révélés aussi efficaces après un an de traitement. Chez ceux dont la vision est significativement altérée (20/50 ou pire), l'aflibercept semble produire de meilleurs résultats visuels comparativement au bévacizumab et à une dose de 3 mg de ranibizumab. À un an et quelle qu'ait été l'AV initiale, le bévacizumab a été moins efficace que l'aflibercept ou le ranibizumab pour réduire le volume de liquide et l'œdème maculaire. Bien que ces résultats ne se soient pas traduits par une différence cliniquement significative dans le gain moyen de vision à un an dans toute la cohorte, il est possible qu'une différence dans l'efficacité de ces médicaments puisse devenir plus apparente lors d'un suivi à plus long terme. Par conséquent, les résultats à 2 ans de l'étude Protocol T pourraient aider à définir plus précisément toutes différences d'efficacité entre les agents dans le traitement de l'OMD.

Conclusions dans la perspective de la pratique canadienne

L'avantage d'une dose de 2 mg d'aflibercept dans la prise en charge de l'OMD, comme le démontrent les résultats récents à un an de l'étude Protocol T, ne peut pas être négligé. Bien que 0,3 mg ne soit pas la dose de ranibizumab approuvée par Santé Canada, l'affirmation que la dose de 0,5 mg puisse se comparer plus favorablement lorsqu'elle est utilisée selon les besoins est spéculative. L'étude Protocol T a démontré de façon concluante que la vision initiale pourrait être d'une importance essentielle dans le processus de prise de décision et pourrait renforcer la nécessité de l'approche thérapeutique individualisée fréquemment adoptée par les spécialistes canadiens de la rétine dans le traitement de l'OMD touchant le centre de la macula. Les résultats de l'étude Protocol T ont également validé les avantages de l'aflibercept et du ranibizumab par rapport au bévacizumab en tant qu'agents « d'assèchement » pour réduire l'œdème maculaire. Cette observation est particulièrement pertinente pour la pratique canadienne comme le montre l'inclusion du bévacizumab sur certaines listes provinciales de médicaments. Actuellement, il est probable que les difficultés liées à l'accès au médicament et à son remboursement continueront d'être à court terme l'élément de réflexion le plus important pour les médecins traitants et les patients dans la sélection d'un médicament pour le traitement de l'OMD.

Le Dr Assaad est chargé de cours au département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et est membre du personnel d'ophtalmologie à l'Hôpital St. Michael et au Kensington Eye Institute, Toronto, Ontario.

Références:

1. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-1203.
2. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et coll. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480-1487.
3. Grant MB, Afzal A, Spoerri P, Pan H, Shaw LC, Mames RN. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13(10):1275-1293.
4. Funk M, Schmidinger G, Maar N, et coll. Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina.* 2010; 30(9):1412-1419.
5. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et coll; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two Phase III trials. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2013-2022.
6. Pieramici DJ. Update on anti-VEGF trials for diabetic 6. macular edema. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 au 21 octobre 2014.
7. Ip MS. What is the long-term effect of anti-VEGF treatment for diabetic retinopathy? Présenté à AAO 2014 Subspecialty Day/Retina. Chicago (IL) : 17 et 18 octobre 2014
8. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1987;31(5):291-306.
9. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et coll; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013; 120(11):2292-2299.
10. Brown DM, Stoilov I, Ehrlich JS, Zhang J, Basu, K. Ranibizumab PRN for diabetic macular edema: long-term open-label extension of the Phase 3 RIDE and RISE trials. Présenté à la 32^e réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 au 13 août 2014
11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et coll. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2012;119(11):2312-2318.
12. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, et coll; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):609-614.
13. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et coll; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4) :615-625.
14. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et coll; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2004-2012.
15. Novartis Pharma Canada Inc. Lucentis® (ranibizumab injectable) monographie de produit. Date de préparation : 20 avril 2015.
16. Bayer Inc. Eylea® (aflibercept) monographie de produit. Date de révision : 25 novembre 2014.
17. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2399-2405.
18. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et coll; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789-801.
19. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et coll. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2013-2022.
20. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et coll. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2247-2254.
21. Nguyen QD. Two-year outcomes of the VISTA/VIVID trials of intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 au 21 octobre 2014. Résumé PA083.
22. Brown DM. Intravitreal aflibercept injection (IAI) for diabetic macular edema (DME): primary and additional endpoint results from the 12-month Phase 3 VISTA-DME and VIVID-DME studies. Presented at ARVO 2014. Orlando (FL) : 4 au 8 mai 2014. Résumé 5052.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et coll. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1064-1077.
24. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et coll; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7): 1388-1398.
25. IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1399-411.
26. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy — I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994;308(6921):81-106.
27. [No authors listed] Aflibercept. Metastatic colorectal cancer: at least as poorly tolerated as bevacizumab. *Prescrire Int.* 2014;23(152):205.
28. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et coll; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355(14):1419-1431.
29. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et coll; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-1444.
30. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et coll; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116(1):57-65.
31. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology.* 2012;119(4):802-809.
32. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et coll. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121(1): 193-201.
33. Elman MJ, Ayala A2, Bressler NM3, et coll. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015;122(2):375-381.

Le Dr Assaad a été consultant pour Novartis et Bayer.

La version française a été révisée par le Professeur Pierre Lachapelle, Montréal.

SNELL Communication Médicale reconnaît qu'elle a reçu une subvention à l'éducation sans restrictions de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. pour la publication de ce numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques*. L'octroi de cette subvention était fonction de l'acceptation par le commanditaire de la politique établie par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision et par SNELL Communication Médicale garantissant le but éducatif de la publication. Cette politique garantit que l'auteur et le rédacteur jouissent en tout temps d'une indépendance scientifique rigoureuse totale sans l'interférence de toute autre partie.

Cette publication peut inclure des discussions sur des produits ou des indications pour des produits qui n'ont pas fait l'objet d'une approbation par Santé Canada. Son contenu est à visée exclusive-ment médicale, scientifique et éducative.