

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

Le traitement personnalisé deviendra-t-il la norme de soins pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge?

Par Peter J. Kertes, M.D., CM, FRCSC et
Thomas G. Sheidow, M.D., FRCSC, MMath

Le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la cause la plus fréquente de cécité chez les personnes âgées, a considérablement évolué au cours des 30 dernières années avec l'introduction des inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV). Dans le présent numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques*, nous mettons en lumière les similitudes et les différences entre les médicaments de cette classe et les données issues d'études cliniques à l'appui de leur efficacité et de leur innocuité chez les patients atteints de DMLA humide, et nous comparons des injections mensuelles à une stratégie « treat and extend » (réinjection systématique à chaque visite en jouant sur l'intervalle entre les visites).

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité chez les patients âgés dans les pays développés¹. Cette maladie peut être classée en forme sèche (non exsudative ou non néovasculaire) et en forme humide (exsudative ou néovasculaire)². Bien que la prévalence de la DMLA sèche soit plus élevée, représentant près de 90 % des cas de DMLA, la DMLA humide est plus sévère et souvent responsable de la perte de vision. La DMLA humide est caractérisée par une angiogénèse, c'est-à-dire la croissance anormale de nouveaux vaisseaux sanguins fragiles sous la macula. Cela peut entraîner une fuite de liquide, des saignements ou le développement d'un œdème rétinien^{3,4}. Si la néovascularisation n'est pas traitée, elle peut endommager les photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire rétinien, causant une perte de vision irréversible.

Au cours des 30 dernières années, le traitement de la DMLA humide a évolué de façon significative : du laser thermique dans les années 1980 à la thérapie photodynamique (TPD) au début des années 2000⁵ et finalement, l'introduction des inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV). Le développement de thérapies anti-FCEV est fondé sur la constatation que le FCEV

joue un rôle clé dans la pathogenèse de la néovascularisation choroïdienne (NVC)^{6,7}. Actuellement, deux agents anti-FCEV sont administrés de façon routinière dans les pratiques d'ophtalmologie canadiennes : le ranibizumab approuvé par Santé Canada (Lucentis[®]) et le bevacizumab (Avastin[®]) utilisé hors étiquette. Un troisième – l'affibercept (Eylea[®]) – est approuvé par la *Food and Drug Administration* américaine et une décision de Santé Canada est en attente. Bien qu'efficaces, d'injections fréquentes d'anti-FCEV intravitréens sont très inconfortables pour les patients et leurs proches aidants, en particulier s'ils doivent parcourir de longues distances pour recevoir leur traitement. Les coûts importants associés au ranibizumab représentent également un fardeau important pour les budgets provinciaux consacrés aux soins de santé. Enfin, la pénurie d'ophtalmologistes prévue au Canada⁸ devrait exacerber le défi que pose actuellement l'administration de soins en temps opportun, étant donné que l'administration d'injections d'anti-FCEV nécessite une formation spécialisée. On s'intéresse donc de plus en plus au développement d'un agent anti-FCEV qui maximiserait les avantages du traitement tout en réduisant le fardeau de son administration.

La DMLA au Canada : prévalence, tendances et fardeau de la maladie

Selon les estimations les plus récentes, près d'un million de Canadiens souffrent actuellement d'un certain degré d'altération visuelle associée à la DMLA⁹. Parmi ceux-ci, 250 000 souffrent d'une forme avancée de la maladie et 64 000 sont légalement aveugles. De plus, étant donné notre population vieillissante, ces chiffres devraient doubler au cours des 25 prochaines années⁹. La tendance progressive à la baisse du rapport ophtalmologiste/population soulève la question de savoir si le nombre d'ophtalmologistes qualifiés permettra de répondre à la demande⁸.

La DMLA est une maladie associée à un lourd fardeau socio-économique. Les coûts directs associés à la maladie incluent les coûts du dépistage, du traitement et des services de soutien de la vision. Les patients souffrant de DMLA sont exposés à un risque plus élevé de dépression et de blessures dues aux chutes, ce qui

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*
Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche
The Hospital for Sick Children
Elise Heon, M.D.
Ophthalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital

Jeffrey J. Hurwitz, M.D.
Ophthalmologiste en chef

Princess Margaret Hospital (Clinique des tumeurs oculaires)

E. Rand Simpson, M.D.
Directeur, Service d'oncologie oculaire

St. Michael's Hospital

Alan Berger, M.D.
Ophthalmologiste en chef

Sunnybrook Health Sciences Centre

Peter J. Kertes, M.D.
Ophthalmologiste en chef

University Health Network Toronto Western Hospital Division

Robert G. Devenyi, M.D.
Ophthalmologiste en chef

Kensington Eye Institute

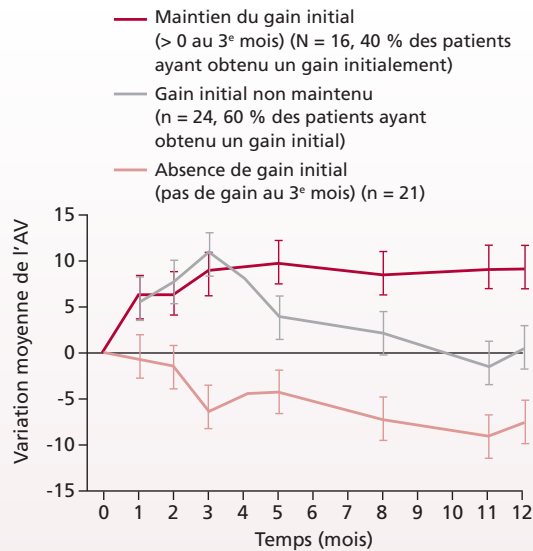
Sherif El-Defrawy, M.D.
Ophthalmologiste en chef

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

Figure 1 : Analyse de l'AV de sous-groupes de l'étude PIER : Variation moyenne de l'AV de la période initiale pour 3 sous-groupes de patients



AV = acuité visuelle
Dossiers de Novartis

entraîne des coûts médicaux accrus. Ainsi, mis à part le coût économique et la contribution importante au coût annuel de la perte de vision estimé à 7,9 milliards au Canada⁹, la DMLA a également de graves conséquences psychologiques pour les patients, leur famille et leurs proches aidants^{10,11}. On a suggéré que les coûts des ressources médicales, incluant les appareils non médicaux et le coût du transport, augmentaient significativement lorsque l'acuité visuelle (AV) diminue¹¹.

Actuellement, le ranibizumab est remboursé dans la majorité des provinces canadiennes, avec certaines différences dans les programmes de remboursement entre la Colombie-Britannique¹² et la Nouvelle-Écosse¹³ et le reste du pays. Cependant, certains régimes d'assurance exigent que le patient paye un pourcentage du coût des médicaments et/ou des frais liés à leur administration¹⁴. Dans certains cas, cette participation au coût peut être importante et peut dissuader un clinicien de prescrire un médicament figurant sur la liste provinciale.

Étant donné les coûts économiques, sociaux et personnels importants de la maladie et la complexité des régimes de remboursement, on peut comprendre le besoin actuel d'assurer un accès adéquat aux meilleures thérapies disponibles pour tous les patients atteints de DMLA au Canada¹⁵.

Thérapies par des anti-FCEV intravitréens : mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il existe deux anti-FCEV intravitréens largement utilisés au Canada : le ranibizumab (approuvé) et le bevacizumab (utilisé hors étiquette). Bien que ces deux médicaments et l'aflibercept aient un mode d'action similaire, leurs propriétés pharmacologiques diffèrent¹⁶⁻¹⁸. Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé,

Tableau 1 : Critères de reprise du traitement dans l'étude PrONTO⁴²

- Perte visuelle de 5 lettres associée à la présence de liquide maculaire observé en TCO
- Une augmentation de 100 µm de l'ERC en TCO
- NVC classique d'apparition nouvelle
- Nouvelle hémorragie maculaire
- Présence persistante de liquide maculaire détectée en TCO après la dernière injection

TCO = tomographie par cohérence optique; ERC = épaisseur rétinienne centrale; NVC = néovascularisation choroïdienne

alors que le bevacizumab et l'aflibercept sont des anticorps pleine longueur.

Les effets systémiques vs localisés des anticorps que sont le bevacizumab et le ranibizumab ont été étudiés dans plusieurs modèles animaux^{19,22}. La demi-vie vitréenne du ranibizumab est plus courte que celle du bevacizumab, avec des pics de concentration plus élevés identifiés dans l'humeur aqueuse des yeux traités avec le bevacizumab. Dans des études comparant la pharmacocinétique du ranibizumab et du bevacizumab administrés par voie intravitréenne à des lapins, les concentrations de ranibizumab étaient au-dessous du seuil de détection dans l'autre œil où le produit n'avait pas été injecté ainsi que dans la circulation systémique. Cependant, de petites quantités de bevacizumab ont été identifiées dans la circulation systémique et dans l'œil où le produit n'avait pas été injecté^{19,20}. Les résultats de l'étude IVAN réalisée récemment, qui comparait le ranibizumab au bevacizumab pour le traitement de la DMLA néovasculaire, ont démontré une réduction significative des taux sériques de FCEV avec le bevacizumab comparativement au ranibizumab²³. On pense que le fragment Fc du bevacizumab facilite le transport de la molécule de l'œil dans la circulation systémique²⁴.

L'aflibercept se lie au FCEV humain avec une plus grande affinité et une vitesse d'association significativement plus élevée que le ranibizumab et le bevacizumab^{18,25}. Les tests de prolifération des cellules endothéliales menés par Yu et ses collaborateurs¹⁷ ont confirmé que le bevacizumab est 11 fois et 35 fois moins puissant que le ranibizumab et l'aflibercept, respectivement.

Tableau 2 : Récidives exsudatives durant la phase de prolongation du schéma « treat and extend » avec le ranibizumab⁴⁵

Fréquence des récurrences exsudatives	Yeux (%)
0	42 (45,7)
1	28 (30,4)
2	8 (8,7)
3	5 (5,4)
4	2 (2,2)
Exsudation persistante	7 (7,6)

Tableau 3 : Résultat en termes de vision et d'ERC dans l'étude australienne prospective, ouverte utilisant le schéma « treat and extend »

	Période initiale	3 mois	12 mois	Variation de la période initiale à 12 mois
MAVC moyenne • En logMAR • En équivalents Snellen	0,49 (0,39–0,58) 20/62	0,34 (0,24–0,44) 20/44	0,36 (0,26–0,46) 20/46	–0,13 (P = 0,008) +1,3 ligne (+7 lettres)
ERC moyenne, mm	330,9 (307,0–354,8)	244,3 (212,0–254,0)	266,3 (248,0–284,6)	266,3 (248,0–284,6)

MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; MAR = angle minimum de résolution

Reproduit avec la permission de Toalster N et coll. *Retina*. 27 mars 2013. [publication électronique avant l'impression]. Copyright© 2013, The Ophthalmic Communication Society, Inc.

La suggestion que l'aflibercept a une affinité de liaison 140 fois plus élevée pour le FCEV que pour le ranibizumab laisse supposer que l'activité biologique de l'aflibercept 10 à 12 semaines après une injection intravitréenne peut être comparable à celle d'une quantité équimolaire de ranibizumab après 30 jours²⁶. Cependant, cela n'a pas été complètement vérifié dans des études cliniques^{27,28}, et l'on pense donc que les caractéristiques extrêmement variables de la maladie jouent un rôle important dans le degré de réponse au traitement de chaque patient. De plus, les différences entre les patients atteints de DMLA (i.e. temps pour atteindre une concentration à l'équilibre, différences dans la clairance du médicament et croissance des vaisseaux sanguins) peuvent avoir un impact important sur la fréquence nécessaire des traitements anti-FCEV intravitréens pour que ceux-ci soient efficaces. Plusieurs études chez l'animal ont révélé une clairance accrue du FCEV après une vitrectomie^{29,30}. Dans des études chez l'être humain utilisant le bevacizumab, les yeux vitrectomisés avaient obtenu de moins bons résultats quant à l'AV et l'épaisseur rétinienne centrale que les yeux non vitrectomisés^{31,32}.

Enseignements tirés des études utilisant des agents anti-FCEV

Plusieurs études cliniques de phase III, avec répartition aléatoire (ANCHOR³³, MARINA³⁴, CATT³⁵ et VIEW^{27,28}) ont montré que des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab à une dose de 0,5 mg améliorent les résultats visuelles et anatomiques chez des patients atteints de DMLA humide, tel qu'évalué pendant une période de traitement de 1 ou 2 ans. Les prédicteurs les plus importants d'une amélioration de l'AV, comme le démontre une analyse de sous-groupes dans les études MARINA et ANCHOR, étaient le score de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), la taille des lésions NVC et l'âge^{36,37}.

La possibilité d'administrer le ranibizumab trimestriellement a été évaluée dans les études PIER (N = 184)³⁸ et EXCITE (N = 353)³⁹. Bien que les résultats globaux des deux études aient indiqué que des injections trimestrielles étaient insuffisantes pour maintenir le gain initial d'AV, une analyse postérieure de l'étude PIER a permis d'identifier une proportion de patients qui a conservé l'effet bénéfique initial sur l'AV pendant toute la durée de l'étude (Figure 1).

Jusqu'à présent, l'étude CATT fournit les meilleures preuves à l'appui d'une administration au besoin pour le ranibizumab. Pendant une période d'un an, le gain moyen de MAVC (6,8 lettres ETDRS [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study]) était équiva-

lent à celui obtenu avec une posologie mensuelle (8,5 lettres), mais le nombre d'injections était significativement moins élevé (6,9 vs 13). Cependant, pour obtenir des résultats visuels comparables à ceux obtenus avec un traitement mensuel, l'administration au besoin nécessite une surveillance mensuelle, afin de déterminer la nécessité d'une reprise du traitement ainsi que de l'utilisation de la tomographie par cohérence optique (TCO) pour fournir une orientation dans la reprise du traitement. Ainsi, bien que le nombre (et le coût) des injections puissent être réduits avec une administration au besoin comparativement à une administration mensuelle, le nombre de visites mensuelles (et le fardeau pour les patients et leurs proches aidants) demeurent le même.

L'étude SAILOR a confirmé que le succès du traitement au besoin nécessite une surveillance mensuelle⁴⁰. Pendant la phase d'attaque de cette étude, où les patients ont fait l'objet d'une surveillance et ont reçu un traitement mensuel, la MAVC moyenne avait augmenté. Cependant, lorsque les patients sont entrés dans la phase de maintien où ils ont fait l'objet d'une surveillance et ont reçu un traitement (au besoin) tous les 3 mois, leur MAVC a diminué. Cela indique que des visites trimestrielles sont insuffisantes pour détecter la progression de la maladie et réinstaurer le traitement en temps voulu. Selon un rapport préliminaire effectué par les auteurs de l'étude HARBOR (une étude importante multicentrique de phase III, avec répartition aléatoire et à double insu [(N = 1097)]), le gain moyen de MAVC pendant un an avec une administration au besoin (8,2 lettres ETDRS) n'a pas atteint le seuil de la non-infériorité (marge de \pm 4 lettres) par rapport à l'administration mensuelle (10,1 lettres)⁴¹.

Bien que toutes les études mentionnées ci-dessus suggèrent qu'une administration mensuelle produit des résultats numériquement supérieurs, elles indiquent également qu'un traitement mensuel peut ne pas être nécessaire pour tous les patients. L'étude PrONTO était la première étude qui tentait d'évaluer un traitement personnalisé par le ranibizumab⁴². C'était une étude prospective de 2 ans dans laquelle 40 patients atteints de DMLA avec NVC sous-fovéale (AV entre 20/40 et 20/400 et épaisseur rétinienne centrale \geq 300 μ m) ont été recrutés. Les patients ont reçu 3 injections intravitréennes mensuelles consécutives de ranibizumab et ont été retraités sur la base des critères présentés au Tableau 1. Lors d'un suivi à 1 an, l'amélioration moyenne de l'AV était de 9,3 lettres et 35 % des patients ont montré une amélioration \geq 15 lettres. Ces résultats visuels étaient similaires à ceux obtenus dans les études MARINA et ANCHOR, mais le nombre d'injections nécessaires était significativement moins

Tableau 4 : CAN-TREAT: objectifs de l'étude

Principal objectif :

Comparer séquentiellement l'efficacité de 2 schémas thérapeutiques en évaluant la variation moyenne de la MAVC ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) de la période initiale au 12^e mois. Si le schéma « treat and extend » est non inférieur au schéma mensuel, la supériorité du schéma « treat and extend » par rapport au traitement mensuel sera évaluée en fonction du nombre d'injections de la période initiale au 12^e mois.

Objectifs secondaires :

- Évaluer la fréquence du traitement et la durée des intervalles sans traitement dans le groupe recevant le schéma d'administration « treat and extend ».
- Comparer la proportion de patients ayant obtenu un gain ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 lettres entre les 2 groupes de traitement de la période initiale au 12^e mois et de la période initiale au 24^e mois.
- Comparer la proportion de patients ayant perdu < 5 , < 10 , < 15 lettres entre les deux groupes de traitement de la période initiale au 12^e mois et de la période initiale au 24^e mois.
- Comparer la variation moyenne de la MAVC ETDRS entre les 2 groupes de traitement au 12e mois comparativement au 3^e mois.
- Comparer la variation moyenne de la MAVC ETDRS entre les 2 groupes de traitement de la période initiale au 24^e mois.
- Comparer le nombre d'injections administrées entre les 2 groupes de traitement de la période initiale au 24^e mois.
- Comparer le nombre d'injections administrées entre les 2 groupes de traitement du 12^e mois au 24^e mois.

élevé : 5,6 injections pendant 12 mois. Cependant, dans cette étude, on a noté une récurrence exsudative dans 37 (92,5 %) des 40 yeux. L'étude PrONTO a non seulement montré que le traitement personnalisé de la DMLA humide peut être très efficace, mais elle a également établi le rôle de la TCO dans l'évaluation de l'effet du traitement. Bien qu'un examen clinique et la mesure de l'AV soient importants dans l'évaluation des résultats chez les patients atteints de DMLA humide, cela peut ne pas être suffisant. Par exemple, étant donné que l'AV peut varier, elle peut ne pas refléter l'activité de la maladie⁴². De plus, les changements visibles en TCO précèdent souvent une détérioration de l'AV^{42,43}.

Les leçons tirées des études cliniques décrites ci-dessus ont amené à envisager la stratégie « treat and extend » (réinjection systématique à chaque visite en jouant sur l'intervalle entre les visites) dans la pratique clinique⁴⁴. Cette stratégie vise à minimiser le nombre d'injections et les visites cliniques ainsi que leurs coûts. L'approche inclut une phase d'attaque

Tableau 5 : CAN-TREAT : Critères clés d'inclusion

- Diagnostic de NVC non traitée secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans l'œil étudié, pour laquelle le ranibizumab a été prescrit par le médecin traitant. Cela inclut les lésions avec
 - surface hémorragique < 50 % de la lésion
 - fibrose < 50 %
 - Décollement de l'épithélium pigmentaire séreux < 50 %
- Score de la MAVC dans l'œil étudié entre 78 et 19 lettres inclusivement, en utilisant les tableaux d'acuité visuelle ETDRS à une distance d'examen de 4 m
 - Équivalent Snellen d'environ 20/32 à 20/400 lors du dépistage
- Âge ≥ 50 ans
- Les patients peuvent donner un consentement éclairé écrit

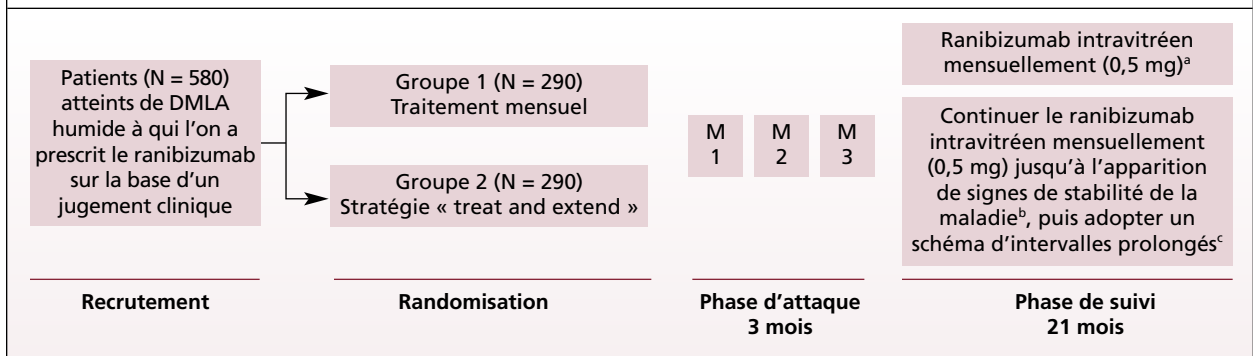
avec un traitement mensuel, suivie d'une phase de maintien dans laquelle l'intervalle entre les injections est progressivement augmenté ou raccourci selon la présence ou l'absence d'activité de la maladie.

Jusqu'à présent, l'unique preuve à l'appui de ce schéma d'administration provient d'études rétrospectives de cas⁴⁵⁻⁴⁷. Des analyses de la stratégie « treat and extend » avec le ranibizumab (92 yeux)⁴⁵ et le bevacizumab (74 yeux)⁴⁶, respectivement, ont montré une amélioration significative de la vision. Dans les deux études, les patients chez qui l'on a utilisé la stratégie « treat and extend » ont gagné 3 lignes d'AV. Le nombre d'injections a également été réduit à environ 8 par année. Près de la moitié des yeux (42 yeux ; 45,7 %) recevant le ranibizumab selon cette stratégie d'administration n'ont démontré aucune récurrence exsudative après l'obtention d'une macula sans exsudats (Tableau 2)⁴⁵. De plus, dans une étude prospective, ouverte, sans répartition aléatoire de 12 mois réalisée récemment en Australie, qui utilisait une stratégie « treat and extend » et se fondait sur les critères de reprise du traitement de l'étude PrONTO, l'AV s'est améliorée de 1,3 ligne (P = 0,008 ; Tableau 3)⁴⁷.

L'étude CAN-TREAT : l'expérience canadienne

CAN-TREAT (*Canadian Treat and Extend Analysis Trial with Ranibizumab*) est une étude canadienne multicentrique, avec répartition aléatoire conçue pour évaluer et comparer l'administration mensuelle du ranibizumab à la stratégie « treat and extend » pour obtenir et maintenir un bénéfice maximal en termes de fonction visuelle (i.e. stabilité de la MAVC). Les objectifs de l'étude sont indiqués au Tableau 4 et les détails et le plan de l'étude sont fournis à la Figure 2. L'étude devrait recruter au total 580 patients provenant de 20 à 25 centres participants. Les critères clés d'inclusion sont indiqués au Tableau 5. Les paramètres primaires sont la variation moyenne

Figure 2 : CAN-TREAT: Plan de l'étude



Évaluations lors des visites de suivi : 12^e mois/52^e semaine et 24^e mois/104^e semaine.

^a Le groupe de traitement mensuel subira des examens ophtalmologiques, des évaluations de la MAVC ETDRS et un examen de TCO tous les 3 mois

^b Stabilité de la maladie = Gain d'acuité visuelle < 3 lettres ETDRS à partir du mois précédent, sans signes cliniques de croissance des lésions, de liquide ou de sang, et absence de liquide intra-rétinien ou sous-rétinien en TCO

^c Schéma prolongé = L'intervalle entre chaque injection ultérieure sera prolongé de 2 semaines (intervalles de 6 semaines, 8 semaines, 10 semaines, jusqu'à 12 semaines au maximum) jusqu'à ce que des signes cliniques ou diagnostiques d'instabilité de la maladie soient observés sur la base des observations en TCO et/ou de la MAVC ETDRS.

L'instabilité de la maladie est définie comme la présence de liquide et/ou une perte de vision > 5 lettres et/ou la présence d'une nouvelle hémorragie ou la progression de la NVC.

Dans le cas de signes cliniques ou diagnostiques d'instabilité de la maladie, l'intervalle entre les injections sera raccourci par rapport à l'intervalle précédent (de 2 semaines si l'intervalle est de 6 ou 8 semaines ou de 4 semaines si l'intervalle est de 10 ou 12 semaines) jusqu'à ce que la maladie soit à nouveau stable. Lorsque la maladie est à nouveau stable, les intervalles entre les injections seront à nouveau prolongés en maintenant l'intervalle actuel pour l'injection suivante et si la stabilité de la maladie est confirmée, les intervalles prolongés entre les injections seront maintenus. Si la maladie ne se stabilise pas après la deuxième tentative d'utiliser le même intervalle entre les injections, aucune autre tentative d'augmenter cet intervalle ne sera effectuée. Le dernier intervalle où la maladie était stable sera sélectionné comme l'intervalle personnalisé pour ce patient, et cet intervalle sera maintenu pendant la période restante de l'étude en supposant une stabilité clinique et en TCO de la maladie.

de la MAVC et le nombre moyen d'injections administrées de la période initiale au 12^e mois.

On a émis l'hypothèse que le schéma « treat and extend » sera non inférieur à l'administration mensuelle en termes de variation moyenne de la MAVC de la période initiale au 12^e mois. À cette fin, une marge de non-infériorité de 5 lettres a été fixée, étant donné qu'elle représente une variation cliniquement significative de la vision. On prévoit également que le nombre d'injections avec le schéma « treat and extend » sera significativement inférieur au nombre d'injections avec le schéma d'administration mensuelle de la période initiale au 12^e mois. On pense que le schéma « treat and extend » est supérieur au schéma mensuel lorsque la diminution du nombre moyen d'injections entre les deux groupes est d'au moins deux injections au 12^e mois. Dans l'ensemble, on prévoit que l'approche « treat and extend » permettra un traitement proactif personnalisé contrairement au traitement réactif au besoin.

Conclusion

L'étude CAN-TREAT est la première étude multicentrique avec répartition aléatoire qui compare l'efficacité des injections mensuelles d'anti-FCEV à la stratégie « treat and extend » pour maximiser l'AV chez des patients atteints de DMLA. Dans cette étude, la relation entre les caractéristiques spécifiques des patients et la fréquence du traitement ainsi que la

possibilité de préserver la vision tout en réduisant le fardeau des injections seront également étudiés. En démontrant la validité de la stratégie « treat and extend » et en répondant aux questions liées au traitement demeurées antérieurement sans réponse, l'étude CAN-TREAT représentera une référence importante pour les recherches, les approches thérapeutiques et les stratégies d'administration futures.

Références:

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et coll. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11):844-851.
2. Gottlieb JL. Age-related macular degeneration. *JAMA.* 2002;288(18):2233-2236.
3. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2606-2617.
4. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. Age-related macular degeneration – emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med.* 2006;38(7):450-471.
5. Arnold JJ, Sarks SH. Extracts from "clinical evidence": age related macular degeneration. *BMJ.* 2000;321(7263):741-744.
6. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(2):154-162.
7. Wells JA, Murthy R, Chibber R, et coll. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(4):363-366.
8. Bellan L, Buske L. Ophthalmology human resource projections: are we heading for a crisis in the next 15 years? *Can J Ophthalmol.* 2007;42(1):34-38.
9. Buhrmann R, Hodge W, Gold D. National and Provincial Estimates of Vision Loss and Age-related Eye Diseases 2006 to 2031. From: Buhrmann R. Foundations for a Canadian Vision Health Strategy. Toronto: National

- Coalition for Vision Health. 2007. Available at: <http://www.visionhealth.ca>. Accessed on April 8, 2013.
10. Hassell JB, Lamoureux EL, Keeffe JE. Impact of age related macular degeneration on quality of life. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(5):593-596.
 11. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(4):514-520.
 12. British Columbia Approves Lucentis Funding for Macular Degeneration. Available at: <http://www.amdsupport.ca/2009/04/09/british-columbia-approves-lucentis-funding-for-macular-degeneration>. Accessed on April 4, 2013.
 13. Province to Fund Lucentis Treatment. Available at: <http://www.gov.ns.ca/news/details.asp?id=20101020006>. Accessed on April 4, 2013.
 14. Cruess A, Maberley D, Wong D, Chen J. The treatment of wet AMD in Canada: access to therapy (policy review). *Can J Ophthalmol*. 2009;44 (5):548-556.
 15. Cruess AF, Berger A, Colleaux K, et coll. Canadian expert consensus: optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(3):227-235.
 16. Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica*. 2012;227(Suppl 1):2-10.
 17. Yu L, Liang XH, Ferrara N. Comparing protein VEGF inhibitors: In vitro biological studies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;408(2):276-281.
 18. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171-85.
 19. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114(12): 2179-2182.
 20. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007;114(5):855-859.
 21. Heidschckha P, Fietz H, Hofmeister S, et coll. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2814-2823.
 22. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, et coll. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007;27(9):1260-1266.
 23. IVAN Study Investigators; Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et coll. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411.
 24. Kim H, Robinson SB, Csaky KG. FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Mol Vis*. 2009;15:2803-2812
 25. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-Eye) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(2):103-113.
 26. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):667-668.
 27. Heier JS, Brown DM, Chong V, et coll. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548.
 28. Heier JS, VIEW 1 and VIEW2 Investigators. 96 Weeks Results from the VIEW 1 and VIEW 2 Studies: Intravitreal Aflibercept Injection versus Ranibizumab for Neovascular AMD Shows Sustained Improvements in Visual Acuity. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Fort Lauderdale (FL): May 6-9, 2012. Abstract 6962.
 29. Lee SS, Ghosn C, Yu Z, et coll. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;51(4):2135-2138.
 30. Kakinoki M, Miyake T, Sawada O, Sawada T, Kawamura H, Ohji M. The clearance of intravitreal bevacizumab in vitrectomized macaque eyes. Poster presented at the ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale (FL); May 5, 2011.
 31. Mehta S, Blinder KJ, Shah GK, Kymes SM, Schlieff SL, Grand MG. Intravitreal bevacizumab for the treatment of refractory diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;41(3):323-329.
 32. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):124-126.
 33. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, 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.
 34. 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.
 35. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et coll. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398.
 36. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et coll. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):850-857.
 37. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et coll. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(2):246-252.
 38. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et coll. 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.
 39. Bolz M, Schmidt-Erfurth U. Ranibizumab EXCITE study: Exploring the value of optical coherence tomography for the management of ranibizumab therapy in age-related macular degeneration. Paper presented at: 8th Euretina Congress; May 22, 2008; Vienna, Austria.
 40. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739.
 41. Suner IJ, Yau L, Lai P. HARBOR study: one-year results of efficacy and safety of 2.0 mg versus 0.5 mg ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration [abstract no. 3677]. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Fort Lauderdale; May 6-10 2011.
 42. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et coll. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4): 566-583.
 43. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:627-637.
 44. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143: 679-680.
 45. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et coll. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134-2140.
 46. Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C, et coll. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol* 2011;153:468-473.
 47. Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina*. 2013 Mar 27. [Epub ahead of print]

Déclaration de divulgation : Le Dr Kertes a reçu des fonds de recherche de Bayer/Regeneron, Novartis, Allergan et GlaxoSmithKline, des honoraires d'Alcon et des honoraires et une prise en charge des frais de voyage de Bayer/Regeneron, Novartis, Allergan et Bausch & Lomb. Le Dr Sheidow a reçu des honoraires de Novartis et a été membre du conseil consultatif de Bayer et d'Alcon.

Les auteurs remercient Radmila Day pour sa contribution à la rédaction de ce manuscrit.

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-médicale, scientifique et éducative.