

# 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

### Approches thérapeutiques individualisées : vers une prise en charge modernisée des maladies de la rétine

Un rapport de la réunion annuelle 2014 de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)

4 au 8 mai 2014 Orlando, Floride

Par Nupura K. Bakshi, M.D., FRCSC

Étant donné l'utilisation continue des traitements par les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire dans la prise en charge des maladies de la rétine – en particulier la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'œdème maculaire diabétique, l'occlusion veineuse rétinienne et la néovascularisation choroidienne myopique – l'importance d'une approche thérapeutique individualisée est de plus en plus reconnue. De nombreuses initiatives ont été proposées afin d'identifier les facteurs pronostiques qui peuvent aider à orienter les approches thérapeutiques de façon à obtenir les résultats les plus souhaitables. Dans le présent numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques*, nous résumons les présentations effectuées ainsi que d'autres nouvelles données portant sur la valeur et l'utilité de diverses caractéristiques liées aux patients et à la maladie qui pourraient servir de prédicteurs des résultats futurs. Nous nous attarderons aussi sur l'impact potentiel de ces données sur la pratique quotidienne canadienne en ophtalmologie.

#### La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de forme humide : caractéristiques initiales considérées comme prédicteurs de la réponse au traitement par les inhibiteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF)

Plusieurs présentations ont examiné l'association entre les résultats obtenus en matière d'acuité visuelle (AV) sur la DMLA et les changements anatomiques (épaisseur de la rétine centrale [ERC]) et morphologiques (présence de liquide rétinien, développement d'une atrophie géographique) dans les essais cliniques clés. Une sous-analyse des données provenant de l'essai CATT à deux ans (N=1185) indique que les yeux dans lesquels on avait détecté du liquide sous-rétinien en tomographie par cohérence optique (TCO) – 84 % initialement et à 2 ans – avaient une meilleure AV moyenne que les yeux sans liquide (70,9 vs 67,0 lettres;  $P = 0,006$ )<sup>1</sup>. En revanche, la présence de liquide intravitréen avait diminué l'AV moyenne (59,9 vs 70,9 lettres :  $P < 0,0001$ ). Dans l'ensemble, chez 85 % des participants à l'essai CATT on a noté la présence de liquide

à la TCO initialement et à 2 ans. Les rétines d'une épaisseur anormalement faible étaient associées à de moins bons résultats en matière d'AV : 59,4 lettres pour les yeux d'une épaisseur rétinienne  $\leq 120 \mu\text{m}$  vs 71,3 lettres pour 120-212  $\mu\text{m}$  et 70,3 lettres pour  $> 212 \mu\text{m}$  ( $P < 0,0001$ , Figure 1). De plus, une zone de lésion de néovascularisation choroidienne (NVC) plus importante ( $P < 0,0001$ ) et un tissu sous-rétinien plus épais ( $P < 0,03$ ) étaient également associés à de moins bons résultats visuels. Les données issues des études VIEW 1 et 2 indiquent également une association significative entre une réponse sous-optimale de l'AV et la taille initiale de la lésion<sup>2</sup>. Dans l'essai IVAN, les sujets présentant des lésions plus importantes et plus actives (présence d'hémorragie ou NVC classique) avaient une moins bonne fonction visuelle initiale<sup>3</sup>.

Les chercheurs de l'étude EXCITE n'ont constaté aucune corrélation linéaire entre l'ERC et un gain d'AV à 12 mois<sup>4</sup>. Cependant, lorsque les patients qui avaient une ERC initiale  $\geq 275 \mu\text{m}$  ( $n = 179$ ) ont été stratifiés selon leur épaisseur rétinienne à 12 mois, le gain d'AV était le plus élevé (médiane de 8 lettres) pour la strate intermédiaire (150-250  $\mu\text{m}$ ), comparativement à un gain d'AV de 6 lettres pour les patients dont la rétine était la plus fine ( $\leq 150 \mu\text{m}$ ) et de 3 lettres pour les rétines les plus épaisses ( $> 300 \mu\text{m}$ ; Tableau 1). Les auteurs ont conclu que la réduction de l'ERC avec le ranibizumab est associée à un gain de meilleure AV corrigée (MAVC) jusqu'à une limite d'ERC au-dessous de laquelle une réduction additionnelle de l'épaississement de la rétine n'offre aucun gain supplémentaire de MAVC.

#### Œdème maculaire diabétique (OMD) : réduction du fardeau des visites tout en maintenant de bons résultats visuels

L'efficacité et l'innocuité du ranibizumab intravitréen dans la prise en charge de l'OMD ont été démontrées dans plusieurs essais cliniques randomisés importants<sup>5-9</sup>, dans lesquels la fréquence du traitement variait d'injections mensuelles<sup>5</sup> à des posologies moins fréquentes au besoin<sup>6-9</sup>. Étant donné que des visites fréquentes à la clinique constituent un fardeau important pour les patients, les cliniciens traitants et le système de soins de santé, plusieurs approches

#### 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 J. Hurwitz, M.D.

Ophtalmologiste 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.

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.

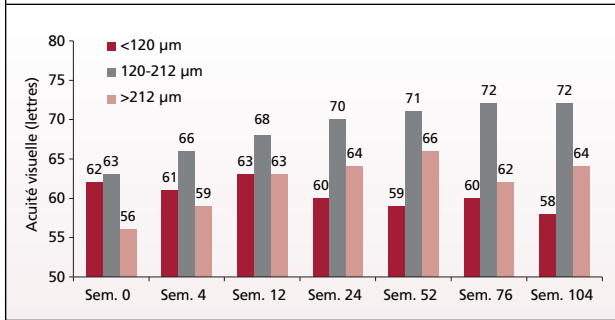
Ophtalmologiste en chef

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](http://www.ophtalmologieactualites.ca)

**Figure 1 : CATT :<sup>1</sup> Relation entre l'épaisseur de la rétine et l'acuité visuelle (AV)**



thérapeutiques qui assureraient de bons résultats visuels avec des injections et une surveillance moins fréquentes ont été explorées.

Le Dr Christian Prunte a présenté des données portant sur 24 mois issues de l'essai RETAIN<sup>10</sup>, une étude de phase III à simple insu qui évaluait l'efficacité et l'innocuité du ranibizumab (0,5 mg) dans deux schémas TER (*Treat and Extend Regimen*) vs au besoin. Après la stabilisation initiale de l'AV avec l'administration mensuelle du ranibizumab, 372 patients ont été répartis au hasard du traitement par le ranibizumab selon une approche TER avec (n = 121) ou sans laser (n = 128) ou selon une approche au besoin (n = 123). Le traitement au laser a été administré jour 1, puis au besoin sur la base des lignes directrices ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*). Dans les groupes recevant le ranibizumab selon une approche TER, les intervalles sans traitement et sans surveillance ont été progressivement augmentés de 1 mois (jusqu'à 3 mois) et le groupe recevant le traitement au besoin a été surveillé mensuellement. Les modifications moyennes de la MAVC à 24 mois ont démontré la non-infériorité des schémas TER par rapport au schéma au besoin : +8,3 lettres ETDRS avec le traitement par le ranibizumab selon le schéma TER plus le laser, +6,5 lettres avec la monothérapie par le ranibizumab selon le schéma TER et +8,1 lettres avec le schéma au besoin. Et surtout, les schémas TER ont réduit de 40 % le nombre de visites, et plus de 70 % des patients recevant le schéma TER ont bénéficié d'un intervalle sans visites à la clinique de 2 mois.

De même, l'étude RELIGHT<sup>11</sup> prospective, ouverte de phase IIIb comportant un seul groupe de traitement (n = 109 patients recrutés, 99 ayant terminé l'étude) a confirmé la faisabilité d'un schéma

**Tableau 1 : Essai EXCITE<sup>4</sup> : Relation entre l'ERC et le gain d'AV chez des patients présentant une ERC initiale ≥ 275 µm**

ERC à 12 mois (µm)	N	Modification de la période initiale à 12 mois	
		MAVC médiane (lettres ETDRS)	ERC médiane (µm)
≤150	22	+6	-214
150-200	48	+8	-172
201-250	55	+8	-125
251-300	32	+4	-76
>300	22	+3	-2

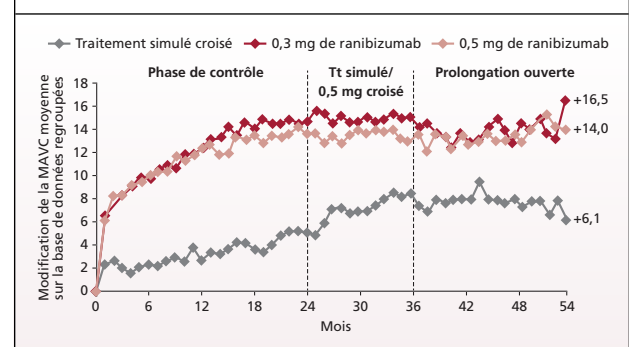
ERC = épaisseur de la rétine centrale ;  
MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée ;  
ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

thérapeutique prévoyant une surveillance bimensuelle. La proportion des sujets gagnant ≥ 10 et ≥ 15 lettres au 12<sup>e</sup> mois était de 24,8 % et de 13,8 %, respectivement. Au 18<sup>e</sup> mois, 35 % des patients ont gagné ≥ 10 lettres et 19 % ont gagné ≥ 15 lettres. Le nombre moyen d'injections (incluant 3 doses d'attaque mensuelles) était de 6,8 et de 8,5 pendant 12 et 18 mois, respectivement. De plus, dans l'essai RELIGHT, une analyse de sous-groupe a suggéré que les patients dont l'ancienneté de l'OMD était moindre (< 12 mois) ont obtenu une plus grande amélioration de la MAVC que les patients dont l'OMD était plus ancien.

L'importance d'une intervention précoce a également été notée dans les essais RIDE et RISE<sup>12</sup>, où les sujets qui, après 2 ans, sont passés d'injections simulées aux injections de ranibizumab, n'ont pas obtenu le même niveau d'AV que ceux sous ranibizumab dès le début de l'essai. Il est particulièrement important d'éviter tout retard dans le traitement chez les patients chez qui l'on a identifié du liquide sous-rétinien, un œdème sévère, des kystes de grande taille et une maladie rénale<sup>13</sup>. Durant la 3<sup>e</sup> année des essais RISE et RIDE, les patients recevant le traitement simulé pendant 2 ans étaient admissibles à permuter au ranibizumab 0,5 mg mensuellement. Après le 36<sup>e</sup> mois, les patients pouvaient recevoir le ranibizumab 0,5 mg selon un protocole ouvert, quel que soit le traitement antérieur auquel ils avaient été assignés. Selon les résultats des études de prolongation ouvertes à long terme de ces essais, environ 25 % des patients n'ont pas eu besoin de continuer leur traitement au ranibizumab pour maintenir leur AV et environ 75 % ont pu maintenir leur AV avec des traitements additionnels (Figure 2). En moyenne, 4,5 injections ont été administrées pendant un suivi moyen de 14,1 mois effectué dans les études de prolongation ouvertes, seuls 10 % des patients nécessitant des injections mensuelles<sup>12</sup>.

Dans une analyse ultérieure de l'étude RESTORE, les caractéristiques de base des participants ont été examinées, afin d'identifier les prédicteurs d'une forte réponse de l'AV (gain ≥ 10 lettres ETDRS à 12 mois)<sup>14</sup>. Le nombre moyen d'injections chez les bons répondeurs était de 6,9, celles-ci ayant produit un gain d'AV moyen de 15,1 lettres en comparaison de 7,2 injections et 7,5 lettres dans la population globale de l'essai. Aucune des caractéristiques initiales évaluée (AV, ERC, âge, indice de masse corporelle et hémoglobine A1c) n'a permis de prédire la fréquence du traitement requise pour obtenir une forte réponse de l'AV. Cependant, l'observation que 40 % (32/81) des forts répondeurs ont eu besoin de ≤ 6 injections pour un gain similaire d'AV (15,8

**Figure 2 : Étude de prolongation ouverte des essais RIDE et RISE indiquant la nécessité d'une intervention thérapeutique plus précoce<sup>12</sup>**



lettres) durant la première année du traitement appuie l'approche thérapeutique individualisée pour la prise en charge de l'OMD. Une sous-analyse de l'étude RESTORE réalisée par Gerendas et ses collaborateurs<sup>15</sup> a montré que la présence d'une maladie active au début du traitement, et en particulier d'un kyste intrarétinien et de liquide sous-rétinien, est associée à un gain moyen plus important de MAVC, alors que l'ERC seule ne permet pas de prédire la réponse de la MAVC. Ainsi, l'évaluation initialement des paramètres morphologiques en TCO et/ou à l'angiographie à la fluorescéine pourrait aider à prédire la réponse fonctionnelle et anatomique au traitement anti-VEGF. Une autre sous-analyse de l'étude RESTORE a révélé que des injections répétées de ranibizumab intravitréen chez des patients atteints d'OMD n'ont pas entraîné la progression de la microangiopathie centrale ou réduction de la perfusion maculaire<sup>16</sup>. Ces résultats dissipent les craintes que la suppression prolongée du VEGF pourrait être néfaste à l'intégrité microvasculaire.

### Mise à jour sur les essais VIVID-DME et VISTA-DME

Les essais VIVID et VISTA de phase III (N = 406 et 466, respectivement) comparent 2 schémas thérapeutiques utilisant l'aflibercept intravitréen – 2 mg toutes les 4 semaines (2q4) et 2 mg toutes les 8 semaines (2q8) après 5 doses mensuelles initiales – avec la photocoagulation au laser dans le traitement de l'OMD. Les résultats à 52 semaines présentés au Congrès EURETINA 2013<sup>17</sup> ont démontré la supériorité de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser pour ce qui est des paramètres de la MAVC. Dans sa présentation des données portant sur 2 ans provenant des essais VIVID-DME et VISTA-DME, le D<sup>r</sup> David Brown a montré que l'aflibercept était supérieur au laser en ce qui concerne la modification moyenne de la MAVC par rapport à la période initiale : + 11,5 lettres dans le groupe 2q4 (moyenne de 21,3 injections) et + 11,1 lettres dans le groupe 2q8 (moyenne de 13,5 injections) en comparaison de 0,9 lettre dans

le groupe laser. Un gain  $\geq 15$  lettres à la semaine 100 a été observé chez 38,3 %, 33,1 % et 13,9 % dans les groupes 2q4, 2q8 et laser, respectivement. Aucun nouveau cas d'événement indésirable grave n'a été identifié.

Le D<sup>r</sup> Quan Dong Nguyen a présenté un examen de l'impact d'un traitement anti-VEGF antérieur sur l'amélioration de la MAVC et l'ERC à la semaine 52 dans l'essai VISTA<sup>19</sup>. Il a souligné que dans l'essai VIVID, mené à l'extérieur des États-Unis (É.-U.), seuls 10 % des patients avaient reçu un traitement anti-VEGF antérieur, alors que dans l'essai VISTA basé aux É.-U., environ 43 % des patients avaient reçu des anti-VEGF. La modification moyenne de la MAVC et de l'ERC dans l'essai VISTA selon l'utilisation antérieure d'un traitement anti-VEGF est indiquée dans les Figures 3A et 2B. La proportion de patients traités par l'aflibercept obtenant un gain  $\geq 15$  lettres était la plus élevée chez les patients recevant l'aflibercept mensuellement (48 %) et la moins élevée chez ceux n'ayant jamais reçu d'anti-VEGF traités avec l'aflibercept toutes les 8 semaines. Environ 32 % des patients traités antérieurement avec des anti-VEGF ont gagné > 15 lettres, quelle que soit la dose d'aflibercept.

Le D<sup>r</sup> Robert Avery a présenté les différences dans la pharmacocinétique systémique après l'administration intravitréenne de 3 anti-VEGF fréquemment utilisés chez des patients atteints d'OMD20. L'exposition systémique était la plus élevée après l'administration du bévaccizumab, suivi de l'aflibercept et elle était la plus faible avec le ranibizumab, ce qui serait dû au recyclage de Fc par les récepteurs du Fc sur les cellules; en tant que fragment Fab, le ranibizumab ne contient pas la région Fc. Par conséquent, le taux de VEGF libre systémique mesuré au tiers des trois doses mensuelles était considérablement plus faible avec l'utilisation du bévaccizumab et de l'aflibercept qu'avec le ranibizumab. L'impact de l'exposition systémique aux anti-VEGF intravitréens sur le profil d'innocuité de ces agents et l'association avec des événements indésirables systémiques sont une source de débat continu au sein de la communauté médicale<sup>21</sup>.

### Arguments en faveur de l'utilisation des anti-VEGF dans la prise en charge de l'occlusion veineuse rétinienne (OVR)

Efficacité des anti-VEGF chez les patients atteints d'OMD a été récemment confirmée dans plusieurs essais cliniques à petite échelle et dans des études d'observation avec le bévaccizumab<sup>22-24</sup>, et dans d'importants essais cliniques randomisés avec le ranibizumab<sup>25-28</sup>. Dans les études BRAVO et CRUISE, le gain d'AV obtenu à 6 mois avec des injections mensuelles de ranibizumab a été maintenu à 12 mois

Figures 3A,B : Essai VISTA-DME<sup>19</sup> : Modification de la MAVC et de l'ERC selon l'utilisation antérieure du traitement anti-VEGF

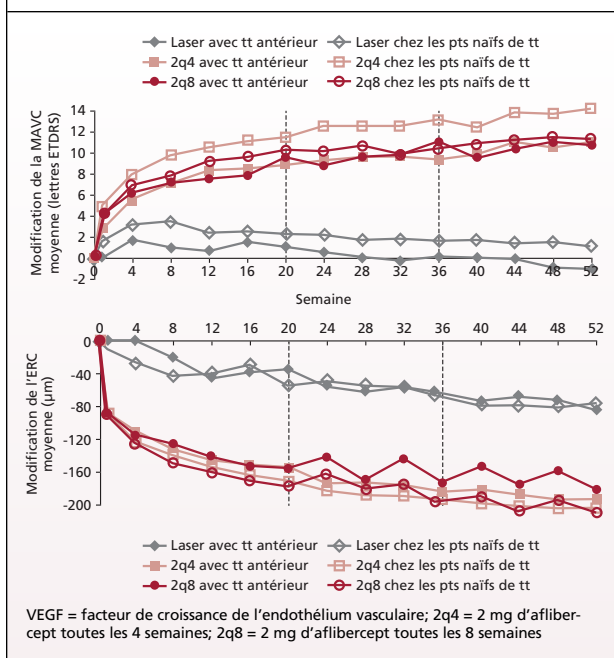
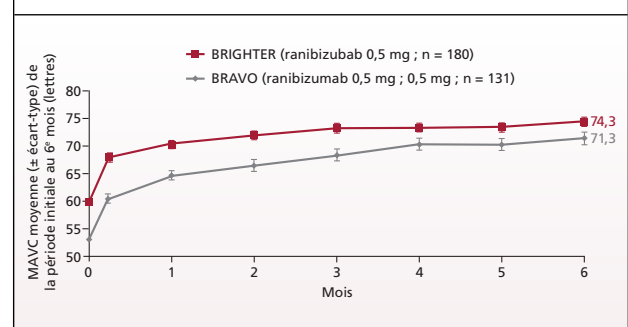


Figure 4 : MAVC moyenne sur 6 mois et exposition au traitement le 6<sup>e</sup> mois chez des patients traités par le ranibizumab 0,5 mg dans les essais BRIGHTER et BRAVO<sup>32</sup>



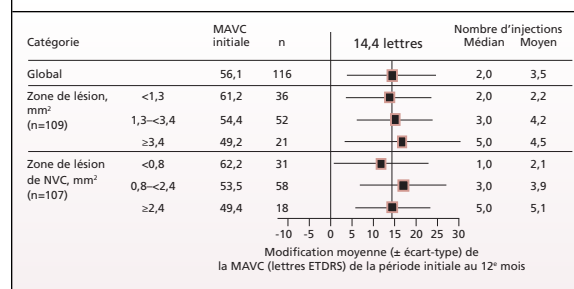
avec un traitement au besoin<sup>27,28</sup>. Des essais avec le ranibizumab sont menés actuellement chez des patients atteints d'OMD, afin d'aborder plus directement les questions posées dans ces deux essais clés. L'essai BRIGHTER de phase IIIb ouvert<sup>32</sup> est conçu pour évaluer l'impact d'un traitement au laser concomitant sur les résultats visuels et la fréquence du traitement chez des patients recevant le ranibizumab selon un schéma au besoin. On a noté une différence statistiquement significative dans la modification moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la période initiale avec la monothérapie par le ranibizumab (n = 183; +14,8 lettres) et avec le ranibizumab conjointement à un traitement d'appoint par le laser (n = 180; + 14,1 lettres) en comparaison d'un traitement par le laser seul (n = 92; 6,0 lettres; P < 0,0001). Dans l'étude BRAVO<sup>23</sup>, l'amélioration de la MAVC avec le ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg à 6 mois était de + 16,6 lettres et de + 18,3 lettres, respectivement. La Figure 4 montre la modification moyenne de la MAVC obtenue avec le ranibizumab 0,5 mg dans les essais BRIGHTER et BRAVO. Les chercheurs ont constaté également une réponse similaire à celle avec le ranibizumab dans les yeux ischémiques et non ischémiques<sup>33</sup>.

VIBRANT<sup>34</sup>, un essai de phase III randomisé à double insu avec contrôle actif, a démontré la supériorité de l'aflibercept par rapport au laser chez 183 patients atteints d'occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR). Après 24 semaines de traitement, un nombre significativement plus élevé de patients traités par l'aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines ont gagné  $\geq 15$  lettres par rapport à la période initiale comparé à ceux traités au laser (53 % vs 27 %; P < 0,001). La réduction moyenne de l'ERC de la période initiale à la 24<sup>e</sup> semaine était de 280,5  $\mu$ m avec l'aflibercept vs 128,8  $\mu$ m avec le laser (P < 0,0001). L'amélioration moyenne de la MAVC de la période initiale à la 24<sup>e</sup> semaine était de 17,0 et de 6,9 lettres dans les groupes recevant l'aflibercept et le laser, respectivement (P < 0,0001). La réduction moyenne de l'ERC de la période initiale à la 24<sup>e</sup> semaine était de 280,5  $\mu$ m avec l'aflibercept vs 128,8  $\mu$ m avec le laser (P < 0,0001).

### Les anti-VEGF et la modification des paradigmes de traitement de la NVC myopique (NVCm)

La NVCm est une complication fréquente menaçant la vision chez les jeunes adultes et les adultes d'âge moyen<sup>35</sup>. L'analyse d'une base de données longitudinales portant sur plus de 320 000 patients canadiens, couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2011, estimaient la prévalence de la NVCm, une complication fréquente chez les jeunes adultes et chez les adultes d'âge moyen, à 0,084 % et l'incidence annuelle à 0,0061 %<sup>36</sup>. Les traitements les plus fréquents durant cette période étaient la photocoagulation au laser (45%) et le verteporfin (41 %). Une autre étude épidémiologique, qui incluait 98 patients atteints de NVCm recrutés dans 16 centres à travers le Canada, a révélé que 32 % présentaient une perte de vision sévère (AV  $\leq 20/200$ ) au moment du diagnostic et 19 % présentaient une perte de vision modérée (AV 20/80 à  $>20/200$ )<sup>37</sup>. Dans cette étude, presque tous les participants (91,8 %) ont été traités par un anti-VEGF recevant en moyenne 3,8 injections par année. Quant au type de NVC, les deux études rapportent la prévalence la plus élevée pour la NVC sous-fovéale (> 50 %) et la moins fréquente pour la NVC extrafovéale (2%–6%)<sup>36,37</sup>.

**Figure 5 : Exposition du traitement et modification moyenne de la MAVC de la période initiale au 12<sup>e</sup> mois par lésion initiale et par zone de lésion de NVC<sup>40</sup>**



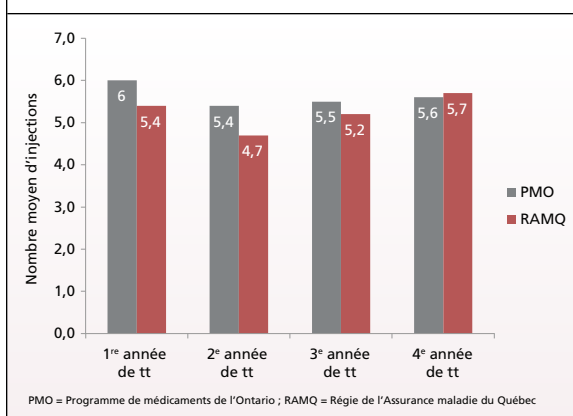
Les anti-VEGF continuent de montrer des résultats prometteurs dans le traitement de la NVCm. Sur la base des résultats de l'étude RADIANCE<sup>38</sup> en janvier 2014, Santé Canada approuvait le ranibizumab pour le traitement des troubles visuels dus à une NVC secondaire à une myopie pathologique<sup>39</sup>. RADIANCE est une étude de phase III qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du ranibizumab 0,5 mg administré selon de 2 schémas posologiques différents chez 277 patients présentant des troubles visuels (AV initiale 78,2 lettres) dus à une NVC : les critères de retraitement étaient fondés sur les résultats visuels (Groupe 1) ou l'activité de la maladie (Groupe 2) vs le traitement photodynamique avec le verteporfin (TPDv; Groupe 3). Quels que soient les critères de retraitement, les patients ont obtenu des gains de MAVC supérieurs avec le ranibizumab en comparaison de la TPDv pendant 12 mois. Une analyse de sous-groupe dans cet essai<sup>40</sup> a indiqué une variabilité inter-patient en termes de besoin d'un traitement, soulignant la nécessité d'une approche thérapeutique individualisée. Les patients présentant de plus grandes lésions initialement ont eu besoin d'un plus grand nombre d'injections pendant la période de 12 mois pour obtenir une amélioration de la MAVC similaire à celle de la population globale de l'étude (Figure 5). Une autre analyse de sous-groupe exploratoire ultérieure a révélé que les patients asiatiques atteints de NVCm répondaient habituellement mieux au traitement avec le ranibizumab que les patients caucasiens, présentant un gain numériquement plus élevé de MAVC (16,1 vs 14,1), avec 1 injection de moins (moyenne de 2,9 vs 3,8) pendant 12 mois<sup>41</sup>. Cela est particulièrement important en raison de la prévalence plus élevée de la NVCm chez les patients asiatiques, où 10 % des patients atteints de myopie pathologique développent une NVC vs 5 % des Caucasiens<sup>42,43</sup>.

Les résultats de l'essai MYRROR<sup>44</sup> de phase III de 48 semaines ont confirmé l'efficacité supérieure de l'aflibercept 2 mg (n=91) en comparaison de la PTDv (n=31) chez des patients atteints de NVCm. La modification moyenne de la MAVC à 48 semaines était de +13,5 lettres avec l'aflibercept vs +3,9 avec la PTDv. Notamment, un nombre médian de 2 injections d'anti-VEGF avait permis un gain moyen d'AV de 14 lettres à 12 mois dans les deux essais RADIANCE (en moyenne, 3,5 injections) et MYRROR (en moyenne 4,0 injections).

### Application des connaissances provenant des essais cliniques à la pratique clinique quotidienne

LUMINOUS est une étude d'observation de 5 ans sur toutes les indications approuvées du ranibizumab<sup>45</sup>. C'est la plus

**Figure 6 : Nombre moyen d'injections pour les patients naïfs de ranibizumab par régime d'assurance-santé provincial<sup>48</sup>**



grande étude menée jusqu'à présent chez des patients souffrant de maladies rétinienues dans 41 pays, incluant le Canada, le nombre cible de patients recrutés étant de 30 000 patients (naïfs de traitement ou exposés antérieurement à un traitement anti-VEGF). LUMINOUS est conçu pour évaluer l'innocuité à long terme, l'efficacité, les schémas thérapeutiques et la qualité de vie liée à la santé dans un contexte de vraie vie. Le Dr Christopher Brand a présenté les caractéristiques de base des premiers 10 071 participants (825 provenant du Canada)<sup>46</sup> et le Dr Paul Mitchell a examiné les résultats de l'analyse intérimaire à 1 an<sup>47</sup>. Jusqu'à présent, la vaste majorité (93,1 %) des participants à l'étude souffre de la forme humide de la DMLA, suivi de l'OMD (4,5 %) et de l'OVR (1,2 %). Parmi les patients souffrant de la forme humide de la DMLA, 81,3 % ont été traités antérieurement avec du ranibizumab et 17,7 % étaient naïfs de traitement. L'âge moyen des patients était de 79,2 ans, et 61,7 % étaient des femmes. Le profil de risque cardiovasculaire de la population de l'étude LUMINOUS est représentatif de la pratique clinique; chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA, 9 % et 6 % ont souffert d'une crise cardiaque et d'un accident vasculaire cérébral (AVC), respectivement, et 7 % des patients souffrant d'OMD avaient des antécédents de crise cardiaque ou d'AVC. Initialement, les patients ayant reçu un traitement avaient des scores d'AV plus élevés et d'ERC moins élevés comparativement aux patients naïfs de traitement. Selon les résultats à 1 an chez les premiers 2112 patients (incluant 47 participants canadiens), les patients naïfs de traitement ont gagné 4,1 lettres et les patients ayant reçu un traitement ont maintenu leur AV initiale plus élevée (modification du score de -1,1 lettre). Les patients naïfs de traitement et ceux ayant antérieurement été traités ont reçu une moyenne de 5,2 injections lors de 7,4 et 7,5 visites, respectivement. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé.

Utilisant les données sur l'usage de ranibizumab à 4 ans dans le monde réel pour traiter la DMLA au Canada (Figure 6), Gonder et ses collaborateurs<sup>48</sup> suggèrent que de nombreux cliniciens en Ontario et au Québec ne traitent pas mensuellement, mais adoptent plutôt un traitement individualisé par le ranibizumab

pour prendre en charge leurs patients atteints de DMLA<sup>48</sup>.

Une étude rétrospective de cohorte a été réalisée en utilisant des données de réclamations américaines qui incluaient des patients qui recevaient un traitement anti-VEGF intravitréen de première intention ou de deuxième intention avec le ranibizumab (n=912) ou l'aflibercept (n=289) du 18 novembre 2011 au 31 juillet 2013<sup>49</sup>. Cette analyse a indiqué un nombre similaire d'injections à 12 mois pour l'administration en première intention (5,04 aflibercept vs 5,02 ranibizumab) et en deuxième intention (5,72 aflibercept vs 5,76 ranibizumab). Les coûts moyens associés au traitement anti-VEGF de première intention étaient également comparables : \$10 288 pour l'aflibercept vs \$9894 pour le ranibizumab. Le taux d'endophtalmie était significativement plus élevé parmi les patients recevant l'aflibercept comparativement au ranibizumab (0,17 % vs 0,08 %; *odds ratio* ajusté 2,70).

## Conclusion

Ces données récemment présentées illustrent clairement la nécessité d'une approche thérapeutique individualisée dans la prise en charge des maladies rétinienues avec quelques différences dans la fréquence posologique des traitements anti-VEGF actuellement disponibles. Il est évident que l'initiation d'un traitement de façon plus précoce offre d'importants avantages pour l'AV, en particulier chez les patients dont la maladie est active, comme en témoigne la présence de liquide, de kystes et de lésions plus importantes. La valeur prédictive de ces observations morphologiques pour le schéma thérapeutique reste à déterminer. Actuellement, le schéma *treat-and-extend* semble être l'approche la plus réalisable et la plus favorable utilisée par de nombreux experts dans ce domaine thérapeutique.

*Le Dr Bakshi est une ophtalmologue membre du personnel à l'hôpital Mount Sinai et à l'hôpital St Michael et dans le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision à l'Université de Toronto en Ontario.*

## Références :

- Sharma S, Toth CA, Ebenezzer D, et coll. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatment trials (CATT). Présenté à ARVO 2014. Résumé 1311.
- Lanzetta P, Cruess AF, Janosi I, et coll. Characteristics associated with suboptimal response in patients treated with anti-VEGF therapy for wet age-related macular degeneration (wAMD). Présenté à ARVO 2014. Résumé 1312.
- Menon G, Yang YC, Gibson JM, Reeves B, Ghanchi F, Chakravarthy U. Predictors of visual acuity outcome and time to lesion reactivation when using anti-VEGF drugs to treat wet AMD. Présenté à ARVO 2014. Résumé 1310.
- Yang YC, Souied EH, Narendran N, et coll. Retinal thinning does not correlate with visual acuity in wet age-related macular degeneration patients: analysis of the EXCITE study. Présenté à ARVO 2014. Résumé 1313.
- 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.
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et coll. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.
- Massin P, Bandello F, Garweg JG, et coll. 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.
- Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et coll; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.

9. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, et coll; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318.
10. Prunte C. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat-and-extend versus pro-re-nata regimes in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 24-month results of RETAIN study. Présenté à ARVO 2014. Résumé 1700.
11. Pearce IA. Ranibizumab treatment of diabetic macular edema with bimonthly monitoring: 18-month outcomes of the Phase IIIb multicenter RELIGHT study. Présenté à ARVO 2014. Résumé 1701.
12. Ho AC, Zhang J, Ehrlich JS. Ranibizumab for diabetic macular edema: long-term open-label extension of the Phase III RIDE and RISE trials. Présenté à ARVO 2014. Résumé 1704.
13. Sophie R, Na Lu N, Campochiaro PA. Baseline predictors of functional outcomes in patients with diabetic macular edema (DME) in the RISE and RIDE trials. Présenté à ARVO 2014. Résumé 1702.
14. Margaron P, Bailey C, Spital G, Warburton J, Hashmonay R. High visual acuity response with reduced number of ranibizumab injections in patients with diabetic macular edema: a post-hoc analysis of the RESTORE study. Présenté à ARVO 2014. Résumé 1705.
15. Gerendas B, Simader C, Deak GG, et coll. Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. Présenté à ARVO 2014. Poster A0228.
16. Prager SG, Simader C, Deak GG, et coll. Changes in macular perfusion during antiangiogenic treatment of diabetic macular edema. Présenté à ARVO 2014. Poster A0198.
17. Schmidt-Erfurth U. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in DME: results of two phase III studies (VIVID-DME and VISTA-DME). Paper presented at the 13th EURETINA Congress. Hamburg (Germany): September 27, 2013.
18. 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. Présenté à ARVO 2014. Résumé 5052.
19. Nguyen QD. Impact of prior therapy for diabetic macular edema (DME) on visual and anatomic outcomes following treatment with intravitreal aflibercept: results from the Phase 3 VISTA-DME and VIVID-DME studies. Présenté à ARVO 2014. Résumé 5055.
20. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et coll. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab, or aflibercept in patients with DME. ARVO 2014. Poster B0113.
21. Cruess A, Giacomantonio N. Cardiac issues of noncardiac drugs: the rising story of avastin in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2014;231(2):75-79.
22. Epstein DL, Algyere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvant A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: Twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2587-2591.
23. Ramezani A, Esfandiari H, Entezari M, et coll. Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent-onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;259(8):1149-1160.
24. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoids macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29(4):511-515.
25. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et coll. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-1112.
26. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et coll. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.
27. Campochiaro PA, Brown DM, Awk CC, et coll. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10): 2041-2049.
28. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et coll. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-1602.
29. Boyer D, Heier J, Brown DM, et coll. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: Six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119(5):1024-1032.
30. Holz FG, Roider J, Ogura Y, et coll. VEGF trap-eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278-284.
31. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vittori R, Berliner AJ. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):429-437.
32. Gerding H, Boscia F, Mones JM, et coll. Ranibizumab ± adjunctive laser vs laser in patients with visual impairment due to macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO): design and baseline characteristics of the BRIGHTER study. Présenté à ARVO 2014. Poster B0134.
33. Tadayoni R, Boscia F, Gerding H, et coll. BRIGHTER: Ranibizumab with or without Adjunctive Laser vs Laser Alone in Patients with Visual Impairment Due to Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO). Présenté au 2014 World Ophthalmology Congress. Tokyo, Japan. April 2-6, 2014. Résumé FP-FR-20-7.
34. Boyer DS. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection (IAI) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO): 24-week results of the VIBRANT study. Présenté à ARVO 2014. Poster B0131.
35. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et coll. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1297-1305.
36. Pickering M, Luciani L, Zaour N, Petrella R. Prevalence, incidence and characteristics of patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia in a representative Canadian cohort. Présenté à ARVO 2014. Poster A0070.
37. Zaour N, Heisel O, Ma P. Canadian burden of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: baseline characteristics of patients. Présenté à ARVO 2014. Poster A0068.
38. Wolf S, Balcuniene VJ2, Laganovska G3, et coll. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-692.
39. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Lucentis (ranibizumab) Product Monograph. Date of approval: April 2014.
40. Leveziel N, Tufail A, Yu GH, et coll. Ranibizumab treatment outcome in visual impairment due to myopic choroidal neovascularization: RADIANCE subgroup analysis based on baseline ocular characteristics. Présenté à ARVO 2014. Poster D0066.
41. Lai T, Ohno-Matsui K, Wong TY, Lanzetta P, Pilz S, Heinrichs N. Comparison of visual acuity outcomes and ranibizumab treatment exposure in East-Asian and Caucasian patients with visual impairment due to myopic CNV: a RADIANCE study subgroup analysis. Présenté à ARVO 2014. Poster D0069.
42. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina*. 1992;12(2):127-133.
43. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et coll. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1595-1611.
44. Wong TY, Ishibashi T, Kyoko Ohno-Matsui K. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Choroidal Neovascularization Secondary to Pathological Myopia: 48-week Results of MYRROR Study. Présenté à ARVO 2014. Poster D0070.
45. Observe the Effectiveness and Safety of Ranibizumab in Real Life Setting (LUMINOUS) study. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01318941. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01318941>. Accessed May 16, 2014.
46. Brand CS. Baseline characteristics of over 10,000 patients enrolled into the LUMINOUS study. Présenté à ARVO 2014. Résumé 3061.
47. Mitchell P. Ranibizumab in the real world clinical setting: results from the one year interim analysis of the LUMINOUS study. Présenté à ARVO 2014. Résumé 3062.
48. Gonder JR, Davies B, Zaour N. Real-world utilization data over 4 years of ranibizumab injections for the treatment of wet age-related macular degeneration in Canada. Présenté à ARVO 2014. Poster C0052.
49. Kiss S, Dugel PU, Wilson K, et coll. Treatment patterns and associated costs of anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration. ARVO 2014. Poster A0205.

*Le D<sup>r</sup> Bakshi a divulgué qu'elle a reçu des honoraires de conférencière de Novartis pour des conférences didactiques. Elle tient à remercier 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*. 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.