

Énoncé de principe de la Société canadienne de la rétine (SCR) sur la nécessité d'un financement soutenu pour assurer un accès ininterrompu aux médicaments inhibiteurs du facteur de croissance vasculaire endothéliale (anti-VEGF) afin de préserver la vision des Canadiens atteints de maladies de la rétine

Bryon R. McKay, MD, PhD¹, Alan R. Berger, MD, FRCSC^{1,2} et l'Exécutif de la Société canadienne de la rétine

¹Département d'ophtalmologie et des sciences de la vue, Université de Toronto, Toronto (Ontario), Canada. ²Département d'ophtalmologie, Hôpital St. Michael's, Toronto (Ontario), Canada

Introduction :

La dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge, aussi appelée DMLA exsudative ou DMLA « humide », est la principale cause de perte de vision centrale chez les patients de plus de 65 ans au Canada (1). On prévoit que le fardeau morbide de la DMLA humide augmentera au même rythme que le changement démographique majeur du vieillissement accéléré qui est en cours au Canada et dans la plupart des pays développés du monde. Le nombre croissant de patients atteints de DMLA humide intensifiera donc la demande sur les systèmes de santé à mesure que le besoin de traitement augmentera. L'histoire naturelle de la DMLA humide est bien décrite (2-4). Non traitée ou sous-traitée, elle progresse rapidement, ce qui entraîne une perte de vision centrale grave et permanente et parfois même une cécité légale (4). La perte de vision causée par la DMLA humide entraîne une importante morbidité chez les patients, surtout si leur accès rapide aux soins est limité. Le maintien de la vision chez les personnes âgées est essentiel à l'amélioration de la

qualité de vie et à la diminution de la morbidité et de la mortalité attribuables aux chutes. L'analyse la plus récente du fardeau financier de la perte de vision et de la déficience visuelle au Canada publiée en 2011 estime le coût total de la déficience visuelle à plus de 15,8 milliards de dollars canadiens par année (8). Les dépenses directes du système de santé comptent pour environ 55 % de ce montant (8,6 milliards de dollars par année), tandis que la perte de productivité, les pertes fiscales, l'aide sociale, etc., comptent pour 45 %, l'invalidité, les décès et les autres coûts indirects comptant pour le reste (8). Les auteurs du présent rapport ont estimé le fardeau financier total à environ 20 000 \$ par année par personne atteinte d'une perte de vision (8), ce qui est probablement une sous-estimation en regard du coût de la vie en 2019. Selon les estimations actuelles, d'ici 2032, 1 Canadien sur 4 sera touché par une maladie oculaire, ce qui entraînera des coûts dépassant les 32 milliards de dollars (8). Au Canada, plus d'un million de personnes souffrent actuellement de DMLA précoce et plus de 250 000 sont atteintes de formes avancées de la maladie (9).

En plus de la DMLA, l'œdème maculaire diabétique (OMD) représente une autre cause courante de perte de vision causée par une maladie de la rétine. De fait, l'OMD est la cause la plus fréquente de perte de vision chez les personnes en âge de travailler au Canada (10). L'OMD résulte d'une rupture de la barrière hématorétinienne, ce qui entraîne une fuite de liquide dans la rétine centrale, avec enflure et exsudation, et baisse de l'acuité visuelle. À mesure que la prévalence et l'incidence du diabète au Canada continueront d'augmenter, le fardeau de la déficience visuelle résultant de l'OMD augmentera également.

Traitement actuel de la dégénérescence maculaire liée à l'âge humide :

À l'heure actuelle, la norme de soins pour le traitement de la DMLA humide est l'injection intravitréenne d'agents inhibiteurs du facteur de croissance vasculaire endothéliale (anti-VEGF) (11). À l'heure actuelle, trois thérapies anti-VEGF disponibles sur le marché sont utilisées par les spécialistes de la rétine pour traiter la DMLA humide : le ranibizumab (Lucentis®, Novartis Pharmaceuticals Canada), l'aflibercept (Eylea®, Bayer inc.) et le bévacizumab (Avastin®,

Hoffmann-La Roche Ltée). Le bécavizumab n'est pas approuvé par Santé Canada pour le traitement de la DMLA humide; toutefois, il est couramment utilisé hors étiquette pour traiter des affections rétinienne néovasculaires comme la DMLA humide, l'OMD et la rétinopathie des prématurés.

Le ranibizumab a été le premier des traitements anti-VEGF actuels à démontrer un effet thérapeutique important pour la DMLA humide. L'analyse combinée des essais ANCHOR (2006), MARINA (2006) et PIER (2008) fait état d'un gain constant de 15 lettres ou plus (3 lignes d'acuité visuelle) d'acuité visuelle au cours d'une année de traitement comparativement aux témoins ayant reçu l'injection simulée ou aux patients ayant reçu une thérapie photodynamique (TPD) à la vertéporfine (13). En outre, les patients traités au ranibizumab étaient beaucoup moins susceptibles d'avoir perdu 15 lettres ou plus à 2 ans que les témoins et les patients ayant reçu une TPD (13). Fait important, cette revue Cochrane a permis de constater qu'il y avait moins de cas de cécité à un an et à deux ans chez les patients traités au ranibizumab que chez les patients témoins ayant reçu une injection simulée et chez ceux ayant reçu une TPD (13).

Une méta-analyse des quatre principaux essais cliniques randomisés multicentriques internationaux portant sur la thérapie anti-VEGF pour la DMLA humide, soit les essais CATT (2011), IVAN (2013), GEFAL (2013) et MANTA (2013), a fait état de résultats similaires pour le bécavizumab par rapport au ranibizumab en ce qui concerne un gain de 15 lettres ou plus à un an (13). L'analyse combinée des essais VIEW1 et VIEW2 comparant l'aflibercept au ranibizumab a fait état de résultats semblables pour les deux traitements à un an et à deux ans sur le plan de l'amélioration de la vision (gain de 15 lettres), de la stabilité de la vision et de l'acuité visuelle, et un profil d'innocuité semblable (14).

Thérapie anti-VEGF et œdème maculaire diabétique :

Au cours des 10 dernières années, de nombreux essais cliniques randomisés multicentriques ont démontré de façon constante et répétée la supériorité et la sécurité inégalées de la thérapie

anti-VEGF comme norme de soins dans la gestion de l'OMD touchant la vision centrale (18-20). Les patients traités avec des médicaments anti-VEGF sont beaucoup plus susceptibles d'avoir une amélioration de la vision et moins susceptibles de perdre la vue à court et à long terme (18, 20). En outre, il a été démontré que le traitement anti-VEGF prévient la progression de la rétinopathie diabétique en même temps qu'il en réduit la gravité (21, 22). Une méta-analyse Cochrane de 18 études portant sur le rôle du traitement anti-VEGF pour l'OMD a conclu qu'il existe des preuves de grande qualité démontrant la supériorité du traitement anti-VEGF par rapport au traitement conventionnel seul (c.-à-d. photocoagulation au laser) (10).

Problèmes de financement qui touchent actuellement les Canadiens :

L'efficacité de la thérapie anti-VEGF pour le traitement des patients atteints de DMLA humide et d'OMD est incontestable. Toutefois, le succès du traitement est associé à un important coût financier. Le coût du traitement sur deux ans au ranibizumab est d'environ 16 000 \$ à 39 000 \$ CAN par personne, selon la dose, et le coût du traitement sur deux ans à l'aflibercept est d'environ 19 000 \$ CAN par personne (12). La plupart des patients ont besoin d'injections d'anti-VEGF pendant beaucoup plus que deux ans pour maintenir une acuité optimale. À l'heure actuelle, dans la plupart des provinces du Canada, les traitements anti-VEGF sont remboursés par les régimes provinciaux d'assurance-médicaments, selon des critères d'inclusion précis (p. ex., âge > 65 ans en Ontario pour le traitement conforme à l'étiquette). De nombreux gouvernements provinciaux réévaluent leurs programmes de remboursement pour tenter de gérer les coûts. Par exemple, certaines provinces (le Manitoba et Terre-Neuve) ont limité le nombre total de traitements à vie remboursés par le gouvernement à 15 doses par patient (et non par œil). Ce nombre apparemment arbitraire de 15 doses s'appuie sur un rapport de 2014 du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) (23). Malheureusement, les auteurs de ce rapport désuet n'ont tenu compte dans leur analyse que d'un seul essai contrôlé randomisé (CATT (24)) et d'un essai ouvert (HORIZON (25)), ce qui leur a fait conclure que la valeur de « plus de 15 injections » n'était « pas

claire » (23). Or, le rapport du CCEM, d'une part, ne saisit pas adéquatement la valeur du traitement anti-VEGF en termes de qualité de vie et, d'autre part, n'est suffisamment détaillé pour faire une déclaration au sujet de l'élaboration de politiques. Le document n'explique pas pourquoi certaines études ont été exclues de l'analyse et comment il se fait que le consensus au sujet des documents utilisés pour l'analyse ait été le fait d'une seule personne (23). L'examen par le CCEM des études CATT (24) et HORIZON (25) utilise les nombres de doses PRN pour le ranibizumab (12,6 injections) et le bévacizumab (14,1 injections) comme point final de succès. Toutefois, même dans le document du CCEM, on affirme que les résultats du CATT démontrent que le dosage PRN était moins efficace que le dosage mensuel en ce qui concerne les gains visuels ou le maintien de l'acuité visuelle au cours de la période de deux ans (23). Dériver un maximum de 15 injections en fonction de cette interprétation des essais CATT et HORIZON est intrinsèquement incorrect et dangereux. Les données de l'essai HORIZON ont démontré que le dosage PRN entraînait un besoin accru de surveillance mensuelle pour s'assurer que le patient n'avait pas besoin d'une dose supplémentaire, ce qui alourdissait le fardeau des visites au bureau (25). Il est important de noter que le non-respect de la stricte surveillance mensuelle mène à une régression des gains acquis grâce aux traitements précédents et au déclin visuel (25). Des données plus récentes tirées de l'étude AURA démontrent clairement que les patients ayant reçu plus de 7 injections en un an ou plus de 14 injections en deux ans ont gagné plus de lettres d'acuité visuelle et ont eu une vision mieux préservée que les patients ayant reçu moins d'injections (26). Cette constatation démontre la nécessité d'une analyse appropriée des données pour les décideurs et fait ressortir les dangers de ne compter que sur quelques études pour prendre des décisions importantes en matière de financement pour les Canadiens.

Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) est l'organisme qui fournit une orientation et des conseils à l'échelle nationale pour l'amélioration des soins de santé. Les lignes directrices émises en 2018 par le NICE 2018 (42) sur le traitement

anti-VEGF pour la DMLA humide précisent que le traitement intravitréal anti-VEGF est le traitement de choix et qu'il devrait être maintenu tant qu'il y a des preuves d'activité de la maladie, peu importe la durée (c.-à-d. qu'il n'y a pas de limite quant au nombre d'injections). On affirme que ce traitement est « cliniquement efficace » et présente « un bon rapport coût-efficacité ». De même, dans le cas de l'œdème maculaire diabétique, les lignes directrices émises par le NICE en 2013 indiquent que le traitement intravitréen anti-VEGF est recommandé pour traiter la déficience visuelle causée par l'œdème maculaire diabétique et que ce traitement devrait être maintenu jusqu'à ce que le clinicien juge approprié d'y mettre fin. Il n'y a aucune stipulation de nombre maximal d'injections, car les données probantes militent fortement contre toute limitation des doses à vie.

L'histoire naturelle de la DMLA humide nous a appris que, sans traitement, la progression de la maladie est inévitable. Shah et coll. (2009) ont fait état d'une association importante entre le nombre de lettres perdues (baisse de la vision) et le nombre de mois de maladie exsudative non traitée ($r^2 = 0,98$) (2). Les données de Liu et coll. (2013) confirment qu'en l'absence de traitement, une lésion néovasculaire choroïdienne progressera et atteindra la moitié de sa taille maximale dans les 14 mois suivant l'apparition de l'exsudation (27), entraînant une perte de vision importante et irréversible dans les 1 à 3 ans suivant l'apparition de la maladie (4). Un facteur important dans le plafonnement apparemment arbitraire de 15 injections est le fait que le rapport du CCEM n'a pas abordé les taux de récurrence avec l'arrêt du traitement. C'est une question très préoccupante pour les patients et les spécialistes de la rétine qui s'en occupent. Il ressort clairement des publications que l'arrêt du traitement est associé au déclin de la vision, au recul des gains résultant du traitement, à la progression de la taille des lésions néovasculaires et à l'augmentation de l'exsudation, ce qui entraîne une déficience visuelle permanente (13, 24, 25, 28, 29). De fait, un rapport récent de Hwang et coll. (2019) a démontré que de nombreux patients qui interrompent le traitement après une résolution réussie de l'exsudation présentent une récurrence de l'exsudation de la DMLA humide aussi tôt que quatre mois après la cessation du traitement (30). Au cours de cette étude, chez les

patients qui ont prolongé les intervalles de traitement jusqu'à 12 semaines, la probabilité d'une récurrence d'exsudation s'élevait à 10 % par année, ce qui laisse entendre que la majorité des patients auront besoin de doses plus fréquentes qu'aux 12 semaines et que ceux qui interrompent le traitement auront un risque important de récurrence de la maladie (30). Les données tirées de ces études et d'autres font état d'une perte de vision importante et d'une régression des gains chez les patients qui cessent le traitement, que ce soit à cause de la fatigue du patient, de la perte au suivi ou de la difficulté d'accès aux soins pour des raisons financières ou autres. De plus, il est important non seulement de suivre ces patients de près, mais aussi de leur fournir un accès rapide et facile aux médicaments anti-VEGF si une récurrence est détectée. Il en va de même pour les patients souffrant d'OMD. Nous savons, grâce à des études portant sur des patients perdus au suivi après un traitement anti-VEGF pour l'OMD, que l'acuité visuelle a décliné fortement (>3 lignes) chez jusqu'à 77 % des patients, 46 % de ceux-ci se retrouvant avec une vision du mouvement des mains ou pire (19). Des données récentes de Wubben et coll. (2019) ont démontré que les patients atteints de rétinopathie diabétique traitée avec un anti-VEGF et qui subissent des interruptions de traitement (pour quelque raison que ce soit) courent un risque très élevé de perte de vision irréversible (19). Les résultats visuels du traitement anti-VEGF sont supérieurs à la photocoagulation rétinienne pour l'OMD et la rétinopathie diabétique proliférante (10, 21, 31), et il est donc essentiel de fournir un accès facile et ininterrompu à ces médicaments pour prévenir la perte de vision irréversible dans ce groupe de patients. Les études choisies par le CCEM pour examiner l'efficacité de l'anti-VEGF ne tiennent tout simplement pas compte de ces questions, et nous exhortons donc les organismes de financement des gouvernements provinciaux qui limitent le nombre d'injections de médicaments à repenser cette décision. En outre, en limitant les traitements à 15 injections à vie, on ne tient pas compte des patients qui ne sont pas encore stabilisés ou qui ne répondent pas à un agent en particulier, ni de ceux qui développent une DMLA humide (ou un OMD) dans leur autre œil. Les données des études de suivi sur sept ans démontrent clairement que l'acuité visuelle est maintenue

chez la plupart des patients qui reçoivent un traitement à long terme (32, 33). Fait important, ce nombre ne reflète pas la progression vers la DMLA humide dans l'autre œil. Une méta-analyse réalisée par Wong et coll. (2008) a démontré que la DMLA humide s'était manifestée dans l'autre œil chez environ 12 % des patients moins d'un an après leur premier diagnostic de DMLA humide et chez 27 % des patients moins de quatre ans après (3). Les données de suivi sur sept ans rapportées dans l'étude SEVEN-UP montrent que 50 % des patients développent éventuellement une DMLA humide dans l'autre œil initialement sec (34). D'après ces données, la moitié ou plus des patients atteints de DMLA humide dans un seul œil seront atteints dans l'autre œil quelques années plus tard, ce qui nécessitera des traitements anti-VEGF supplémentaires. Cela veut dire que les patients limités à une couverture de 15 injections en tout devront alors engager des dépenses importantes ou, pire encore, décideront de ne pas se faire traiter en raison de contraintes financières. Nous savons, grâce à des données à long terme plus récentes, que les patients traités depuis 8 ans avec plus de 50 injections ont connu et maintiennent des gains importants d'acuité visuelle pour les lettres ETDRS (gain de 2 à 3 lignes en moyenne) avec de très faibles taux de complications (35). De même, dans le cas de l'OMD, des études ont clairement démontré que la thérapie continue optimise les résultats à long terme (40, 41). De tels résultats ne sont pas atteignables avec les traitements antérieurs de la DMLA humide ou de l'OMD. Il est tout simplement inacceptable, en 2019, au Canada, de limiter à 15 doses à vie le nombre d'injections remboursées, car cela oblige le patient ou sa famille à décider d'assumer une lourde charge d'endettement ou de ne pas se procurer le traitement, laissant ainsi une affection qui menace la vue progresser vers la cécité légale irréversible.

Compte tenu de la charge financière croissante pour les systèmes de santé publics et privés, ainsi que du fardeau du traitement pour les patients et le médecin traitant, plusieurs stratégies ont été étudiées par les ophtalmologistes et les chercheurs afin de limiter le nombre total de traitements requis pour un traitement réussi. Plusieurs variantes du dosage PRN (au besoin) et des régimes de

traitement et de prolongation des intervalles d'administration ont été étudiées (HORIZON (25), TREX-AMD (36-38), CAN-TREAT (29), (35)). Les données tirées de ces essais de grande envergure montrent que les patients qui reçoivent leur traitement selon un calendrier à intervalles prolongés ont des résultats visuels semblables à ceux des patients qui reçoivent un traitement mensuel, mais qu'ils ont besoin en moyenne de deux à quatre injections de moins par année, ce qui se traduit par des économies directes pour le système de santé de plus de 4 000 \$ par patient.

Conclusions :

Il est clair que le nombre de Canadiens qui vivent avec la DMLA humide et l'OMD est à la hausse et que le traitement de ces maladies qui menacent la vision peut imposer un fardeau important au patient, aux soignants et à l'ensemble du système de santé (1, 5, 8). La prévalence mondiale de la DMLA est estimée à plus de 196 millions de personnes d'ici 2020 et devrait atteindre 288 millions de personnes d'ici 2040 (1). De toute évidence, il s'imposera de mettre des stratégies en œuvre pour faire face à ce besoin accru de traitement. Toutefois, limiter le financement de la thérapie anti-VEGF ou limiter arbitrairement le nombre d'injections à un nombre préétabli est malavisé, irréfléchi et inapproprié et va à l'encontre des données médicales de niveau 1 ainsi que des lignes directrices factuelles publiées et largement acceptées (8).

Comparativement au reste du monde, le Canada a un taux relativement faible de basse vision et de cécité. Cette situation est en partie attribuable à l'accès à des soins de santé universels et à la couverture des médicaments pour traiter les problèmes de santé qui menacent la vision, comme la DMLA humide et l'OMD.

Nous espérons que les intervenants provinciaux et fédéraux maintiendront un dialogue ouvert avec les spécialistes de la rétine afin d'élaborer des stratégies fondées sur des données probantes pour appuyer la thérapie anti-VEGF pour les Canadiens. La Société canadienne de la rétine et la Société canadienne d'ophtalmologie sont impatientes de participer aux discussions sur tout sujet lié à la santé visuelle de tous les Canadiens.

Références :

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et coll. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16.
2. Shah AR, Del Priore LV. Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1901-7.
3. Wong TY, Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, et coll. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-26.
4. Polito A, Isola M, Lanzetta P, Gregori D, Bandello F. The natural history of occult choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration. A systematic review. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35(3):145-50.
5. Prenner JL, Halperin LS, Rycroft C, Hogue S, Williams Liu Z, Seibert R. Disease Burden in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Findings From a Time-and-Motion Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):725-31.e1.
6. Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang EC. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *ClinOphthalmol*. 2013;7:1325-32.
7. Maberley DA, Hollands H, Chuo J, Tam G, Konkak J, Roesch M, et coll. The prevalence of low vision and blindness in Canada. *Eye (Lond)*. 2006;20(3):341-6.
8. Cruess AF, Gordon KD, Bellan L, Mitchell S, Pezzullo ML. The cost of vision loss in Canada. 2. Results. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(4):315-8.
9. Cruess AF, Berger A, Colleaux K, Greve M, Harvey P, Kertes PJ, et coll. Canadian expert consensus: optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(3):227-35.
10. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD007419.
11. Société canadienne d'ophtalmologie. Affections oculaires, les troubles et les traitements : Maladies rétinienues : La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). 2018 [en ligne ici : <https://www.cosco.ca/information-sur-la-sante-visuelle/affections-oculaires/maladies-retiniennes/la-degenerescence-maculaire-liee-a-lage-dmla/>].
12. ACTMS. En bref. Un examen thérapeutique. Médicaments antiangiogéniques pour le traitement des conditions rétinienues. Ottawa, Canada : ACTMS; 2016 [en ligne ici https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0009_anti-vegf-in-brief-f.pdf].
13. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD005139.
14. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et coll. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD011346.
15. Report TPMI. Market Intelligence Report: Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) Drugs for Retinal Conditions, 2017. Ottawa, Canada, 2017.
16. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
17. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, et coll. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2408-13.
18. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et coll. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
19. Wubben TJ, Johnson MW, Group A-VTIS. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: Consequences of Inadvertent Treatment Interruptions. *Am J Ophthalmol*. 2019.

20. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD007419.
21. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology.* 2015;122(2):367-74.
22. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(9):1145-52.
23. ACMTS. Rapport en bref d'examen rapide de l'ACMTS. Examen de l'efficacité clinique, de la rentabilité et des lignes directrices de l'utilisation à long terme du ranibizumab dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS); 2014 [en ligne ici : <https://www.cadth.ca/fr/examen-de-lefficacite-clinique-de-la-rentabilite-et-des-lignes-directrices-de-lutilisation-long>].
24. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et coll. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388-98.
25. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et coll. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1175-83.
26. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P, et coll. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(12):1623-8.
27. Liu TY, Shah AR, Del Priore LV. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration: a meta-analysis using Lineweaver-Burk plots. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(3):335-40.
28. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):CD005139.
29. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams RG, Rampakakis E, Scarino A, et coll. Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab study. *Ophthalmology.* 2019.
30. Hwang RY, Santos D, Oliver SCN. Rates of exudative recurrence for eyes with inactivated wet age-related macular degeneration on 12-week interval dosing with bevacizumab therapy. *Retina.* 2019.
31. Bressler SB, Beaulieu WT, Glassman AR, Gross JG, Jampol LM, Melia M, et coll. Factors Associated with Worsening Proliferative Diabetic Retinopathy in Eyes Treated with Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab. *Ophthalmology.* 2017;124(4):431-9.
32. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, Group S-US. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120(11):2292-9.
33. Westborg I, Granstam E, Rosso A, Albrecht S, Karlsson N, Lövestam-Adrian M. Treatment for neovascular age-related macular degeneration in Sweden: outcomes at seven years in the Swedish Macula Register. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(8):787-95.
34. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1269-77.
35. Adrean SD, Chaili S, Ramkumar H, Pirouz A, Grant S. Consistent Long-Term Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Managed by 50 or More Anti-VEGF Injections Using a Treat-Extend-Stop Protocol. *Ophthalmology.* 2018;125(7):1047-53.
36. Wykoff CC, Ou WC, Croft DE, Payne JF, Brown DM, Clark WL, et coll. Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: final results from the TREX-AMD randomised trial. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(4):460-4.
37. Abdelfattah NS, Al-Sheikh M, Pitetta S, Mousa A, Sadda SR, Wykoff CC, et coll. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Monthly versus Treat-and-Extend Ranibizumab: Findings from the TREX-AMD Trial. *Ophthalmology.* 2017;124(2):215-23.

38. Rufai SR, Almuhtaseb H, Paul RM, Stuart BL, Kendrick T, Lee H, et coll. A systematic review to assess the 'treat-and-extend' dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration using ranibizumab. *Eye (Lond)*. 2017;31(9):1337-44.
39. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et coll. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-304.
40. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. [Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results](#). *Ophthalmology*. Février 2015;122(2):375-81.
41. [Sun JK](#), [Wang PW](#), [Taylor S](#), [Haskova Z](#) Durability of Diabetic Retinopathy Improvement with As-Needed Ranibizumab: Open-Label Extension of RIDE and RISE Studies. *Ophthalmology*. Mai 2019;126(5):712-720.
42. Age-related macular degeneration NICE guideline [NG82]. Date de publication : janvier 2018.
43. Evidence-based recommendations on ranibizumab (Lucentis) for treating diabetic macular oedema in adults. NICE Technology appraisal guidance [TA274]. Date de publication : 27 février 2013.