



Association of Canadian University Professors of Ophthalmology
Association des professeur(e)s d'ophtalmologie des universités du Canada



Recommandations supplémentaires pour la gestion du fardeau des injections d'anti-VEGF pendant la pandémie de COVID-19

Préparé pour l'Association des professeur(e)s d'ophtalmologie des universités canadiennes par :

Maberley D, Mammo Z, Chaudhary V, Kertes P, Hooper P, Whelan J, Kherani A, Bourgault, S, Etminan M

4 avril 2020

Alors que le virus de la COVID-19 devient rapidement la grande crise de santé publique de notre génération et que les cliniques externes réduisent leurs horaires de consultation dans l'espoir de réduire la transmission de la maladie aux personnes vulnérables, les ophtalmologistes doivent relever le défi de réduire considérablement l'utilisation des médicaments anti-VEGF, même si une prépondérance de données indique que pour de meilleurs résultats visuels, nous devons traiter les patients plus souvent que moins.

Le problème est que l'œdème maculaire diabétique (OMD), la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA) et l'occlusion veineuse rétinienne avec œdème maculaire cystoïde (OVR-OMC) touchent des populations de patients plus âgées, souvent atteints de comorbidités importantes – justement les personnes les plus susceptibles de nécessiter une hospitalisation, d'utiliser les ressources de l'unité de soins intensifs ou de mourir si elles contractent la COVID-19.

Soudainement, pour les ophtalmologistes, la santé globale de nos patients, celle du personnel de bureau et notre propre santé sont mises au premier plan, contrairement à nos objectifs habituels de préserver la vue et de réduire la morbidité oculaire. La question, toutefois, demeure : comment préserver au mieux la fonction visuelle et, surtout, réduire la mortalité? Pour certains patients, une déficience visuelle peut résulter d'une réduction du nombre de traitements, mais pour d'autres, ce n'est pas nécessairement le cas. Ce qui est certain, c'est que la façon dont nous avons auparavant évalué, suivi et traité les maladies rétinienne n'est plus l'approche la plus sûre pour les patients, les fournisseurs et la collectivité pendant la crise du COVID-19.

En premier lieu, il s'impose de modifier les processus cliniques. Les médecins doivent examiner les dossiers des patients qui reçoivent des injections pour voir si les visites peuvent être retardées ou si le traitement peut être étendu sur une plus longue période. Cette évaluation doit se faire à partir des antécédents seulement – avant que le patient se présente au bureau. Les patients doivent venir en consultation seulement en cas de nécessité absolue. Ensuite, pour assurer la sécurité de nos bureaux au bénéfice de tous, il faut vérifier auprès des patients s'ils présentent des symptômes de COVID-19, espacer les rendez-vous, nettoyer rigoureusement les salles d'examen et les salles d'attente, maintenir constamment la distance physique entre toutes les personnes présentes et pratiquer méticuleusement l'hygiène des mains en plus de l'application des autres recommandations formulées dans le document publié le 20 mars 2020 par la SCO et l'ACUPO, *Lignes directrices pour les soins en ophtalmologie durant la pandémie de COVID-19*. Le nombre de consultations de patients dans les cabinets d'ophtalmologie doit être considérablement réduit pour maintenir ces pratiques de sécurité essentielles; toutefois, les traitements des personnes qui présentent un risque important de perte de la vue et qui peuvent se présenter en toute sécurité doivent être maintenus; les bureaux doivent rester ouverts afin que le reste de la charge de traitement des patients qui reçoivent des injections soit partagé entre le plus grand nombre possible d'ophtalmologistes.

Le 19 mars 2020, la Société canadienne de la rétine a publié des recommandations très utiles dans le document intitulé *Énoncé de principe de la Société canadienne de la rétine (SCR) sur les injections intravitréennes et la gestion des maladies rétinienne pendant la crise de la COVID-19*. Pour les injections de médicaments anti-VEGF, la SCR recommande aux ophtalmologistes de s'efforcer « de prolonger les intervalles au-delà de ce que nous avons accepté comme limites maximales par le passé » et de prendre « ...des décisions claires et factuelles probantes pour l'établissement des algorithmes de traitement optimaux ».

L'Association des professeur(e)s d'ophtalmologie des universités canadiennes (ACUPO) souhaite préciser ces énoncés de base dans le but de réduire au minimum le fardeau du traitement anti-VEGF tout en atténuant le risque de perte de vie et de vision. Les recommandations factuelles qui suivent, comme toujours, ne remplacent pas le bon jugement clinique; les cliniciens doivent tenir compte des particularités de l'état de santé oculaire et systémique unique de chaque patient et fournir des soins qui sont dans l'intérêt du patient.

Le texte des recommandations est souligné, suivi des données probantes à l'appui.

1. Téléophtalmologie et télémédecine

- a. Envisagez d'utiliser des appels téléphoniques, des ressources en ligne et la téléophtalmologie pour le triage des patients.
 - i. Les appels directs des médecins aux patients sont maintenant rémunérés dans la plupart des provinces et territoires et peuvent être très utiles pour évaluer les changements subjectifs de la vision et rassurer les patients dont les rendez-vous sont retardés ou dont les intervalles de traitement sont prolongés sans visite au bureau.

- ii. De nombreuses ressources en ligne sont disponibles pour la grille d'Amsler, l'acuité visuelle, la vision des couleurs et l'évaluation du champ visuel. Ces modalités de test moins précis ne sont pas idéales, mais elles peuvent toutefois détecter des changements significatifs de la fonction visuelle.
- iii. Un site à faible volume pour la prise de photographies destinées à la téléophtalmologie et situé en région non urbaine demeure probablement plus sécuritaire qu'une clinique, même avec rendez-vous espacés. Si un traitement est nécessaire, on peut alors prévoir une brève visite pour une injection."

2. Rétinopathie diabétique

- a. Optimiser les facteurs de risque systémiques en insistant sur les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 sous traitement à l'insuline.
 - i. Seulement 13 %, environ, des patients canadiens souffrant de diabète atteignent les valeurs cibles nationales pour l'hémoglobine A1C, la lipidémie et la tension artérielle¹. Le moment est idéal pour les endocrinologues et les médecins de famille de remobiliser les patients en utilisant en collaboration la télémédecine ou des modalités Web dans le but de réduire au minimum les facteurs de risque de rétinopathie systémique.
 - ii. À l'heure actuelle, les ophtalmologistes devraient avoir déjà limité considérablement le nombre de visites quotidiennes à leur bureau pour administration d'injections. Dans le cas de l'œdème maculaire diabétique (OMD), il est prudent de se concentrer sur les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 traités à l'insuline. Le risque de cécité attribuable à l'OMD chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par médication orale est d'environ le quart de celui des deux autres groupes. Cette approche ciblée, axée sur les patients à risque plus élevé, améliorera l'efficacité thérapeutique globale de l'utilisation de l'anti-VEGF^{2,3}.
- b. Le début des traitements anti-VEGF peut être retardé de 6 à 24 mois, en fonction de l'acuité visuelle de base.
 - i. Ne traitez pas l'OMD immédiatement en l'absence de perte de vision (vision \geq 20/25). Le *Protocole V* a montré que le traitement peut attendre deux ans chez les patients atteints d'OMD et qui ont une bonne vision, sans risque pour l'acuité visuelle⁴.
 - ii. Il n'est pas nécessaire de commencer immédiatement le traitement anti-VEGF dans les cas d'OMD central (vision 20/30 à 20/200). Même s'il n'est probablement pas idéal d'attendre 12 mois avant de commencer les injections, un délai de 6 à 9 mois ne devrait pas entraîner de perte de vision permanente. Si l'on examine plus particulièrement les études croisées où la thérapie anti-VEGF a été reportée dans un volet de l'étude, on constate que le report des injections n'est pas déraisonnable. Dans le cadre de l'étude *RESTORE*, le traitement anti-VEGF a été retardé d'un an

dans un volet de l'étude (avec laser à ≥ 3 mois, pour une moyenne de deux traitements au laser au cours de la première année)⁵. Le traitement anti-VEGF a par la suite été amorcé et les patients de ce groupe ont retrouvé des visions équivalentes à la fin de l'année 2 qui ont été maintenues jusqu'à l'année 3 (comparativement à ceux qui ont été traités avec trois injections de base plus d'autres au besoin – pour une moyenne de sept injections la première année)⁶. L'étude *READ-2* a également montré un rétablissement visuel complet dans son volet laser (également à ≥ 3 mois) avec thérapie anti-VEGF retardée de 6 mois⁷. Les études *RIDE* et *RISE* ont amorcé le traitement anti-VEGF dans un volet après deux ans de traitement préventif au laser. Dans ces dernières études, la vision n'est pas revenue au même niveau que dans les groupes anti-VEGF à la fin de l'année 3, mais elle s'est tout de même améliorée⁸.

- c. Utiliser le protocole *Treat and Extend (T&E)* de traitement avec espacement graduel des injections, puis espacement agressif après l'année 2.
 - i. L'étude *TREX-DME* a comparé les doses mensuelles au protocole T&E et au T&E avec laser. À la fin de l'année 2, il avait fallu sept injections de moins dans le groupe T&E avec laser et six injections de moins dans le groupe T&E pour obtenir les mêmes résultats visuels⁹.
 - ii. Dans le *Protocole T* du DRCR.net, après deux ans de traitement, les patients avaient tendance à avoir besoin de beaucoup moins de traitements, de sorte que > 50 % des patients ont reçu moins de 5 injections de l'année 3 à l'année 5¹⁰. Pour presque tous les patients, les injections mensuelles n'étaient pas nécessaires pour maintenir la vision après l'année 2.
- d. Pensez à la façon dont le choix de médicaments peut réduire le besoin de visites de suivi et d'injections.
 - i. Après 3 ans, l'administration d'afibercept tous les deux mois produit des résultats visuels similaires à ceux du traitement mensuel, selon les études *VIVID* et *VISTA*¹¹⁻¹². Par conséquent si l'afibercept est disponible, après les doses de charge, passez immédiatement à un intervalle d'au moins deux mois.
 - ii. Dans la mesure du possible, évitez d'utiliser des stéroïdes pour surveiller les pics de pression, car cela nécessitera probablement des visites supplémentaires au bureau.
- e. Traitez la maladie proliférative par PPR.
 - i. La photocoagulation pan-rétinienne (PPR) pour les maladies prolifératives à risque élevé sans OMD nécessite beaucoup moins de visites pour stabiliser la pathologie rétinienne que l'anti-VEGF seul. Dans l'étude *Protocol S*, le protocole PPR complet a été administré en deux séances, alors qu'en moyenne, il fallait 11 injections d'anti-VEGF pour contrôler la néovascularisation au cours de la période d'étude de deux ans¹³. L'acuité visuelle était semblable entre les groupes à 2 et 5 ans, avec des

changements de champ visuel plus avancés dans le groupe PPR jusqu'à la deuxième année, mais équivalents entre les années 3 et 5¹⁴.

3. DMLA néovasculaire

- a. Les doses de charge 2 et 3 ne nécessitent pas d'imagerie; par conséquent, ces injections peuvent être effectuées lors de très brèves visites au bureau pour le traitement seulement.
- b. Utilisez le protocole de traitement et espacement (T&E), tolérer un léger liquide sous-rétinien résiduel lorsque les traitements s'espacent et envisager un espacement des intervalles de 4 semaines.
 - i. Les études *MARINA* et *ANCHOR* (traitements mensuels de ranibizumab tous les 2 ans) ont établi le seuil d'acuité visuelle pour le traitement anti-VEGF dans la DMLA néovasculaire (gain de 7 à 11 lettres la première année)¹⁵⁻¹⁶. Dans l'étude *PrONTO*, on est passé à l'administration au besoin après ces trois injections de charge, et les patients ont également obtenu de très bons résultats, avec une moyenne de seulement 5,6 injections la première année¹⁷. Compte tenu des préoccupations actuelles entourant la COVID-19, le problème que pose la posologie mensuelle ou au besoin est le fardeau évident des rendez-vous. Par conséquent, le protocole de traitement et espacement (T&E) est plus approprié à l'heure actuelle et est appuyé par les données d'essais tels que l'étude *LUCAS*¹⁸ et l'étude *CANTREAT*. L'étude *LUCAS* a fait état d'une amélioration de 8 lettres la première année et de 7 lettres la deuxième année pour le bevacizumab et le ranibizumab, ce qui a nécessité 18 et 16 injections sur deux ans, respectivement. L'étude *CANTREAT*¹⁹⁻²⁰, qui a comparé un protocole de T&E au ranibizumab à des injections mensuelles, a constaté que la vision était statistiquement équivalente à l'année 2 (+12,6 et +14,1 lettres pour les groupes d'injection mensuelle et de T&E, respectivement), avec 2 injections de moins la première année et 6 injections de moins à la fin de la deuxième année avec le protocole T&E.
 - ii. Dans l'étude *VIEW*, après 3 injections d'aflibercept, environ 80 % des patients ne présentaient aucune fuite persistante²¹. Avec 3 injections de ranibizumab, environ 70 % des patients ne présentaient aucune fuite. Par conséquent, la plupart des patients devraient être secs après trois doses de charge, et il pourrait convenir d'adopter une prolongation plus rapide et plus agressive de l'intervalle de traitement. L'étude *ALTAIR* a montré que la prolongation de 4 semaines à la fois (comparativement à la prolongation habituelle de l'intervalle de 2 semaines) n'a pas eu d'effet négatif sur l'acuité visuelle au cours de la période d'étude de 2 ans. De plus, de nombreux patients ont pu être maintenus à raison d'une dose à tous les 4 mois²².
 - iii. L'étude *FLUID* suggère que de petites quantités de liquide sous-rétinien en l'absence d'œdème intrarétinien peuvent être tolérées chez les patients atteints de DMLA néovasculaire²³. Les patients traités au moyen d'un

protocole T&E au ranibizumab qui tolérait un peu de liquide sous-rétinien (LSR) ont obtenu des visions finales (avec moins d'injections) comparables aux patients des études dont l'objectif de traitement était de résoudre tout le LSR. Beaucoup plus de participants du groupe tolérant le LSR ont pu être traités aux 12 semaines et ont maintenu cet intervalle (29,6 %) que ceux du groupe de traitement intensif (15,0 %).

- c. Si vous n'utilisez pas le protocole T&E, il existe d'autres approches qui peuvent réduire les visites pour injections.
 - i. L'étude *PIER* (3 doses de charge, puis ranibizumab tous les trois mois) n'a pas donné de résultats pour la vision s'approchant de ceux des essais pivots, mais elle a tout de même amélioré l'acuité de 4 lettres ou plus après un an. Cette approche est considérablement meilleure que l'absence de traitement et pourrait être envisagée pour les patients à risque très élevé de complications de la COVID-19²⁴.
 - ii. Dans l'étude *VIEW*, au bout de sur 2 ans, l'administration d'une dose d'aflibercept toutes les huit semaines a produit des résultats visuels équivalents à ceux du traitement mensuels au ranibizumab ou à l'aflibercept²¹. S'il est disponible, l'aflibercept est un bon choix pour ceux désirant répliquer le traitement dispensé dans un essai clinique, quoi que l'utilisation d'une telle approche en ce moment soit hautement discutable.
 - d. Pour la vasculopathie polypoïdale choroïdienne, utiliser un anti-VEGF en combinaison avec la thérapie photodynamique.
 - i. L'étude *Everest* a montré qu'en utilisant une thérapie combinée, il est possible de réduire les injections de 7 à 4 au cours de la première année de traitement²⁵.
- 4. Occlusion veineuse rétinienne avec Oedème maculaire kystique (OMK)**
- a. Le traitement anti-VEGF peut être retardé jusqu'à 3 mois après l'apparition de la maladie et peut être administré selon un protocole T&E.
 - i. L'étude *LEAVO* a confirmé que l'OMK causé par l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) peut être pris en charge au moyen d'un protocole T&E qui permet de prolonger l'intervalle d'injection jusqu'à 8 semaines. De plus, l'aflibercept a nécessité 2 injections de moins que le ranibizumab au cours de la période d'étude de 2 ans (12 par rapport à 10, IC à 95 % de -2,9 à -0,8)²⁶.
 - ii. La plupart des études sur les occlusions veineuses rétinienne ont permis le recrutement de patients pendant les trois mois suivant l'apparition de la maladie, de sorte que le traitement immédiat n'est probablement pas essentiel pour de bons résultats visuels.
- 5. Les critères d'interruption du traitement anti-VEGF pour chacune de ces maladies devraient être soigneusement examinés à chaque visite.**
- a. Il faut éviter de poursuivre la thérapie en présence d'une pathologie maculaire avancée et irréversible et d'une très basse vision.

Compte tenu des changements abrupts de l'environnement dans lequel nous exerçons maintenant, les données présentées ci-dessus pour la prise en charge des patients qui reçoivent un traitement anti-VEGF offrent des approches factuelles permettant de minimiser la morbidité oculaire tout en réduisant les volumes d'injection et le risque connexe que les patients et les travailleurs de la santé contractent la COVID-19. Cette approche offre aussi un autre avantage, puisque l'on peut s'attendre à une réduction du nombre de complications liées aux injections, complications qui pourrait exercer des pressions supplémentaires sur notre système de santé et accroître l'exposition des patients à l'hôpital ou à la clinique.

Figure 1 : Protocole de traitement de l'OMD visant à réduire le nombre de visites pour injection.

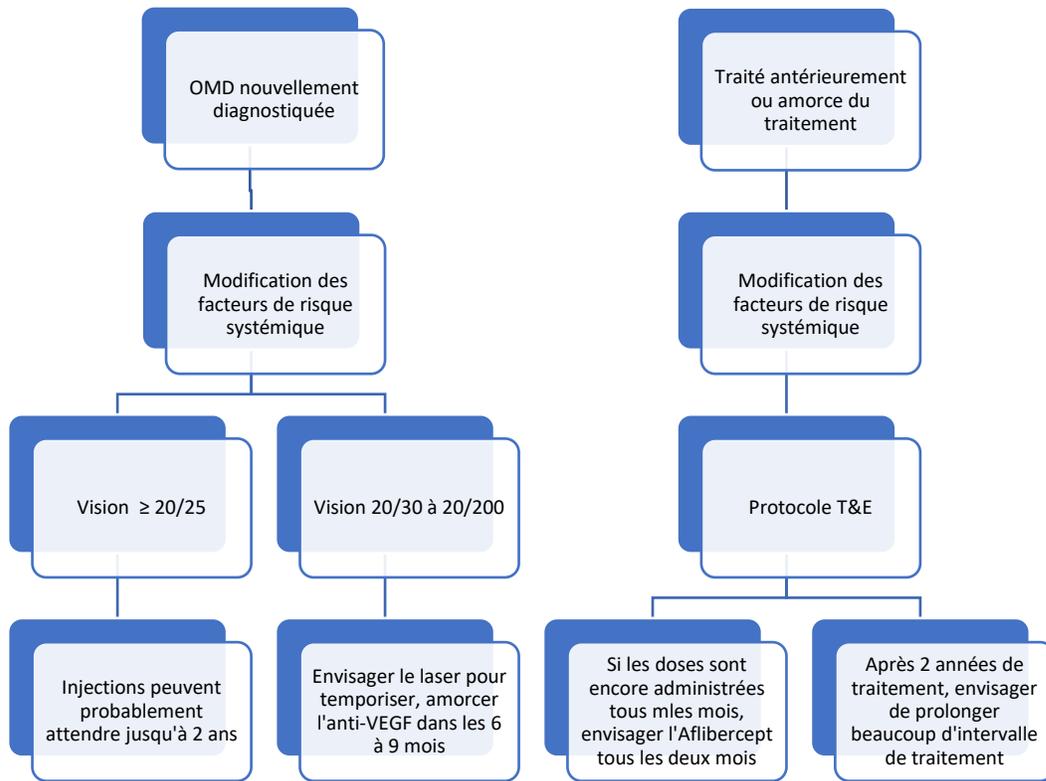


Figure 2 : Protocole de traitement de la DMLA néovasculaire visant à réduire le nombre de visites pour injection.

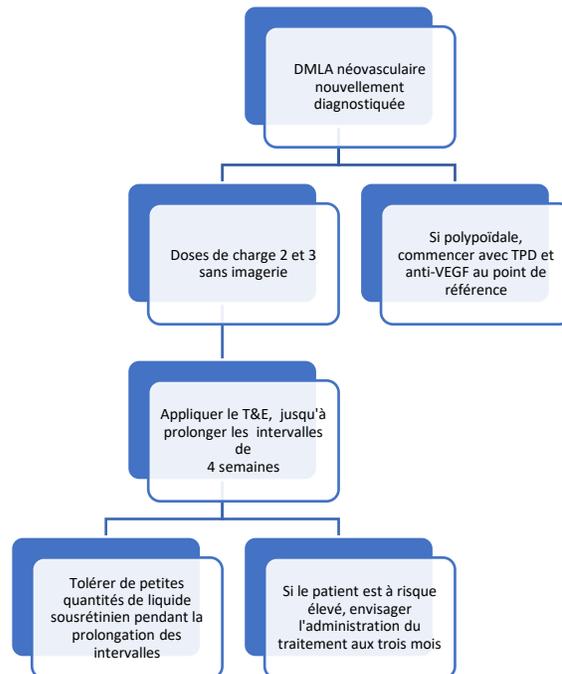


Tableau 1. Résumé des études incluses.

(rani = ranibizumab; beva = bevacizumab; aflib = aflibercept; PTDV = photothérapie dynamique avec vertéporphine)

Étude	N	Intervention	Conception	Résultat
Œdème maculaire diabétique et rétinopathie diabétique proliférante				
Baker et coll., 2019 (JAMA) ⁴ DRCR.net Protocol V	702	Aflib c. laser c. observation	ECR	Diminution de l'acuité visuelle de 5 lettres par rapport au niveau de référence à 2 ans et réactions indésirables au médicament
RESTORE Extension Study (2014) ⁵	240	Rani au besoin c. laser c. les deux	ECR	Variation moyenne de la MAVC et incidence des réactions indésirables oculaires et non oculaires
RESTORE Extension Study (2014) ⁶	240	Ranibizumab c. laser c. les deux	ECR	Variation de la MAVC et incidence des événements indésirables oculaires et non oculaires sur 3 ans
READ-2 ⁷	126	Rani à des intervalles différents c. photocoagulation au laser focalisé ou en grille ou les deux	ECR	Variation moyenne de la MAVC à 24 mois
RISE et RIDE ⁸	759	Rani 0,3 c. rani 0,5 c. injection de placebo	ECR	MAVC à 24 mois
TREX-DME ⁹	150	Rani mensuel c. rani T&E c. rani T&E + laser	ECR	Variation moyenne de la MAVC à 1 an, nombre d'injections
DRCR.net Protocol T Extension Study ¹⁰	317	Aflib c. beva c. rani	ECR	Traitement anti-VEGF, MAVC et épaisseur du sous-champ central
VISTA et VIVID 2014 ¹¹	872	Aflib q4, aflib q8 c. témoins laser	ECR	MAVC à la semaine 52
VISTA et VIVID 2016 ¹²	872 e	Aflib q4, aflib q8 c. témoins laser	ECR	MAVC à la semaine 148
DRCR.net Protocol S ¹³ et Maguire et coll. 2020 (JAMA Ophthalmology) ¹⁴	234	Rani et photocoagulation	Analyse rétrospective d'une ECR (par observation)	Variation moyenne du score total en points à l'examen du champ visuel (programmes 30-2 et 60-4)
Dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge				
MARINA ¹⁵	716	Rani c. placebo	ECR	Augmentation moyenne de la MAVC
ANCHOR ¹⁶	423	Rani c. placebo	ECR	Augmentation moyenne de la MAVC
PRONTO ¹⁷	40	Rani : 3 injections consécutives, puis au besoin	Cohorte prospective observationnelle	

LUCAS ¹⁸	441	Rani c. beva aux 4 semaines jusqu'à ce que la maladie soit inactive, puis intervalle prolongé de 2 à 12 semaines	ECR de non-infériorité	Variation moyenne de la MAVC en deux ans
CANTREAT ^{19,20}	580	Rani mensuel c. T&E	ECR	Variation de la MAVC à 52 semaines
VIEW 1,2 ²¹	2 419	Aflib à divers intervalles c. rani	ECR	Maintien de la vision (<15 lettres) à 52 semaines
ALTAIR ²²	123	3 x doses d'aflib, puis randomisées pour traitement prolongé	ECR	MAVC à 52 et à 96 semaines
FLUID ²³	349	Traitement rani intensif c. rani moins strict	ECR	Variation de la MAVC à 100 semaines
PIER ²⁴	184	Rani mensuel x 3 mois puis trimestriel c. placebo	ECR	MAVC à 52 semaines
EVEREST ²⁵	322	Rani+ TPD, rani, placebo	ECR	Variation de la MAVC à 52 semaines
Occlusion de la veine centrale de la rétine avec OMC				
LEAVO ²⁶	463	Rani c. aflib c. beva		Variation de la MAVC à 100 semaines

* ECR : étude contrôlée randomisée; MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; TPD : thérapie photodynamique.

Références.

1. Leiter LA, Berard L, Bowering CK, Cheng AY, Dawson KG, Ekoé JM, Fournier C, Goldin L, Harris SB, Lin P, Ransom T, Tan M, Teoh H, Tsuyuki RT, Whitham D, Woo V, Yale JF, Langer A. Type 2 diabetes mellitus management in Canada: is it improving? *Can J Diabetes*. 2013;37:82-89.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1992;15(12):1875-91.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.
4. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam KV, Grover S, Jampol LM, Jhaveri CD, Melia M, Stockdale CR, Martin DF, Sun JK; DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(19):1880-1894.
5. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema interim analysis of the RESTORE Extension study. *Ophthalmology*. 2013;120:2004-2012.

-
6. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et coll.; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1045-1053.
 7. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JJ, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1016.
 8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et coll.; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trial: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2010;117(6):2146-2151.
 9. Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, Bruce BB, Boyer DS, Brown DM; TREX-DME Study Group. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab with and without Navigated Laser versus Monthly Dosing for Diabetic Macular Edema: TREX-DME 2 Year Outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2019;202:91-99.
 10. John A Wells III. Protocol T Extension Results. *Retina 2019 - Inspire Innovation*. American Academy of Ophthalmology, San Francisco.
 11. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et coll. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-2254.
 12. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Holz FG. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2376-2385.
 13. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized trial. *JAMA* 2015;314:20:2137-2146.
 14. Maguire MG, Liu D, Glassman AR, Jampol LM, Johnson CA, Baker CW, Bressler NM, Gardner TW, Pieramici D, Stockdale CR, Sun JK; DRCR Retina Network.. Visual Field Changes Over 5 Years in Patients Treated With Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Jan 30. doi: 10.1001.
 15. 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.
 16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et coll. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.
 17. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:566-583.
 18. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B, Henschien H, Fossen K, Markovic S, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Ranibizumab ou Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2016;123(1):51-9.

-
19. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams RG, Rampakakis E, Scarino A, Sheidow T. Age-Related Macular Disease: One-Year Results of the Randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study. *Ophthalmology*. 2019;126(6):841-848.
20. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams G, Baker J, Lahaie M, Sheidow T. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen with Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 9 janvier 2020. [Publication électronique précédant la version imprimée.]
21. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-2548.
22. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y, for the ALTAIR Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. *Advances in Therapy*. 2020;37,1173–1187.
23. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, et coll. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology*. 2019;126(5):723–734.
24. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
25. Koh A, Lai TYY, Takahashi K, Wong TY, Chen LJ, Ruamviboonsuk P, Tan CS, Feller C, Margaron P, Lim TH, Lee WK; EVEREST II study group. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1206-1213.
26. Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos JC, Murphy C, Kelly J, Ramu J, Hounsome B, Yang Y, Harding SP, Lotery A, Chakravarthy U, Sivaprasad S, for the LEAVO Study Group. Clinical Effectiveness of Intravitreal Therapy With Ranibizumab vs Aflibercept vs Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(11):1256-1264.