

COMMUNICATION

Prise en charge de la DMLA exsudative en 2013

Laurent KODJIKIAN *

L'auteur déclare être consultant pour Novartis et Bayer.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative chronique de la rétine. Elle atteint sélectivement la partie centrale de la rétine appelée macula et provoque une dégénérescence des cellules visuelles rétinienne. Cette pathologie affecte les personnes de plus de 50 ans, et se traduit par une perte progressive de la vision centrale. La DMLA est une des causes majeures de la perte, indolore, de la vision centrale. C'est la première cause de cécité légale (définition de l'OMS : acuité visuelle \leq à 1/10) dans les pays industrialisés [1]. Une étude récente a estimé que l'incidence annuelle du nombre d'yeux atteints de DMLA traitables en France en 2005 serait comprise entre 37 000 et 39 000, grâce à un modèle de Markov spécifiquement développé pour tenir compte de la mortalité, de la durée de traitement, de l'âge moyen du diagnostic et de la probabilité de l'apparition d'une DMLA dans le second œil [5]. Le modèle prévoit une augmentation de ce chiffre de 2 % par an jusqu'en 2025. La DMLA touche la partie centrale de la rétine, appelée macula et située à l'arrière de l'œil. Elle induit la perte de la vision centrale, qui est indispensable pour voir les détails liés aux tâches quotidiennes telles que la conduite, la lecture et la reconnaissance des visages.

PHYSIOPATHOLOGIE

La DMLA existe sous deux formes dites atrophique et exsudative.

La **forme atrophique** ou « sèche » est liée à l'atrophie de la macula, caractérisée par la dégénérescence progressive de l'épithélium pigmenté rétinien et de la rétine neuro-

* Clinique ophtalmologique, CHU de la Croix-Rousse, 103 Boulevard de la Croix-Rousse — 69317 Lyon cedex 04 ; e-mail : kodjikian.laurent@wanadoo.fr

Tirés à part : Professeur Laurent KODJIKIAN, même adresse

Article reçu le 10 novembre 2013.

sensorielle. Il n'existe pas de traitement curatif pour cette forme de la maladie, qui évolue lentement.

La **forme exsudative ou « humide »** est caractérisée par la croissance anormale de vaisseaux sanguins en dessous de la macula. Cette angiogenèse oculaire est également connue sous le nom de néovascularisation choroïdienne ou sous-rétinienne, donnant son autre nom à cette forme : **la DMLA néovasculaire**. Ces néovaisseaux trop vite formés et donc « malformés » sont fragiles et par conséquent ils sont le siège d'une hyperperméabilité vasculaire. De plus, ils détruisent l'architecture normale de la rétine et donc son fonctionnement. Les photorécepteurs souffrent et à terme des tissus cicatriciels sont générés et détruisent définitivement la macula. La vue uniquement centrale s'en trouve détériorée en quelques mois, voire au mieux en plusieurs années. Elle représente la forme la plus agressive de la maladie. L'étude EUREYE a mis en évidence une DMLA de ce type chez 64 % des patients diagnostiqués [3]. Il existe différents sous-types de la forme néovasculaire :

- Néovaisseaux visibles prédominants (*predominantly classic*) : plus de 50 % de la surface de la lésion correspond à une néovascularisation choroïdienne visible (angiographie à la fluorescéine) ;
- Néovaisseaux occultes prédominants (*minimally classic*) : moins de 50 % de la surface de la lésion correspond à une néovascularisation choroïdienne visible ;
- Néovaisseaux occultes isolés (*occult*) : absence de néovascularisation choroïdienne visible.

Dans chacun des sous-types décrits ci-dessus, les néovaisseaux choroïdiens maculaires de la DMLA peuvent avoir 3 localisations anatomiques différentes :

- extra-fovéolaires ;
- juxta-fovéolaires ;
- rétro-fovéolaires : cette forme est la plus fréquente et la plus agressive d'emblée.

Une récente étude prospective française a étudié la localisation et le type de nouveaux cas de DMLA néovasculaire diagnostiqués par angiographie à la fluorescéine plus ou moins angiographie au vert d'indocyanine (selon la pratique des centres investigateurs). Sur 205 cas, 81 % avaient une localisation rétro-fovéolaire, 57 % étaient de type occulte, et 45 % étaient à la fois de type occulte et de localisation rétro-fovéolaire [7].

La DMLA néovasculaire peut apparaître dans un seul œil (forme unilatérale) ou dans les deux yeux (forme bilatérale), la fréquence de cette dernière ayant été estimée à 40 % parmi les patients atteints de DMLA néovasculaire dans l'étude EUREYE [3].

La néovascularisation choroïdienne est due à un phénomène d'angiogenèse, dans lequel le facteur de croissance vasculaire endothélial ou VEGF (pour *Vascular Endothelial Growth Factor*) joue un rôle important [8]. Le VEGF est hautement sélectif pour les cellules endothéliales vasculaires, et induit l'angiogenèse en

stimulant leur mitose [9]. Le rôle du VEGF-A dans les maladies néovasculaires oculaires a été bien établi [10]. Secrété par l'épithélium pigmentaire rétinien du côté des capillaires choroïdiens, il a été montré que le VEGF-A était présent en grandes quantités dans les tissus excisés de patients présentant une DMLA [11], et qu'il était surexprimé dans l'épithélium pigmentaire rétinien des yeux de patients atteints de DMLA [12]. L'épissage post-transcriptionnel aboutit à la formation de plusieurs isoformes du VEGF-A.

Le VEGF induit le développement des néovaisseaux choroïdiens et leur hyperperméabilité, autant d'effets qui aggravent la maladie. En conséquence, il est la cible des nouvelles thérapeutiques développées ces dernières années.

TRAITEMENTS DE LA FORME NÉOVASCULAIRE

Les traitements ont évolué depuis 30 ans. Le premier traitement utilisé dans les années 1980 était le laser thermique. Son mode d'action fait qu'il n'est aujourd'hui réservé qu'aux néovaisseaux de localisation extra-fovéolaires voire juxta-fovéolaires. La photothérapie dynamique (PDT), développée dans les années 1990, consiste à activer par une illumination spécifique la vertéporfine (Visudyne®), un composé photo-réactif injecté préalablement au patient, au niveau des néovaisseaux. Malgré son efficacité, cette thérapie cible uniquement les phases avancées de la maladie et n'empêche pas sa progression [13]. De plus, contrairement aux USA où la PDT n'était indiquée que pour traiter les néovaisseaux visibles, elle avait en Europe une extension d'indication pour les néovaisseaux occultes isolés ou prédominants, qui représentent la plus grande majorité des patients. La PDT a perdu mi-juin 2007 son AMM européenne pour cette extension. Plus récemment, la compréhension du rôle angiogénique dans la progression de la DMLA néovasculaire a entraîné le développement des traitements anti-VEGF, qui deviennent au final le seul traitement proposable aux patients atteints de néovaisseaux occultes isolés ou prédominants.

Le **ranibizumab (Lucentis®)** est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé développé par les laboratoires GENENTECH. Il se lie avec une haute affinité aux différentes isoformes du VEGF-A, empêchant sa liaison à ses récepteurs et bloquant son action. Il inhibe donc la croissance et la perméabilité des nouveaux vaisseaux sanguins pouvant entraîner la progression de la DMLA néovasculaire et la perte de la vue. Son administration se fait sous forme d'une injection intravitréenne dans l'œil affecté. Au cours des 3 premiers mois de traitement, une injection est administrée chaque mois, après quoi la vision du patient doit être contrôlée chaque mois et une autre injection doit être administrée si la vision s'est détériorée. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois (cf. Résumé des Caractéristiques Produit Lucentis®).

Au total, 1 323 patients ont été inclus dans deux études de phase III. L'étude MARINA (multicentrique américaine) a comparé le ranibizumab à une simulation

d'injection chez des patients atteints de néovaisseaux rétrofovéolaires « occultes isolés » ou « occultes prédominants » [18]. L'étude ANCHOR (multicentrique internationale) a comparé le ranibizumab à la PDT par vertéporfine chez des patients atteints de néovaisseaux rétrofovéolaires « visibles prédominants » [19]. Le critère principal d'efficacité était la modification de la vision de l'œil affecté après un an de traitement, évaluée sur la base d'un test oculaire standard utilisant l'échelle d'acuité visuelle ETDRS. Les patients ont été définis comme ne présentant pas de dégradation significative de la vision si le nombre de lettres qu'ils pouvaient lire augmentait, restait identique ou diminuait de moins de 15 lettres (3 lignes ETDRS). Par rapport aux comparateurs, le ranibizumab s'est avéré plus efficace dans la prévention de la détérioration de la vision. Environ 95 % des patients traités n'ont présenté aucune dégradation significative de la vision (> 15 lettres), par rapport à 62 % des patients ayant reçu des injections simulées et 64 % des patients traités par PDT (différences statistiquement significatives). Les principaux effets indésirables rapportés pour les patients traités par ranibizumab concernaient des problèmes impliquant l'œil et la paupière, ainsi que des céphalées et des poussées d'hypertension artérielle. Les injections intravitréennes de ranibizumab ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhégmotogènes de la rétine, des lésions de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes. Les injections intravitréennes peuvent également provoquer des élévations transitoires de la pression intraoculaire. Lucentis® a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne le 22 janvier 2007.

Deux nouvelles études cliniques sont actuellement en cours. L'étude PIER est une étude contrôlée en double insu, qui étudie l'efficacité et la tolérance du ranibizumab injecté à la posologie soit de 0,3 mg soit de 0,5 mg, mensuellement pendant 3 mois puis une fois tous les 3 mois de façon systématique, quelle que soient les données de l'évaluation clinique, en comparaison à des simulations d'injection [20, 21]. Le suivi des patients étant de 24 mois, les résultats de l'étude ne sont actuellement disponibles que pour les 12 premiers mois de suivi. Le critère de jugement principal de l'étude était le changement moyen d'acuité visuelle entre l'état initial et 12 mois post-initiation du traitement. Au total, 184 patients ont été inclus dans l'étude. La perte moyenne d'acuité visuelle à 12 mois était de -0,2 lettres (mesure par ETDRS) pour le groupe traité par ranibizumab 0,5 mg contre -16,3 lettres pour le groupe contrôle, soit un différentiel moyen de +16,1 lettres entre les deux groupes ($p < 0,0001$). De plus, 90 % des patients traités avaient perdu moins de 15 lettres contre 49 % pour le groupe contrôle. L'étude PrONTO (monocentrique américaine) a pour objectif d'évaluer un schéma posologique de ranibizumab non plus systématique (une injection mensuelle) mais variable, avec une injection systématique pendant 3 mois suivi d'une phase de suivi avec retraitement des patients selon des critères obtenus par tomographie à cohérence optique (OCT) [22]. Les résultats à 12 mois montrent un gain moyen d'acuité visuelle mesurée par ETDRS de +9,3 lettres, et 35 % des patients ont gagné 15 lettres ou plus. Le nombre moyen d'injections a été de 5,6 sur les 12 mois de suivi.

Le bevacizumab (avastin) est un anticorps monoclonal humanisé qui agit contre toutes les isoformes du VEGF-A. Il a obtenu une AMM pour le traitement de première ligne par voie intraveineuse des cancers colorectaux métastatiques en association à une chimiothérapie intraveineuse. Certains patients traités pour un cancer colorectal ont eu leur vision améliorée suite au traitement par bevacizumab. Ce constat a suggéré l'intérêt du bevacizumab pour le traitement de la DMLA. Dans une première série de cas en ouvert non contrôlée, l'injection systémique de bevacizumab (5mg/kg, 2 à 3 injections intraveineuses à 2 semaines d'intervalles) a entraîné l'augmentation de l'acuité visuelle des 9 patients traités ($p < 0,05$) [23].

Le bevacizumab est la forme humanisée de l'anticorps monoclonal murin A.4.6.1 [24]. Mordenti *et al* ont suggéré par une étude menée chez le primate Rhésus que les anticorps humanisés seraient trop gros pour pénétrer dans la rétine après injection intravitréenne et n'auraient donc pas d'effet clinique au niveau des VEGF présents dans l'œil, contrairement aux fragments d'anticorps recombinants (ou Fabs) [25]. De plus, les Fabs sont réputés avoir une demi-vie systémique plus courte que les anticorps entiers [26]. Ces éléments ont amené les laboratoires GENENTECH à développer le ranibizumab, fragment actif de l'anticorps entier, ayant un poids moléculaire inférieur et gage théorique de meilleure pénétration intra rétinienne. L'Avastin® n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Son avantage est son coût, nettement inférieur à celui du Lucentis®.

Aussi, différents pays ont souhaité la mise en route d'un essai clinique de fort niveau de preuve comparant les deux molécules. Aux études américaine, anglaise et autrichienne vient aujourd'hui s'ajouter l'étude française GEFAL (pour Groupe d'Etude Français Avastin® / Lucentis®), coordonnée au niveau national par le Professeur Laurent KODJIKIAN, ophtalmologiste et chef de service-adjoint à l'hôpital de la Croix-Rousse (Hospices Civils de Lyon) et souhaitée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ex-AFSSaPS). Cette étude a été conduite de façon indépendante vis-à-vis des deux laboratoires Roche et Novartis grâce à un financement public (1,4 million d'euros par le Ministère de la santé dans le cadre des programmes hospitaliers de recherche clinique —PHRC-, et 2,6 millions d'euros par l'Assurance maladie pour la mise à disposition des 2 médicaments). Contrairement aux études préalables, elle est la seule étude randomisée menée en double insu avec des données de suivi réel et un fort caractère multicentrique (38 centres français, du public et du privé, ce qui a comme avantage d'être très illustratif de la population à traiter). Deux groupes de 250 patients de 79 ans en moyenne ont ainsi été inclus et suivis dans l'étude entre juin 2009 et novembre 2012, fournissant des résultats avec un an de suivi afin d'apporter un haut niveau de preuve. L'étude GEFAL a montré une équivalence de l'Avastin® vis-à-vis du Lucentis® en termes d'efficacité (acuité visuelle) dans le traitement de la DMLA « humide ». Aucune différence statistique sur la tolérance ou le nombre d'effets indésirables n'a été notée dans cette étude entre les patients qui ont reçu de l'Avastin® ou du Lucentis®. Reste cependant à analyser plus finement les effets indésirables avec une méta-analyse, en cours de publication. En détail, Le bévacizu-

mab et le ranibizumab sont équivalents en terme d'acuité visuelle, avec un gain à 1 an de respectivement 5,36 et 3,63 lettres. Une moyenne ~7 injections a été nécessaire au cours de la première année, quel que soit le produit utilisé. Anatomiquement, on note une diminution rapide et substantielle de l'épaisseur et du fluide avec les deux produits. Aucun des deux produits n'éliminent le fluide dans tous les yeux, mais on retrouve davantage d'yeux secs avec le ranibizumab. Aucune différence statistique n'existe entre les produits pour la fuite angiographique, même s'il y a une tendance à moins de fuite avec le ranibizumab. On note également une légère diminution de la surface du néovaisseau choroïdien avec les deux produits. Il n'y a pas eu plus d'effets indésirables graves (SAE) systémiques ou oculaires avec le bévacizumab par rapport au ranibizumab ($p > 0.05$). Les cinq décès ne sont pas liés aux molécules d'après les investigateurs. Aucun sur-risque cardio-vasculaire n'a été détecté. Une tendance à davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux dans le groupe ranibizumab. En effet, les trois hémorragies digestives ont toutes eu lieu dans le groupe ranibizumab mais toutes chez des patients avec des facteurs de risque. Une tendance à davantage d'infections dites graves (SAE) dans le groupe bevacizumab a aussi été noté. Enfin, le taux d'endophtalmie (infection intraoculaire) est conforme à la littérature (0,07 %). L'étude GEFAL permet de conclure à une très bonne tolérance des deux produits. En ce qui concerna la méta-analyse, L'ajout des résultats de GEFAL à la méta-analyse (à 1 an, des quatre études) renforce les résultats initiaux : non-infériorité en terme d'acuité visuelle du bévacizumab, meilleure efficacité anatomique du ranibizumab (statistiquement cette fois), plus d'événements indésirables graves (SAE) systémiques avec le bévacizumab (OR de 1,34), même s'il n'y a pas plus de mortalité ou d'événements thrombo-emboliques.

Un troisième anti-VEGF vient d'obtenir son remboursement en France après avoir eu son AMM un an au préalable : l'Eyléa® (aflibercept). Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante composée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain associés à un fragment Fc de l'IgG1 humaine. L'aflibercept agit comme un récepteur-leurre soluble qui se lie au VEGF-A et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs parents. Les études pivotales [28] VIEW 1 (180 centres, 1 217 patients Canada et USA) et VIEW 2 (180 centres et 1 240 patients en Europe, Amérique latine et Asie/Pacifique) sont des essais multicentriques, contrôlés, en double-insu comparant trois régimes de l'aflibercept (0,5mgQ4, 2mgQ4, 2mgQ8) au traitement ranibizumab 0,5mgQ4. Le schéma de traitement est fixe ou proactif la première année et PRN (à la demande) la seconde année avec des injections programmées tous les trois mois. À 52 semaines, à l'issue de la phase initiale, tous les groupes aflibercept ont montré des résultats non-inférieurs à ceux du groupe ranibizumab sur le critère de jugement principal. À 96 semaines, à l'issue de la phase de suivi, plus de 90 % des patients ont maintenu leur vision, mais l'utilisation d'un schéma réactif basé sur des critères de retraitement a engendré une légère baisse d'acuité visuelle. On peut noter qu'au cours de la deuxième année, il y a eu autant d'injections dans les quatre groupes !

On peut noter qu'au cours de la deuxième année, il y a eu statistiquement (analyse post-hoc) un peu moins d'injections dans le groupe aflibercept. Dans les pays où l'aflibercept a été lancé un an avant la France (Australie, Japon, USA), l'aflibercept prend déjà environ la moitié du marché du ranibizumab dans la DMLA. Dans l'avenir, de nouvelles molécules (comme les anti PDGF par exemple) sont annoncées et devraient encore enrichir le paysage.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEIBOWITZ H.M., KRUEGER D.E., MAUNDER L.R., MILTON R.C., KINI M.M., KAHN H.A., *et al.* — The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of ophthalmology*, 1980 May-Jun, 24(Suppl), 335-610.
- [2] FRIEDMAN D.S., O'COLMAIN B.J., MUNOZ B., TOMANY S.C., MCCARTY C., DE JONG P.T., *et al.* — Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of ophthalmology*, 2004 Apr, 122(4), 564-72.
- [3] AUGOOD C.A., VINGERLING J.R., DE JONG P.T., CHAKRAVARTHY U., SELAND J., SOUBRANE G., *et al.* — Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Archives of ophthalmology*, 2006 Apr, 124(4), 529-35.
- [4] SOUBRANE G. — Les DMLAs. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Ed. Elsevier Masson (Paris). 2007.
- [5] KOROBELNIK J.F., MOORE N., BLIN P., DHARMANI C., BERDEAUX G. — Estimating the yearly number of eyes with treatable neovascular age-related macular degeneration using a direct standardization method and a markov model. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2006 Oct, 47(10), 4270-6.
- [6] DE JONG P.T. — Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*, 2006 Oct 5, 355(14), 1474-85.
- [7] COHEN S.Y., CREUZOT-GARCHER C., DARMON J., DESMETTRE T., KOROBELNIK J.F., LEVRAT F., *et al.* — Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology*, 2007 Sep, 91(9), 1173-6.
- [8] BHISITKUL R.B. — Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *The British journal of ophthalmology*, 2006 Dec, 90(12), 1542-7.
- [9] FERRARA N., HOUCK K., JAKEMAN L., LEUNG D.W. — Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocrine reviews*, 1992 Feb, 13(1), 18-32.
- [10] WITMER A.N., VRENSSEN G.F., VAN NOORDEN C.J., SCHLINGEMANN R.O. — Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progress in retinal and eye research*, 2003 Jan, 22(1), 1-29.
- [11] KVANTA A., ALGVERE P.V., BERGLIN L., SEREGARD S. — Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1996 Aug, 37(9), 1929-34.
- [12] KLIFFEN M., SHARMA H.S., MOOY C.M., KERKULIET S., DE JONG P.T. — Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *The British journal of ophthalmology*, 1997 Feb, 81(2), 154-62.

- [13] RATTNER A., NATHANS J. — Macular degeneration: recent advances and therapeutic opportunities. *Nature reviews*, 2006 Nov, 7(11), 860-72.
- [14] GRAGODAS E.S., ADAMIS A.P., CUNNINGHAM E.T. JR., FEINSOD M., GUYER D.R. — Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*, 2004 Dec 30, 351(27), 2805-16.
- [15] GAUDREULT J., WEBB W., VAN HOY M., HSEI V., KLJAVIN I., NIXON A., *et al.* — Pharmacokinetics and retinal distribution of AMD rhuFab V2 after intravitreal administration in rabbits. *AAPS Pharm Sci.*, 1999, 1(Suppl 1), 3207.
- [16] GAUDREULT J., FEI D., RUSIT J., SUBOC P., SHIU V. — Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2005 Feb, 46(2), 726-33.
- [17] HAUGHNEY P.C., LOWE J., KERARNS A., RUSIT J., LAKHANI S., DAMICO L.A., *et al.* — Clinical pharmacokinetics of ranibizumab (Lucentis) in subjects with AMD. ARVO Annual Meeting, 2005, 1383/B152.
- [18] ROSENFELD P.J., BROWN D.M., HEIER J.S., BOYER D.S., KAISER P.K., CHUNG C.Y., *et al.* — Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*, 2006 Oct 5, 355(14), 1419-31.
- [19] BROWN D.M., KAISER P.K., MICHELS M., SOUBRANE G., HEIER J.S., KIM R.Y., *et al.* — Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*, 2006 Oct 5, 355(14), 1432-44.
- [20] ABRAHAM P., YUE H., SHAMS N. — PIER: Year 1 results of a phase IIIB study of ranibizumab efficacy and safety in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Cannes Retina Festival, 24th annual meeting of the ASR / 6th annual meeting of the EVRS*. Cannes, France 2006.
- [21] REGILLO C.D., BROWN D.M., ABRAHAM P., YUE H., IANCHULEV T., SCHNEIDER S., *et al.* — Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *American journal of ophthalmology*, 2008 Feb, 145(2), 239-48.
- [22] FUNG A.E., LALWANI G.A., ROSENFELD P.J., DUBOVY S.R., MICHELS S., FEUER W.J., *et al.* — An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*, 2007 Apr, 143(4), 566-83.
- [23] MICHELS S., ROSENFELD P.J., PULIAFITO C.A., MARCUS E.N., VENKATRAMAN A.S. — Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*, 2005 Jun, 112(6), 1035-47.
- [24] FERRARA N., HILLAN K.J., GERBER H.P., NOVOTNY W. — Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004 May, 3(5), 391-400.
- [25] MORDENTI J., CUTHBERTSON R.A., FERRARA N., THOMSEN K., BERLEAU L., LICKO V., *et al.* — Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicologic pathology*, 1999 Sep-Oct, 27(5), 536-44.
- [26] KAISER P.K. — Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *American journal of ophthalmology*, 2006 Oct, 142(4), 660-8.
- [27] KODJIKIAN L., SOUIED E., MIMOUN G., *et al.* — Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*, 2013 [en ligne].
- [28] HEIER J., *et al.* — Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2012, 119, 2537-2548.