

Update on the modern management of wet age-related macular degeneration

Before the 1980s, we essentially had no therapeutic options for neovascular age-related macular degeneration (AMD). The treatment of wet AMD was effectively nothing more than a depressing “spectator sport.” The Macular Photocoagulation Study (MPS) proved the benefits of thermal laser for lesions that were extrafoveal or juxtafoveal. The majority of lesions, however, are subfoveal.¹ The MPS did show some statistical, long-term benefit to thermal laser in certain subfoveal lesions, although the treatment resulted in an immediate and permanent reduction in central vision in most patients.² Nonetheless, such treatment was able to delimit the size of the ultimate central scotoma and the ultimate loss of visual acuity.

The therapeutic benefits of photodynamic therapy (PDT) were first published in 1999.³ This therapy combined the intravenously administered drug verteporfin with a diode laser. The main benefit of treatment appeared to be a stabilization of vision in patients with neovascular AMD. The visual acuity of 32% of treated patients either stabilized or improved by up to 3 lines on the ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) chart, compared with only 18% of control eyes. Treated patients also experienced a reduction of more than 50% in the risk of severe (6 or more lines) visual acuity loss at 12 months, with 36% of control eyes and 15% of PDT eyes exhibiting such severe loss of visual acuity.

In 2001, the results of the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) were published.⁴ They indicated that patients treated with vitamin and mineral supple-

ments showed approximately 30% reduced risk of progressing from dry AMD to the neovascular form of the disease.

Now, in 2006, many new modalities for the treatment of neovascular AMD are being actively investigated, and never before in ophthalmology have we seen profit-driven industry and research so intertwined. A recent issue of *The Retina Times*, the official publication of the American Society of Retina Specialists, listed 50 ongoing studies that are examining various aspects of macular degeneration in North America. In contrast, there are 12 studies looking at diabetic retinopathy, 1 at ocular melanoma, 4 at branch retinal vein occlusions, 5 at uveitis, and 1 at retinopathy of prematurity.⁵ The potential profits from successful treatments for macular degeneration are huge, as are the potential benefits to millions of patients who have, or will develop, neovascular AMD. The field continues to change rapidly: I write this editorial mindful that it will likely be out-of-date by time of publication.

Numerous studies of pharmacologic agents being investigated for the treatment of wet AMD have focused their attention on vascular endothelial growth factor, or VEGF. The first of the ophthalmic drugs whose mechanism of action involves blocking VEGF is pegaptanib sodium injection, or Macugen (Eyetechnic Pharmaceuticals, Inc., and Pfizer Inc.). Its antiangiogenic effect is the result of binding to a specific isoform of the protein. VEGF blocking agents also reduce vascular permeability and inflammation.

In the December 2004 issue of the *New England Journal of Medicine*, Gragoudas and colleagues⁶ reported the results of intravitreal injections of pegaptanib given every 6 weeks for 54 weeks. The results showed that 70% of pegaptanib-treated patients lost less than 3 lines of vision, compared with 55% of control eyes. Pegaptanib was described as the “first anti-VEGF therapy for neovascular AMD.” The risk of severe visual loss, defined as the loss of 30 or more ETDRS letters, was reduced from 22% in the placebo group to 10% in the pegaptanib-treated group. These results are similar to those seen with PDT, although the groups are difficult to compare. The study also showed a 1.3% risk of endophthalmitis and a 0.6% risk of retinal detachment during the 54 weeks.

Dr. Devenyi is a consultant to Novadaq Technologies, Inc., in Toronto, Ont.

Correspondence to: Dr. R.G. Devenyi, UHN, Toronto Western Hospital, Edith Cavell Wing 6-036, 399 Bathurst St., Toronto ON M5T 2S8; fax (416) 603-6473; rdevenyi@rogers.com

Français à la page 136

Can J Ophthalmol 2006;41:133-5

Ranibizumab (Lucentis), a humanized antibody fragment derived from one of the binding arms of bevacizumab (Avastin), also blocks VEGF receptors and is being investigated by Genentech, Inc. as a treatment for wet AMD. Preliminary one-year results of the MARINA trial (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) were reported at the July 2005 meeting of the American Society of Retina Specialists. There was a 17-letter difference in the mean visual acuity between control patients and patients treated with intravitreal injections of ranibizumab every 4 weeks. Although the results were encouraging, an application for fast-track approval from the US Food and Drug Administration (FDA) was declined, and the study continues. In January 2006, Genentech announced one-year results from another trial, the ANCHOR study (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD), comparing ranibizumab and PDT. Most patients treated with ranibizumab lost fewer than 15 letters in visual acuity, and 36% gained 15 or more letters.

Interestingly, much recent interest has surrounded the parent compound of ranibizumab, bevacizumab (Genentech, Inc.). Bevacizumab is an intravenous drug used for the treatment of colon cancer and metastatic disease. It is a recombinant monoclonal antibody to VEGF and was the first anti-VEGF drug to be approved by the FDA. Its use in treating AMD is the focus of the SANA (Systemic Bevacizumab [Avastin] Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration) study from the University of Miami, which is looking at 18 patients treated with intravenous infusion of bevacizumab. Preliminary results were quite encouraging, with a mean improvement of 2 lines. Significant concerns about safety, however, have been raised. At the time of writing, there is enormous interest amongst retinal surgeons in the off-label use of bevacizumab as an intravitreal injection. Initial clinical results, in small anecdotal series, have been encouraging and suggest bevacizumab has potential as an intravitreal therapy for wet AMD. Despite a paucity of clinical trials, the use of intravitreal bevacizumab seems to be increasing exponentially.

Studies also continue with squalamine (Evizon), a compound from Genaera Corporation. This is a systemically administered antiangiogenic compound

classified as an aminosterol, and it too has been investigated in the treatment of various malignancies. Squalamine has a multifaceted mechanism of action, blocking various angiogenic growth factors (e.g., VEGF), cytoskeleton formation, and integrin expression, thus suppressing vascular endothelial cell proliferation.

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. is continuing work with its VEGF Trap compound, which is being studied both as an intravenous therapy and as an intravitreal injection. Phase I studies are complete.

OXiGENE, Inc. is evaluating CA4P (combretastatin A4 phosphate), a vascular disrupting compound and antineoplastic agent, which functions by inhibition of proliferating mesenchymal cells.

Studies are ongoing for the use of intravitreal triamcinolone (Kenalog) injection as an adjunct to PDT therapy to improve visual outcomes in patients with wet AMD. Steroids have been shown to have anti-VEGF and anti-inflammatory activity, and to reduce vascular leakage.

Alcon also continues its research with anecortave acetate (Retaane). This compound lacks glucocorticoid activity, and is thus devoid of glaucomatous or cataractous complications. Anecortave is administered as a posterior juxtасcleral injection at 6-month intervals. Although initial studies did not show significant benefits over PDT, further trials continue. In addition, it is being investigated as a potential agent for reducing conversion of dry to wet AMD.

Novadaq is studying a combined ultra-high speed indocyanine green angiogram and diode laser. This approach has been able to facilitate the identification and closure of feeder vessels, which supply neovascular complexes in wet AMD.⁷

In summary, one can see that treatment of wet macular degeneration is changing and progressing rapidly. The past five years have seen an explosive growth of therapies or potential therapies for wet macular degeneration. It will be incumbent on all treating physicians to remain impartial and to critically evaluate all evidence as we are faced with an ever-increasing array of options for our patients. We must always keep the well-being of our patients as our primary consideration. When faced with myriad possible therapies for this condition, we must always choose the option that minimizes risk of potential harm to the patient. As physicians, and as advocates for our patients, we must always evaluate the evidence

before we recommend new treatments. We must strive to remain unbiased and never forget the contents of our Hippocratic Oath.

Robert G. Devenyi, MD, FRCSC, FACS
*Ophthalmologist-in-Chief and
Director of Retinal Services
University Health Network,
Toronto, Ontario*

REFERENCES

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477–85.
2. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200–9.
3. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329–45.
4. Age-related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417–36.
5. Retinal research report, clinical trials. The American Society of Retinal Specialists. *The Retina Times* 2005;14:24–34.
6. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR, for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805–16.
7. Dye-enhanced photocoagulation (DEP) for treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: interim, preliminary data from an on-going study. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting in Fort Lauderdale, Florida, May 1, 2005.

Le point sur la gestion thérapeutique moderne de la dégénérescence maculaire humide liée à l'âge

Avant les années 1980, nous n'avions pratiquement pas d'options thérapeutiques pour soigner la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire. Le traitement de la DMLA humide n'était effectivement rien d'autre qu'un exercice déprimant. L'étude sur la photocoagulation de la macula (ÉPM) a fait voir les avantages du laser thermique pour traiter les lésions extrafovéales ou juxtafovéales. La majorité des lésions sont cependant sousfovéales.¹ Les statistiques de l'ÉPM font effectivement voir que le laser thermique comporte des avantages pour certaines lésions sousfovéales même si le traitement entraîne une réduction immédiate et permanente de la vision centrale chez la plupart des patients.² Néanmoins, ce traitement a permis de limiter la taille de l'ultime scotome central et de l'ultime perte d'acuité visuelle.

Les bienfaits thérapeutiques de la thérapie photodynamique (TPD) ont d'abord été publiés en 1999.³ Cette thérapie combine le médicament verteporfine administré par intraveineuse avec le laser au diode. Le principal bienfait du traitement semble être la stabilisation de la vision chez les patients qui ont une DMLA néovasculaire. L'acuité visuelle s'est soit stabilisée soit améliorée jusqu'à 3 lignes chez 32 % des patients traités, selon la charte de l'ÉTRRD (L'étude du traitement rapide de la rétinopathie diabétique), comparativement à seulement 18 % chez les yeux témoins. Les patients traités ont vu aussi une réduction

de plus de 50 % du risque de perte visuelle sévère (6 lignes ou plus) après 12 mois, comparativement à 36 % chez les yeux témoins qui ont eu une telle perte.

Les résultats de l'Étude des maladies oculaires liées à l'âge (EMOLA) ont été publiés en 2001.⁴ Ils ont indiqué que les patients traités avec des suppléments de vitamines et de minéraux ont présenté une réduction d'environ 30 % du risque de progression de la DMLA sèche vers la forme néovasculaire de la maladie.

Maintenant, en 2006, plusieurs nouvelles modalités de traitement de la DMLA néovasculaire font l'objet de recherches actives et jamais auparavant n'avions-nous vu l'industrie motivée par le profit et le secteur de la recherche aussi inextricablement liés. Dans une édition récente, *The Retina Times*, publication officielle de l'*American Society of Retina Specialists*, a dressé la liste des 50 études en cours portant sur divers aspects de la dégénérescence maculaire en Amérique du Nord. Alors que 12 études portent sur la rétinopathie diabétique, 1 porte sur le mélanome oculaire, 4 sur les occlusions des branches veineuses de la rétine, 5 sur l'uvéïte et 1 la rétinopathie de prématurité.⁵ Les profits possibles de la réussite des traitements de la dégénérescence maculaire seront immenses, comme en seront les bienfaits pour les millions de patients qui ont ou développeront une DMLA néovasculaire. Le champ continue d'évoluer rapidement. Je rédige cet éditorial en pensant qu'il pourrait être désuet au moment de sa publication.

De nombreuses études menées actuellement sur les agents pharmacologiques du traitement de la DMLA humide se concentrent particulièrement sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV-VEGF). Le premier médicament dont le mécanisme d'action implique le blocage du FECV, c'est le pégapantib sodique injectable, ou Macugen (Eyetechnopharmaceuticals Inc. et Pfizer Inc.). Son effet antiangiogénique résulte de la liaison avec un isoforme spécifique de la protéine. Les agents bloquants du FCEV réduisent aussi la perméabilité et l'inflammation des vaisseaux.

Dans l'édition de décembre 2004 du *New England Journal of Medicine*, Gragoudas et ses collègues⁶ font état du résultat d'injections intravitréennes de pégapantib aux 6 semaines pendant 54 semaines. Le bilan démontre que 70 % des patients traités au pégapantib

Le Dr Devenyi est conseiller auprès de Novadaq Technologies, Inc., à Toronto, Ont.

Correspondance : Dr. R.G. Devenyi, UHN, Toronto Western Hospital, Edith Cavell Wing 6-036, 399 Bathurst St., Toronto ON M5T 2S8; fax (416) 603-6473; rdevenyi@rogers.com

English on page 133

Can J Ophthalmol 2006;41:136-8

ont perdu moins de 3 lignes de vision, comparative-ment à 55 % pour les yeux témoins. On y décrit le pegaptanib comme étant « le premier médicament anti-FCEV pour la DMLA néovasculaire ». Le risque de perte sévère de la vue, lequel est défini comme étant de 30 lettres ou plus à l'échelle ÉTRRD, a été réduit de 22 % chez le groupe témoin et de 10 % chez celui traité au pegaptanib. Ce résultat ressemble à celui de la TPD bien qu'il soit difficile de comparer les deux groupes. L'étude indique aussi des risques de 1,3 % d'endophtalmie et de 0,6 % de décollement de la rétine pendant les 54 semaines.

Le ranibizumab (Lucentis), fragment d'anticorps humanisé dérivé d'un des liants du bevacizumab (Avastin), bloque aussi les récepteurs FCEV et fait l'objet d'une étude chez Genentech Inc. pour traiter la DMLA humide. Les résultats préliminaires de l'étude *MARINA* (essai portant sur l'anticorps anti-FCEV Ranibizumab pour le traitement de la forme classique-oculte minimale de la DMLA néovasculaire) ont été publiés à la fin de juillet 2005 à une réunion de la société américaine des spécialistes de la rétine. On a relevé un écart d'acuité visuelle moyenne de 17 lettres entre les patients témoins et les patients traités avec des injections intravitréennes de ranibizumab aux 4 semaines. Bien que les résultats fussent encourageants, la *US Food and Drug Administration (FDA)* a rejeté la demande d'approbation rapide et l'étude continue. En janvier 2006, Genentech annonçait le résultat d'une autre année d'essai *ANCHOR* (anticorps anti-FCEV pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne principalement classique de la DMLA), comparant le ranibizumab et le TPD. La plupart des patients traités avec le ranibizumab ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle et 36 % ont gagné 15 lettres ou plus.

Intéressant à noter, l'on s'est beaucoup intéressé récemment au composé parent du ranibizumab, le bevacizumab (Genentech Inc.). Le bevacizumab est un médicament intraveineux utilisé pour le traitement du cancer du côlon et des maladies métastatiques. Anticorps monoclonal du FCEV, c'est le premier anti-FCEV approuvé par la FDA. Son emploi pour traiter la DMLA est au cœur de l'étude *SANA* (Thérapie systémique au bevacizumab pour la DMLA) menée à l'Université de Miami, qui porte sur 18 patients soignés par infusion intraveineuse de bevacizumab. Les résultats préliminaires sont très encourageants, avec une amélioration moyenne de 2 lignes. D'importantes inquiétudes de nature sécu-

ritaire ont cependant été soulevées. Au moment de rédiger les présentes, l'on porte vivement attention chez les chirurgiens de la rétine à l'emploi non conforme du bevacizumab en injection intravitréenne. Les premiers résultats cliniques d'une petite série anecdotique sont encourageants et indiquent le potentiel du bevacizumab comme thérapie intravitréenne pour la DMLA humide. Malgré le peu d'essais cliniques, l'emploi intravitréen du bevacizumab paraît s'accroître de façon exponentielle.

Les études se poursuivent concernant le composé de squalamine (Evizon) de la société Genera. C'est un composé antiangiogénique administré systématiquement et classé comme étant un aminostérol, qui a fait aussi l'objet d'études pour le traitement de diverses tumeurs malignes. La squalamine a un mécanisme d'action à plusieurs facettes, bloquant divers facteurs de croissance angiogénique (e.g. le FCEV), la formation de cytosquelettes et l'expression de l'intégrine, supprimant ainsi la prolifération vasculaire de cellules endothéliales.

La société Regeneron Pharmaceuticals Inc. poursuit ses travaux de recherche sur son composé *VEGF Trap* comme thérapie intraveineuse et injection intravitréenne. La première phase de l'étude est terminée.

La société OXiGENE Inc. est en voie d'évaluer la CA4P (combréstatatine A4 phosphate), composé interrompant la vascularisation et agent antinéoplasique, qui fonctionne par inhibition des cellules proliférantes du mésenchyme.

Se poursuivent également les études sur l'emploi de l'injection intravitréenne de triamcinolone (Kenalog) comme complément à la TPD pour améliorer les résultats visuels chez les patients atteints de DMLA humide. L'on a démontré que les stéroïdes avaient une activité anti-FCEV et anti-inflammatoire et réduisaient les fuites vasculaires.

Alcon poursuit aussi sa recherche sur l'acétate d'anécortave (Retaane). Ce composé n'a pas d'activité glucocorticoïde et n'a ainsi pas de complications de glaucome et de cataracte. L'anécortave s'administre par injection juxtasclérale postérieure à 6 mois d'intervalle. Bien que les études initiales n'aient pas montré de résultats plus significatifs que ceux du TPD, d'autres essais se poursuivent. En outre, on en étudie le potentiel comme agent pour réduire la conversion de la DMLA sèche en DMLA humide.

Novadaq étudie la combinaison de l'angiographie au vert d'indocyanine à très grande vitesse avec le laser à diodes. Cette approche a pu faciliter l'identification

et l'obturation des vaisseaux nourriciers qui alimentent les complexes néovasculaires de la DMLA humide.⁷

En somme, on peut constater que le traitement de la dégénérescence maculaire humide évolue et progresse rapidement. Les cinq dernières années ont été marquées par la croissance explosive des thérapies et des possibilités thérapeutiques pour la dégénérescence maculaire humide. Il incombera à tous les médecins traitants de demeurer impartiaux et d'évaluer toutes les données d'un œil critique, car nous nous retrouvons devant une gamme toujours croissante d'options pour nos patients. Nous devons toujours penser d'abord au bien-être de ceux-ci. Lorsque nous avons une myriade de thérapies possibles pour cette maladie, nous devons toujours choisir celle qui présente le moins de risque pour le patient. En tant que médecins et protecteurs de nos patients, nous devons toujours évaluer les données avant de recommander de nouveaux traitements. Nous devons nous efforcer de demeurer impartiaux et ne jamais oublier notre serment d'Hippocrate.

Robert G. Devenyi, MD, FRCSC, FACS

*Ophthalmologiste en chef et
directeur des services de la rétine
Réseau universitaire de la santé,
Toronto, Ontario*

Traduction par Claude Gendron

RÉFÉRENCES

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477–85.
2. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200–9.
3. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329–45.
4. Age-related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417–36.
5. Retinal research report, clinical trials. The American Society of Retinal Specialists. *The Retina Times* 2005;14:24–34.
6. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR, for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805–16.
7. Dye-enhanced photocoagulation (DEP) for treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: interim, preliminary data from an on-going study. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting in Fort Lauderdale, Florida, May 1, 2005.