

CATT 1 an

Acronyme de l'étude	CATT 1 an
Titre de l'étude	Ranibizumab and bevacizumab for Neovascular Age related Macular Degeneration. The CATT Research Group
Promoteur	University of Pennsylvania et National Eye Institute
Molécule(s) étudiée(s)	Ranibizumab 0,5 mg Bévacizumab 1,25 mg

Design de l'étude

Nombre de centres participants / Zone	44 / US
Durée en mois	12
Début - Fin	Février 2008 - Décembre 2009
Double aveugle	Étude en simple aveugle
Contrôlée - Si oui vs	Ranibizumab
Nb de patients / d'yeux	1 185 / 1 143
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative par ranibizumab ou par bévacizumab.
Critères d'inclusion principaux	Patients de 50 ans ou plus, néovascularisation choroïdienne active secondaire à la DMLA (présence de fuite à l'angiographie à la fluorescéine et de fluide à l'OCT situé dans et sous la rétine et sous l'épithélium pigmentaire rétinien dans l'oeil à l'étude sans traitement antérieur, acuité visuelle entre 20/25 et 20/320). Critère d'inclusion : néovascularisation, fluide et hémorragie sous-fovéolaire
Type de randomisation (nb de bras)	1 : 1 : 1 : 1 - Bras ranibizumab mensuel (n = 301). - Bras bévacizumab mensuel (n = 286). - Bras ranibizumab au besoin (PRN) (n = 298). - Bras bévacizumab au besoin (PRN) (n = 300). Une injection intravitréenne était réalisée à J0 puis tous les 28 jours dans les groupes mensuels et en PRN en fonction des critères de retraitement dans les autres groupes (exsudation à l'OCT, baisse d'acuité visuelle par rapport à l'examen précédent, nouvelle ou persistance de l'hémorragie, diffusion ou augmentation de la taille de la lésion à l'angiographie à la fluorescéine).
Critère de jugement principal	Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée entre l'inclusion et 12 mois en lettres ETDRS.

Caractéristiques à l’inclusion

Bras	Bras Ranibizu- mab mensuel	Bras Bévacizu- mab mensuel	Bras Ranibizu- mab au besoin	Bras Bévacizu- mab au besoin
Acuité visuelle de départ (score ETDRS)	60,1 ± 14,3	60,2 ± 13,1	61,5 ± 13,2	60,4 ± 13,4
CRT de départ (µm)	458 ± 184	463 ± 196	458 ± 193	461 ± 175

Résultats

Résultat principal	En régime fixe mensuel, le bévacizumab et le ranibizumab étaient équivalents avec un gain respectif de +8,0 et +8,5 lettres à 1 an, de même en PRN avec un gain respectif de +5,9 et +6,8 lettres. Pour le ranibizumab, le schéma mensuel et PRN avec contrôles mensuels étaient équivalents. La comparaison entre bévacizumab mensuel et PRN était non concluante, de même que la comparaison entre bévacizumab PRN et ranibizumab mensuel (pas de non-infériorité ou d’infériorité démontrée). Enfin, le ranibizumab en PRN était équivalent au bévacizumab mensuel.
Significativité	La non-infériorité était atteinte si l’intervalle de confiance à 99,2 % de la variation d’acuité visuelle était compris dans les bornes -5 à +5 lettres. Si l’intervalle de confiance dépassait la borne inférieure (-5 lettres), la comparaison entre les 2 groupes n’était pas concluante en termes de non-infériorité des 2 traitements.
Nombre d’injections	- Ranibizumab mensuel : 11,7 ± 1,5 injections - Bévacizumab mensuel : 11,9 ± 1,2 injections - Ranibizumab PRN : 6,9 ± 3,0 injections - Bévacizumab PRN : 7,7 ± 3,5 injections
Résultat visuel	À 1 an, la proportion de patients gagnant 15 lettres ou plus était comparable avec 34,2 %, 31,3 %, 24,9 % et 28 % dans les groupes ranibizumab, bévacizumab en mensuel, ranibizumab et bévacizumab en PRN. De même, la proportion de patients perdant 15 lettres ou plus était comparable de 4,6 % à 8,5 %.
Résultat anatomique	La diminution moyenne de l’épaisseur rétinienne centrale était rapide, observée dès le premier mois. À 12 mois, elle était plus importante dans le groupe ranibizumab mensuel (-196 µm) que dans les autres groupes (-152 µm dans le groupe bévacizumab au besoin à -168 µm dans le groupe ranibizumab au besoin, p = 0,03). La proportion de patients ne présentant plus de liquide en OCT était également plus importante avec le ranibizumab mensuel 43,7 % vs 26 %, 23,9 % et 19,2 % (p < 0,001).





Tolérance	Une endophtalmie s'est développée sur 2 des 5 449 injections (0,04 %) patients traités avec du ranibizumab et sur 4 des 5 508 injections (0,07 %) traités par bÉvacizumab (p = 0,49). Le taux d'événements indésirables systémiques était plus élevé chez les patients sous bÉvacizumab que chez les patients sous ranibizumab (24,1 % contre 19,0 %, p = 0,04). La différence dans les taux peut être attribuable au hasard, à un déséquilibre dans l'état de santé initial qui n'était pas inclus dans les antécédents médicaux ou les modèles multivariés, ou à une véritable différence de risque. Les taux de décès, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral étaient semblables entre les 2 molécules (p > 0,20).
-----------	--

Conclusion

À 1 an, le bÉvacizumab et le ranibizumab avaient une efficacité équivalente sur l'acuité visuelle lorsqu'ils sont administrés selon le même schéma thérapeutique avec des effets indésirables comparables.

Critique / commentaire

Le protocole préconisait un traitement à chaque fois qu'il y avait des signes d'activité de la maladie (par exemple, liquide à l'OCT), sans seuil minimum d'épaisseur rétinienne. Cette stratégie thérapeutique a permis de mieux répondre à l'activité de la maladie. L'OCT était un *Time Domain* OCT.

La 2^e année de l'étude, les patients du régime fixe mensuel ont été à nouveau randomisés en régime PRN ou restaient en régime fixe.

Les gains visuels étaient de +8,8 et +7,8 lettres par rapport à l'inclusion pour le ranibizumab et le bÉvacizumab mensuel et +6,7 et +5 lettres pour les régimes PRN. Ainsi, les molécules avaient la même efficacité après 2 ans d'études (bÉvacizumab-ranibizumab : -1,4 lettres ; IC 95 % : -3,7 à 0,8 ; p = 0,21), mais le régime mensuel faisait mieux que le PRN avec une différence de -2,4 lettres (-4,8 à -0,1, p = 0,04).

Le passage d'un traitement mensuel à un traitement PRN faisait perte en moyenne -2,2 lettres (p = 0,03) et diminuait la proportion d'yeux sans exsudation à l'OCT de -19 % (p < 0,0001).

Phase de recherche clinique	III
Clinicaltrials.gov	NCT00593450
PMID	21526923





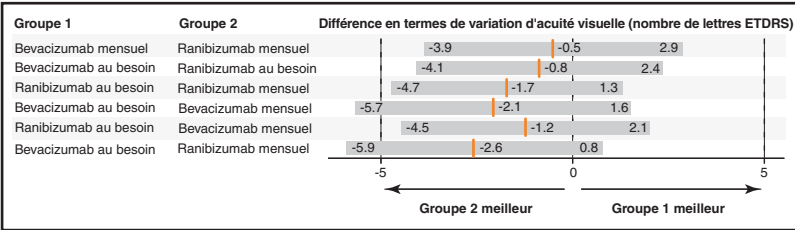
Référence(s) principale(s)	The CATT Research Group. <i>Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration</i>. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:1897-908. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. <i>Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results</i>. <i>Ophthalmology</i>. 2012 Jul;119(7):1388-98.
-------------------------------	---

Avis d'expert

Les résultats de l'étude CATT étaient très fortement attendus aux États-Unis, pays dans lequel l'accès au ranibizumab était considérablement limité par son coût et la qualité de la couverture sociale des patients.

Le premier enseignement est l'absence de différence significative d'efficacité entre le ranibizumab et le bévacizumab, ce qui a été confirmé pour tous les autres essais mettant en parallèle les deux molécules. L'étude a pour second mérite de montrer la non-infériorité du régime PRN par rapport à un régime fixe, quelle que soit la molécule utilisée. On note cependant une différence cliniquement perceptible entre les régimes fixes et le régime PRN avec une différence globale d'environ 2 lettres à 2 ans. La tolérance globale des deux molécules était comparable. Cependant, on notait un taux d'un effet indésirable systémique un peu plus élevé sous bévacizumab.

Au total, malgré des résultats montrant une non-infériorité du bévacizumab par rapport au ranibizumab, l'impression globale est que le ranibizumab permet de mieux assécher la rétine sensorielle tout en ayant un peu moins d'effets secondaires systémiques. La principale limitation de l'étude est l'utilisation de l'OCT *Time Domain* avec des décisions de retraitement prises par les investigateurs.



Source : The CATT Research Group.

L'étude CATT est un essai randomisé qui a comparé le bévazumab au ranibizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire.

Il s'agit d'une étude de non-infériorité avec une borne fixée à 5 lettres.

La 1^{re} année, le bévazumab était non-inférieur au ranibizumab quand les molécules étaient administrées en régime fixe mensuel ou en régime PRN. Le ranibizumab en PRN était non-inférieur au ranibizumab mensuel et également non-inférieur au bévazumab mensuel. Les autres comparaisons étaient non concluantes.

La 2^e année, les 2 molécules avaient une efficacité comparable. Cependant, les régimes fixes mensuels donnaient de meilleurs résultats visuels que les traitements PRN (que ces derniers soient instaurés d'emblée ou après une phase de régime fixe mensuel de 1 an) avec une différence de -2,4 lettres.

Une incidence d'atrophie supérieure a été observée avec les régimes fixes mensuels.

La tolérance des 2 molécules était comparable.

CATT 5 ans

Acronyme de l'étude	CATT 5 ans
Titre de l'étude	Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials
Promoteur	National Eye Institute (NEI), National Institutes of Health (NIH)
Molécule(s) étudiée(s)	Ranibizumab 0,5 mg Bévacizumab 1,25 mg

Design de l'étude

Nombre de centres participants / Zone	40 centres, 3 centres initiaux ayant choisi de ne pas faire le suivi de l'étude CATT à 5 ans / US
Durée en mois	66,5 mois
Début - Fin	Inclusion de mars 2014 - Mars 2015
Double aveugle	Simple aveugle
Contrôlée - Si oui vs	Ranibizumab 0,5 mg
Nb de patients / d'yeux	647 / 647
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité à 5 ans du traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative par ranibizumab ou par bévacizumab.
Critères d'inclusion principaux	Patients de 50 ans ou plus, néovascularisation choroïdienne active secondaire à la DMLA (présence de fuite à l'angiographie à la fluorescéine et de fluide à l'OCT situé dans et sous la rétine et sous l'épithélium pigmentaire rétinien) dans l'œil à l'étude sans traitement antérieur, acuité visuelle entre 20/25 et 20/320, néovascularisation, fluide ou hémorragie sous-fovéolaire.
Type de randomisation (nb de bras)	Pas de randomisation : étude portant sur les patients de l'étude CATT, qui a duré 2 ans. Les patients qui avaient fini l'étude étaient contactés pour le suivi à 5 ans. 70,8 % d'entre eux ont accepté de continuer le suivi. - Bras ranibizumab 0,5 mg (n = 328) - Bras bévacizumab 1,25 mg (n = 319)
Critère de jugement principal	Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée à 5 ans.