

Ranibizumab pour traiter l'œdème maculaire diabétique ?

Analyse : D. Kleinermans, expert INAMI Commission de Remboursement des Médicaments, et P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Référence : Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité du ranibizumab en injection intravitréenne mensuelle versus injection factice chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique avec perte de vision, traité si nécessaire par laser ?

Contexte

Les complications microvasculaires sont fréquentes en cas de diabète. Parmi celles-ci, la rétinopathie diabétique pouvant se compliquer d'un œdème maculaire diabétique (OMD) avec perte de vision, 1^{ère} cause de cécité chez l'adulte jeune. En Angleterre, la prévalence de l'OMD est de 7,12% chez les sujets diabétiques ≥12 ans et la prévalence de l'OMD cliniquement pertinente est estimée à 2,77% de cette population¹. Nous ne disposons pas de chiffres pour la Belgique. La base du traitement est le contrôle strict des facteurs de risque, d'une part, en particulier l'hyperglycémie, la fonction rénale et les lipides sanguins et d'autre part, une photocoagulation au laser. L'injection intravitréenne de ranibizumab, un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A), est déjà indiquée dans certaines formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Son éventuel intérêt pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (où un taux intraoculaire accru de VEGF est observé) est maintenant analysé dans 2 études similaires.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- dans 2 études, respectivement 377 (RISE) et 382 (RIDE) patients diabétiques (type 1 ou 2) présentant un œdème maculaire diabétique (OMD) avec perte de vision (meilleure acuité visuelle corrigée entre 20/320 et 20/40 équivalents Snellen) et épaisseur centrale de la rétine ≥275 µm (Nle à la foveola = 130-150 µm) à la tomographie par cohérence optique (TCO)
- critères d'exclusion : antécédent de chirurgie vitrorétinienne, traitement de l'œil d'étude par laser panrétinien ou maculaire, par corticostéroïdes intraoculaires, ou médicament antiangiogénique dans les 3 mois précédant l'étude ; AVC ou infarctus du myocarde <3 mois ; HTA ou diabète non contrôlé (HbA1c >12%)
- durée de traitement et de suivi : 24 mois.

Protocole d'étude

- 2 études au protocole identique, randomisées, contrôlées, en double insu pour la dose de ranibizumab, multicentriques
- randomisation d'un seul œil par patient
- intervention : injection intravitréenne mensuelle de 0,3 mg de ranibizumab (n=125 et 125), de 0,5 mg de ranibizumab (n=125 et 127) et injection factice (n=127 et 130)
- évaluation mensuelle et à partir du 3^{ème} mois, évaluation de la nécessité d'une photocoagulation au laser sur base de critères préspecifiés (et en insu du traitement)
- score de vision (meilleure acuité visuelle corrigée : MAVC) au score ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) placée à 4 m de distance
- stratification initiale selon l'acuité visuelle (≤55 et >55 lettres ETDRS), l'HbA1c (≤8% et >8%), traitement antérieur ou non de l'œil pour OMD et par site.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : proportion de patients gagnant ≥15 lettres au score MAVC (soit 3 lignes au score ETDRS) à 24 mois par rapport à la valeur de base
- critères secondaires : e.a. modification moyenne de l'acuité visuelle versus valeur initiale, pourcentage de patients présentant une acuité visuelle ≥20/40 équivalents Snellen à 24 mois,

- pourcentage de patients avec perte d'acuité visuelle <15 lettres, nombre moyen de traitements au laser
- collecte des effets indésirables oculaires ou non
- **analyse en ITT avec LOCF.**

Résultats

- sorties d'étude de 16,7% (RISE) et de 15,4% (RIDE)
- critère primaire : respectivement 44,8% sous ranibizumab 0,3 mg (p<0,0001 pour la différence), 39,2% sous ranibizumab 0,5 mg (p=0,0002) et 18,1% dans le groupe contrôle dans RISE et 33,6% (p<0,0001), 45,7% (p<0,0001) et 12,3% dans RIDE
- critères secondaires : sous ranibizumab significativement moins de patients avec une perte visuelle <15 lettres EDTRS, et significativement plus avec une acuité ≥20/40 équivalents Snellen à 24 mois ; recours moindre au laser sous ranibizumab (0,3 mg : 0,8 et 0,7 traitement - 0,5 mg : 0,8 et 0,3 traitement) que dans le groupe contrôle (1,8 et 1,6 traitements ; p<0,0001)
- effets indésirables : voir *discussion*.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le ranibizumab améliore rapidement et durablement la vision, qu'il réduit le risque de perte de vision ultérieure et améliore l'œdème maculaire chez des patients avec œdème maculaire diabétique, avec une proportion faible d'effets indésirables oculaires ou non oculaires.

Nom de marque
ranibizumab : Lucentis®

Financement de l'étude : Genentech, Inc., firme commercialisant le ranibizumab, qui est intervenue à tous les stades de l'étude (y compris la publication).

Conflits d'intérêt des auteurs : 6 des 12 auteurs déclarent avoir reçu des honoraires à titres divers de plusieurs firmes ; les 6 autres sont employés par la firme commercialisant le ranibizumab.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude est bâtie sur une séquence de randomisation correcte (par système téléphonique interactif avec séquence non connue par les chercheurs). De plus, les différentes évaluations, y compris la mesure de l'acuité visuelle et l'évaluation de la nécessité d'une photothérapie au laser sont faites en insu.

Des différences sont observées (mais pas d'analyse statistique) entre les bras d'étude pour l'acuité visuelle initiale (mais avec correction dans les résultats versus valeurs initiales selon les auteurs) et pour de précédentes injections de corticostéroïdes.

La recherche est faite en insu pour le patient ; pour le chercheur ophtalmologue concerné par l'éventuelle injection (réelle versus factice), c'est uniquement la dose de ranibizumab injectée qu'il ne connaît pas. Il n'y a pas de mention d'un insu pour les analystes des résultats finaux, membres de la firme commercialisant le ranibizumab. Il faut souligner que les critères secondaires ont été amendés en cours d'étude, après randomisation. Le protocole d'étude est conçu pour montrer une efficacité des 2 doses de ranibizumab versus placebo (avec une puissance de 90%), mais non une différence entre les 2 doses. La limite la plus importante de ce protocole est l'absence de comparaison directe entre injection de ranibizumab et photocoagulation par laser, pratiquée de 1,8 (RISE) à 1,6 (RIDE) fois par patient sur les 2 ans dans le groupe placebo (versus 0,8 (RISE) et 0,7 ou 0,3 (RIDE) sous ranibizumab), alors qu'elle est (beaucoup) plus fréquente dans d'autres études (3 par 12 mois par exemple dans l'étude BOLT avec le bévacizumab²).

Mise en perspective des résultats

Cette étude montre une amélioration précoce sous ranibizumab, observée dès 7 jours après l'injection et avec un gain moyen de 8,5 et 9,9 lettres (IC non donné) ETDRS à 24 mois. Dans le récent rapport de NICE³, un seuil de 10 lettres gagnées ou perdues est mentionné comme représentant une modification cliniquement pertinente de la vision, mais un tel gain peut être plus précieux chez des personnes avec un déficit de vision plus important, ce qui est parfois traduit par les auteurs des études en bénéficiant plus grand du traitement si la perte d'acuité visuelle initiale est plus importante.

Une méta-analyse (de piètre qualité) des études parues avant juillet 2009⁴ montrait l'efficacité à court terme du bévacizumab dans cette indication, effet s'amenuisant après 6 semaines. D'autres études ont été ensuite publiées. L'étude RESOLVE⁵ évalue le ranibizumab versus injection factice et montre une amélioration moyenne de l'acuité visuelle (critère primaire) d'environ 7,8 lettres sur l'échelle ETDRS versus perte de 0,1 lettre dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$) et 32,4% versus 10,2% de sujets présentant une amélioration d'au moins 15 lettres (critère secondaire) sur 12 mois.

L'étude DRRCR.net⁶ compare l'injection ranibizumab + laser versus injection factice + laser (+ 1 bras triamcinolone). Elle montre une différence d'amélioration moyenne de l'acuité visuelle de 6 lettres environ sous ranibizumab (+9) versus injection factice (+3) et 29% versus 15% de patients présentant une amélioration d'au moins 15 lettres sur 12 mois.

L'étude RESTORE⁷ compare aussi sur 12 mois l'injection ranibizumab + laser versus injection factice + laser. Elle montre une amélioration moyenne de l'acuité visuelle de 5 lettres environ sous ranibizumab (+6) versus injection factice (+0,8) et 23% versus 8% de patients présentant une amélioration d'au moins 15 lettres sur 12 mois.

Dans le rapport de NICE précité³ figurent les chiffres suivants de participants avec gain d'au moins 10 lettres : 37% sous ranibizumab seul, 43% sous ranibizumab + laser, 15% sous laser seul ($p < 0,001$ versus laser seul).

Sur base principale des résultats de ces 3 études, la Haute Autorité de Santé⁸ conclut à une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) du ranibizumab par voie intravitréenne pour l'œdème maculaire diabétique.

La durée d'un tel traitement reste une question.

Effets indésirables

Dans les 2 études analysées ici (RISE et RIDE), les effets indésirables sévères sont rares. Il y a davantage d'hémorragies vitréennes dans le groupe contrôle que sous ranibizumab. Une inflammation intra-oculaire sévère n'est observée qu'une seule fois sous ranibizumab. Pour les effets indésirables liés à l'injection intra-oculaire : au total, 4 cas d'endophtalmite, 3 cas de cataracte traumatique, 1 décollement rétinien (pour 10 584 injections).

Les effets indésirables oculaires couramment rencontrés sont³ : inflammation ou décollement du vitré, hémorragie rétinienne, trouble visuel, ophtalmie, corps flottants dans le vitré, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, larmoiement, blépharite, œil sec, hyperhémie oculaire, prurit oculaire, pression intraoculaire augmentée. Comme effets généraux rapportés : nasopharyngite, arthralgies, céphalées. Une incidence accrue d'événements cardiovasculaires lors d'un usage à long terme n'est pas exclu⁹.

Conclusion de Minerva

Ces 2 RCTs montrent, sur une période de 2 ans, un bénéfice de l'injection intravitréenne mensuelle de ranibizumab parfois associée à une photothérapie par laser versus injection factice parfois (plus fréquemment) associée à une photothérapie, en termes d'amélioration moyenne de l'acuité visuelle (à la limite des chiffres de pertinence clinique réelle admise).

Pour la pratique

Nous avons déjà souligné dans Minerva¹⁰ l'importance du traitement préventif et curatif global de la rétinopathie diabétique. Les dernières guidelines de l'American Academy of Ophthalmology¹¹ rappellent le nécessaire contrôle de la glycémie (HbA1c), de la pression artérielle et des valeurs lipidiques ainsi que le traitement spécifique de référence de certaines lésions provoquant un œdème maculaire diabétique : une photocoagulation par laser. Plusieurs études, dont les 2 RCTs analysés ici, apportent des preuves d'un intérêt possible du ranibizumab en injection intravitréenne mensuelle. Une plus-value versus laser semble cependant mineure et sa place en alternative au laser reste à préciser. Son rapport coût/utilité a été jugé inacceptable par NICE³, ainsi qu'aux Pays-Bas et en Ecosse.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be