

Ranibizumab voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem?

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

Referentie: 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.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van maandelijks intravitreale injecties met ranibizumab versus shaminjecties bij patiënten met visusverslechtering door diabetisch macula-oedeem, indien nodig behandeld met laserfotocoagulatie?

Achtergrond

Bij diabetes mellitus treden vaak microvasculaire complicaties op. Diabetische retinopathie, de meest voorkomende complicatie, kan leiden tot diabetisch macula-oedeem (DMO) met visusverlies en is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij jonge volwassenen. In Engeland is bij diabetici ≥ 12 jaar na diagnose de prevalentie van DMO 7,12% en deze is klinisch relevant bij ongeveer 2,77% van deze populatie¹. We beschikken niet over Belgische gegevens. De basisbehandeling bestaat enerzijds uit een strikte controle van de risicofactoren, vooral dan van hyperglykemie, nierfunctie en lipiden en anderzijds uit laserfotocoagulatie. Ranibizumab is een deel van een monoklonaal antilichaam en blokkeert de vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A). De intravitreale toediening van ranibizumab is reeds geregistreerd voor sommige vormen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). Het eventuele nut voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem (waar een verhoogde intra-oculaire VEGF-concentratie is vastgesteld) is nu onderzocht in twee parallel lopende studies.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- twee studies, resp. 377 (RISE-studie) en 382 (RIDE-studie) diabetici (type 1 of 2) met DMO en visusverlies (best gecorrigeerde gezichtsscherpte tussen 20/40 en 20/320 Snellen equivalent) en een dikte van ≥ 275 μm van de centrale retina (normale dikte van de foveale pit = 130-150 μm), vastgesteld via optische coherentie tomografie (OCT)
- exclusiecriteria: vitreoretinale chirurgie in de voorgeschiedenis, panretinale of maculaire laserbehandeling van het studie-oog, behandeling met intra-oculaire corticosteroiden of angiogeneseremmers in de drie maanden voorafgaand aan de studie; recent ($<$ drie maanden) CVA of myocardinfarct; patiënten met ongecontroleerde hypertensie of diabetes (HbA1c $> 12\%$)
- duur van de behandeling en opvolging: 24 maanden.

Onderzoekopzet

- twee gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studies met hetzelfde protocol, beide dubbelblind voor de dosis ranibizumab
- randomisatie van één oog per patiënt
- interventie: maandelijks intravitreale injectie met ranibizumab aan een dosis van 0,3 mg (n=125 en 125) of 0,5 mg (n=125 en 127) of maandelijks shaminjectie (n=127 en 130)
- maandelijks evaluatie en vanaf de derde maand evaluatie van de nood aan laserfotocoagulatie op basis van vooraf vastgelegde criteria; de evaluatie gebeurde blind voor de behandeling
- evaluatie van de visus (best gecorrigeerde gezichtsscherpte: BCVA of best-corrected visual acuity) op de ETDRS-score (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) op vier meter afstand
- initiële stratificatie volgens gezichtsscherpte (≤ 55 en > 55 letters op de ETDRS-score), HbA1c ($\leq 8\%$ en $> 8\%$), al of niet eerdere behandeling van het studie-oog voor DMO en volgens onderzoekscentrum.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: proportie patiënten bij wie de aanvangswaarden na 24 maanden verbeterden met minstens 15 letters op de BCVA-score (komt overeen met drie lijnen op de EDTRS-score)

- secundaire uitkomstmaten na 24 maanden: o.a. gemiddelde verandering in gezichtsscherpte versus de aanvangswaarde, aantal patiënten met een gezichtsscherpte van $\geq 20/40$ Snellen equivalent na 24 maanden, aantal patiënten met < 15 letters verlies aan gezichtsscherpte versus de aanvangswaarde, gemiddeld aantal laserbehandelingen
- registratie van alle ongewenste effecten, al of niet oculair
- **intention to treat analyse** met **last-observation-carried-forward** (LOCF).

Resultaten

- studie-uitval: 16,7% (RISE) en 15,4% (RIDE)
- primaire uitkomstmaat: RISE-studie: 44,8% in de ranibizumabgroep 0,3 mg ($p < 0,0001$ voor het verschil), 39,2% in de ranibizumabgroep 0,5 mg ($p = 0,0002$) en 18,1% in de controlegroep; RIDE-studie: resp. 33,6% ($p < 0,0001$), 45,7% ($p < 0,0001$) en 12,3%
- secundaire uitkomstmaten: in de ranibizumabgroep significant minder patiënten met een visusverlies van < 15 EDTRS-letters en significant meer patiënten met een gezichtsscherpte van $\geq 20/40$ Snellen equivalent na 24 maanden; minder nood aan laserbehandeling over 24 maanden in de ranibizumabgroepen (0,3 mg-groep: gemiddeld 0,8 en 0,7 laserbehandelingen; 0,5 mg-groep: gemiddeld 0,8 en 0,3 laserbehandelingen) dan in de controlegroepen (gemiddeld 1,8 en 1,6 laserbehandelingen; $p < 0,0001$)
- ongewenste effecten: zie bespreking.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ranibizumab snel en blijvend het gezichtsvermogen verbetert, het risico van verder visusverlies vermindert en macula-oedeem verbetert bij patiënten met diabetisch macula-oedeem, en dit met weinig oculaire of niet-oculaire ongewenste effecten.

Financiering van de studie: Genentech, Inc., de producent van ranibizumab, die tussengekomen is in alle stadia van beide studies en van de publicatie.

Belangenconflicten: 6 van de 12 auteurs ontvingen vergoedingen van verscheidene firma's voor diverse redenen; de 6 overige auteurs zijn tewerkgesteld bij Genentech, Inc.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is gebaseerd op een correcte sequentie van toewijzing (interactief telefonisch systeem waarbij de sequentie niet gekend was door de onderzoekers). Bovendien gebeurden ook de verschillende evaluaties, incl. het meten van de gezichtsscherpte en de evaluatie van de nood aan laserfotocoagulatie geblindeerd. De onderzoekers stelden (evenwel zonder statistische analyse) verschillen vast in basiskennmerken tussen beide studie-armen voor eerdere injecties met corticosteroiden en voor initiële gezichtsscherpte. Ze geven wel aan dat ze bij gezichtsscherpte als eindpunt corrigeerden voor de aanvangswaarden. Alle patiënten waren blind voor de behandeling. De oftalmologen die de injectie (reële of sham) uitvoerden waren niet op de hoogte van de toegediende dosis ranibizumab. Over de blinding van de onderzoekers (medewerkers van de producent van ranibizumab) is er niets vermeld in de publicatie. We willen er ook op wijzen dat na de randomisatie de secundaire uitkomstmaten in de loop van de studie gewijzigd zijn. De studie was opgezet om de werkzaamheid aan te tonen van beide doses ranibizumab versus placebo (met een power van 90%) en niet om een verschil aan te tonen tussen de doses. De belangrijkste beperking van de studie-opzet is het feit dat er geen directe vergelijking plaatsvond tussen injectie met ranibizumab en laserfotocoagulatie. De patiënten in de shamgroep ondergingen over twee jaar gemiddeld 1,8 (RISE-studie) tot 1,6 (RIDE-studie) laserprocedures versus 0,8 (RISE-studie) en 0,7 of 0,3 (RIDE-studie) in de ranibizumabgroep. In andere studies komt laserfotocoagulatie (veel) frequenter voor (bv. 3 behandelingen per 12 maanden in de BOLT-studie met bevacizumab²).

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat ranibizumab reeds vanaf zeven dagen na de injectie leidt tot een visusverbetering, met een gemiddelde winst van 8,5 en 9,9 letters op de ETDRS-score na 24 maanden (betrouwbaarheidsintervallen niet vermeld). NICE vermeldt in een recent rapport (2011) dat een drempelwaarde van tien letters winst of verlies overeenkomt met een klinisch relevante verandering van het gezichtsvermogen³. Deze winst kan echter waardevoller zijn bij personen met een slechter gezichtsvermogen, wat sommige onderzoekers vaak vertalen als meer winst door behandeling bij een slechter initieel gezichtsvermogen.

In 2011 verscheen een meta-analyse (van onvoldoende kwaliteit) over het effect van bevacizumab bij DMO⁴. De meta-analyse includeerde alle studies gepubliceerd vóór juli 2009. Bevacizumab was effectief op korte termijn, maar de werkzaamheid vermindert na zes weken. Nadien verschenen nog andere studies. In de RESOLVE-studie verbeterde ranibizumab (versus shaminjectie) de gezichtsscherpte (primaire uitkomstmaat) gemiddeld met 7,8 letters op de ETDRS-score, terwijl shaminjecties de gezichtsscherpte verslechterden met 0,1 letter ($p < 0,0001$)⁵. Over twaalf maanden verbeterde de gezichtsscherpte met minstens 15 letters (secundaire uitkomstmaat) bij 32,4% (ranibizumab) versus 10,2% (sham) van de deelnemers. In de DRCR.net-studie vergeleek men ranibizumab injecties + laserbehandeling met shaminjecties + laserbehandeling (+ één studie-arm met triamcinolon)⁶. Over twaalf maanden bedroeg het verschil in gemiddelde verbetering van de gezichtsscherpte zes letters (ranibizumab +9, shaminjectie +3) en verbeterde de gezichtsscherpte met minstens 15 letters bij 29% van de patiënten in de ranibizumabgroep versus 15% in de shamgroep. Ook in de RESTORE-studie vergeleek men ranibizumab injecties + laserbehandeling met

shaminjecties + laserbehandeling over twaalf maanden⁷. De gezichtsscherpte verbeterde over twaalf maanden gemiddeld met ongeveer 5 letters (ranibizumab: +6, shaminjectie: +0,8) en met minstens 15 letters bij resp. 23% en 8% van de patiënten. Het NICE-rapport vermeldt het aantal deelnemers met een winst van minstens 10 letters: 37% bij ranibizumab in monotherapie, 43% bij ranibizumab + laserbehandeling, 15% bij alleen laserbehandeling ($p < 0,001$ versus alleen laserbehandeling)³. De Haute Autorité de Santé in Frankrijk baseerde zich hoofdzakelijk op deze drie studies om te besluiten dat voor de behandeling van DMO de **verbetering van de therapeutische waarde** van intravitreale injecties met ranibizumab mineur is (ASMR-IV: Amélioration du service médical rendue, klasse IV)⁸.

Over de duur van een dergelijke behandeling blijven er nog vragen.

Ongewenste effecten

In de twee hier besproken studies (RISE en RIDE) kwamen zelden ernstige ongewenste effecten voor. Vitreale bloedingen deden zich meer voor in de controlegroep dan in de ranibizumabgroep. Bij de patiënten behandeld met ranibizumab trad slechts eenmaal een ernstige intra-oculaire ontsteking op. De injectieprocedure zelf leidde zelden tot ongewenste effecten: op 10584 injecties waren er vier patiënten met endoftalmitis, drie met traumatisch cataract en één met netvliesloslating. Ongewenste effecten die vaak voorkomen zijn ontsteking of loslating van de lens, retinale bloeding, visusstornis, oftalgie, scotomen, conjunctivale bloeding, oogirritatie, gevoel iets in het oog te hebben, verhoogde traanproductie, ontsteking van de oogleden, droge ogen, oculaire hyperemie, jeukende ogen, verhoogde intra-oculaire druk³. Als algemene ongewenste effecten vermeldt men nasofaryngitis, gewrichtspijn en hoofdpijn. Volgens La Revue Prescrire is bij langdurig gebruik van ranibizumab een verhoogde incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen niet uitgesloten⁹.

Besluit Minerva

Deze twee RCT's tonen aan dat maandelijks intravitreale injecties met ranibizumab (soms in combinatie met laserfotocoagulatie) over een periode van twee jaar leiden tot een gemiddelde verbetering van de gezichtsscherpte versus shaminjecties (soms maar frequenter in combinatie met laserfotocoagulatie). Het verschil is op de rand van wat men als echt klinisch relevant aanneemt.

Voor de praktijk

Minerva wees in 2011 op het belang van een globale preventieve en curatieve behandeling van diabetische retinopathie¹⁰. De richtlijnen van de American Academy of Ophthalmology (2008) wijzen op de noodzaak van glykemiecontrole (HbA1c), controle van bloeddruk en lipidenconcentraties¹¹. Deze richtlijnen vermelden ook dat laserfotocoagulatie de referentiebehandeling is van sommige letsels die diabetisch macula-oedeem veroorzaken. Meerdere studies, waaronder de twee hier besproken studies, tonen aan dat maandelijks intravitreale injecties met ranibizumab mogelijk nuttig kunnen zijn. De meerwaarde ten opzichte van laserbehandeling lijkt echter gering en het nut als alternatief voor laserbehandeling is nog niet duidelijk. NICE³, Nederland en Schotland oordeelden dat de kosten/batenverhouding niet aanvaardbaar is.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be