

# Bevacizumab als behandeling voor maculadegeneratie

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

**Referentie:** Tufail A, Patel P, Egan C, et al; ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.

## Klinische vraag

Zijn intravitreale injecties met bevacizumab werkzaam en veilig in vergelijking met de gangbare behandeling voor neovasculaire (natte), leeftijdsgebonden maculadegeneratie?

## Achtergrond

Pegaptanib en ranibizumab, beiden inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor, zijn sedert 2007 beschikbaar als behandeling voor neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De werkzaamheid van bevacizumab, een derivaat van hetzelfde monoklonaal antilichaam als ranibizumab maar als intravitreale injectie veel goedkoper<sup>1</sup>, was voor deze indicatie nog niet onderzocht in een RCT.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 131 vijftigplussers (gemiddelde leeftijd 81 jaar), 61% vrouwen, met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie, duidelijk omschreven minimale en maximale omvang van het letsel bij inclusie, best gecorrigeerde gezichtsscherpte van 6/12 tot ongeveer 6/96 (Snellen) geëvalueerd op basis van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), inclusie van één oog per patiënt
- exclusiecriteria: patiënten met blijvend structureel letsel ter hoogte van de fovea centralis, vroegere behandeling van (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie, voorgeschiedenis van cardiovasculaire accidenten of een cerebrovasculair accident in de voorbije zes maanden.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde **parallelgroepenstudie** met blinding van patiënten en onderzoekers
- standaardbehandeling vastgelegd voor alle deelnemers vóór randomisatie: fotodynamische behandeling met verteporfine of negen intravitreale injecties met pegaptanib (ranibizumab was bij de aanvang van deze studie nog niet geregistreerd)
- interventie: in functie van de evolutie minimum drie tot maximum negen intravitreale injecties met bevacizumab (1,25 mg in 0,05 ml per injectie) elke zes weken, eventueel aangevuld met shaminjecties (schijninjecties) om het totale aantal injecties van negen te bereiken (bevacizumabgroep, n=65), versus standaardbehandeling (controlegroep, n=66).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten dat minstens 15 letters méér ziet op de ETDRS-test voor gezichtsscherpte na 54 weken
- secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten met stabiele visus, gemiddelde verandering in gezichtsscherpte, ongewenste effecten
- **intention to treat analyse** (en **per protocol analyse** voor de primaire uitkomstmaat).

### Resultaten

- stopzetten van de opvolging: één patiënt in de bevacizumabgroep (overlijden) en vier in de controlegroep (drie patiënten kozen een andere behandeling en één patiënt stopte omwille van pijn)
- geen pegaptanibinjecties bij 12 van de 66 patiënten in de controlegroep
- gemiddeld 7,1 (mediaan 7, range van 3 tot 9) intravitreale injecties met bevacizumab
- primaire uitkomstmaat:
  - ~ na intention to treat analyse 32% (**95% BI** van 22% tot 46%) in de bevacizumabgroep en 3% (95% BI van 0,4% tot 11%) in de controlegroep; OR 18,1 (95% BI van 3,6 tot 91,2) na correctie voor leeftijd, gezichtsscherpte, geslacht; **NNT** van 4 (95% BI van 3 tot 6)
  - ~ na per protocol analyse: gelijkaardige resultaten: gecorrigeerde OR 18,4 (95% BI van 3,6 tot 93,8)
- gezichtsscherpte (Snellen-test): significant meer patiënten met gezichtsscherpte van 6/12 of beter en significant minder patiënten met gezichtsscherpte van 6/60 of slechter in de bevacizumabgroep
- morfologische criteria (exploratief): in het voordeel van de bevacizumabgroep
- ongewenste effecten: bevacizumab veroorzaakte geen endofthalmitis, ernstige oogontstekingen of retinaloslatting.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een variabel aantal intravitreale injecties met 1,25 mg bevacizumab om de zes weken werkzamer is dan de standaardbehandeling (pegaptanib, verteporfine, shaminjecties) en gepaard gaat met weinig ernstige oculaire ongewenste effecten. Deze behandeling verbeterde de gezichtsscherpte na gemiddeld 54 weken.

**Financiering van de studie:** Moorfields Eye Hospital en Department of Health via het National Eye Research Centre Bristol; deze instanties zijn in geen enkel stadium van het onderzoek tussengekomen.

**Belangenconflicten van de auteurs:** zeven van de dertien auteurs verklaren voor diverse redenen vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's.

### Methodologische beschouwingen

Niettegenstaande de complexiteit van het protocol, is deze RCT goed uitgewerkt en opgevolgd en voorzien van de noodzakelijke placebobehandelingen. Men gebruikte intravitreale shaminjecties (voorbereiding van de injectie, harde druk van spuit zonder naald op de conjunctiva om een echte injectie te maskeren) om de reeks van negen voorziene injecties in de bevacizumabgroep te beëindigen wanneer de actieve injecties niet meer nodig waren (dat gebeurde volgens welomschreven criteria, geblindeerd en door andere onderzoekers) en men gebruikte dextrose in plaats van verteporfine in de bevacizumabgroep (waarbij men de infusiepomp aan het zicht van de patiënt onttrok). De auteurs berekenden dat een steekproefgrootte van 130 patiënten een power van 82% zou hebben om een significant effect voor de primaire uitkomstmaat aan te tonen, rekening houdende met een uitval van 12% (wat met 5/131 niet het geval was). Bij aanvang van de studie waren de oculaire en morfologische kenmerken in beide behandelingsgroepen gelijklopend. Mogelijke ongewenste effecten, zowel lokale als systemische, werden goed geobserveerd en beschreven. De keuze van de standaardbehandeling was correct. De auteurs konden bevacizumab niet direct vergelijken met ranibizumab omdat ranibizumab op het ogenblik dat deze studie startte nog niet geregistreerd was.

### Resultaten in perspectief

Dit is de eerste RCT over neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie, waarbij de onderzoekers als primaire uitkomstmaat kiezen voor 'verbetering van visus' eerder dan voor stabilisatie. Zoals hierboven vermeld, gebruiken de auteurs de 'standaardbehandeling' als comparator voor bevacizumab: fototherapie met verteporfine of negen intravitreale injecties met pegaptanib. Beide actieve behandelingen waarmee men bevacizumab wil vergelijken zijn even effectief, zoals blijkt uit andere studies. De vroegere (talrijke) studies met bevacizumab waren niet meer dan patiëntenseries zonder vergelijkende behandeling. De werkzaamheid van pegaptanib en ranibizumab daarentegen is wel onderzocht in RCT's: vergelijking van verschillende doseringen pegaptanib versus shaminjecties en vergelijking van ranibizumab met intravitreale shaminjecties of versus fototherapie met verteporfine. In een systematisch literatuuroverzicht over de werkzaamheid en de kostenbatenverhouding van alle beschikbare medische technologie en geneesmiddelen, besluiten Colquitt et al. dat ranibizumab en pegaptanib superieur zijn aan de klassieke behandeling, maar tegen een hogere kostprijs<sup>2</sup>. NICE daarentegen besluit dat de werkzaamheid van ranibizumab superieur is en dat de kostenbatenverhouding negatief uitvalt voor pegaptanib<sup>3</sup>. In de praktijk heeft bevacizumab het voordeel dat het slechts om de zes weken moet toegediend worden terwijl dat voor ranibizumab om de vier weken is.

Momenteel zijn er meerdere studies lopende die het effect van ranibizumab vergelijken met het effect van bevacizumab. Deze studies zullen misschien een duidelijker zicht geven op het respectievelijke nut van beide geneesmiddelen voor deze indicatie.

### Ongewenste effecten

In de hier besproken studie overleed één patiënt aan een myocardinfarct en maakte één patiënt een niet-STEMI myocardinfarct door, beide in de bevacizumabgroep. Evaluaties bij grotere patiëntenaantallen zijn hier noodzakelijk, vooral omdat de ongewenste effecten van systemisch toegediend bevacizumab ernstig kunnen zijn: trombo-embolische en arteriële gebeurtenissen of verhoogde bloeddruk. Een betere evaluatie van het risico van deze ongewenste effecten bij intravitreale toediening is nodig.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze kwalitatief goede RCT tonen een verbetering aan van het zicht en de gezichtsscherpte door intravitreale injecties met bevacizumab bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie in vergelijking met de standaardbehandeling (zonder rekening te houden met ranibizumab dat op het ogenblik van deze studie niet geregistreerd was). Lopende studies zullen hopelijk beter de veiligheid en het voordeel van deze behandeling kunnen bepalen ten opzichte van het veel duurdere ranibizumab.

### Voor de praktijk

In tegenstelling tot pegaptanib en ranibizumab is neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie geen officiële indicatie van bevacizumab. De richtlijn van Clinical Knowledge Summaries (CKS, U.K.)<sup>4</sup> beveelt op basis van de NICE-publicaties<sup>3</sup> aan om neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie te behandelen met intravitreale injecties met ranibizumab (één per maand) en niet met pegaptanib of bevacizumab (deze laatste niet geïndiceerd), laserfotocoagulatie (maar met littekens leidend tot permanent scotoma) of dynamische fototherapie met verteporfine. De resultaten van de hier besproken studie zouden aanleiding kunnen geven tot een wijziging van deze aanbevelingen.

### Referenties

1. Pegaptanib en ranibizumab terugbetaald bij maculadegeneratie. Folia Pharmacotherapeutica. Goed om weten, december 2007.
2. Colquitt J, Jones J, Tan SC, et al. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12:1-222.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 155, August 2008.
4. CKS. Macular degeneration - age-related. <http://cks.nhs.uk> (geraadpleegd 29 september 2010).

### Productnamen

- bevacizumab: Avastin®
- ranibizumab: Lucentis®
- pegaptanib: Macugen®
- verteporfine: Visudyne®