

Documento PTR n. 223 relativo a:

RANIBIZUMAB:

- **diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME);**
- **diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale).**

RANIBIZUMAB

Indicazioni registrate

Ranibizumab è indicato negli adulti per:

- il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD);
- il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME);
- il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale).

ATC S01BA04 - Sostanze per i disturbi vascolari dell'occhio-Sostanze antineovascolarizzazione

Regime di fornitura: OSP

Classe di rimborsabilità: H medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile). Scheda raccolta dati (Registro AIFA su piattaforma web)

Procedura registrazione: centralizzata

Prezzo

Somministrato mensilmente come una singola iniezione intravitreale da 0,5 mg (pari a 0,05 ml).

Prezzo ex factory IVA esclusa (al netto dello sconto obbligatorio alle strutture pubbliche -22% dal 16 dicembre 2013): 634,96 €

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

L'edema maculare diabetico (DME) è una vasculopatia oculare che rappresenta una delle principali complicanze del Diabete Mellito (DM), è più frequente nel DM di tipo 2. Si stima che ne sia affetta il 10% della popolazione diabetica ma può colpire fino al 30% dei diabetici con una durata di malattia di oltre 25 anni. L'alterata permeabilità dei capillari retinici comporta un ispessimento della macula dovuto all'accumulo di fluidi con conseguente riduzione dell'acuità visiva. La progressione naturale della malattia può portare nel 50% dei casi alla perdita della vista pari a 10 o più lettere in 2 anni.¹

Per il DME, l'attuale standard di cura è rappresentato dalla fotocoagulazione con laser che in media stabilizza l'acuità visiva a 3 anni, meno del 3% di occhi mostra un miglioramento, il 13% o più dei pazienti perde più di 15 lettere dopo 3 anni dalla diagnosi.²

L'edema maculare rappresenta inoltre una delle complicanze dell'occlusione venosa retinica (RVO) ed il suo persistere nel tempo può comportare la perdita irreversibile della vista.³ Nella metà circa dei pazienti con RVO l'edema si risolve spontaneamente, con il recupero parziale

della vista nell'arco di 3-6 mesi. Allo stato attuale non esistono terapie risolutive, capaci di garantire un miglioramento rapido e consistente della acuità visiva. I possibili fattori di rischio devono essere individuati e corretti, mantenendo uno stretto monitoraggio oculistico per eventuali complicanze, prima fra tutte la neovascolarizzazione.

Rispetto allo **standard di cura della RVO**, è necessario distinguere tra occlusione retinica di una branca della vena centrale della retina (BRVO) ed occlusione della vena centrale della retina (CRVO). Nella prima situazione, il laser viene considerato lo standard di trattamento, in grado di determinare una stabilizzazione e in alcuni casi un lento miglioramento della vista nel tempo; tuttavia una quota significativa di pazienti non ne trae alcun beneficio.

La terapia con laser non ha mostrato invece alcun beneficio nel trattamento del CRVO anche se può essere usata sia nel BRVO che nel CRVO per trattare i processi di neovascolarizzazione secondaria⁴

Il desametasone impianto per uso intravitreale rappresenta una opzione solo per il trattamento dell'edema maculare secondario a RVO di branca o centrale, mentre per il DME la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA ha espresso di recente un parere favorevole al suo inserimento nella

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

lista L.648/96 in pazienti resistenti o intolleranti a ranibizumab (verbale del 9-10 giugno 2014). Infine, il triamcinolone presenta l'indicazione registrata (Taiofal®), ma non è stato ancora negoziato da AIFA e il bevacizumab intravitreale è *off-label* per entrambe le indicazioni.

Meccanismo d'azione

Il DME ha un'origine multifattoriale legata prevalentemente a:

- cambiamenti biochimici da iperglicemia con conseguente aumento della permeabilità vascolare a causa del rilascio da parte delle cellule retiniche e dell'epitelio pigmentato di messaggeri biochimici (VEGF, istamina ecc.);
- grave ipossia tissutale con conseguente dilatazione arteriolare e movimento di fluidi verso lo spazio extracellulare;
- cambiamenti biochimici del vitreo che ne favoriscono l'adesione al polo posteriore con conseguenti possibili trazioni sulla retina.

E' stata inoltre dimostrata un'elevata concentrazione di VEGF nel vitreo dei diabetici.

L'occlusione della circolazione venosa della retina è una patologia che causa la perdita visiva e di conseguenza una riduzione della qualità della vita. Solitamente l'occlusione si verifica nel punto in cui una vena si incrocia con una arteria e comporta l'interruzione del drenaggio del sangue che giunge dalla rete capillare retinica. Di conseguenza la pressione all'interno della rete capillare aumenta provocando emorragie e diffusione di liquido e materiale plasmatico nello spessore della retina. La sede dell'occlusione determina la distribuzione e l'estensione delle emorragie. In alcuni casi l'entità dell'occlusione venosa è tale da portare ad una chiusura più o meno estesa del letto capillare con conseguente ischemia della retina. Per questo motivo le occlusioni venose della retina si distinguono in **due forme: ischemiche o edematose.**

Il RVO è un evento acuto a seguito del quale si verifica un calo della vista. Nelle forme ischemiche le cellule ganglionari della macula sono danneggiate in modo irreversibile e di conseguenza saranno minori le possibilità di miglioramento della funzione visiva. Nelle forme edematose, che interessano il 60% dei pazienti con BRVO e l'80% dei pazienti con CRVO, l'andamento della funzione visiva è solitamente più favorevole; in alcuni casi risulta compromessa in modo meno rilevante e secondariamente si

può verificare un miglioramento spontaneo. L'edema maculare che può conseguentemente svilupparsi ha una durata circoscritta di breve-medio termine. I dati disponibili nella letteratura sulla durata dell'edema maculare a seguito dell'occlusione venosa retinica sono limitati, ma è possibile attendersi che, nella maggioranza dei casi, l'occhio affetto si stabilizzi entro 2 o 3 anni dall'evento acuto.^{5,6}

Il meccanismo patogenetico dell'edema maculare nel RVO è complesso, e sembra comprendere una componente infiammatoria mediata da prostaglandine, interleuchine e un danno vascolare, mediato dal VEGF.

Il rationale per l'uso dei farmaci anti-VEGF nella DME e nel RVO deriva dalle loro proprietà anti-VEGF. Ranibizumab (R) è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Esso si lega con un'elevata affinità alle isoforme del VEGF-A prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori. Tale legame porta infatti ad una proliferazione delle cellule endoteliali, ad una neovascolarizzazione, e ad un aumento della permeabilità vasale.⁷

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Edema maculare diabetico (DME)

Studi registrativi per EMA (a 12 mesi):

Sono due gli studi che EMA ha considerato al fine dell'autorizzazione dell'estensione delle indicazioni terapeutiche di R nel trattamento del DME.

Il primo (**Studio RESOLVE**) è un RCT di fase II (151 pz) che ha confrontato R alle dosi di 0,3 mg o 0,6 mg (51 pz) e 0,5 mg o 10 mg (51 pz) con placebo (iniezione *sham*, 49 pz).⁸ Lo studio inizialmente ideato con un disegno flessibile per consentire di definire meglio alcuni parametri per lo sviluppo clinico del farmaco (dose, frequenza di somministrazione ecc.) prevedeva un'analisi ad interim a 6 mesi (42 pz) i cui risultati hanno permesso il proseguimento dello stesso studio in cieco. A partire dal primo mese era concesso di raddoppiare la dose del farmaco attivo in base ai risultati dell'OCT (Optical Coherence Tomography); era inoltre possibile un

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

trattamento *rescue* con laser a partire dal terzo mese in entrambi i bracci in caso di un peggioramento di BCVA¹ (>10 lettere) o se la macula non raggiungeva uno spessore $\leq 225 \mu\text{m}$. R è stato somministrato 1 volta al mese per i primi 3 mesi, poi al bisogno sulla base di VA² e OCT; il 70%-78% dei pazienti ha raddoppiato la dose di R nel primo mese.

Il secondo (**Studio RESTORE**) è un RCT di fase III su 345 pazienti che ha valutato R (0,5 mg) in monoterapia (116 pz) o in associazione alla fotocoagulazione laser (116 pz) vs iniezione *sham* + fotocoagulazione laser (111 pz).⁹ R veniva somministrato ogni mese per i primi 3 mesi. Successivamente, il trattamento con il farmaco attivo o *sham* proseguiva mensilmente fino a stabilizzazione della vista per 2 visite consecutive oppure fino ad ottenere un guadagno ≥ 84 lettere ($\approx 20/20$ scala Snellen). La terapia veniva ripresa con iniezioni mensili quando si osservava una riduzione BCVA dovuta a progressione del DME.

Le caratteristiche principali della popolazione erano simili in entrambi gli studi e sono descritte in dettaglio nella tabella delle evidenze in allegato. È importante osservare che i pazienti con diabete di tipo 1 erano poco rappresentati.

L'esito primario, di superiorità, era lo stesso per entrambi gli studi:

- media delle variazioni medie nella BCVA vs baseline valutata a partire dal primo mese fino al 12° mese.

Tra gli **esiti secondari** (a 12 mesi) per i due studi erano le percentuali di pazienti con:

- vs basale in termini di guadagno o perdita di 10 o 15 lettere.

Risultati degli studi RESOLVE e RESTORE

Esito primario

A 12 mesi, R in monoterapia o in associazione a laser ha mostrato di essere superiore al controllo con differenze significative in termini di lettere guadagnate, sia nello studio RESOLVE (+ 8,2 lettere con R 0,6 mg e + 4,8 lettere con R 10 mg), che nello studio RESTORE (5,1 lettere con R in monoterapia e 5,3 lettere con R associato a laser terapia) (vedi in allegato tabella delle evidenze). In quest'ultimo studio non si sono osservate differenze significative fra l'uso di R in monoterapia o in associazione a fotocoagulazione con laser.

Tra gli esiti secondari:

- la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un recupero > 15 lettere variava dal 32,5% al 40,5% (studio RESOLVE); dal 37,4% fino al 43,2% nel braccio dove R era stato associato a laser terapia (studio RESTORE);
- la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un recupero ≥ 10 lettere variava dal 52,5% al 73% (studio RESOLVE); dal 22,6% e 22,92% nel braccio dove R era stato associato a laser terapia (studio RESTORE);

L'analisi ad interim dell'estensione a due anni dello studio RESTORE ha confermato di efficacia (obiettivo secondario) emersi dallo studio a 12 mesi.¹⁰

Studi di supporto (a 12 mesi)

Un'ulteriore RCT di fase III (DRCR.net) su 691 pz, ha valutato R (0,5 mg) in associazione a laser vs triamcinolone (1 mg o 4 mg) per via intravitreale + laser o laser da solo in termini di recupero dell'acuità visiva a 12 mesi (esito primario).¹¹

Risultati

Il braccio trattato con R + laser ha ottenuto un guadagno di lettere (pari a 9) superiore a quello trattato con triamcinolone + laser (4 lettere) o con solo laser (3 lettere). L'aggiunta di triamcinolone al laser non ha determinato vantaggi aggiuntivi rispetto al solo laser (diff. non significativa), ma una più rapida insorgenza di beneficio.

Il 57% dei pz è stato seguito per 2 anni con esiti in linea con quelli del primo anno (guadagno di circa 9 lettere).

¹ ; BCVA= best corrected visual activity [miglior visione possibile raggiungibile con lenti correttive, misurata in termini di linee di Snellen su un tabellone luminoso (ottotipo)];

² VA = visual activity

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Studi registrativi per FDA (a 24 mesi + loro estensione)

Nei due RCT multicentrici, di disegno sovrapponibile, RISE (377 pz) e RIDE (382 pz), R (0,5mg o 0,3 mg) è stato confrontato con placebo (iniezione *sham*) in pazienti con DME per valutarne l'efficacia in termini di percentuale di pazienti con un guadagno ≥ 15 lettere (esito primario) a 1 anno. La fotocoagulazione con laser era consentita dal terzo mese. Dopo i primi 24 mesi i pazienti in trattamento con placebo (*sham*) passavano al trattamento attivo (R 0,5 mg) e venivano seguiti per ulteriori 12 mesi.¹²

Risultati

A 24 mesi, la percentuale di pz che ha raggiunto l'endpoint primario (guadagno ≥ 15 lettere) è stata significativamente maggiore nel braccio trattato con R (34% con R 0,3 mg e 46% con R 0,5 mg) rispetto ai non trattati (12%-18%). Tali risultati sono stati confermati nel periodo di estensione di ulteriori 12 mesi dello studio (36 mesi totali).¹³ I pz trattati con R solo nel terzo anno hanno ottenuto un recupero del visus inferiore rispetto ai pz che hanno iniziato il trattamento al basale.

Edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)

Studi registrativi (6 mesi)

Gli studi registrativi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di R in pazienti con RVO sono due: lo studio BRAVO (395 pz) in pazienti con RVO di branca e lo studio CRUISE (345 pz) in pazienti con RVO centrale.^{14,15} Si tratta di due RCT in doppio cieco di disegno sovrapponibile che hanno confrontato R (0,3 mg o 0,5 mg 1 volta al mese) con placebo (iniezione *sham*) per 6 mesi; a partire dal terzo mese solo nello studio BRAVO era concesso un trattamento *rescue* con laser. Il trattamento con farmaco attivo o controllo era preceduto da 28 giorni di osservazione per escludere i pazienti che ottenevano un miglioramento spontaneo del visus (guadagno ≥ 10 lettere). La maggioranza dei pazienti presentava un RVO non ischemica mentre erano

esclusi pazienti con evidenze di retinopatia diabetica.

L'esito primario per entrambi gli studi era la media delle variazioni medie nella BCVA (lettere) a partire dal primo fino al sesto mese.

Tra i principali esiti secondari erano:

% pz con guadagno ≥ 15 lettere (Δ rispetto al basale), riduzione CFT³, % pz BCVA $\geq 20/40$.

Risultati

Per quanto riguarda l'esito primario, a 6 mesi, R ha mostrato di essere superiore al controllo con differenze statisticamente significative in termini di lettere guadagnate, sia nello studio BRAVO (+9,4 lettere con R 0,3 mg e + 10,6 lettere con R 0,5 mg), che nello studio CRUISE (11,5 lettere con R 0,3 mg e 13,8 lettere con R 0,5 mg) (vedi in allegato tabella delle evidenze). Nello Studio BRAVO sono ricorsi al laser il 54,5% dei pz nel gruppo *sham*, il 18,7% e il 19,8% rispettivamente di quelli trattati con 0,3 mg e 0,5 mg di R.

Anche per gli esiti secondari R ha mostrato differenze statisticamente significative rispetto al gruppo *sham*. In particolare i pz trattati con R che hanno ottenuto un BCVA $\geq 20/40$ ⁴ variavano dal 67,9% al 64,9% vs 41,7 (gruppo *sham*) per lo studio BRAVO e dal 43,9% al 46,9% vs 20,8% (gruppo *sham*) per lo studio CRUISE, rispettivamente per le dosi di 0,3 mg e 0,5 mg.

Dal 6° e fino al 12° mese tutti i pazienti (braccio con farmaco attivo e braccio *sham*) venivano rivalutati mensilmente e ritrattati con R al bisogno in base ai valori rilevati di acuità visiva (BCVA) e spessore della macula (CMT)^{5,16,17}

Per entrambi gli studi, l'analisi dei dati a 12 mesi conferma che con somministrazioni di R al bisogno i guadagni di lettere ottenuti nei primi 6 mesi vengono mantenuti (vedi Fig. 1 e Fig. 2). Inoltre, i pazienti del gruppo *sham* mostrano un miglioramento spontaneo della patologia a 6 mesi e un guadagno di lettere a 12 mesi inferiore rispetto a coloro che hanno ricevuto il R dal tempo 0 (Figura 1).

³ CFT = spessore foveale centrale (misurato tramite OCT)

⁴ Valore considerato soddisfacente per leggere e guidare

⁵ BCVA $\leq 20/40$ o CMT ≥ 250 μ m. Il gruppo *sham* ha iniziato il trattamento con R 0,5mg.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Fig. 1-Studio BRAVO

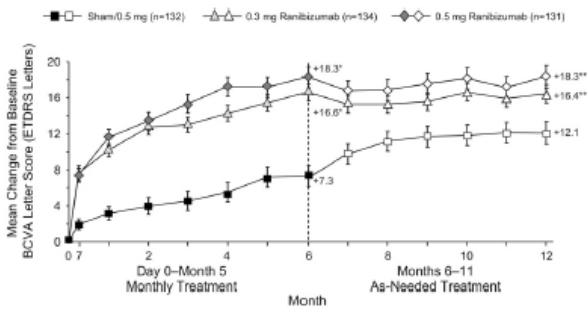
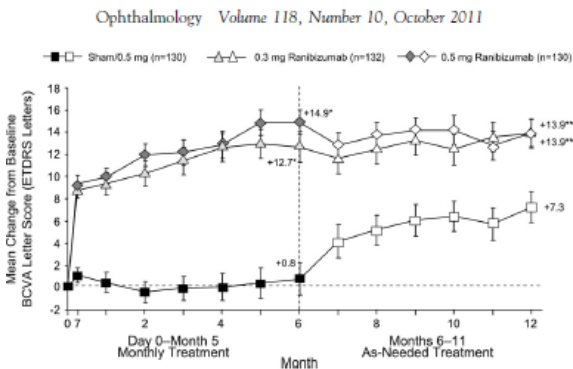


Fig. 2-Studio CRUISE



6

Studi di supporto a lungo termine:

Lo studio **HORIZON** (608 pz) ha un disegno in aperto non controllato e ha seguito per ulteriori 12 mesi la coorte di pazienti (circa l’85%) che ha completato gli RCT BRAVO (304 pz) e CRUISE (304 pz).¹⁸ I pazienti sono stati valutati rispetto alla comparsa di ADR oculari o non (esito primario di sicurezza) e ad alcuni parametri di efficacia (esiti secondari) tra cui anche la variazione media dal baseline del BCVA.

Risultati

La frequenza di ADR gravi è risultata del 2-9% per le ADR oculari e dell’1-6% per quelle potenzialmente correlate al meccanismo d’azione (anti-VEGF).

Infine lo studio **RETAIN** con disegno in aperto, singolo braccio ha seguito per 5 anni 66 pz che avevano terminato l’HORIZON [BRAVO (n=34) e CRUISE (n=32)]¹⁹

Risultati

Il 50% dei pazienti **con BRVO** (n=34) ha ottenuto una risoluzione dell’edema⁷ (i 2/3 entro 2 anni

⁶ La scala utilizzata prevede 3 livelli decrescenti di evidenze (A, B, C).

⁷ Definita come assenza del fluido intraretinico per almeno 6 mesi senza tratt. con R.

dall’inizio del trattamento); il miglioramento medio della BCVA era di 25,9 lettere vs 17,1 lettere in quelli con edema non risolto; in entrambi i gruppi, l’80% dei pz raggiunge una BCVA $\geq 20/40$ o migliore alla visita finale.

Il restante 50%, che non ha avuto risoluzione dell’edema, riceve 3 somministrazioni di R nell’ultimo anno di follow-up.

Il 44% dei pazienti **con CRVO** (n=32) ha ottenuto una risoluzione dell’edema; di questi il 71% ha ricevuto l’ultima iniezione entro 2 anni.

Il 56% dei pz con CRVO non ha una risoluzione dell’edema e riceve 6 somm. di R nell’ultimo anno di follow-up. Rispetto ai pz con edema non risolto, i pz con edema risolto hanno un maggiore miglioramento della BCVA (25,2 vs 4,3 lettere) ed una % maggiore ha una BCVA finale $\geq 20/40$ (64,3% vs 27,8%).

Va considerato, comunque, che la numerosità campionaria dei gruppi trattati era esigua (poco più di una sessantina di pazienti).

Linee Guida e Revisioni sistematiche (DME)

Le recenti linee guida nazionali inglesi *del Royal College of Ophthalmologists* (2012)²⁰ considerano gli anti-VEGF il nuovo gold standard in presenza di edema maculare centrale e visione ridotta (forza della raccomandazione A).

Le linee guida della società spagnola di oftalmologia del 2009²¹ mettono al primo posto il laser, ritenendo l’uso dei farmaci antiangiogenetici non conclusivo.

Secondo l’NHS inglese (2010)²², sia ranibizumab che bevacizumab dispongono di evidenze a supporto del loro impiego nel DME, sebbene di qualità diversa (bassa per bevacizumab, più elevata per ranibizumab in quanto dispone di studi finalizzati alla sua registrazione).

Una revisione sistematica Cochrane²³ ha valutato l’efficacia e la sicurezza dei farmaci anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) nel preservare o migliorare l’acuità visiva (≥ 3 lettere) a 1 anno in pazienti con DME. Sono stati inclusi tutti gli RCT che hanno confrontato un farmaco anti-VEGF con qualsiasi trattamento, trattamento sham o nessun trattamento

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

I pochi studi disponibili impediscono di fare confronti indiretti e individuare eventuali differenze di efficacia tra gli anti-VEGF. I risultati vanno comunque tutti nella stessa direzione.

In termini di beneficio assoluto ogni 100 pazienti trattati con la fotocoagulazioni o in alternativa un anti-VEGF 8 vs 26 pazienti rispettivamente possono guadagnare 3 o più lettere in un anno.

I dati di sicurezza relativi ai farmaci anti-VEGF appaiono rassicuranti, ma la breve durata degli RCT rispetto al decorso clinico, i pochi pz. arruolati e la loro selezione non consentono di ottenere informazioni conclusive .

Linee Guida (RVO)

Le linee guida nazionali inglesi del *Royal College of Ophthalmologists* (2010)²⁴ attribuiscono un livello di evidenza A⁸ all'uso del R, della formulazione sterile priva di conservanti di triamcinolone acetone e dell'impianto intravitreale di desametasone nel trattamento dell'edema maculare da RVO. Il bevacizumab viene collocato al livello di evidenza D nell'edema secondario a CRVO per le modalità di dosaggio giudicate poco chiare e la mancanza di dati a lungo termine, e in C nell'edema maculare secondario a BRVO per la necessità di dati di efficacia e sicurezza a lungo termine. Infine, viene attribuito livello di evidenza C al pegaptanib per la non disponibilità di esiti a lungo termine.

Le linee guida della società spagnola²⁵ di oftalmologia (2010) raccomandano, nel trattamento sia di CRVO che di BRVO, l'uso di ranibizumab, desametasone impianto intravitreale (per entrambi livello di evidenza 1, forza di racc. A), corticosteroidi intravitreali (livello di evidenza 4, forza di racc. D) e bevacizumab (livello di evidenza 3, forza di racc. C per l'assenza di dati di efficacia e sicurezza a lungo termine). Non viene preso in considerazione il pegaptanib.

Costo della terapia (elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto)

Al prezzo in vigore al dicembre 2013 il costo di un ciclo minimo di trattamento è il seguente:

- Ranibizumab (1 somministrazione al mese per 3 mesi per entrambe le indicazioni) è di 1904,88 €.⁹
- desametasone impianto intravitreale¹⁰ a lungo rilascio (trattamento di RVO) si può ragionevolmente ipotizzare di € 869,94 + IVA.

⁸ La scala utilizzata prevede 4 livelli decrescenti di evidenze (A, B, C, D).

⁹ Calcolato sul prezzo ex factory IVA esclusa (al netto dello sconto obbligatorio alle strutture pubbliche -22% dal 16 dicembre 2013).

¹⁰ Al netto degli sconti e delle riduzioni di legge.

CONCLUSIONI

In **pazienti con DME**, ranibizumab (da solo o associato alla fotocoagulazione laser) somministrato una volta al mese per 3 mesi e successivamente al bisogno, al follow-up di 12 mesi, ha mostrato di essere superiore al controllo (sham o sham +fotocoagulazione laser) con differenze statisticamente significative in termini di lettere guadagnate (esito primario comune agli studi RESOLVE e RESTORE).

In **pazienti con RVO**, ranibizumab somministrato una volta al mese per 6 mesi si è dimostrato più efficace del placebo in termini di lettere guadagnate [≥ 15 lettere; studio BRAVO (pz con RVO di branca) e CRUISE (pz con RVO centrale)]. Tale risultato è confermato dall'analisi a 12 mesi.

Rispetto ai risultati degli studi esaminati si possono esprimere le seguenti considerazioni.

Studi in DME:

- la fotocoagulazione con laser in media stabilizza l'acuità visiva a 3 anni, ma una parte di pz. non risponde o non ottiene un beneficio soddisfacente;
- la breve durata degli studi (12-24 mesi) non permette di trarre conclusioni sui reali benefici determinati da ranibizumab rispetto allo standard di cura con laser;
- gli studi non hanno permesso di definire le caratteristiche dei pz. che potrebbero trarre maggior beneficio dal trattamento anche se complessivamente un maggior numero di pazienti trattati con ranibizumab ottiene un guadagno ≥ 15 lettere (e ciò influenza la capacità di guidare e leggere) rispetto al placebo.

Studi in RVO:

- gli studi non hanno permesso di individuare elementi (es. OCT, fluoroangiografia), predittivi dell'esito del trattamento con ranibizumab;
- il momento più idoneo per l'inizio della terapia con ranibizumab non è stato chiaramente definito dagli studi a causa del fatto che l'intervallo di tempo in cui si può osservare un miglioramento spontaneo della sintomatologia è mediamente più lungo rispetto a quello considerato negli studi (28 gg);
- non sono noti gli effetti sull'acuità visiva nel lungo termine della maggior permanenza dell'edema.

La CRF, pur con i limiti emersi dall'analisi degli studi disponibili e sopra esposti, esprime un parere favorevole all'inserimento di ranibizumab in PTR per le due nuove indicazioni terapeutiche (DME e RVO) e si propone di rivalutarne la posizione quando saranno disponibili le medesime indicazioni per altri anti-VEGF, al fine di definire più chiaramente il posto in terapia.

Per quanto riguarda l'indicazione di ranibizumab nell'edema maculare secondario a RVO, non essendo disponibili studi di confronto diretto con desametasone impianto intravitreale, la scelta dovrà essere effettuata dal clinico, sulla base delle caratteristiche individuali dei pazienti considerando, a parità di indicazione, il costo del trattamento.

Per quanto riguarda il DME solo ranibizumab presenta l'indicazione registrata, il ricorso a desametasone intravitreale potrà essere considerato in caso di pz. resistenti o intolleranti a ranibizumab ricorrendo alla L. 648/96 (in attesa di pubblicazione in G.U.).

I dati relativi ai pazienti eleggibili dovranno essere inseriti sull'applicativo web AIFA, così come i dati di follow up e di rivalutazione.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA (aggiornata a gennaio 2014)

1. Lucentis Assessment report. No.: EMEA/H/C/000715/II/0020 October 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000715/WC500101009.pdf [accesso: gennaio 2014].
2. ETDRS Reports No 1, 1985; No 2, 1987 and No 9, 1991.
3. Occlusion veineuse rétinienne. Rev Prescr 2011; 31:289-90.
4. Lucentis Assessment report. No.: EMEA/H/C/000715/II/0022 March 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000715/WC500107807.pdf [accesso: gennaio 2014].
5. Rogers SL et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology 2010; 117:1094-1101.e5.
6. McIntosh RL et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology. 2010 Jun;117(6):1113-1123.e15.
7. Lucentis® Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: gennaio 2014].
8. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Schnurrbusch W, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and Efficacy of R in Diabetic Macular Edema (**RESOLVE Study**). Diabetes Care 2010; 33:2399–2405.
9. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. The **RESTORE Study** R Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2011;118(4):615-625.
10. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P. Two-Year Safety and Efficacy of R 0.5 mg in Diabetic Macular Edema Interim Analysis of the **RESTORE Extension Study**. Ophthalmology 2013;120:2004-2012.
11. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized Trial Evaluating R Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema Ophthalmology. 2010 June ; 117(6): 1064–1077.
12. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS. Research Group* R for Diabetic Macular Edema Results from 2 Phase III **Randomized Trials: RISE and RIDE**. Ophthalmology 2012;119:789–801
13. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ. Long-term Outcomes of R Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials RISE and RIDE. Ophthalmology 2013;120:2013-2022.
14. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG. R for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. Ophthalmology 2010;117:1102–1112.
15. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY. R for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. Ophthalmology 2010;117:1124–1133.
16. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained Benefits from R for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. Ophthalmology 2011;118:1594–1602.
17. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained Benefits from R for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. Ophthalmology 2011;118:2041–2049.
18. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. R for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions Long-term Follow-up in the **HORIZON Trial**. Ophthalmology 2012;119:802–809.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

19. Campochiaro PA, Raafay S, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, Marcus DM, MD, Feiner L, Patel A, for the **RETAIN Study** Group. Long-term Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology* 2014;121:209-219.
20. Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. December 2012. <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle>
21. Pareja-Ríos A, Serrano-García M et al. Guías De Práctica Clínica De La Serv: Manejo De Las Complicaciones Oculares De La Diabetes. Retinopatía Diabética Y Edema Macular. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84: 429-450
22. Gabriel Coscas et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapies (bevacizumab and ranibizumab) for diabetic macular oedema. North East Treatment Advisory Group. October 2010.
23. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub3.
24. Interim Guidelines for Management of Retinal Vein Occlusion. The Royal College of Ophthalmologists. December 2010. <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=>
25. Gómez-Ulla F et al. Guías de práctica clínica de la SERV: manejo de las oclusiones venosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010; 85:294–309.

Allegato 1. Evidenze disponibili

Edema maculare diabetico (DME)	Edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)
<p>Studi registrativi per EMA (12 mesi):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RESOLVE (151 pz) 2. RESTORE (345 pz) <p>Studi di supporto(12 mesi):</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. DRRCR.net (691 pz) vs triamcinolone 	<p>Studi registrativi (6 mesi):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BRAVO (395 pz) 2. CRUISE (345 pz) <p>Studi di supporto(12 mesi):</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. HORIZON (608 pz)
<p>Studi registrativi per FDA (a 24 mesi + loro estensione ad altri 12 mesi):</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. RISE (377 pz) 5. RIDE (382 pz) 	<p>Studi di estensione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. BRAVO (estensione a 12 mesi) 5. CRUISE (estensione a 12 mesi) 6. RETAIN (66 pz estensione a 49 mesi)

Ricerca bibliografica aggiornata al 10 gennaio 2014

Tabelle delle evidenze

Principali studi nell'Edema Maculare Diabetico (DME)

	RESOLVE, Fase II, n=151	RESTORE, Fase III, n=345
P	<p><u>Inclusione</u>: pz con DME ≤ 9 mesi, DM tipo II (97%), HbA1c ≤ 12%, CRT ≥ 300 μm, BCVA score tra 73 e 39 lettere, storia di ictus</p> <p><u>Esclusione</u>: pz con ischemia retinica significativa e retinopatia diabetica proliferativa.</p>	<p><u>Inclusione</u>: pz con DME (1,8 aa circa), DM tipo I o tipo II (circa 87%); HbA1c ≤ 10%, ischemia retinica centrale (n=68), BCVA score tra 78 e 39 lettere.</p> <p><u>Esclusione</u>: pz con storia di ictus.</p>
I	<p>R 0,3 o 0,6 mg (n=51)*</p> <p>R 0,5 o 0,10 mg (n=51)</p> <p>+</p> <p>Rescue laser consentita dal mese 3</p>	<p>R 0,5 mg+ fotocoagul. laser (n=118)[♦]</p> <p>R 0,5 mg + sham laser (n=116)[♦]</p>
C	<p>Iniezione Sham (n=49)</p> <p>+</p> <p>Rescue laser consentita dal mese 3</p>	<p>Iniezione sham + fotocoagul. laser (n=111)</p>
O	<p>Primario: media delle variazioni medie nella BCVA dal mese 1 al mese 12 (misurazione mensile).</p> <p>Secondari: Δ vs basale in termini di guadagno o perdita di 10 o 15 lettere, CRT, perfusione retinica (esploratorio), acuità visiva > 73 lettere.</p>	
T	<p>12 mesi</p>	

CRT = central retinal thickness; **BCVA** = best corrected visual activity [miglior visione possibile raggiungibile con lenti correttive, misurata in termini di linee di Snellen su un tabellone luminoso (ottotipo)]; **VA** = visual activity; **DME**=edema maculare diabetico.

- **Raddoppio dose effettuato sulla base dei risultati dell'OCT (Optical Coherence Tomography)**; R 1/mese per 3 mesi, poi al bisogno sulla base di VA e OCT.

[♦] R 1/mese per i primi 3 mesi. Trascorsi i primi 3 mesi, il tratt. Con R o sham proseguiva mensilmente fino a quando la vista rimaneva stabile per 2 visite consecutive oppure otteneva un guadagno ≥ 84 lettere (≈20/20 scala Snellen). Il tratt. veniva ripreso con iniezioni mensili quando veniva osservata riduzione BCVA dovuta a progressione del DME.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati: esito primario e secondari

	RESOLVE (gruppo B 109 pz)			RESTORE (345 pz)		
	R 0,6 mg n=37	R 0,10 mg n=40	Iniezione <i>sham</i> n=32	R 0,5 mg + laser n=118	R 0,5 mg + <i>sham</i> laser n=115	Iniezione <i>sham</i> + laser n=111
Primario (in lettere)						
Media delle Δ medie nella BCVA dal mese 1 al mese 12 vs baseline	9,4	6,0	1,2	5,9	6,1	0,8
Δ verso <i>sham</i> [IC95%]	8,2 [4,7 - 11,6]	4,8 [0,4 - 9,2]		5,1 [2,8 - 7,0]	5,3 [3,5 - 7,3]	
Secondari (%pz)						
Guadagno \geq 15 lettere	40,5	32,5	9,4	43,2	37,4	15,5
Guadagno \geq 10 lettere	73,0	52,5	18,8	22,9	22,6	8,2
Acuità visiva > 73 lettere	49		12	53	44,9	23,6

BCVA = *best corrected visual activity*

DRCR.net, Fase III, n=691 (854 occhi)	
P	<u>Inclusione:</u> pz con DME e DM tipo I e II, VA tra 78 e 24 (20/32-20/320), CRT \geq 250 μ m. <u>Esclusione:</u> trattamento per DME nei 4 mesi precedenti o necessit� di fotocoag. panretinica nei successivi 6 mesi, storia di glaucoma o ipertensione oculare, patologie CV.
I	R 0,5 mg + laser \blacklozenge
C	Triamcinolone 1 mg o 4 mg + laser (<i>prompt</i>) Iniezione sham + laser (<i>prompt</i>)
O	Primario: guadagno medio nella VA Secondario: CRT
T	12 mesi

CRT= spessore retinico centrale;

\blacklozenge *deferred* per 24 sett. o *prompt*

CMT= spessore maculare centrale

▪ Se entrambi gli occhi erano eleggibili, entrava nello studio quello con CMT maggiore.

*laser effettuato al basale e successivamente ogni 3 mesi se CMT \geq 250 μ m.

	RISE Fase III n=377	RIDE Fase III n=382
P	<p><u>Inclusione</u>: pz con DME, BCVA 20/40 (scala Snellen), CRT \geq 275 μm, no laser nei 3 mesi precedenti. Il 25% dei pz arruolati ha una retinopatia diabetica.</p> <p><u>Esclusione</u>: pz con ipertensione non controllata, HbA1c > 12%, recente accidente cerebrovascolare, IMA.</p>	
I	<p>R 0,5 mg R 0,3 mg</p>	
C	<p>Iniezione <i>sham</i></p>	
O	<p>Primario: guadagno \geq 15 lettere</p>	
T	<p>0-24 mesi Estensione a 36 mesi: il gruppo <i>sham</i> riceve R 0,5 mg</p>	

Fotocoag. laser consentita dal terzo mese.

Analisi di efficacia sulla popolazione ITT (LOCF)

Risultati degli studi RISE e RIDE:

- A 24 mesi, una maggior percentuale di pz trattati con R raggiunge l'endpoint primario (34% con 0,3 mg e 46% con 0,5 mg) rispetto ai non trattati (12%-18%)
- I risultati si confermano a 36 mesi
- I pz trattati solo nell'ultimo anno con R ottengono guadagno inferiore rispetto ai pz che hanno iniziato il trattamento al basale (confronto indiretto)
- Profilo di sicurezza in linea con quello noto da studi precedenti (eccezione: > numero di decessi ed eventi CV, fatali e non, con R)
- Mancato confronto verso terapia standard (laser)

Confronto anti-VEGF sul miglioramento dell'acuità visiva (≥3 lettere) a un anno

Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema (Review)

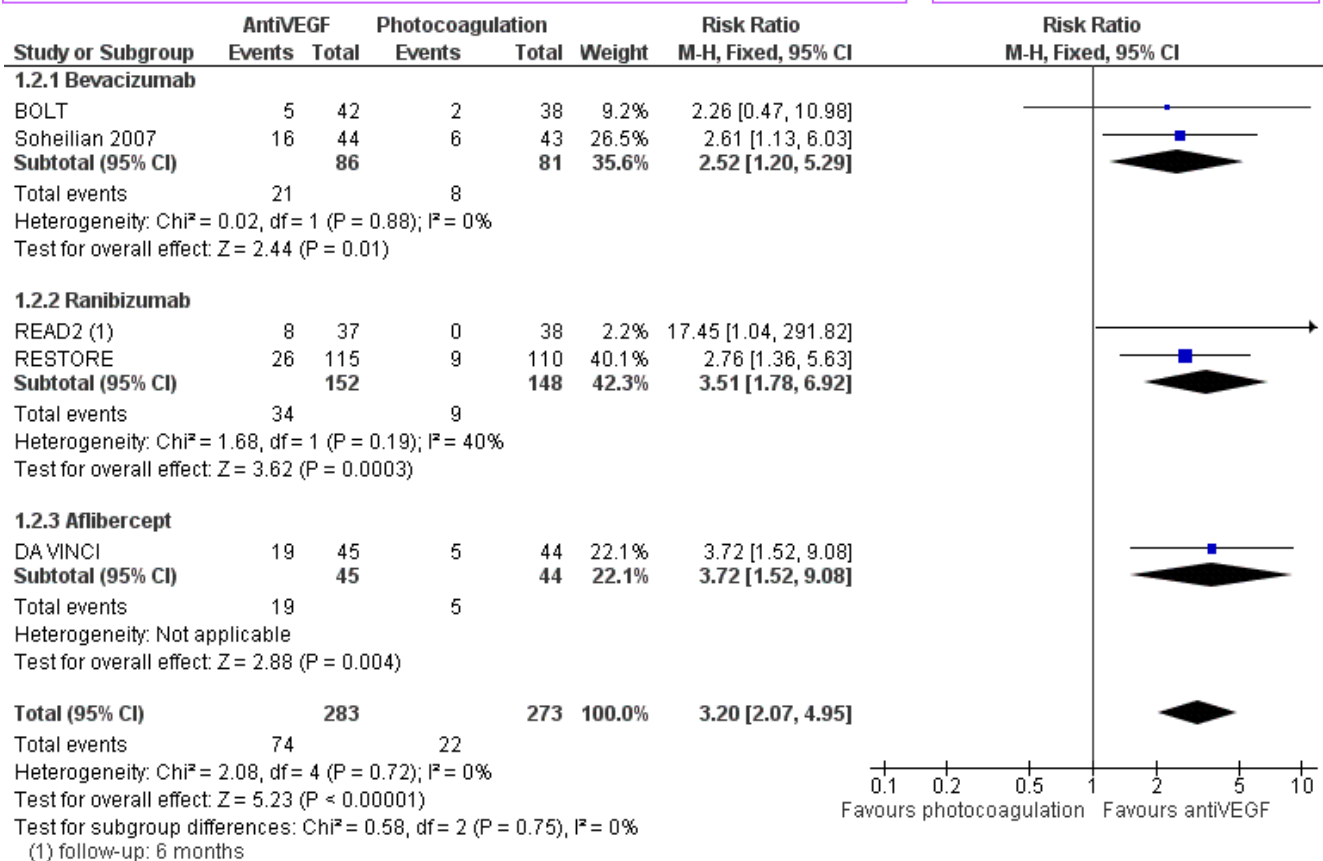


Figure 2. Forest plot of comparison: 2 Anti VEGF versus Laser, outcome: 2.2 Gain 3+ lines of visual acuity at 1 year. Antiangiogenic therapy

Principali studi nell’Occlusione Venosa Retinica di Branca (BRVO) o Centrale (CRVO).

	BRAVO, Fase III, n=395 (BRVO)	CRUISE, Fase III, n=390 (CRVO)
P	<p><u>Inclusione</u>: pz con DME secondario a <u>BRVO</u> (studio <u>BRAVO</u>) o <u>CRVO</u> (Studio <u>CRUISE</u>), BCVA compresa tra 20/40 e 20/400 (BRVO) o 20/40 e 20/320 (CRVO), CMT \geq250 μm, maggioranza di pz con RVO non ischemica.??</p> <p><u>Esclusione</u>: pz con storia di eventi CV o IMA nei 3 mesi precedenti, difetto pupillare afferente (\geq rischio ischemico), evidenze di retinopatia diabetica.</p>	
I	<p>R 0,3 o 0,5 mg (1/mese per 6 mesi) N.B. <u>dal terzo mese</u>, nello studio BRAVO era permesso il <u>laser come rescue</u></p>	
C	<p>Iniezione <i>sham</i></p>	
O	<p>Primario: media delle variazioni medie nella BCVA (lettere) dal mese 1 al mese 6. Secondari (principali): % pz con guadagno \geq 15 lettere (Δ rispetto al basale), riduzione CFT, Altri: % pz BCVA \geq20/40</p>	
T	<p>Trattamento: 1-6 mesi (doppio cieco) * Follow-up: 6-11 mesi (osservazione: ritrattamento con R al bisogno in base a rivalutazione mensile**)</p>	

CFT = spessore foveale centrale (misurato tramite OCT)

* Preceduti da 28 giorni di screening per escludere pz con miglioramento spontaneo (guadagno \geq 10 lettere)

** BCVA \leq 20/40 o CMT \geq 250 μ m. Il gruppo sham ha iniziato il tratt. con R 0,5mg.

Risultati: esito primario e secondari

	BRAVO (6 mesi)			CRUISE (6 mesi)		
	<i>sham</i>	R		<i>sham</i>	R	
	n=132	0,3 mg n=134	0,5 mg n=131	n=130	0,3 mg n=132	0,5 mg n=130
Primario (in lettere)						
Δ media nella BCVA vs baseline	7,3	16,6	18,3	0,8	12,7	14,9

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Δ verso sham [IC95%]		9,4 [6,6 – 12,2]	10,6 [7,6- 13,6]		11,5 [7,7- 15,3]	13,8 [10,3 – 17,4]
Secondari						
Guadagno ≥ 15 lett. % pz	28,8	55,2	61,1	16,9	46,2	47,7
Riduzione CFT (μm)	158	337	345	157,7	337,3	345,2
BCVA ≥20/40 ** (%)	41,7	67,9	64,9	20,8	43,9	46,9
Studio BRAVO: sono ricorsi al laser il 54,5% dei pz nel gruppo <i>sham</i> , il 18,7% (0,3 mg) e il 19,8% (0,5 mg) di quelli trattati con R.						

**Valore considerato soddisfacente per leggere e guidare.

Tutte le differenze sono statisticamente significative