

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DESAMETASONE IMPIANTO S01BA01 (OZURDEX®)

Presentata da Prof. Maurizio Fossarello – Direttore S.C. Oculistica AOU Cagliari

In data giugno 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Desametasone impianto rappresenta il primo trattamento farmacologico autorizzato per pazienti adulti con edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica, indicazione terapeutica per la quale, ad oggi, non esiste una valida alternativa farmacologia autorizzata.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Le occlusioni venose retiniche si verificano quando la circolazione di una vena retinica è ostruita. Il blocco della circolazione determina la formazione di emorragie retiniche; comuni conseguenze possono essere lo sviluppo di aree ischemiche (ovvero scarsamente irrorate) e/o di un edema maculare. L'occlusione può interessare la vena centrale della retina oppure una delle sue branche. I sintomi variano da persona a persona e di norma insorgono all'improvviso. In alcuni casi il calo visivo è marcato, in altri l'occlusione (soprattutto se di branca) può anche passare inosservata. L'occlusione venosa è seconda solo alla retinopatia diabetica come causa di perdita visiva per patologie retiniche vascolari. Ne esistono due tipi: OVBR (Occlusione Venosa di Branca Retinica) e OVCR (Occlusione della Vena Centrale della Retina).

OCCLUSIONE VENOSA DI BRANCA (OVBR) - E' sicuramente più frequente rispetto alla occlusione venosa centrale ed è determinata da un blocco parziale del circolo venoso retinico, in genere a livello dei punti di incrocio artero-venoso. L'occlusione induce un innalzamento della pressione nel circolo capillare portando alla formazione di emorragie. Si possono verificare interessamenti di un quarto o di metà retina a seconda del circolo venoso coinvolto. Questa patologia interessa maschi e femmine in egual misura e si verifica in genere dopo i 50 anni con predilezione della fascia di età tra 60 e 70 anni. La complicanza più grave e devastante dell'occlusione venosa di branca è la neovascolarizzazione, che in casi avanzati può comportare l'insorgenza di emovitreo (emorragie vitreali), distacchi di retina trazionali e/o glaucoma neovascolare. La neovascolarizzazione retinica, comunque, si verifica raramente dopo occlusione venosa di branca. Più frequente è lo sviluppo di un edema maculare, caratterizzato dall'accumulo di liquido nel tessuto retinico a livello della macula; l'edema maculare causa una riduzione della capacità visiva. Circa il 10% dei pazienti con OVBR potrebbe in futuro presentare un'OVBR o OVCR nell'occhio controlaterale.

OCCLUSIONE DELLA VENA CENTRALE DELLA RETINA (OVCR) - E' determinata dalla occlusione della vena centrale della retina localizzata all'emergenza dal nervo ottico. I sintomi sono simili a quelli riportati per le occlusioni venose di branca, con particolare riferimento al calo improvviso e indolore della vista. Tale calo è generalmente imputabile ad un edema maculare, secondario all'occlusione stessa. Su tutta la superficie retinica si apprezzano emorragie e vasi venosi dilatati e tortuosi. Esistono due tipi di OVCR: la OVCR non ischemica e

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

la OVCR ischemica: la OVCR non ischemica: si verifica nel 75-80% dei casi di OVCR, la OVCR ischemica: si verifica nel 20-25% delle OVCR.

Le neovascolarizzazioni del segmento anteriore (glaucoma neovascolare) si verificano circa nel 60% dei casi, mentre quelle coinvolgenti il segmento posteriore (retina e nervo ottico) non sono così frequenti.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Attualmente per il trattamento della patologia vengono utilizzati bevacizumab (off-label) e il ranibizumab.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Desametasone impianto è indicato per il trattamento di adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con edema maculare (gonfiore nella macula, la porzione centrale della retina nel retro dell'occhio) dovuto a un'occlusione delle vene situate nella zona posteriore dell'occhio. L'edema maculare può ridurre la parte centrale della vista di un individuo e influenzare attività quali la lettura e la guida. Desametasone impianto è indicato anche per il trattamento di adulti affetti da uveite non infettiva del segmento posteriore dell'occhio. L'uveite è un'inflammatione dell'uvea, la tunica media dell'occhio.

Posologia e modo di somministrazione

Desametasone impianto deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali (iniezioni effettuate nell'umore vitreo, il fluido gelatinoso contenuto nell'occhio).

Gli impianti di desametasone vengono applicati uno per volta, mediante iniezione direttamente nell'umore vitreo. Si possono effettuare ulteriori trattamenti in caso di diminuzione della vista, dopo un miglioramento iniziale, e se a giudizio del medico il paziente trarrà beneficio da un ritrattamento. Ai pazienti nei quali si verifica e permane un miglioramento della vista non vanno somministrati altri impianti. Il trattamento non deve essere ripetuto neanche nei pazienti che mostrano un deterioramento della vista non migliorato da Desametasone impianto.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia di Desametasone impianto è stata valutata in due studi multicentrici, con lo stesso disegno, in doppio cieco, randomizzati, in parallelo, controllati verso una procedura di simulazione. In totale hanno coinvolto 1.267 pazienti che hanno ricevuto il trattamento con impianti di desametasone 350 mcg o 700 mcg o una procedura in simulazione. In totale, 427 pazienti sono stati randomizzati a Desametasone impianto, 414 a desametasone 350 mcg e 426 pazienti con procedura di simulazione. In base ai risultati dell'analisi aggregata, il trattamento con impianti di Desametasone impianto ha mostrato rispetto al controllo, un'incidenza superiore statisticamente significativa di responder ($p < 0,001$), definiti come pazienti che raggiungevano un miglioramento in BCVA ≥ 15 lettere rispetto al basale 90 giorni dopo l'iniezione di un singolo impianto.

La tabella 2 mostra la percentuale dei pazienti che raggiungevano parametro di efficacia primaria con un miglioramento in BVCA ≥ 15 lettere rispetto al basale dopo l'iniezione di un singolo impianto. L'efficacia del trattamento è stata riscontrata dalla prima visita di controllo, al giorno 30. L'effetto massimo del trattamento è

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

stato osservato al giorno 60 e la differenza di incidenza dei responder è stata statisticamente significativa per Desametasone impianto rispetto alla simulazione in tutte le visite di controllo fino a 90 giorni dopo l'iniezione. La percentuale dei responder con un miglioramento ≥ 15 lettere rispetto al basale BCVA continuava ad essere maggiore nei pazienti trattati con Desametasone impianto rispetto a quelli con procedura di simulazione anche al controllo del giorno 180.

Tabella 2. Percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 15 lettere rispetto al basale BCVA nell'occhio in studio (dati aggregati, popolazione ITT)

	OZURDEX	Procedura di Simulazione
Visita	N = 427	N = 426
Giorno 30	21,3 % ^a	7,5%
Giorno 60	29,3% ^a	11,3%
Giorno 90	21,8% ^a	13,1%
Giorno 180	21,5%	17,6%

^a Percentuale significativamente maggiore con Desametasone impianto rispetto alla procedura di simulazione ($p < 0,001$).

In tutte le visite di controllo, la variazione media in BCVA rispetto al basale è risultata significativamente più elevata con Desametasone impianto rispetto alla procedura di simulazione. In ciascuno studio di fase III e nell'analisi aggregata, il tempo necessario per ottenere un miglioramento in BCVA ≥ 15 lettere (tre linee) nelle curve di risposta cumulativa è stato significativamente diverso con Desametasone impianto rispetto alla procedura di simulazione ($p < 0,001$); i pazienti trattati con Desametasone impianto mostravano un miglioramento di 3 linee in BCVA più rapidamente di quelli sottoposti a procedura di simulazione.

Desametasone impianto si è dimostrato numericamente superiore rispetto alla procedura di simulazione nel prevenire la perdita della vista, come dimostrato dalla minore percentuale di pazienti nel gruppo Desametasone impianto che hanno riscontrato un peggioramento della vista ≥ 15 lettere durante il periodo di valutazione di 6 mesi.

In ciascuno degli studi di fase III e nell'analisi aggregata, al giorno 90, lo spessore retinico medio è risultato significativamente inferiore, così come la riduzione media rispetto al basale è stata significativamente maggiore, con Desametasone impianto (-207,9 micron) rispetto alla procedura di simulazione (-95,0 micron) ($p < 0,001$, dati aggregati). L'efficacia del trattamento valutata in termini di miglioramento in BCVA al giorno 90 è stata in tal modo supportata da questa evidenza anatomica. Al giorno 180, la riduzione media dello spessore retinico (-19,3 micron) non era significativa rispetto alla procedura di simulazione.

I pazienti con valori di BCVA < 84 lettere oppure con uno spessore retinico $> 250 \mu$ in base all'OCT (tomografia a coerenza ottica) e per i quali, secondo l'opinione dello sperimentatore, il trattamento non rappresentava un rischio erano idonei a ricevere un ulteriore trattamento con Desametasone impianto nell'ambito di un'estensione in aperto. Dei pazienti trattati nella fase in aperto, il 93% ha ricevuto una seconda iniezione di Desametasone

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

impianto da 5 a 7 mesi dopo il trattamento iniziale. Come per il trattamento iniziale, il picco di risposta è stato osservato al giorno 60 della fase in aperto.

Durante l'intera fase in aperto, i tassi di risposta cumulativi sono stati maggiori nei pazienti che hanno ricevuto due iniezioni consecutive di Desametasone impianto rispetto a quelli che non avevano ricevuto l'iniezione di Desametasone impianto nella fase iniziale.

Se confrontata con il primo trattamento, la percentuale di responder ad ogni controllo è stata sempre maggiore dopo il secondo trattamento. Di contro, un ritardo di sei mesi nel trattamento comporta una minore percentuale di responder in tutte le visite di controllo durante la fase in aperto rispetto al numero di pazienti che hanno ricevuto una seconda iniezione di Desametasone impianto.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Precedentemente sono state usate off-label iniezioni di desometasone formulato per la via endovenosa e adattato per l'iniezione intravitreale e bevacizumab (Avastin®), un anticorpo monoclonale che blocca tutte le isoforme del VEGF. Il farmaco è registrato per essere iniettato per via endovenosa nel trattamento dei tumori prima linea per il trattamento, in combinazione con altri chemioterapici, del carcinoma metastatico del colon e del retto, carcinoma mammario metastatico, carcinoma renale, carcinoma polmonare non a piccole cellule e con la L. 648/96 per il trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età e per il trattamento del glaucoma neovascolare, non è registrato per essere iniettato all'interno dell'occhio e quindi l'impiego nel trattamento dell'RVO è un utilizzo off-label.

Ranibizumab (Lucentis®) è un frammento dell'anticorpo originario anti-VEGF bevacizumab ed è prodotto dalla stessa Azienda Farmaceutica. Le sue caratteristiche sono quelle di bloccare tutte le diverse forme (isoforme) del VEGF. Dai risultati delle sperimentazioni cliniche su larga scala si evince che i pazienti trattati con migliorano in modo statisticamente significativo la vista. Il trattamento deve essere ripetuto su base mensile almeno per i primi tre mesi e poi quando necessario in base ai controlli clinici e strumentali.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Desametasone impianto viene somministrato 2 volte l'anno, mentre gli altri farmaci hanno bisogno di più somministrazioni nell'arco dell'anno.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Tutti i farmaci sono classificati H (OSP).

FARMACO	COSTO	SOMMINISTRAZIONI DA RCP
OZURDEX	870€*	2 (una somministrazione ogni 6 mesi)
AVASTIN	30€	Off-label
LUCENTIS	993€*	Fase di attacco una somministrazione al mese per 3 mesi, seguita da una fase di mantenimento con controlli mensili dell'acuità visiva, l'intervallo tra due dosi non deve essere inferiore al mese

*ex factory

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta** con MONITORAGGIO per un anno
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

E' l'unico farmaco autorizzato ma visto il costo del trattamento il farmaco sarà sottoposto a monitoraggio per un anno dove dovranno essere rilevate il numero di somministrazioni e l'intervallo tra somministrazioni.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1.Ozurdex-Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- 2.European Medicines Agency (EMA) – European Assessment Report (EPAR) for desametasone (www.ema.europa.eu);
3. "Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion" published by the American Academy of ophthalmology-2010.
- 4.NICE (www.nice.org.uk)