

Documento PTR n. 167 relativo a:

DESAMETASONE IMPIANTO INTRAVITREALE

*Agg. Maggio 2014
Settembre 2012*

DESAMETASONE IMPIANTO INTRAVITREALE**Indicazioni registrate**

Desametasone impianto intravitreale è indicato per il trattamento di pazienti adulti con edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO).

Desametasone impianto intravitreale è anche indicato per il trattamento di pazienti adulti con infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva.

ATC S01BA01 - Oftalmologici, antinfiammatori, corticosteroidi non associati

Regime di fornitura: OSP

Classe di rimborsabilità: H

Procedura registrazione: centralizzata

Prezzo

700 microgrammi - impianto intravitreale in applicatore - uso intravitreale - busta (pellicola)

Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 1.044;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 1732.

Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory alle strutture pubbliche come da condizioni negoziali: Prezzo massimo di acquisto SSN = € 865,23

Trattamento di riferimento disponibile

Edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO).

L'occlusione venosa retinica (RVO) è una vasculopatia oculare in grado di compromettere la vista. L'edema maculare ne rappresenta una delle complicanze. L'alterata permeabilità dei capillari retinici comporta un ispessimento della macula dovuto all'accumulo di fluidi con conseguente riduzione dell'acuità visiva. Il persistere nel tempo dell'edema può comportare la perdita irreversibile della vista.^{1,2}

Nella metà circa dei pazienti con RVO l'edema si risolve spontaneamente, con 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.³ I possibili fattori predisponenti devono essere individuati e corretti, mantenendo uno stretto monitoraggio oculistico per eventuali complicanze, prima fra tutte la neovascolarizzazione. Per trattare l'edema vengono attualmente utilizzati i corticosteroidi e i farmaci che inibiscono il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), entrambi somministrati per via intravitreale.

Il rationale per l'uso di corticosteroidi ed anti-VEGF nel trattamento dell'edema da RVO deriva dal fatto che la patologia è caratterizzata sia da una componente infiammatoria che da una iperproliferazione dei vasi conseguente all'occlusione del vaso retinico che ha causato l'insorgenza dell'edema.

Uveiti non infettive

Le uveiti sono dei processi infiammatori a carico dell'uvea che possono causare, nel tempo, complicanze che portano al calo della vista e cecità.

E' possibile classificare le uveiti in base alla localizzazione anatomica in anteriori (iride e corpo ciliare), intermedie (retina periferica e pars plana del corpo ciliare), posteriori (retina e coroide) e panuveite (uvea anteriore e posteriore).

Altro criterio classificativo è la evolutività, in base alla quale distinguiamo le uveiti in acute, recidivanti e croniche.

La frequenza delle uveiti è simile nei due sessi⁴, tranne che per alcuni casi specifici di uveiti legate a patologie sistemiche, e possono interessare soggetti di ogni età ma più comunemente tra i 20 e i 59 anni.

Il trattamento dell'uveite dipende dalla localizzazione anatomica ma anche dall'eziologia.

I farmaci più utilizzati per il trattamento sono i corticosteroidi³, da assumere topicamente (uveiti anteriori) e/o per via sistemica (uveiti intermedie e posteriori); alcune forme particolarmente aggressive di uveite richiedono l'iniezione intravitreale di farmaci steroidei (es. triamcinolone, desametasone).

Nei casi di uveite anteriore oltre ai corticosteroidi si associa anche un collirio midriatico che dilata la pupilla in modo da evitare la formazione delle sinechie (aderenze tra iride e cristallino). Se l'uveite anteriore è

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

accompagnata da un rialzo della pressione intraoculare, è necessario associare l'impiego di colliri ipotonizzanti che riducano la pressione oculare. Quando l'uveite è causata da infezioni batteriche o protozoarie (spesso sostenute da *Toxoplasma gondii*), gli antibiotici e gli antimalarici costituiscono la terapia d'elezione, anche in assenza di corticosteroidi. Analogo discorso per le infezioni virali: l'uveite virale può essere facilmente curata con antivirali. Nei casi più gravi, quando l'uveite non risponde ai corticosteroidi, può essere attuata una terapia con farmaci immunosoppressori: es. metotrexato, ciclosporina, azatioprina, anti TNF-alfa.

Meccanismo d'azione

Il desametasone (DEX), un potente corticosteroide, sopprime l'infiammazione riducendo l'edema, il deposito di fibrina, l'iperpermeabilità capillare. Il VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare) è una citochina espressa in concentrazioni crescenti in caso di edema maculare, inoltre è un potente promotore della permeabilità vascolare.⁵ È stato dimostrato l'effetto inibente dei corticosteroidi sull'espressione del VEGF. Inoltre, i corticosteroidi prevengono il rilascio di prostaglandine, alcune delle quali sono state identificate come mediatori dell'edema maculare cistoide.

L'impianto intravitreale di DEX è costituito da una matrice biodegradabile che rilascia gradualmente desametasone nel segmento posteriore dell'occhio. La dose raccomandata è di un impianto somministrato per via intravitreale nell'occhio interessato. Si sconsiglia la somministrazione simultanea in entrambi gli occhi.

Se il pz manifesta una perdita dell'acuità visiva dopo la risposta al trattamento e se, a giudizio del medico, potrebbe trarre beneficio da un ritrattamento senza essere esposto a rischio significativo, si può considerare un secondo trattamento.

Il trattamento non deve essere ripetuto nei pz nei quali si verifica e permane un miglioramento della vista e nei pz che mostrano un peggioramento della visione non rallentato a seguito dell'applicazione dell'impianto.

Ci sono informazioni limitate sul trattamento ripetuto ad intervalli di tempo inferiori a 6 mesi. Al momento non ci sono dati relativi al trattamento ripetuto una seconda volta nell'uveite non infettiva del segmento

posteriore o per più di due volte nella occlusione venosa retinica.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Occlusione venosa retinica (RVO)

L'efficacia e la sicurezza di DEX impianto è stata valutata principalmente nell'ambito di 2 RCT di fase III denominati GENEVA (*Global Evaluation of ImplaNtable DEXamethasone in Retinal Vein Occlusion with Macular Oedema*), condotti a fini regolativi e pubblicati sotto forma di unico report. Gli studi hanno confrontato 2 dosaggi di DEX (700 mcg e 350 mcg) con la *sham injection* (una procedura di simulazione con applicatore senza ago) in un totale di 1.267 pazienti con RVO di branca o centrale.⁶ L'esito primario di efficacia era rappresentato dal tempo al raggiungimento di un miglioramento di 15 lettere rispetto all'acuità visiva (BCVA) al baseline in uno dei 2 studi e dalla percentuale di occhi che aveva raggiunto un miglioramento della BCVA di almeno 15 lettere a 180 giorni nell'altro, in ottemperanza a quanto richiesto dalle autorità regolatorie (FDA) ai fini regolativi.

Per l'analisi complessiva dei risultati dei due studi combinati l'esito primario scelto è stato il tempo al raggiungimento di un miglioramento di 15 lettere rispetto all'acuità visiva (BCVA) al baseline. Nel report dello studio in realtà viene riportato il tasso cumulativo di risposta a 180 giorni in termini di miglioramento di 15 lettere rispetto all'acuità visiva al baseline.

Dai risultati presentati il DEX intravitreale si è associato ad una percentuale di risposta più rapida ed elevata rispetto al gruppo *sham* (Figura 1); la variazione è risultata evidente sin dal giorno 30 ed è stata osservata per tutto il periodo di trattamento fino a 180 giorni.

Complessivamente entrambi i dosaggi di DEX sono risultati significativamente più efficaci della *sham injection*: il tasso cumulativo di risposta in termini di miglioramento di 15 lettere rispetto all'acuità visiva al baseline a 180 giorni è stato con DEX 700 mcg e 350 mcg, rispettivamente, del 41% e 40%, vs 23% con la *sham injection*.

I dati analizzati separatamente per i 2 studi GENEVA hanno confermato tale risultato.

Per quanto riguarda l'altro esito, non vi sono state, invece, differenze statisticamente significative: la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno 15 lettere della BCVA alla visita del 180° giorno

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

è stata del 22% con DEX 700 mcg vs 18% con la sham injection. Tale differenza è risultata, invece, significativa alle visite eseguite a 30, 60 e 90 giorni.

In una analisi non prespecificata in cui i risultati a 180 giorni sono stati valutati escludendo i pazienti in cui l'ultima visita era stata condotta dopo il 180° giorno, la differenza tra DEX 0,7 mg e la sham injection è risultata statisticamente significativa (26,4% vs 17,0%).

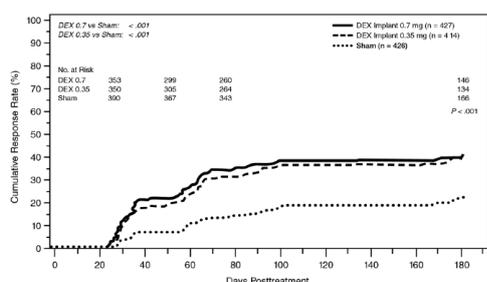


Figura 1. Tempo al raggiungimento di un miglioramento della BCVA di almeno 15 lettere

Studio di estensione a 12 mesi

I pazienti che avevano risposto ai criteri di ritrattamento, completata la fase in doppio cieco, sono stati arruolati nella fase di estensione in aperto, della durata di ulteriori 6 mesi, che aveva lo scopo principale di valutare la sicurezza a lungo termine dell'uso di DEX 700 mcg.⁷ Tutti i pazienti arruolati in questa fase hanno ricevuto al 180° giorno il farmaco attivo (DEX 700 mcg). In particolare, il 34% circa aveva già ricevuto una dose di DEX 700 mcg durante la fase in doppio cieco; il 33% circa era stato in precedenza trattato con DEX 350 mcg, il 32,8% aveva in precedenza ricevuto la sham injection. Per quelli di loro che erano stati inizialmente randomizzati alla sham injection si trattava, quindi, della prima somministrazione di farmaco attivo.

I pazienti che hanno ricevuto una seconda somministrazione di DEX durante l'estensione *open label* hanno ottenuto ulteriori miglioramenti della vista, mentre quelli che hanno ricevuto DEX solo nell'estensione *open label* non hanno ottenuto vantaggi analoghi. I dati di sicurezza, derivati dall'analisi dei 3 studi, sono presentati nel paragrafo successivo.

Altri studi

Dopo GENEVA non sono stati pubblicati altri RCT che abbiano valutato DEX nella maculopatia da RVO.

Due studi retrospettivi di piccole dimensioni hanno valutato l'uso di DEX impianto nella pratica clinica.^{8,9}

Nello studio SOLO, l'obiettivo primario era di valutare gli effetti anatomici e funzionali di una singola somministrazione di DEX.⁸ Tra gli obiettivi secondari vi era quello di valutare la frequenza ed il tempo di

ricomparsa dell'edema maculare dopo l'impianto e gli effetti di un ritrattamento anticipato (prima dei 6 mesi previsti) nei casi in cui si verificava la ricomparsa dell'edema. Sono state analizzate le cartelle cliniche di 102 pazienti afferenti ai centri partecipanti allo studio. I pazienti erano stati seguiti mediante visite a cadenza mensile per 24 mesi dopo l'impianto della matrice di DEX. In circa la metà dei pazienti la maculopatia era stata causata da occlusione venosa retinica centrale (CRVO) e nella restante metà da occlusione di branca (BRVO). In entrambe le tipologie di pazienti la acuità visiva è migliorata dopo l'applicazione dell'impianto. Durante il follow up l'edema si è ripresentato nel 48% dei pazienti con BRVO e nel 60,4% dei pazienti con CRVO per cui si è reso necessario il ritrattamento (avvenuto effettuando un nuovo impianto della matrice di DEX, iniettando un anti-VEGF o mediante fotocoagulazione laser). Il tempo mediano al ritrattamento mediante somministrazione di un farmaco per via intravitreale è stato di circa 18 ± 4 settimane sia nei pazienti con BRVO che in quelli con CRVO.

Un altro studio retrospettivo ha valutato gli esiti a 12 mesi di 49 pazienti (51 occhi) trattati con DEX secondo uno schema "al bisogno".⁹ Lo studio è stato condotto in Gran Bretagna, pertanto sono stati presi in considerazione i pazienti che presentavano i criteri clinici per il trattamento con DEX definiti dal NICE nel relativo Technology Appraisal.¹⁰

Il 70% dei pazienti trattati con DEX ha mostrato un miglioramento significativo della acuità visiva nei 3 mesi successivi all'impianto della matrice (1° trattamento), indipendentemente dalla tipologia di RVO che aveva causato l'edema della macula. Il 30% dei pz con BRVO ed il 38% dei pz con CRVO ha avuto un miglioramento di almeno 15 lettere della acuità visiva. Il 56% ha avuto una recidiva entro una mediana di 17 settimane (BRVO) o 18 settimane (CRVO). Dopo il ritrattamento il guadagno in termini di acuità visiva è stato sostanzialmente sovrapponibile a quello osservato dopo la prima somministrazione. Il 60% dei pazienti ritrattati ha avuto una seconda recidiva, in un tempo più breve rispetto alla prima (7 settimane nei pz con BRVO e 10 settimane nei pz con CRVO). Il numero medio di impianti applicati è stato di 1,9; il 23% degli occhi trattati ha necessitato dell'applicazione di almeno 3 impianti.

Uveite non infettiva

L'efficacia e la sicurezza del DEX sono state valutate in uno studio clinico randomizzato di fase III^{11,12} (Studio HURON), in doppio cieco vs iniezione *sham* (una procedura di simulazione con applicatore senza ago), durato 26 settimane.

In totale, 229 pz sono stati randomizzati a DEX 700 mcg (77 pz), DEX 350 mcg (76 pz) o a iniezione *sham* (76 pz).

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pz che, alla settimana 8 dello studio, otteneva un punteggio di opacizzazione del vitreo dell'occhio trattato pari a 0.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati:

- la percentuale di pz che otteneva un miglioramento di 15 lettere rispetto all'acuità visiva (BCVA) al baseline;
- il tempo al raggiungimento dell'opacizzazione del vitreo pari a 0.

La tabella 1 in Allegato sintetizza le caratteristiche principali dello studio.

Risultati degli studi

Nello studio HURON^{11,12}, la percentuale di pz che hanno raggiunto un punteggio di opacizzazione del vitreo pari a 0 nell'occhio trattato alla settimana 8 dello studio è stata di 3 e 4 volte superiore, rispettivamente, con DEX 350 mcg e 700 mcg (35,5% e 46,8%) rispetto alla iniezione *sham* (11,8%). La superiorità statistica è stata osservata a partire dalla 6^a settimana e mantenuta fino alla 26^a settimana inclusa.

Sebbene il tasso di risposta è stato quasi sempre più alto con il dosaggio di DEX 750 mcg, ad eccezione della 20 settimana, non c'è differenza statisticamente significativa tra i due dosaggi di DEX.

La riduzione dell'opacizzazione del vitreo è stata accompagnata da un miglioramento dell'acuità visiva.

La percentuale di risposta, in termini di tempo al raggiungimento dell'opacizzazione del vitreo pari a 0, è risultata più rapida ed elevata con DEX rispetto al gruppo *sham* (Figura 1): la variazione è evidente sin dal giorno 21 ed è stata osservata fino al giorno 56. In particolare, i pz in trattamento con il dosaggio di DEX 700 mcg hanno dimostrato una risposta precoce al trattamento.

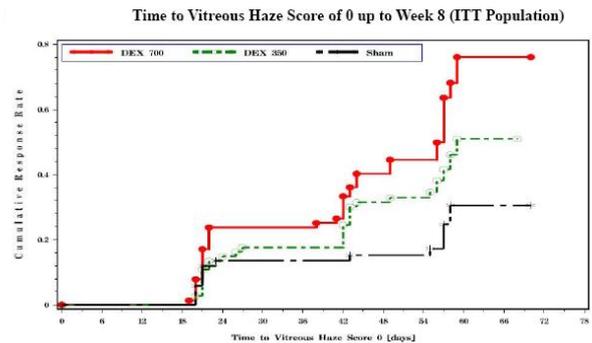


Figura 1. Curve della percentuale di risposta cumulativa riferite al tempo fino al raggiungimento dell'opacizzazione del vitreo pari a 0 (esito secondario) (Fonte: Assessment Report EMA, maggio 2011).

Sicurezza

Nei due studi GENEVA, DEX è risultato ben tollerato nei pazienti con edema maculare associato ad RVO.⁷ Un numero esiguo di pazienti (fino all'1,2%) è stato costretto ad interrompere gli studi a causa dell'insorgenza di eventi avversi.

Durante la fase iniziale in doppio cieco, il dolore oculare è stato l'evento avverso più frequentemente segnalato con entrambi i dosaggi (7,4% e 4,1% dei pazienti vs 3,8% con la sham injection). E' stata, inoltre, significativamente più frequente con entrambi i dosaggi di desametasone rispetto alla sham injection anche l'ipertensione oculare (4% e 3,9% dei pazienti rispettivamente con 700 mcg e 350 mcg vs 0,7% con la sham injection).

Gli aumenti della pressione intraoculare (IOP) sono risultati prevedibili, transitori e generalmente non hanno richiesto alcun trattamento o sono stati risolti con successo grazie alla somministrazione di farmaci ipotensivi tradizionali. L'intervento chirurgico si è reso necessario in pochissimi pazienti (< 0,7%).

La frequenza di cataratta non è risultata significativamente diversa.

Non sono stati riportati casi di endoftalmite sterile o infettiva.

Durante la fase di estensione *open label*, il profilo delle reazioni avverse tra i gruppi ritrattati si è rivelato simile a quello visto nella fase in cieco: gli eventi avversi più frequenti sono stati l'emorragia congiuntivale associata alla applicazione (24,9% nel gruppo DEX 0,7/DEX 0,7, 22,5% con DEX 0,35/DEX 0,7 e 22,3% nel gruppo sham injection/DEX 0,7) e l'aumento della IOP.⁸ Gli aumenti della IOP durante la fase di estensione *open label* sono stati moderati e simili a quelli osservati nella fase di trattamento

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

iniziale. La maggior parte è stata gestita efficacemente con farmaci ipotonizzanti a uso topico.

Nell'arco dei 12 mesi l'incidenza di cataratta è risultata significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto due dosi di DEX rispetto a quelli che avevano inizialmente ricevuto la *sham* injection (29,8% degli occhi fuchici con DEX 0,7/DEX 0,7, 19,8% con DEX 0,35/DEX 0,7 vs 10,5% con sham injection/DEX 0,7).

Gli eventi avversi riportati negli studi retrospettivi sopra descritti sono stati sostanzialmente simili a quelli rilevati negli studi registrativi.^{8,9}

Dai risultati dello studio HURON^{11,12} è emersa una frequenza di eventi avversi significativamente più alta nei gruppi in trattamento con DEX. Tra questi, quelli più frequentemente segnalati sono stati le emorragie congiuntivali (25% e 13,5% dei pz rispettivamente con DEX 700 mcg e 350 mcg vs. 13,38% con la iniezione sham), l'ipertensione oculare (22,4% e 22,6% dei pz rispettivamente con DEX 700 mcg e 350 mcg vs 4% con la iniezione sham) e l'insorgenza di cataratta (10,5% e 6,8% dei pz rispettivamente con DEX 700 mcg e DEX 350 mcg vs 4% con la iniezione sham). In riferimento a

quest'ultima, viene sottolineato dall'EMA che non è chiaro se si tratti di nuovi eventi o di progressione di condizioni pre-esistenti dal momento che al basale erano presenti pz in tutti e 3 i gruppi con questa condizione.

Gli aumenti della pressione intraoculare sono risultati prevedibili, transitori e generalmente non hanno richiesto alcun trattamento o sono stati risolti con successo grazie alla somministrazione di farmaci ipotensivi tradizionali.

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).

Il costo netto di un impianto DEX a lungo rilascio al SSN (al netto degli sconti e delle riduzioni di legge) si può ragionevolmente ipotizzare di € 865,23€

CONCLUSIONI

RVO

Le prove di efficacia a supporto dell'uso intravitreale del desametasone impianto per il trattamento dell'edema maculare secondario ad RVO, di branca o centrale derivano da un unico studio, lo studio GENEVA, di confronto con placebo (sham injection) in cui desametasone inserito per uso intravitreale è risultato significativamente più efficace rispetto alla sham injection in termini di tempo al miglioramento di almeno 15 lettere dell'acuità visiva, ma non di percentuale di pazienti che a 180 giorni presentavano tale miglioramento. DEX ha indotto un aumento della pressione intraoculare moderato, generalmente transitorio nel 4% circa dei pazienti trattati con entrambi i dosaggi utilizzati. Nella maggior parte dei casi questo evento avverso è risultato facilmente controllabile con la sola terapia topica. La frequenza di cataratta durante la fase in doppio cieco degli studi non è risultata significativamente diversa con DEX rispetto alla sham injection; tuttavia, al termine dei 12 mesi la frequenza di cataratta negli occhi fuchici ritrattati con desametasone è risultata significativamente maggiore rispetto agli occhi fuchici che avevano ricevuto la sham injection più un impianto di DEX.

UVEITE NON INFETTIVA

Le prove di efficacia nella uveite non infettiva, sono state valutate in un RCT di fase III (Studio HURON), in doppio cieco vs sham injection, durato 26 settimane e condotto su 229 pz. Entrambi i dosaggi di DEX valutati (700 mcg e 350 mcg) si sono dimostrati superiori alla sham injection in termini di percentuale di pazienti che, alla settimana 8 dello studio otteneva un punteggio di opacizzazione del vitreo dell'occhio trattato pari a 0. La superiorità statistica è stata osservata a partire dalla 6° settimana e mantenuta fino alla settimana 26 inclusa. Sebbene numericamente la percentuale di successi sia stata maggiore con il dosaggio più alto, la differenza tra i due bracci trattati con DEX non è risultata statisticamente significativa.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate la CRF:

- conferma il parere favorevole all'inserimento del desametasone impianto intravitreale nel PTR onde offrire un'opportunità aggiuntiva al trattamento dell'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (di branca o centrale).
- esprime parere favorevole all'estensione dell'indicazione al trattamento dell'**uveite non infettiva**.

Il DEX intravitreale rappresenta attualmente l'unica formulazione di corticosteroidi autorizzata e rimborsata in Italia per l'uso intravitreale. Il posto in terapia di tale farmaco dovrà essere rivalutato appena il triancinolone intravitreale, attualmente disponibile come farmaco Cnn (extra LEA), sarà stato negoziato da AIFA.

BIBLIOGRAFIA

1. Ozurdex. CHMP Assessment report. 2010.
2. Occlusion veineuse retinienne. Revue Prescrire 2011;31:289-90.
3. National Institute of Health and Clinical Excellence. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for non-infectious intermediate or posterior segment uveitis. Dicembre 2010
4. NHS Choices Health A-Z: conditions – uveitis. <http://www.nhs.uk/Conditions/Uveitis/Pages/Treatment.aspx> [Accesso maggio 2014]
5. Ozurdex. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Farmadati. [Aggiornamento n. 34 del 22/05/2014].
6. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010;117:1134-46.
7. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. Ophthalmology 2011;118:2453-60.
8. Bezatis A et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up – The SOLO study. Acta Ophthalmol 2013; 91: e340–e347.
9. Joshi L et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. Br J Ophthalmol 2013;97:1040–44.
10. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. NICE technology appraisal guidance 229. July 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13541/55590/55590.pdf>
11. Ozurdex. CHMP Assessment report - Maggio2011.
12. Lowder et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis. Arch Ophthalmol. 2011;129(5):545-553.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 1. Principali caratteristiche dello studio HURON

STUDIO HURON (N=229)	
RCT di fase 3, in doppio cieco, multicentrico, che ha valutato EFFICACIA e SICUREZZA di DEX impianto intravitreale in pazienti con UVEITI NON INFETTIVE	
<p>Criteri di inclusione: diagnosi di uveite intermedia o posteriore, opacizzazione del vitreo ≥ 1.5, acuità visiva compresa tra 10 e 75 lettere.</p> <p>Criteri di esclusione (principali): glaucoma, aumento della pressione oculare in risposta a trattamenti corticosteroidi.</p>	
P	<p>F: 60-70% ,Età media: 45 anni, Razza bianca: 61%</p> <p>UVEITI NON INFETTIVE: INTERMEDIE 81%, POSTERIORI 19%</p> <p>Opacizzazione del Vitreo = 2 (Vitreous haze photographic grading scale (0-4): 0 - no infiamm.; +1 - slightly blurred optic nerve and vessels; +4 - optic nerve head is obscured)</p> <p>Acuità Visiva (BCVA) = 62 lettere (scala ETDRS)</p> <p>Se erano eleggibili entrambi gli occhi, veniva trattato solo l'occhio dx</p>
I	<p>DEX 350 microgrammi N=76</p> <p>DEX 700 microgrammi N=77</p>
C	Non Trattamento: Sham injection (procedura di simulazione con applicatore senza ago) N=76
O	<p>Obiettivo Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Percentuale di pz con un punteggio di opacizzazione del vitreo pari a 0 alla settimana 8 <p>Obiettivi Secondari (principali):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tempo fino al raggiungimento dell'opacizzazione del vitreo pari a 0 ▪ Miglioramento di 15 lettere dell'acuità visiva (BCVA) rispetto al baseline <p>Parametri di sicurezza: ADR, IOP, cataratta</p>
T	26 settimane

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati Esito primario Studio HURON (fonte: Assesment report EMA , Maggio 2011)

Patients with Vitreous Haze Score of Zero (ITT Population)

Visit	DEX 700 N = 77	DEX 350 N = 76	Sham N = 76	Difference / P-Value ^a		
				DEX 700 vs Sham	DEX 350 vs Sham	DEX 700 vs DEX 350
Week 3	23.4%	14.5%	11.8%	11.5%	2.6%	8.9%
				0.061	0.631	0.160
Week 6	42.9%	30.3%	9.2%	33.6%	21.1%	12.6%
				< 0.001	0.001	0.106
Week 8	46.8%	35.5%	11.8%	34.9%	23.7%	11.2%
				< 0.001	< 0.001	0.158
Week 12	45.5%	42.1%	13.2%	32.3%	28.9%	3.3%
				< 0.001	< 0.001	0.676
Week 16	40.3%	32.9%	21.1%	19.2%	11.8%	7.4%
				0.010	0.100	0.344
Week 20	39.0%	42.1%	19.7%	19.2%	22.4%	-3.1%
				0.009	0.003	0.692
Week 26	31.2%	28.9%	14.5%	16.7%	14.5%	2.2%
				0.014	0.030	0.764

Source: [Table 14.2-1](#)

Note missing values imputed by last observation carried forward at the follow-up visits

a P-values based on Pearson's chi-square or Fisher's exact test

Risultati Esito secondario Studio HURON (fonte: Assesment report EMA , Maggio 2011)

Patients with at Least 15 Letters Improvement from Baseline BCVA (ITT Population)

Visit	DEX 700 N = 77	DEX 350 N = 76	Sham N = 76	Difference / P-Value ^a		
				DEX 700 vs Sham	DEX 350 vs Sham	DEX 700 vs DEX 350
Week 3	32.5%	25.0%	3.9%	28.5%	21.1%	7.5%
				< 0.001	< 0.001	0.308
Week 6	41.6%	32.9%	7.9%	33.7%	25.0%	8.7%
				< 0.001	< 0.001	0.268
Week 8	42.9%	39.5%	6.6%	36.3%	32.9%	3.4%
				< 0.001	< 0.001	0.671
Week 12	41.6%	39.5%	13.2%	28.4%	26.3%	2.1%
				< 0.001	< 0.001	0.793
Week 16	39.0%	30.3%	13.2%	25.8%	17.1%	8.7%
				< 0.001	0.011	0.258
Week 20	40.3%	38.2%	13.2%	27.1%	25.0%	2.1%
				< 0.001	< 0.001	0.790
Week 26	37.7%	27.6%	13.2%	24.5%	14.5%	10.0%
				< 0.001	0.027	0.186

Source: [Table 14.2-10.1](#)

Note missing values imputed by last observation carried forward at the follow-up visits

a P-values based on Pearson's chi-square or Fisher's exact test

Risultati di sicurezza Studio HURON (fonte: Assessment report EMA , Maggio 2011)

Table 12-3 Treatment-Related Ocular Adverse Events in the Study Eye Reported by Greater Than 2% of Patients in Any Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term ^a	DEX 700 N = 76	DEX 350 N = 74	Sham N = 75
Investigations (study eye)			
intraocular pressure increased	17 (22.4%) ^d	16 (21.6%) ^d	3 (4.0%)
Eye Disorders (study eye)			
conjunctival haemorrhage	19 (25.0%)	10 (13.5%)	10 (13.3%)
ocular discomfort	9 (11.8%) ^e	1 (1.4%)	3 (4.0%)
cataract	8 (10.5%)	5 (6.8%)	2 (2.7%)
ocular hypertension	5 (6.6%)	5 (6.8%) ^c	0 (0.0%)
eye pain	4 (5.3%)	6 (8.1%)	5 (6.7%)
conjunctival hyperaemia	3 (3.9%)	5 (6.8%)	6 (8.0%)
conjunctival oedema	3 (3.9%)	3 (4.1%)	2 (2.7%)
cataract subcapsular	2 (2.6%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)
myodesopsia	2 (2.6%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
floaters ^b	2 (2.6%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
retinal detachment	2 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
eyelid oedema	1 (1.3%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
vitreous detachment	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)
eye swelling ^f	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
erythema of eyelid	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)

Source: [Table 14.3-14](#)