

DEXAMETASONA INTRAVÍTREA

en Edema Macula Secundaria a Oclusión Venosa Retiniana

Informe de la CFT

Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco

Fármaco: Dexametasona intravítrea (Ozurdex®)

Indicación clínica solicitada: tratamiento del edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR).

Nombre comercial: Ozurdex®

Laboratorio: Allergan Pharmaceuticals Ireland

Precio: PVL+IVA= 988 €

Grupo terapéutico: Oftalmológicos, agentes antiinflamatorios **Código ATC:** S01BA01

2.- Solicitud:

Dr. Gallardo Galera. Jefe Sº Oftalmología. Fecha solicitud: 15 octubre 2011

3.- Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Se trata del único tratamiento aprobado para el tratamiento del edema macular (EM) secundario a una oclusión venosa retiniana (OVR). Las opciones terapéuticas aprobadas no han sido suficientes para tratar todos los subtipos de OVR y presentan limitaciones. La fotocoagulación con láser es eficaz en algunos subtipos de ORVR (OVR en rama), pero no se recomienda para mácula isquémica. Por otro lado, el láser no es eficaz en OVCR (OVR central). Es un tratamiento más potente que la trimacinolona. Respecto a seguridad, se puede encontrar un aumento de la presión intraocular que es transitorio.

La formulación como implante ha conseguido un efecto sostenido de hasta 6 meses. Las ventajas de este tipo de dosificación incluyen eficacia aumentada, prolongación del efecto clínico, menor concentración sistémica de fármaco y menor incidencia de efectos adversos

3.2.- Resumen del informe:

Dexametasona intravítrea es el primer fármaco que tiene la indicación para el tratamiento del EM secundario a una OVR tanto del subtipo central como en rama. Su eficacia comparada frente a placebo es superior en la tasa de ojos con mejora de la agudeza visual en >15 letras a los 30, 60 y 90 días, siendo similar a los 180 días. Se administra cada 6 meses, pero dada la pérdida de respuesta, se está comenzando a plantear la opción de administrarlo cada 3 meses, aunque esta posibilidad no está estudiada y se desconoce los eventos relacionados con la seguridad. En condiciones de ficha técnica, se encontró una mayor tasa de incremento de presión ocular y de aparición de cataratas.

Ranibizumab ha sido estudiado también en la OVR central y en rama. Se administra mensualmente y ha conseguido resultados superiores a placebo a 6 meses. La comparación indirecta con dexametasona no es posible hacerla de "forma directa", al no ser las poblaciones comparables. Existe un mayor porcentaje de pacientes con EM < 90 días en los estudios de ranibizumab, y este es un factor pronóstico identificado. Pero conocemos los resultados de dexametasona en esa población a los 60 días y los de ranibizumab en la población global a los 180 días. Esto tampoco sería comparable, pero supondría ver los mejores resultados posibles de dexametasona frente a ranibizumab en general, y en este escenario seguiría sin ser mejor.

En seguridad, más riesgos de hipertensión ocular o desarrollo de catarata para dexametasona.

La posología es la principal ventaja, cada 6 meses, (todo lo más trimestral) frente a mensual.

El coste es superior en ranibizumab frente a la administración semestral y al revés si fuese trimestral.

La CFT acuerda:

1º-Aprobar el uso fuera de indicación de ranibizumab en esta patología en primera línea

2º-Proponer el empleo de dexametasona implante cuando haya fracasado ranibizumab.

3º-Revisar los resultados que sigan apareciendo, especialmente de bevacizumab, que lo podrían convertir en la opción más eficiente.

4.- Farmacología

Mecanismo de acción.

Dexametasona, potente corticosteroide, ha reducido la inflamación inhibiendo el edema, la deposición de fibrina, la fuga capilar y la migración fagocítica de la respuesta inflamatoria. El factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) es una citoquina que se expresa en concentraciones elevadas cuando aparece el edema macular. Se trata de un potente activador de la permeabilidad vascular. Los corticosteroides han demostrado inhibir la expresión del FCEV. Además, los corticosteroides evitan la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales han sido identificadas como mediadoras del edema macular cistoide.

Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de un implante por vía intravítrea en el ojo afectado. No se recomienda la administración al mismo tiempo en ambos ojos. Puede considerarse repetir la dosis cuando un paciente presente una respuesta al tratamiento seguida de una pérdida de agudeza visual y el médico estime que dicha repetición puede resultar beneficiosa y no expone al paciente a un riesgo significativo. No debe repetirse el tratamiento en pacientes que alcancen y mantengan una mejoría de su visión. No debe repetirse el tratamiento en pacientes que sufran un deterioro de su visión que no se ralentiza con Existe información muy limitada sobre los intervalos de repetición de dosis inferiores a 6 meses. No hay experiencia en administraciones repetidas de más de dos implantes en OVR.

Características comparadas con otros medicamentos disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Dexametasona	Ranibizumab	Bevacizumab
Presentación	Ozurdex [®] 700mcg implante intravítreo en aplicador	Lucentis [®] 10 mg/ml vial solución inyectable	Avastin [®] 25mg/ml vial 16ml
Posología	Implante intravítreo cada 6 meses	Intravítrea 0,5mg mensual, según evolución	Intravítrea 1,25mg Mensual, según evolución
Características diferenciales	Administración cada 6 meses si pérdida agudeza visual tras mejoría inicial.	Administración mensual Uso fuera de indicación	Uso fuera de indicación Menor nivel de evidencia de eficacia y seguridad que Ranibizumab

5.- Eficacia

Se dispone de una publicación que incluye dos ensayos fase III (206207-009 y 206207-008) que compara el uso de Dexametasona a dos dosis diferentes (0,7mg y 0,35mg) frente a placebo en pacientes con EM secundario a ORVR u OVCR. El implante de dexametasona ha demostrado una recuperación más rápida de la agudeza visual, si bien a los seis meses el porcentaje de pacientes que se benefician del tratamiento es similar al de placebo, no ocurriendo así en los tiempos intermedios (30, 60 y 90 días post-tratamiento).

Estudio 206207-009 y 206207-008

Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1134-1146.

-Nº de pacientes: 1267 pacientes

-Diseño: Ensayos clínico fase III que compara dos dosis de dexametasona (0,7 y 0,35mg), seis meses, randomizado (1:1:1), placebo controlado. Posteriormente seis meses de estudio de extensión abierta sólo con dexametasona (0,7mg).

- Criterio de inclusión: paciente >18 años, con edema macular debido a OVCR en las últimas seis semanas a nueve meses, o a ORVR en las últimas seis semanas a 12 meses, anteriores a inicio del estudio.
- Criterios de exclusión: existencia de comorbilidades que impidan una mejora de 15 letras de agudeza visual.
- Mejor agudeza visual corregida entre 34-68 letras según ETDRS, grosor de la retina $\geq 300\mu\text{m}$.
- Periodo de seguimiento: 12 meses.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- o Brazo A: Dexametasona 0,7mg día 0
- o Brazo B: Dexametasona 0,35mg día 0
- o Brazo C: Placebo día 0

Estudio de extensión abierta: Dexametasona 0,7mg día 180

- Objetivo principal: tiempo para alcanzar una mejoría de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida con respecto a la basal.

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar en objetivo de eficacia primaria. Análisis por protocolo para estudio de seguridad y de eficacia del estudio de extensión abierta.

- Pacientes: 66% (830) con ORVR; 17% (211) con edema macular <90 días

Resultados										
Variable evaluada en el estudio	Dex 0,7mg N= 427	Dex 0,35mg N= 414	Placebo N=426	P *			RAR frente a placebo		NNT	
				Dex0,7/ plac	Dex0,35/ plac	Dex0,7/ Dex0,35	Dex 0,7mg	Dex 0,35mg	Dex 0,7mg	Dex 0,35mg
Resultado principal										
- Tasa de respuestas acumuladas de incremento en la mejor AV corregida ≥ 15 letras en el día 180	41%	40%	23%	<0,01	<0,01	NS	19%	18%	6	6
- Tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥ 15 letras en el día 180	22%	19%	18%	NS	NS	NS	-	-	-	-
Resultados de interés										
- Tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥ 15 letras en el día 30	21%	18%	8%	<0,01	<0,01	NS	13%	10%	8	10
- Tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥ 15 letras en el día 60	29%	29%	11%	<0,01	<0,01	NS	18%	18%	6	6
- Tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥ 15 letras en el día 90	22%	23%	13%	<0,01	<0,01	NS	9%	10%	12	10
Completaron estudio día 180	94,4% (403)	95,4% (395)	93,4% (398)							

En un análisis de subgrupo por diagnóstico de OVCR y ORVR, se observó que la respuesta al implante de dexametasona era similar a la observada en la población global, si bien, los pacientes con edema macular tras ORVR tratados con placebo presentaban una mayor recuperación frente a los secundarios a OVCR, aunque se seguían manteniendo las diferencias estadísticamente significativas de la población general.

También se observó que los pacientes que habían sido tratados en ≤ 90 días de presencia de edema macular presentaban mejores resultados.

Posteriormente se recogía dentro del ensayo, una nueva administración a los seis meses para aquellos pacientes con respuesta inicial que hubieran perdido agudeza visual posteriormente.

Resultados de Ranibizumab (Estudios CRUISE y BRAVO)

Ranibizumab tiene resultados de 2 ensayos clínicos que evalúan su eficacia y seguridad frente a placebo en la OVCR (Estudio Cruise) y en la ORVR (Estudio Bravo)

VARIABLE	TIEMPO	DEXAMETASONA IMPLANTE			RANIBIZUMAB INTRAVITREO		
		700 mcg	Placebo	p	0.5mg	Placebo	p
-% de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥ 15 letras	180 días	22%	18%	ns			
OVR central		18%	12%	ns	47.2%	16.9%	<0.05
OVR rama		23%	20%	ns	61.1%	28%	<0.05
	60 días	29%	11%	<0.05			
OVR central		29%	9%	<0.05			
OVR rama		30%	13%	<0.05			

A los 180 días de tratamiento Ranibizumab es superior en eficacia a Dexametasona implantes tanto de forma global como considerando la oclusión venosa retinina central o en rama. El mejor resultado de Dexametasona se consigue a los 60 días, y sigue siendo inferior al resultado de ranibizumab.

Las poblaciones de los ensayos no son superponibles, principalmente porque hay factores como el pronóstico y la respuesta al tratamiento que es diferente en función del tiempo que lleve el paciente con el EM, siendo más favorable el resultado cuanto menor sea el tiempo. Y en este sentido, un mayor porcentaje de pacientes en los estudios de Ranibizumab tenía diagnóstico de EM <90 días frente al que tenían los pacientes de Dexametasona.

Sin embargo tenemos los resultados de Dexametasona desagregados por este factor a los 60 días:

VARIABLE	TIEMPO	DEXAMETASONA IMPLANTE			RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO		
		700 mcg	Placebo	p	0.5mg	Placebo	p
-% de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥ 15 letras							
					47.2%	16.9%	<0.05
					61.1%	28%	<0.05
EM<90 días	60 días	38%	11%	<0.05			
	180 días	?	?	ns			
EM>90 días	60 días	27%	11%	<0.05			
	180 días	?	?	ns			

En definitiva, considerando el mejor escenario para dexametasona a los 180 días (EM<90 días) se intuye que sería peor que cualquiera de ranibizumab. El resultado a los 60 días de dexametasona es el que más se acerca a ranibizumab, pero la administración de dexametasona en espacios inferiores a 6 meses no está recomendada en ficha técnica, además de desconocer datos de la toxicidad a intervalos de administración más cortos (3 meses en vez de 6) e incrementar el coste.

Evaluación de fuentes secundarias

-Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel internacional

El NICE consideró que el implante intravítreo de dexametasona esta recomendado como una opción de tratamiento en el edema macular debido a OVCR. Además en ORVR recomienda su uso cuando el tratamiento con fotocoagulación láser no ha sido beneficioso o no es aconsejable por la extensión de la hemorragia macular.

-Opiniones de expertos

Existe una revisión publicada recientemente, *Channa R 2011*, que revisa los tratamientos más frecuentemente utilizados en edema macular debido a oclusión venosa retiniana. En esta revisión se decantan por Ranibizumab como fármaco de elección seguido de Dexametasona intravítrea. Además se comenta la posibilidad de que en un futuro se tienda a readministrar trimestralmente la Dexametasona en lugar de semestralmente. Por último reconoce que los estudios presentan diseños distintos, lo cual complica la comparación indirecta.

Otra publicación posterior, *Keane P 2011*, que analiza los ensayos de Ranibizumab en edema macular debida a oclusión venosa retiniana, insiste en las diferencias de diseño y de poblaciones en los ensayos de Ranibizumab y Dexametasona, aunque mantiene la preferencia por Ranibizumab ya que presenta una respuesta más duradera, posiblemente debido a su posología mensual.

6.- Seguridad

- Se evaluó la seguridad clínica de OZURDEX en dos estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con inyección simulada en que participaron pacientes con edema macular tras oclusión venosa retiniana central u oclusión de rama venosa retiniana. En los dos estudios de fase III se aleatorizó a un total de 427 pacientes con tratamiento con OZURDEX y a 426 con intervención simulada. Un total de 401 pacientes (94%) aleatorizados y tratados con OZURDEX completaron el período de tratamiento inicial (hasta el día 180).

- El 47,3% de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes a quienes se administró OZURDEX fueron el incremento de la presión intraocular (24%) y la hemorragia conjuntival (14,7%).
- El perfil de reacciones adversas en pacientes con ORVR fue similar al observado en pacientes con OVCR, a pesar de que la incidencia general de reacciones adversas fue mayor para el subgrupo de pacientes con OVCR.
- Las reacciones adversas de estos ensayos presentadas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas MedDRA y en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) son las siguientes:

<u>Clase de órgano o sistema</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	poco frecuente	Cefalea.
<i>Trastornos oculares</i>	muy frecuentes	Aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival*.
	frecuentes	Hipertensión ocular, desprendimiento de vítreo, cataratas, cataratas subcapsulares, hemorragia vítrea*, alteración de la visión, opacidades vítreas* (incluidas moscas volantes), dolor ocular*, fotopsia*, edema conjuntival*, presencia de células en la cámara anterior*, hiperemia conjuntival*.
	poco frecuentes	Desgarro de la retina*, destellos en la cámara anterior*.

* Reacciones adversas que se consideran relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, más que con el implante de dexametasona.

- El incremento de la presión intraocular (PIO) con OZURDEX alcanzó su máximo el día 60, volviendo a los niveles iniciales en torno al día 180. Los aumentos de la PIO no necesitaron tratamiento o bien respondieron al uso temporal de medicamentos tópicos para la reducción de la PIO. Durante el período de tratamiento inicial, el 0,7% (3/421) de los pacientes tratados con OZURDEX necesitó procedimientos láser o quirúrgicos para solucionar el incremento de la PIO en el ojo de estudio, en comparación con el 0,2% (1/423) de los pacientes en el grupo controlado con inyección simulada.
- El perfil de reacciones adversas de 341 pacientes analizados tras una segunda inyección de OZURDEX fue similar al perfil tras la primera inyección. El 54% de los pacientes presentó al menos una reacción adversa. La incidencia de incremento de la PIO (24,9%) fue similar a la observada tras la primera inyección y también volvió al nivel inicial el día 180 de la fase abierta.
- La incidencia general de cataratas fue superior después de 1 año en comparación con los 6 meses iniciales.

7.- Coste

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Dexametasona 0,7mg Implante intravítrea	Ranibizumab 0,5mg Inyección intravítrea	Bevacizumab 1,25mg Inyección intravítrea
Precio unitario (PVL+IVA)	988€	309 €	3,8€
Posología	Implante de 0,7mg día 0 Si es necesario, retratar cada 6 meses	Inyección intravítrea 0,5mg mensual los primeros 6 meses, retratar si es necesario	Inyección intravítrea 1,25mg cada 6 semanas los primeros 6 meses, retratar si es necesario
Coste tratamiento año	1976€ (estimadas 2 administraciones)*	2781€ (estimadas 9 administraciones)	30€ (estimadas 8 administraciones)
Diferencia de coste	-	+805€	-1946 €

*Se está comenzando a plantear la posibilidad de administrar dexametasona cada 3 meses dada su pérdida de eficacia al llegar a los 6 meses. Esta pauta, además de no conocer su seguridad ni su eficacia, supondría ser más costosa que emplear Ranibizumab

8.- Conclusiones

- Dexametasona implante intravítreo ha demostrado mejorar la agudeza visual medida como la tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥ 15 letras frente a placebo a los 30, 60 y 90 días, siendo similar a placebo en el día 180.
- Como principales efectos adversos a revisar está el incremento de la presión intraocular y la aparición de cataratas.
- La frecuencia de administración inicialmente prevista es cada 6 meses, lo que supone su principal ventaja. No obstante, dado que en ese tiempo es similar a placebo, se está comenzando a contemplar la posibilidad de administrarlo cada 3 meses. Ranibizumab tiene mejores resultados que placebo a los 180 días, y las posibles comparaciones indirectas sugieren ser mejor que dexametasona
- El coste es inferior a ranibizumab si se emplea semestralmente y superior si se hace de forma trimestral.

La CFT acuerda:

1º-Aprobar el uso fuera de indicación de ranibizumab en esta patología en primera línea

2º-Proponer el empleo de dexametasona implante cuando haya fracasado ranibizumab.

3º-Revisar los resultados que sigan apareciendo, especialmente de bevacizumab, que lo podrían convertir en la opción más eficiente.

9.- Bibliografía

- Ficha técnica Ozurdex®. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Irlanda. 2010.
- Informe EPAR Ozurdex. Procedure No. EMEA/H/C/001140. EMA. 2010.
- Real JM. Dexametasona intravítrea en edema macular secundaria a oclusión venosa retiniana. Informe para la CEMA. 10/06/2011
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1134-1146.e3.
- Gómez-Ulla F, Abraldes MJ, Basauri E, Fernández M, García-Layana A, Gili P, Montero J, Nadal J, Morales V, Saravia M, Cabrera F, Cervera E; Sociedad Española de Retina y Vitreo. [SERV clinical practice guidelines: management of retinal vein occlusion. *Sociedad Española de Retina y Vitreo*. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2010; 85: 294-309.
- Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 705-13.
- Keane PA, Sadda SR. Retinal vein occlusion and macular edema – critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. *Clinical Ophthalmology*. 8 June 2011.
- NICE. Final appraisal determination. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macula oedema secondary to retinal vein occlusion. 2011
- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2011 Jun 17: 1124-1133
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1102-1112.e1101
- Alverve PV, Epstein D, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Intravitreal bevacizumab in central retinal vein occlusion: 18-month results of a prospective clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Apr 5.
- Jaisle GB, Szurman P, Feltgen N, Spitzer B, Pielen A, Rehak M, Spital G, Heimann H, Meyer CH; Retinal Vein Occlusion Study Group. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 183-92.
- Moradian S, Faghihi H, Sadeghi B, Piri N, Ahmadi H, Soheilian M, Dehghan MH, Azarmina M, Esfahani MR. Intravitreal bevacizumab vs. sham treatment in acute branch retinal vein occlusion with macular edema: results at 3 months (Report 1). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 193-200