



(19470), OZURDEX, Allergan AG Indikationserweiterung per 1. August 2015

1 Zulassung Swissmedic

Am 4. Dezember 2014 hat Swissmedic neu folgende Indikation zugelassen:

OZURDEX wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird.

Am 16. November 2011 hat Swissmedic folgende Indikation zugelassen:

OZURDEX wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Entzündung des posterioren Augensegments, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt.

Vor den Indikationserweiterungen war OZURDEX folgendermassen zugelassen:

OZURDEX wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Makulaödem nach retinalem Venenastverschluss (VAV) oder retinalem Zentralvenenverschluss (ZVV).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Bei OZURDEX handelt es sich um ein intravitreales Implantat mit 700 µg Dexamethason in einem Applikator zur einmaligen intravitrealen Anwendung. Dexamethason unterdrückt als starkes Kortikosteroid Entzündungen und hemmt die VEGF-Expression. Zusätzlich verhindern Kortikosteroide die Freisetzung von Prostaglandinen, die teilweise als Mediatoren von zystoiden Makulaödemem identifiziert wurden.

Studie Nr. 1 Indikation DMÖ: Boyer DS et al. (Ophthalmology 2014; 1-11)

Es handelt sich um eine gepoolte Analyse von zwei randomisierten, multizentrischen, maskierten, Scheininjektions-kontrollierten klinischen Phase III Studien (MEAD-010 und MEAD-011).

Die Patienten wurden randomisiert in einem Verhältnis 1:1:1 der Gruppe DEX-0.7mg (entspricht OZURDEX), DEX-0.35mg oder der Scheininjektions-Gruppe zugeordnet. Es gab ein Follow-up über 3 Jahre. Im primären Endpunkt wurde der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) ≥ 15 Buchstaben seit Studienbeginn untersucht. 22% der Patienten mit DEX-0.7mg und 12% der Scheininjektions-Patienten erreichten den primären Endpunkt. DEX-0.7mg demonstrierte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Scheininjektion. Der Effekt der verbesserten Sehschärfe war bei den phaken Patienten nicht konstant über 3 Jahre. Bei Patienten mit künstlichen Linsen war die Verbesserung der Sehschärfe jedoch konstant über die Beobachtungsdauer.

Die durchschnittliche Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) seit Studienbeginn betrug 3.5 Buchstaben mit DEX-0.7mg und 2.0 Buchstaben mit der Scheininjektion. Die Reduktion der durchschnittlichen Retina-Dicke (CRT) seit Studienbeginn war in der DEX-0.7mg-Gruppe mit $-111.6\mu\text{m}$ signifikant grösser als in der Scheininjektions-Gruppe mit $-41.9\mu\text{m}$.

Wirksamkeit in pseudophaken Patienten

Bei diesen Patienten war die Verbesserung des BCVA-Wertes im Bereich von 4.8 Buchstaben. 23.3% der mit DEX-0.7mg behandelten Patienten erreichten eine BCVA \geq 15 Buchstaben gegenüber 10.9% der Patienten mit Scheininjektion ($p=0.024$). Die Änderung der CRT betrug unter DEX-0.7mg $-131.8\mu\text{m}$ versus $-50.8\mu\text{m}$ mit Scheininjektion ($p<0.001$).

Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten

Bei diesen Patienten war der Unterschied zwischen DEX-0.7mg und Scheininjektion bzgl. BCVA zwar noch statistisch signifikant, betrug aber nur noch 1.7 Buchstaben.

Studie Nr. 2 Indikation Uveitis: Lowder C et al. (Arch Ophthalmol. 2011; 12985;545-553)

Es handelt sich um eine Scheininjektions-kontrollierte, randomisierte 26-wöchige Studie. Insgesamt 229 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Dexamethason-Implantaten (350 μg oder 700 μg) oder Scheininjektion zugeteilt. 77 Patienten wurden dem DEX-0.7mg-Arm zugeteilt, 63 dieser Patienten wiesen eine intermediäre Uveitis und 14 eine Uveitis im posterioren Bereich auf.

Der Anteil der Patienten mit einem Glaskörpertrübungswert von 0 im behandelten Auge in Woche 8 (primärer Endpunkt) lag im OZURDEX-Arm bei 46,8% versus 11.8% mit der Scheininjektion ($p < 0.001$). Die statistische Überlegenheit blieb bis einschliesslich Woche 26 bestehen ($p \leq 0.014$).

Die Reduzierung der Glaskörpertrübung ging mit einer Verbesserung des Visus einher. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem BCVA-Ausgangswert im behandelten Auge betrug in Woche 8 im OZURDEX-Arm 42.9% versus 6.6% im Scheininjektions-Arm. Die statistische Überlegenheit wurde in Woche 3 erzielt und blieb bis einschliesslich Woche 26 bestehen. Im Gegensatz zu den Scheininjektions-behandelten Patienten war die zentrale Makuladicke bei den mit Dexamethason behandelten Patienten nach 8 Wochen reduziert. Nach 26 Wochen war die Reduktion nicht mehr signifikant.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit:

DMÖ

Die MEAD-Studie wurde von 57.9% der Patienten beendet (64.1% DEX-0.7mg-Gruppe, 43.4% Scheininjektions-Gruppe). UAW traten in 96% der Patienten in der DEX-0.7mg-Gruppe auf und in 80.3% in der Scheininjektions-Gruppe. Gemäss Fachinformation treten bei allen zugelassenen Indikationen erhöhter Augeninnendruck (31%), Katarakt (38%) und Konjunktivale Blutung (21%) am häufigsten als UAW am Auge auf. Ungefähr 1/3 (36%) der Patienten in jeder DEX-Implantat-Gruppe zeigte einen klinisch relevanten Anstieg des intraokulären Druckes während des Studienzeitraumes, bei der Scheininjektions-Gruppe waren es 5%. Eine Erhöhung des Augeninnendruckes gehört zu den bekannten Nebenwirkungen von OZURDEX. 41.5% der Patienten benötigten in der MEAD-Studie eine Augeninnendruck-senkende Behandlung im Verlauf der 3-jährigen Studie. Damit war die Augeninnendruckerhöhung jedoch praktisch in allen Fällen gut kontrollierbar und auch nach mehrmaliger Injektion resultierte keine kumulative Erhöhung des Augeninnendruckes. Bei Patienten mit natürlicher Linse bei Studieneintritt kam es zu Linsentrübungen in 67,9% der Fälle bei der DEX-0.7mg-Gruppe und in 20,4% der Fälle bei der Scheininjektions-Gruppe. Operationsbedürftig war Katarakt in der DEX-0.7mg-Gruppe bei 59,2% der Patienten, in der Scheininjektions-Gruppe bei 7,2% der Patienten. Grundsätzlich ist OZURDEX zwar v.a. bei pseudophaken Patienten indiziert, kann aber bei unzureichendem Ansprechen mit Nicht-Kortikosteroiden oder wenn Kortikosteroide als unpassend angesehen werden, auch bei Patienten mit natürlichen Linsen eingesetzt werden.

Uveitis

Gemäss Fachinformation waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen im behandelten Auge konjunktivale Blutung (30,3%), erhöhter intraokulärer Druck (25,0%) und Katarakt (11,8%). In der Studie von Lowder C et al. zählten Glaukom, okuläre Hypertension und bekannte Augendrucksteigerung unter Kortikosteroiden zu den Ausschlusskriterien vor der Randomisierung. Dennoch benötigten während der 26-wöchigen Studie 23% der Patienten in der DEX-0.7mg-Gruppe eine drucksenkende Medikation. Bei 9 von 62 phaken Augen (15%) wurde eine Katarakt als unerwünschtes Ereignis gemeldet.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:

Die empfohlene Dosierung für **DMÖ** beträgt 1 OZURDEX-Implantat à 0.7mg Dexamethason, das intravitreal in das betroffene Auge appliziert wird. Die gleichzeitige Verabreichung in beide Augen wird nicht empfohlen. Gemäss Fachinformation sind für die Indikation DMÖ Wiederholungsbehandlungen nach ungefähr sechs Monaten möglich (wenn sich sekundär zu einem rezidivierenden oder sich verschlechternden diabetischen Makulaödem der Visus des Patienten verschlechtert und/oder die Netzhautdicke zugenommen hat). In der Indikation **Uveitis** beträgt die empfohlene Dosierung ebenfalls 1 OZURDEX-Implantat à 0.7mg Dexamethason. Es gibt gemäss Fachinformation zurzeit keine Erfahrungen mit wiederholten Verabreichungen bei einer nicht infektiösen Uveitis im posterioren Segment.

Medizinischer Bedarf:

DMÖ: OZURDEX stellt für die pseudophaken Patienten mit Indikation DMÖ eine Behandlungsalternative zu den VEGF-Inhibitoren dar. Bei phaken Patienten ist OZURDEX eine Alternative, wenn der Einsatz einer Anti-VEGF-Therapie nicht möglich ist oder nicht den gewünschten Effekt erzielt.

Uveitis: Die Behandlung einer Uveitis kann sowohl lokal wie auch systemisch erfolgen und basiert auf dem Einsatz von Kortikosteroiden oder anderen immunsupprimierenden Medikamenten. Topische Kortikosteroide in Form von Augentropfen sind nur bei der anterioren Uveitis wirksam. Die Anwendbarkeit der systemischen Therapieformen ist aufgrund der systemischen Nebenwirkungen limitiert. Alternativ können Kortikosteroide auch lokal periorbital injiziert werden oder es wird intravitreales Triamcinolon (off-label) eingesetzt. Diese Injektionen haben den Nachteil, dass sie in relativ kurzen Zeitabständen repetiert werden müssen. OZURDEX ist eine langandauernde Therapiealternative mit einer Wirkdauer von bis zu 6 Monaten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

Makulaödem nach retinalem Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss

Die Anwendung ist auf 2 Implantatapplikationen begrenzt.

Fortführung der Therapie bei Ansprechen nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Uveitis

Wiederholte Verabreichungen bei einer nicht infektiösen Uveitis im posterioren Segment bei Ansprechen nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Sehbeeinträchtigung aufgrund von einem diabetischen Makulaödem

Bei Patienten die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird.

Die Anwendung ist auf 7 Implantatapplikationen begrenzt. Fortführung der Therapie bei Ansprechen nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

- Es wurde kein Preisvergleich mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, da EYLEA und LUCENTIS in der Indikation DMÖ nicht vorwiegend auf pseudophake Patienten eingeschränkt sind. OZURDEX hingegen ist zugelassen bei Patienten die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden (= VEGF-Inhibitoren) unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird. Ein TQV entfällt auch für die Indikation Uveitis, da kein anderes in er SL gelistetes Arzneimittel spezifisch für die „nicht infektiöse posteriore Uveitis“ zugelassen ist.
- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Stk Implantat in Applikator 0,7 mg	Fr. 1204.02	Fr. 1382.00