

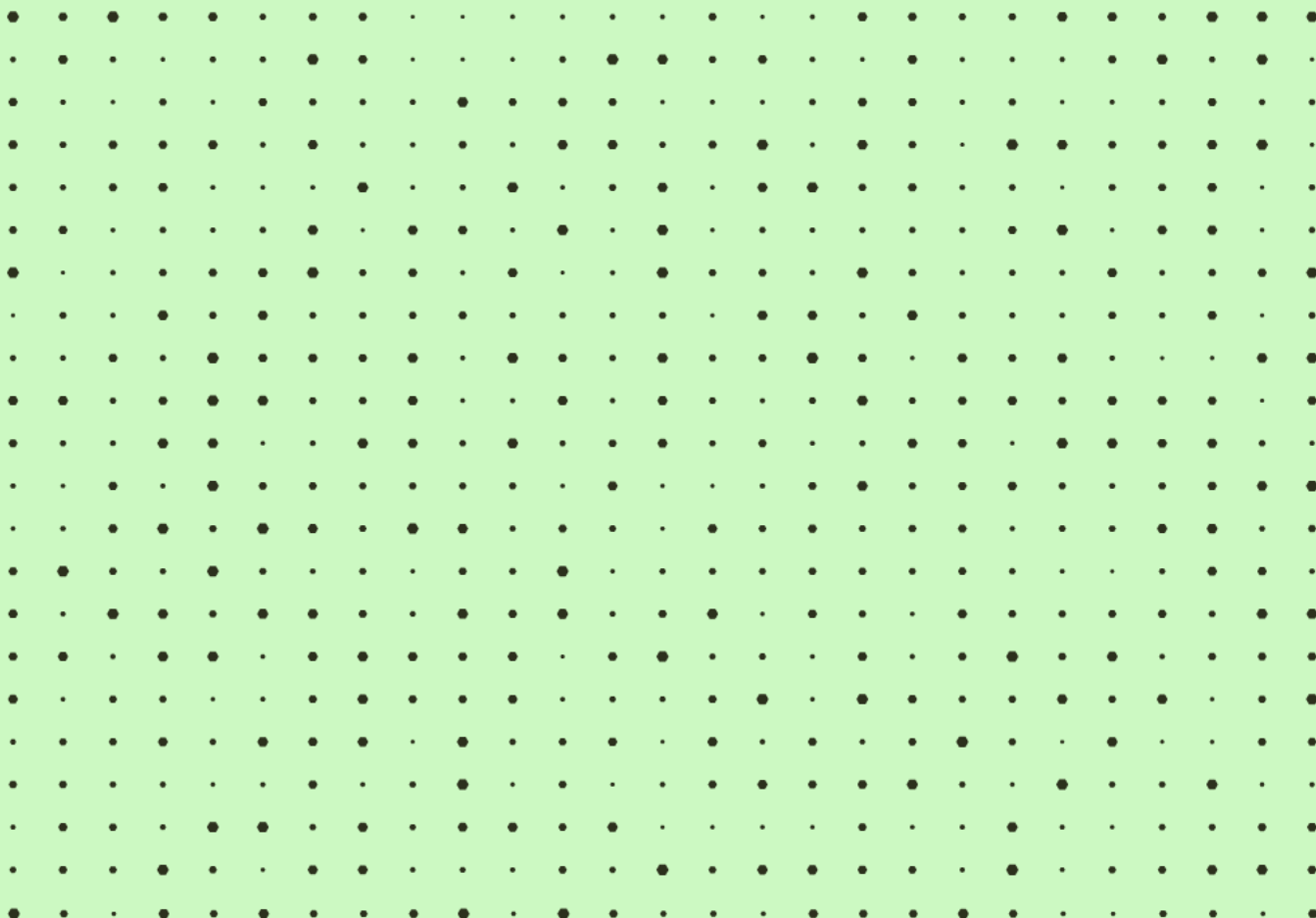
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Fluocinolonacetonid (Iluvien)

til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-
infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment

ID2021_090

13.02.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet fluocinolonacetonid (Iluvien). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen. Fluocinolonacetonid (Iluvien) fikk markedsføringstillatelse gjennom gjensidig anerkjennelsesprosedyre (MRP) med Storbritannia som utrederland. I den forbindelse er det vurdert at fluocinolonacetonid (Iluvien) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. For metodevurderingen er det relativ nytte og kostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Alimera Sciences.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_090: En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fluocinolonacetonid (Iluvien) til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Alimera Sciences
Preparat	Iluvien
Virkestoff	Fluocinolonacetonid
ATC-kode	S01BA15
Aktuell indikasjon	Iluvien er indisert til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment.
Virkningsmekanisme	Kortikosteroider hemmer den inflammatoriske responsen til en mengde betennelsesfremkallende stoffer.
Dosering	Den anbefalte dosen er ett Iluvien-implantat i det berørte øyet. Administrasjon i begge øyne samtidig anbefales ikke. Hvert Iluvien-implantat frisetter fluocinolonacetonid i inntil 36 måneder. Sikkerhet og effekt av Iluvien administrert i begge øyne samtidig er ikke undersøkt. Det anbefales å ikke administrere implantat i begge øyne ved samme besøk. Samtidig behandling av begge øyne anbefales ikke før man vet hvordan pasienten reagerer systemisk og okulært på det første implantatet
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Type: Budsjettkonsekvensanalyse Nei ☒

Sykdom

Ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyet bakre segment	
Om sykdommen	Uveitt består av en heterogen gruppe sykdommer med synstruende betennelse som rammer uvea og nærliggende vev som retina, synsnerv og glasslegeme. Den vanligste årsaken er en autoimmun reaksjon, hvor kroppens immunsystem angriper eget vev. Ved bakre uveitt er betennelsen lokalisert i retina eller choroidea.
Pasientgrunnlag i Norge	Antall aktuelle pasienter per år i Norge er usikkert. Alimera Sciences estimerer mellom 37 og 74 aktuelle pasienter, basert på salgstall for Ozurdex (deksametason intravitrealt implantat) i 2021. Basert på innspill fra medisinske fageksperter antar DMP at antall aktuelle pasienter trolig vil være færre enn Alimeras estimer, men det har ikke vært mulig å tallfeste dette.
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandling i norsk klinisk praksis følger vanligvis en trappetrinns-modell, hvor første trinn består av periokulære, intraokulære eller systemiske kortikosteroider. I noen tilfeller legger man til systemiske immundempende medikamenter. For enkelte pasienter er det aktuelt med intravitreale implantater som frigir kortikosteroider over tid, hvor man i dag benytter deksametason intravitrealt implantat som har effekt i inntil seks måneder. Ifølge fageksperter er imidlertid erfaringen at vanlig virkningstid i klinisk praksis er rundt tre måneder. Fluocinolonacetonid intravitrealt implantat vil trolig være et alternativ for selekterte pasienter som har et tilbakevendende behov for deksametason intravitrealt implantat, dersom metoden innføres.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) har vurdert at fluocinolonacetonid intravitrealt implantat (FAI) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og det er gitt markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelse gjennom gjensidig anerkjennelsesprosedyre (MRP).

Denne metodevurderingen baserer seg på to pivotale fase-3 studier PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005, som undersøkte effekt og sikkerhet av FAI sammenlignet med fingert injeksjon (placebo) i et dobbeltblindet design over tre år. Primært endepunkt i begge studier var andelen med tilbakefall av uveitt i studieøyet ved måned 6, og dette ble også målt ved ett og tre år.

Komparator i begge studiene er fingert injeksjon (placebo). Dette tilsvarer ikke norsk klinisk praksis, hvor FAI trolig vil være et alternativ for selekterte pasienter som har et tilbakevendende behov deksametason intravitrealt implantat. Relativ effekt av FAI sammenlignet med deksametason intravitrealt implantat er ikke kjent, da det ikke finnes data på dette fra hverken direkte eller indirekte sammenligninger.

Forekomsten av tilbakefall i studieøyet etter tre år var 65,5 % i FAI-gruppen og 97,6 % i placebogruppen i PSV-FAI-001 (OR 21,6; 95 % KI 2,8-164,7), og 46,5 % i FAI-gruppen og 75,0 % i placebogruppen i PSV-FAI-005 (OR 3,45; 95 % KI 1,65-7,22). Det var signifikant flere i placebogruppen som fikk tilbakefall sammenlignet med FAI-gruppen ved alle måletidspunkter i både PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005. Ved seks måneder var forekomsten av tilbakefall 27,6 % i FAI-gruppen og 90,5 % i placebogruppen i PSV-FAI-001 (OR 24,9; 95 % KI 8,0-77,4) og 21,8 % i FAI-gruppen og 53,8 % i placebogruppen i PSV-FAI-005 (OR 4,19; 95 % KI 2,04-8,62). Ved 12 måneder var forekomsten av tilbakefall 37,9 % i FAI-gruppen og 97,6 % i placebogruppen i PSV-FAI-001 (OR 67,0; 95 % KI 8,8-511) og 32,7 % i FAI-gruppen og 59,6 % i placebogruppen i PSV-FAI-005 (OR 3,04; 95 % KI 1,52-6,08).

Resultater for eksplorative utfall i begge studier tydet på at FAI-implantatet også kan gi lengre tid til første tilbakefall, færre tilbakefall, færre med vedvarende makulaødem og mindre behov for lokale steroider, sammenlignet med fingert injeksjon (placebo). Resultater for andre eksplorative utfallsmål, som behov for systemiske steroider og immundempende behandling og endring i skarpsyn var ikke entydige, og det er usikkert om FAI medfører noen mereeffekt sammenlignet med placebo for disse utfallene. Over halvparten av pasientene i begge grupper i begge studier fikk tilbakefall av uveitt i ikke-behandlet øye i løpet av studieperioden.

De fleste pasientene, uavhengig av studieintervensjon, rapporterte minst én okulær bivirkning som krevde behandling. De vanligste okulære bivirkningene i FAI-gruppen var katarakt (PSV-FAI-001: 44,8 % og PSV-FAI-005: 49,5 %) og økt intraokulært trykk (PSV-FAI-001: 32,2 % og PSV-FAI-005: 31,7 %). Blant pasienter med den naturlige originallinsen ble 71-74 % katarakterert i løpet av studien.

De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert mener det er et klinisk behov for FAI hos noen få, utvalgte pasienter. De trekker frem at det grunnet langvarighet og tilbakevendende inflammasjon, er viktig at man har et utvalg av medikamentelle strategier å spille på.

DMPs vurdering av ressursbruk

FAI har en virkningstid på inntil 36 måneder. Relevant komparator i norsk klinisk praksis, deksametason intravitrealt implantat, har en virkningstid på inntil seks måneder. Forenklete beregninger viser at legemiddelkostnadene basert på maksimal AUP med mva., vil være høyere for FAI (om lag NOK 130 000, et implantat pr. 3 år) enn deksametason intravitrealt implantat (om lag NOK 81 000, 2 implantater pr. år, 6 pr. 3 år) ved bruk som beskrevet i preparatomtalene. De medisinske fagekspertene erfarer imidlertid at virkningstid for deksametason-implantatet er rundt tre måneder hos den aktuelle pasientgruppen i klinisk praksis. Data fra de kliniske studiene indikerer at også FAI kan ha kortere enn maksimal virkningstid for noen av pasientene. Kostnadsforholdet avhenger av virkningstid, og det må tas høyde for at begge preparatene kan ha kortere enn maksimal virkningstid. Ressursbruk knyttet til administrasjon, eventuelt annen uveittbehandling og behandling av komplikasjoner er ikke beregnet

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da dette er en metodevurdering uten beregning av kostnadseffektivitet, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Symptomer ved ikke-infeksiøs bakre uveitt varierer. Tilstanden kan være smertefri og ofte er det eneste symptomet små bevegelige skygger i synsfeltet, såkalte flytere, og/eller redusert skarpsyn. Uveitt er assosiert med flere komplikasjoner, avhengig av underliggende årsak til uveitten og behandlingen som gis. Dette inkluderer blant annet intraokulær hypertensjon, glaukom (grønn stær), katarakt (grå stær) og cystoid makulaødem (væskeopphopning i netthinnens skarpsynområde). Glaukom, katarakt og cystoid makulaødem er hovedårsaker til synstap ved uveitt. Uveitt er den femte vanligste årsaken til synstap i høyinntektsland og forårsaker 5-20 % av tilfellene av blindhet. Det forventes ikke at tilstanden er assosiert med redusert overlevelse.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har ikke estimert budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk FAI ved forebygging av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyet bakre segment.

Alimera har tatt utgangspunkt i salget av deksametason intravitrealt implantat (Ozurdex) i 2021 for å beregne antall aktuelle pasienter for FAI, og estimerer et tall mellom 37 og 74 pasienter per år.

Basert på innspill fra de medisinske fageksperter antar DMP at antall aktuelle pasienter for behandling med FAI trolig vil være færre enn Alimeras estimerer, men det har ikke vært mulig å tallfeste dette.

DMPs vurdering av usikkerhet

Usikkerheten i denne metodevurderingen er primært knyttet til relativ effekt av FAI mot relevant komparator, overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis, ressursbruk og antall aktuelle pasienter.

Forskjeller mellom studiene og norsk klinisk praksis medfører noe usikkerhet rundt overførbarheten av resultatene fra PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005. Samtidig bruk av annen antiinflammatorisk behandling var ikke tillatt i studiene (utover de tre første månedene) med mindre pasienten fikk tilbakefall, men dette vil trolig benyttes i Norge. Studiene sier ikke noe om mereeffekten av FAI ved bruk i tillegg til standardbehandling over lengre tid enn tre måneder. Videre er det en risiko for at relativ effekt av FAI sammenlignet med placebo er overestimert i studiene i forhold til det som forventes i norsk klinisk praksis, siden pasienter i placebogruppen var ubehandlet etter studiens første tre måneder.

DMP har sammenlignet legemiddelkostnader for FAI og deksametason intravitrealt implantat, men har ikke tatt hensyn til ressursbruk knyttet til administrasjon av legemidlene, eventuelt annen uveittbehandling og behandling av komplikasjoner. DMP antar at slike kostnader muligens kan være lavere for FAI sammenlignet med deksametason-implantatet på grunn av færre penetrasjoner av øyet og færre komplikasjoner som følge av dette, samt lavere administrasjonskostnader.

Det er også usikkerhet knyttet til antall aktuelle pasienter. Uveitt forekommer relativt sjelden, og det foreligger ingen egne estimerer for insidens og prevalens i Norge. Det er også noe usikkert hvordan FAI faktisk vil brukes ved en eventuell innføring i norsk klinisk praksis, men ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert vil det kun være aktuelt for et fåtall selekterte pasienter. På grunn av komplikasjonsrisikoen knyttet til intravitreale injeksjoner vil man trolig ikke bruke dette som et rent forebyggende tiltak ved stabil/inaktiv inflammasjon, men hos pasienter med langvarig og tilbakevendende uveitt som krever kontinuerlig behandling for å holde øynene fredelig. Ifølge fagekspertene kan det ved en eventuell innføring av FAI være aktuelt med kriterier for bruk, se kapittel 1.4.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG.....	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN	13
1.1 Oversikt over oppdraget	13
1.1.1 Intervensjon.....	13
1.1.2 Oppdragsramme.....	13
1.2 Ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment	14
1.3 Behandling av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment i norsk klinisk praksis.....	15
1.4 Forventet plassering av fluocinolonacetonid intravitrealt implantat i behandlingsalgoritmen	15
1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap	17
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	17
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	17
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	17
3 PICO.....	20
3.1 Problemstilling.....	20
3.2 Pasientpopulasjon.....	20
3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon.....	20
3.2.2 Norsk klinisk praksis	23
3.2.3 DMPs vurdering.....	24

3.3	Intervensjon	24
3.3.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	24
3.3.2	DMPs vurdering.....	25
3.4	Komparator.....	26
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	26
3.4.2	DMPs vurdering.....	26
3.5	Kliniske utfallsmål	26
3.5.1	Relativ effekt versus placebo.....	26
3.5.2	Uønskede medisinske hendelser	31
3.6	Legemiddelkostnader.....	32
3.6.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	33
3.6.2	Antall pasienter aktuelle for behandling med fluocinolonacteonid intravitrealt implantat	34
REFERANSER		36
VEDLEGG 1: ÅRSAKER FOR IMPUTERT TILBAKEFALL I PSV-FAI-001 OG PSV-FAI-005		37
VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA ALIMERA SCIENCES.....		38

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	02-05-2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	30-08-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	10-03-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	24-05-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	04-07-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	14-08-2023
Rapport ferdigstilt	13-02-2024
Total tid hos DMP ¹	340 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	20 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	320 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	75 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	116 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Caroline Lind	Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Helse Nord RHF
Anne Kjersti Erichsen	Oslo universitetssykehus HF, Helse Sør-Øst RHF
Noopur Kumar	St. Olavs hospital HF, Helse Midt Norge RHF
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Line Holtet Evensen	Saksutreder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCVA	Best-corrected visual acuity; beste korrigerte skarpsyn
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs; sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
CSFT	Central subfield thickness; sentral retinal tykkelse
FAI	Fluocinolonacetonid intravitrealt implantat
HPF	High powered field
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
IOP	Intraokulært trykk
KI	Konfidens intervall
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
MMF	Mykofenolatmofetil
MRP	Gjensidig anerkjennelsesprosedyre
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
RHF	Regionale helseforetak
SD	Standardavvik
SUN	Standard uveittklassifikasjon
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen. Fluocinolonacetonid intravitrealt implantat (Iluvien) fikk markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen gjennom gjensidig anerkjennelsesprosedyre (MRP) med Storbritannia som utrederland (1). I den forbindelse er det vurdert at metoden har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Alimera Sciences.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Fluocinolonacetonid (Iluvien)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Iluvien er indisert til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for Fluocinolonacetonid (Iluvien)	Iluvien er indisert til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk diabetisk maculaødem (DMO) som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier, ID2021_089, metodevurdering bestilt.
Virkningsmekanisme	Kortikosteroider hemmer den inflammatoriske responsen til en mengde betennelsesfremkallende stoffer.
Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte dosen er ett Iluvien-implantat i det berørte øyet. Administrasjon i begge øyne samtidig anbefales ikke. Hvert Iluvien-implantat frisetter fluocinolonacetonid i inntil 36 måneder. Det er ingen tilgjengelig data som støtter ny behandling av pasienter med et nytt implantat.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse, som fikk markedsføringstillatelse 22.03.2019. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2021_090: En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fluocinolonacetonid (Iluvien) til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Pasienter med tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment.	3.2
Intervensjon	Intravitrealt implantat (0,2 mikrogram/døgn fluocinolonacetonid) med virkningstid i inntil 36 mnd	3.3
Komparator	Fingert injeksjon (placebo)*	3.4
Utfallsmål	Tilbakefall, antall dager til tilbakefall, behov for tilleggsbehandling, endring i skarpsyn, makulaødem, tilbakefall i ikke-behandlet øye	3.5

*Alimera har valgt placebo som komparator i innsendt dokumentasjon. DMP vurderer imidlertid at deksametason intravitrealt implantat er relevant komparator i denne metodevurderingen, se kapittel 3.4.

Innsendt dokumentasjon fra Alimera Sciences baserer seg på to fase 3-studier, PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005, som begge undersøkte effekten av fluocinolonacetonid intravitrealt implantat sammenlignet med fingert injeksjon (placebo).

1.2 Ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment

Uveitt består av en heterogen gruppe sykdommer med synstruende betennelse som rammer uvea og nærliggende vev som retina, synsnerve og glasslegeme. Uvea omfatter regnbuehinnen (iris), strålelegemet (corpus ciliare) og årehinnen (choroidea) (2;3). Uveitt kan skyldes en infeksjon med bakterier, virus eller parasitter. Den vanligste årsaken er imidlertid en autoimmun reaksjon, hvor kroppens immunsystem angriper eget vev (3). Betennelsen kan opptre isolert i øyet eller som et ledd i underliggende, ofte langvarige systemiske sykdommer (for eksempel Bechet's sykdom, sarkoidose, leddgikt og inflammatorisk tarmsykdom). Standard uveittklassifikasjon (SUN) er basert på anatomisk lokalisasjon, og deler uveittene inn i fremre, intermediær og bakre uveitt. Ved bakre uveitt er betennelsen lokalisert i retina eller choroidea (2).

Symptomene ved bakre uveitt kommer ofte snikende, og i noen tilfeller avdekkes det ikke før det kommer komplikasjoner fra andre deler av øyet. Tilstanden kan være smertefri og ofte er det eneste symptomet små bevegelige skygger i synsfeltet, såkalte flytere, og/eller redusert skarpsyn. Rødhet er ikke vanlig med mindre det forekommer en samtidig fremre uveitt (4;5). Uveitt er assosiert med flere komplikasjoner, avhengig av underliggende årsak til uveitten og behandlingen som gis. Dette inkluderer blant annet intraokulær hypertensjon, glaukom (grønn stær), katarakt (grå stær) og cystoid makulaødem (væskeopphopning i netthinnens skarpsynområde) (4). Glaukom, katarakt og cystoid makulaødem er hovedårsaker til synstap ved uveitt. Uveitt er den femte vanligste årsaken til synstap i høyinntektsland og forårsaker 5-20 % av tilfellene av blindhet (6).

Uveitt forekommer relativt sjelden, og det foreligger ingen egne estimer for insidens og prevalens i Norge. Basert på amerikanske og finske studier, oppgir Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi en prevalens på 75-115 per 100 000 innbyggere og en insidens på 23-53 per 100 000 innbyggere per år.

Uveitt forekommer hyppigst i aldersgruppen 20-50 år (7). Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert, er mellom 2 og 15 % av alle uveitt-tilfeller bakre ikke-infeksiøse uveitter.

1.3 Behandling av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment i norsk klinisk praksis

DMP har ikke identifisert egne faglige retningslinjer for behandling av ikke-infeksiøs bakre uveitt. Det finnes imidlertid en nasjonal kvalitets håndbok for oftalmologi som inneholder relevante faglige anbefalinger for behandling (2).

Målet for behandlingen er å redusere inflammasjonen og oppnå komplett remisjon, og dermed redusere eller unngå komplikasjoner, permanent kumulativ skade og synstap (8). Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert, tilpasses behandlingen den enkelte pasient, og avhenger blant annet av underliggende årsak, alvorlighetsgrad og om ett eller begge øyne er affisert. Behandlingen følger vanligvis en trappetrinns-modell, hvor det første trinnet er periokulære, intraokulære eller systemiske kortikosteroider. Ved bilateral sykdom, alvorlig inflammasjon eller manglende effekt av peri- eller intraokulære steroider, gis systemiske steroider. Ved utilstrekkelig effekt av systemiske steroider eller man ser at pasientens uveitt er så alvorlig at den vil kreve høye doser steroider over lang tid, legger man til systemisk immundempende behandling parallelt med steroidbehandlingen. Slike medikamenter kan også være nødvendig i steroidsparende hensikt. Dette kan være syntetiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs), som for eksempel metotreksat, azatioprin, mykofenolatmofetil (MMF) eller ciklosporin A. I en del tilfeller vil det være nødvendig å legge til biologisk immunsuppresjon, hvor det ifølge fagekspert er best dokumentasjon for TNF-alfa hemmerne adalimumab og infliximab.

Det finnes også intraokulære steroider formulert som intravitreale implantater med langtidseffekt. Ifølge medisinske fageksperter er intravitreale implantater som frigir kortikosteroider over tid (måneder eller år) et alternativ hos enkelte pasienter med ikke-infeksiøs bakre uveitt. Ozurdex 700 µg (deksametason) er et intravitrealt implantat som blant annet har indikasjon for behandling av voksne med betennelse i øyets bakre segment som fremstår som ikke-infeksiøs uveitt, med effekt i inntil seks måneder (9). Ifølge fagekspertene, er imidlertid erfaringen fra klinisk praksis at vanlig virkningstid for dette implantatet er rundt tre (to til tre) måneder hos den aktuelle pasientgruppen. Dette medfører hyppig injeksjon av implantat og stor belastning på øyet over tid. Deksametason intravitrealt implantat brukes i dag som et alternativ hos enkelte pasienter med uveittisk cystoid makulaødem, hovedsakelig de som har manglende effekt av eller ikke kan bruke behandlingsalternativene skissert ovenfor, eller de som kan bli stabile etter opptrapping av systemisk immunsuppresjon, altså mens man venter på effekt av denne.

1.4 Forventet plassering av fluocinolonacetamid intravitrealt implantat i behandlingsalgoritmen

Fluocinolonacetamid er, som flere av dagens behandlingsalternativer, et intraokulært steroid, som hemmer den inflammatoriske responsen til en mengde betennelsesfremkallende stoffer. Denne metodevurderingen gjelder fluocinolonacetamid formulert som et implantat som injiseres intravitrealt. Implantatet inneholder 190 µg fluocinolonacetamid og frigir 0,2 µg per døgn i inntil 36 måneder.

Implantatskallet er ikke biologisk nedbrytbart og vil forbli i pasientens øye (1). Den aktuelle indikasjonen er forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment.

De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert mener det er et klinisk behov for fluocinolonacetonid intravitrealt implantat (FAI) hos noen få, utvalgte pasienter med ikke-infeksiøs bakre uveitt. De trekker frem at det grunnet langvarighet og tilbakevendende inflammasjon, er viktig at man har et utvalg av medikamentelle strategier å spille på.

Ifølge fagekspertene vil FAI ved en eventuell innføring, brukes hos pasienter med flere tilbakevendende tilfeller av ikke-infeksiøs uveitt med cystoid makulaødem som (alle punktene bør være oppfylt) 1) ikke har tilstrekkelig effekt av eller ikke kan bruke periokulære eller andre intraokulære steroider eller systemisk behandling, eller har vedvarende behov for systemiske steroider i høye doser, 2) har hatt god effekt av deksametason intravitrealt implantat, men har hyppig tilbakevendende behov for dette, 3) ikke har hatt alvorlige komplikasjoner forbundet med deksametason intravitrealt implantat og 4) ikke har glaukom/forhøyet øyetrykk. FAI kan også tenkes å være et supplement eller alternativ hos pasienter med asymmetrisk affeksjon, hvor det er lite å gå på i forhold til optimalisering eller bytte av immundempende medikament eller hos pasienter med ensidig affeksjon hvor lokal behandling er ønskelig. Faktorer som kan påvirke om pasienten er egnet er blant annet fordeler og ulemper ved å fortsette med deksametason intravitrealt implantat, linsestatus (tidligere katarakterert), risiko for økt intraokulært trykk og alder. På grunn av komplikasjonsrisikoen knyttet til intravitreale injeksjoner vil man, ifølge fagekspertene, trolig ikke bruke dette som et rent forebyggende tiltak ved stabil/inaktiv inflammasjon, men hos pasienter med langvarig og tilbakevendende uveitt som krever kontinuerlig behandling for å holde seg fredelig.

Ifølge fagekspertene kan det ved en eventuell innføring være aktuelt med kriterier for bruk. Dette kan eksempelvis være at pasienten tidligere bør ha forsøkt deksametason intravitrealt implantat eller andre lokale steroider med god effekt. Dette er også viktig for å avklare om pasienten kan ha hatt alvorlig steroidrespons (for eksempel trykkstigning), som bør gjøre at man er mer forsiktig med bruk av fluocinolonacetonid siden dette implantatet har lengre virkningstid. Videre kan det være aktuelt med kriterier for hvordan man utelukker infeksiøs uveitt da injeksjon av intravitreale implantater i slike tilfeller kan ha katastrofale følger. Ifølge fagekspert bør indikasjon vurderes av en uveittspesialist eller ved sykehusavdeling som har erfaring med behandling av ikke-infeksiøse uveitter som rammer øyets bakre del. Ifølge fagekspertene vil trolig ikke FAI kunne erstatte behandlingsalternativene man har i dag. Dette fordi de tilbakevendende uveittene ofte er drevet av et dysfunksjonelt immunsystem (autoimmun sykdom) og opptrer samtidig med sykdom i ett eller flere andre organsystemer, og det vil ofte være hensiktsmessig med systemisk behandling. Fagekspertene trekker også frem at man vil unngå å bruke implantater som en permanent løsning på grunn av risikoen for intraokulær trykkstigning og utvikling av katarakt. Det er imidlertid mulig at FAI vil kunne påvirke bruken av deksametason intravitrealt implantat hos selekterte pasienter med hyppig tilbakevendende behov for dette, som beskrevet ovenfor.

DMPs konklusjon om komparator

FAI vil trolig være et alternativ for selekterte pasienter som har et tilbakevendende behov for deksametason intravitrealt implantat. DMP vurderer derfor at deksametason intravitrealt implantat er relevant komparator i denne metodevurderingen.

1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Symptomer ved ikke-infeksiøs bakre uveitt varierer, og er nærmere beskrevet i kapittel 1.2. Uveitt kan føre til blindhet, og det er den femte vanligste årsaken til synstap i høyinntektsland og forårsaker 5-20% av tilfellene av blindhet. Det forventes ikke at tilstanden er assosiert med redusert overlevelse.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Alimera Sciences har ikke gjennomført systematiske litteratursøk. Dokumentasjonspakken fra Alimera Sciences var i utgangspunktet basert på én studie, PSV-FAI-001. Ut ifra preparatomtalen fremkom det imidlertid at utviklingsprogrammet for preparatet består av ytterligere en relevant studie, PSV-FAI-005. Alimera Sciences ettersendte data fra denne studien på forespørsel fra DMP.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3 Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

PSV-FAI-001	
Studie ID	NCT01694186
Design	Fase 3, dobbelblindet, multisenterstudie med fingert injeksjon som kontroll.
Studielokasjon	Utført ved 33 studiesteder i USA, Storbritannia, Tyskland, Ungarn, Israel og Italia.
Populasjon	Studien inkluderte voksne pasienter med tilbakevendende uveitt som rammet bakre segment i et eller begge øyer, med eller uten fremre uveitt (≥ 1 års varighet). For pasienter med bilateral uveitt var studieøyet det mest affiserte øyet som oppfylte inklusjonskriteriene. For pasienter med symmetrisk uveitt var studieøyet det høyre øyet. Pasientene (studieøyet) måtte i løpet av de 12 siste månedene enten ha: - mottatt systemiske kortikosteroider eller annen systemisk behandling i minst 3 måneder, og/eller minst 2 intra- eller periokulær injeksjoner med kortikosteroider for behandling av uveitt ELLER

	- hatt minst 2 separate tilbakefall av uveitt som krevde systemiske kortikosteroider eller annen systemisk behandling, eller intra- eller periokulær injeksjon med kortikosteroider Studien ekskluderte blant annet: Pasienter med uveitt med infeksjøs etiologi, pasienter hvor studieøyet var behandlet med deksametason intravitrealt implantat siste 6 måneder, og pasienter med behov for kronisk behandling med systemiske eller inhalerbare med kortikosteroider (>15 mg prednisolon daglig) eller kronisk behandling med systemisk immundempende behandling. De inkluderte pasientene (n=129) ble randomisert (2:1) til enten fluocinolonacetamid intravitrealt implantat (n= 87) eller fingert injeksjon (n=42), stratifisert for behandling ved inklusjonstidspunktet (dvs. systemisk behandling [ja/nei], og hvis [ja]; stratifisert for steroider eller immundempende behandling).
Intervensjon	Intravitrealt implantat i en steril applikator ble injisert gjennom pars plana. Implantatet frigir 0,2 mikrogram fluocinolonacetamid per døgn i inntil 36 måneder.
Komparator	Fingert injeksjon.
Primært endepunkt	Andel med tilbakefall av uveitt i studieøyet ved måned 6.
Observasjonstid	36 måneder.
Datakutt	6 og 12 måneder.
Ligger studien til grunn for vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie.
PSV-FAI-005	
Studie ID	NCT02746991
Design	Fase 3, dobbelblindet, multisenterstudie med fingert injeksjon som kontroll.
Studielokasjon	Utført ved 15 studiesteder i India.
Populasjon	Som PSV-FAI-001 (se over). De inkluderte pasientene (n=153) ble randomisert (2:1) til enten fluocinolonacetamid intravitrealt implantat (n= 101) eller fingert injeksjon (n=52), stratifisert for behandling ved inklusjonstidspunktet (dvs. systemisk behandling [ja/nei], og hvis [ja]; stratifisert for steroider eller immundempende behandling).

Intervensjon	Intravitrealt implantat i en steril applikator ble injisert gjennom pars plana. Implantatet frigir 0,2 mikrogram fluocinolonacetonid per døgn i inntil 36 måneder.
Komparator	Fingert injeksjon.
Primært endepunkt	Andel med tilbakefall av uveitt i studieøyet ved måned 6.
Observasjonstid	36 måneder.
Datakutt	6 og 12 måneder.
Ligger studien til grunn for vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie.

Alimera Sciences har ikke oppgitt noen relevante pågående studier.

DMPs vurdering

Studiene PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for indikasjonsutvidelsen for FAI, og er randomiserte kontrollerte fase 3-studier vurdert av Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Treårsdata fra begge studiene er publisert i fagfellevurderte tidsskrift (10;11). PSV-FAI-001 inngikk også i en nylig publisert Cochrane-oversikt, og ble vurdert å ha lav risiko for systematiske skjevheter på alle domener (randomisering, avvik fra intervensjon, manglende utfallsdata, måling av utfall og selektiv rapportering av utfall) i Cochranes Risk of Bias v.2 (6).

Komparator i begge studiene var fingert injeksjon (placebo). Dette tilsvarer ikke norsk klinisk praksis, hvor FAI trolig vil være et alternativ for selekterte pasienter som har et tilbakevendende behov deksametason intravitrealt implantat. Studiene gir dermed ikke svar på relativ effekt av FAI sammenlignet med deksametason intravitrealt implantat.

DMP vurderer at data fra PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 kan benyttes som grunnlag for å vurdere effekt og sikkerhet av FAI. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3 PICO

3.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen. For å belyse effekt og sikkerhet av FAI har Alimera Sciences levert en dokumentasjonspakke hvor FAI er sammenlignet med placebo til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyet bakre segment.

3.2 Pasientpopulasjon

3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika for ITT-populasjonene i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 er presentert i Tabell 4.

Gjennomsnittlig alder var rundt 48 år i PSV-FAI-001 og rundt 40 år i PSV-FAI-005, og det var flest kvinner i begge studier. I den multinasjonale studien, PSV-FAI-001, var flere enn halvparten (FAI: 69 %; placebo: 62 %) av pasientene hvite, og cirka en fjerdedel (FAI: 24 %; placebo: 29 %) asiatiske. I den indiske studien, PSV-FAI-005, var nesten alle (FAI: 95 %; placebo: 94 %) pasientene asiatiske. Gjennomsnittlig (standardavvik, SD) varighet av uveitten var lengre i PSV-FAI-001 (FAI: 7,8 (6,7) år; placebo: 5,6 (6,8) år) enn i PSV-FAI-005 (FAI: 3,1 (3,0) år; placebo: 3,6 (3,0) år). De fleste pasientene i begge studier hadde hatt to eller færre tilbakefall siste året før studien.

Rundt halvparten i PSV-FAI-001 og rundt 40 % i PSV-FAI-005 gikk på systemisk uveittbehandling ved baseline. I PSV-FAI-001 fikk 31 % i begge grupper systemiske steroider og rundt 20 % i begge grupper immundempende behandling. I PSV-FAI-005 fikk 37 % i begge gruppe systemiske steroider og 1-2 % i begge grupper immundempende behandling.

I PSV-FAI-001 var halvparten av pasientene tidligere katarakterert, og rundt halvparten (FAI: 60 %; placebo: 43 %) av de med egen linse hadde katarakt. I PSV-FAI-005 var litt under halvparten av pasientene katarakterert, og det var lavere forekomst av katarakt blant de med egen linse sammenlignet med PSV-FAI-001 (FAI: 25 %; placebo: 35 %). Videre var forekomst av makulaødem (sentral retinal tykkelse, CST > 300 mikrom) høyere i PSV-FAI-001 (FAI: 55 %; placebo: 64 %) sammenlignet med PSV-FAI-005 (FAI: 30 %; placebo: 27 %).

Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika for ITT-populasjonene i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005. Kilde: innsendt dokumentasjon.

	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI (n=87)	Placebo (n=42)	FAI (n=101)	Placebo (n=52)
Age (years)				
Mean (SD)	48,3 (13,90)	48,3 (13,71)	39,9 (12,87)	40,6 (13,74)
Median (range)	48,0 (20,77)	48,0 (18,73)	38,0 (20,80)	38,0 (18,85)

	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI (n=87)	Placebo (n=42)	FAI (n=101)	Placebo (n=52)
Age categories (years), n (%)				
≤20	1 (1,10)	2 (4,8)	0	2 (3,8)
20 to<40	24 (27,6)	8 (19,0)	57 (56,4)	25 (48,1)
40 to<60	40 (46,0)	22 (52,4)	34 (33,7)	21 (40,1)
≥60	22 (25,3)	10 (23,8)	10 (9,9)	4 (7,7)
Sex, n (%)				
Male	37 (42,5)	13 (31,0)	39 (38,6)	18 (34,6)
Female	50 (57,5)	29 (69,0)	53 (61,4)	34 (65,4)
Race, n (%)				
White	60 (69,0)	26 (61,9)	0	0
Black	4 (4,6)	3 (7,1)	5 (5,0)	3 (5,8)
Asian	21 (24,1)	12 (28,6)	96 (95,0)	49 (94,2)
Other	2 (2,3)	1 (2,4)	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	3 (3,4)	3 (7,1)	0	0
Not Hispanic or Latino	84 (96,6)	39 (92,9)	101 (100)	52 (100)
Systemic treatment to control uveitis, n (%)				
Not receiving systemic treatment	43 (49,4)	21 (50,0)	62 (61,4)	32 (61,5)
Receiving systemic treatment				
Corticosteroid therapy	27 (31,0)	13 (31,0)	37 (36,6)	19 (36,5)
Immunosuppressive therapy	17 (19,5)	8 (19,0)	2 (2,0)	1 (1,9)
Duration of uveitis (years)^a				
Mean (SD)	7,8 (6,69)	5,6 (6,82)	3,1 (3,00)	3,6 (3,00)
Median (range)	5,9 (1,28)	2,8 (1, 30)	1,8 (1,15)	2,3 (1,16)

PSV-FAI-001		PSV-FAI-005		
	FAI (n=87)	Placebo (n=42)	FAI (n=101)	Placebo (n=52)
Duration of uveitis categories (years), n (%)				
<2	15 (17,2)	14 (33,3)	56 (55,4)	20 (38,5)
2 to 5	25 (28,7)	16 (38,1)	27 (26,7)	19 (36,5)
>5	47 (54,0)	12 (28,6)	18 (17,8)	13 (25,0)
Number of recurrences in the study eye within 12 months prior to screening, n (%)				
≤2	65 (74,7)	34 (81,0)	86 (85,1)	45 (86,5)
>2	21 (24,1)	8 (19,0)	15 (14,9)	7 (13,5)
Lens status, n (%)				
Phakic	42 (48,3)	21 (50,0)	61 (60,4)	34 (65,4)
Cataract present ^b	25 (59,5)	9 (42,9)	15 (24,6)	12 (35,3)
Pseudophakic	45 (51,7)	21 (50,0)	39 (38,6)	16 (30,8)
History of vitrectomy, n (%)				
Yes	8 (9,2)	7 (16,7)	0	1 (1,9)
No	79 (90,8)	35 (83,3)	101 (100)	51 (98,1)
History of incisional surgery to control elevated IOP, n (%) ^c				
History collected ^c	56 (64,4)	24 (57,1)		
Yes ^d	5 (8,9)	0	0	0
History not collected	31 (35,6)	18 (42,9)	101 (100)	(52 (100))
BCVA (letters)				
Mean (SD)	66,9 (15,49)	64,9 (15,53)	66,4 (15,85)	63,6 (16,82)
Median (range)	70,0 (19, 89)	65,0(21, 99)	69,0 (30,90)	70,0 (20,90)
Vitreous haze				
Absent (0)	22 (25,3)	8 (19,0)	10 (9,9)	3 (5,8)
Trace (0,5)	26 (29,9)	13 (31,0)	27 (26,7)	11 (21,2)

	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI (n=87)	Placebo (n=42)	FAI (n=101)	Placebo (n=52)
1+	29 (33,3)	19 (45,2)	38 (37,6)	30 (57,7)
2+	10 (11,5)	2 (4,8)	26 (25,7)	8 (15,4)
Anterior chamber cells				
0	54 (62,1)	20 (47,6)	67 (66,3)	33 (63,5)
0,5+	23 (26,4)	13 (31,0)	26 (25,7)	16 (30,8)
1+	10 (11,5)	8 (19,0)	8 (7,9)	16 (30,8)
2+	0	1 (2,4)	0	0
IOP (mmHg)				
Mean (SD)	13,9 (3,12)	13,6 (3,15)	13,3 (3,07)	13,1 (2,60)
Median (range)	14,0 (6, 21)	13,0 (8, 20)	13,0 (8,23)	12,5 (10,20)
Severity of oedema, n (%)				
CSFT<300 microns	37 (42,5)	14 (33,3)	70 (69,3)	36 (69,2)
CSFT >300 microns	48 (55,2)	27 (64,3)	30 (29,7)	14 (26,9)

BCVA, best-corrected visual acuity; CSFT, central subfield thickness; FAI, fluocinolone acetonide intravitreal implant; IOP, intraocular pressure; ITT, intention-to-treat; SD, standard deviation

a For partial uveitis onset dates, a missing month was imputed as January, and a missing day was imputed as the first of the month,

b Only assessed for eyes with a lens status of phakic. Percentages were based on the number of phakic eyes,

c Incisional surgery history was collected following the approval of protocol version 5.0 and was not collected for patients that enrolled in the study prior to the amendment's approval,

d Percentage is based on the number of patients with incisional surgery history collected,

3.2.2 Norsk klinisk praksis

DMP er ikke kjent med at det finnes registre eller andre datakilder med karakteristika over pasienter med uveitt i Norge. Ifølge de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, er studiepopulasjonene i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 forholdsvis representative for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis når det gjelder kjønnsfordeling, alder og varighet av uveitt. En fagekspert påpeker imidlertid at studiepopulasjonene består av en liten overvekt av kvinnelige pasienter, men at man i norsk klinisk praksis forventer en jevnere kjønnsfordeling. Videre påpeker fageksperten at studiepopulasjonen i PSV-FAI-001 (hvor 73 % er ≥ 40 år) er eldre enn man forventer for aktuelle pasienter i Norge. Når det gjelder rase, mener fagekspertene at aktuelle pasienter i Norge vil bestå av en større andel hvite og en mindre andel asiatiske pasienter sammenlignet med studiepopulasjonen, dette gjelder spesielt PSV-FAI-005.

Fagekspertene mener også at andelen pasienter som går på systemiske steroider og immundempende behandling vil være høyere i norsk klinisk praksis sammenlignet med studiepopulasjonene.

En av de medisinske fagekspertene påpekte at pasientene i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene i studiene skulle være relativt godt behandlet med få celler i forkammeret og liten grad av uklarheter i glasslegemet, samt uten glaukom eller høyt øyetrykk. I tillegg hadde studiepasientene, spesielt i PSV-FAI-001, hatt uveitt i relativt mange år, men de fleste hadde hatt få tilbakefall siste året før inklusjon i studien. Dette kan, ifølge den medisinske fageeksperten, tyde på at studiepopulasjonen består av en selektert gruppe med tilbakevendende uveitt som ikke er så alvorlig.

3.2.3 DMPs vurdering

Studiepopulasjonen består av pasienter som ikke har spesielt alvorlig uveitt, men anses generelt representativ for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis utfra pasient- og sykdomskarakteristika. At PSV-FAI-005 kun er utført i India kan påvirke overførbarheten med tanke på behandlingspraksis og pasientfaktorer, men dette har trolig mindre betydning da resultatene fra begge studier peker i samme retning (diskutert i kapittel 3.5).

Det er trolig en forskjell mellom studiepopulasjonene og pasienter i Norge når det gjelder bruk av systemisk behandling, hvor det antas at dette er mer vanlig i norsk klinisk praksis. Denne forskjellen forsterkes ved at pasienter i studiene måtte avslutte annen uveittbehandling i løpet studienes første tre måneder, som betyr at pasienter i placebogruppen etter tre måneder og frem til et eventuelt tilbakefall var ubehandlet. For pasienter hvor uveitten drives av en underliggende systemisk sykdom, vil man da sannsynligvis øke risikoen for tilbakefall. Studiene rapporterte ikke data på eventuelt underliggende sykdom hos pasientene. Samlet sett introduserer dette en usikkerhet når det gjelder overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

3.3 Intervensjon

3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 5 viser dosering, administrasjonsform, behandlingsvarighet og samtidig uveittbehandling i innsendt dokumentasjon og norsk klinisk praksis.

Tabell 5 Karakteristikk ved intervensjon. Kilde: innsendt dokumentasjon og preparatomtale (12).

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Ett implantat i studieøyet (definert i kapittel 2.2)	Det antas at FAI vil brukes i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er ett implantat i det berørte øyet. Administrasjon i begge øyne anbefales ikke
Administrasjonsform	Intravitrealt implantat	Intravitrealt implantat
Behandlingsvarighet	Hvert implantat frisetter fluocinolonacetonid i inntil 36 måneder	Hvert implantat frisetter fluocinolonacetonid i inntil 36 måneder

Tilleggsbehandling	Ikke tillat*	Brukes alene eller som supplement til annen uveittbehandling
Oppfølging		Etter inngrepet skal pasientene overvåkes for mulige komplikasjoner som endoftalmitt, økt intraokulært trykk, netthinneløsning og blødninger eller løsning i glasslegemet samt okulær hypotoni (observert opptil 8 dager etter behandling). Mellom to og sju dager etter innsetting av implantatet skal det utføres en biomikroskopi med tonometri. Deretter anbefales det at pasienter undersøkes minst hver tredje måned i ca. 36 måneder for mulige komplikasjoner som følge av den langvarige depotvirkningen av fluocinolonacetonid

FAI, fluocinolonacetonid intravitrealt implantat

*Iht. studieprotokollene for PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 kunne pasientene forbehandles med systemiske kortikosteroider, immundepende medikamenter eller topiske kortikosteroider, slik at de møtte inklusjonskriteriene. Eventuell forbehandling måtte avsluttes innen tre måneder etter dag 1 i studien. Kortikosteroider gitt som kortvarig standardbehandling etter en okulær prosedyre var tillat underveis i studien. Pasienter som fikk tilbakefall med uveitt (i studieøyet eller det andre øyet) under studien, ble gitt intra- eller periokulære kortikosteroider som førstelinjebehandling. Systemiske kortikosteroider og immundepende behandling ble gitt til pasienter som ikke hadde tilstrekkelig effekt av lokal behandling. Pasienter som fikk tilbakefall fortsatte i studien, og behandlingen ble avsluttet når tilbakefallet var under kontroll, iht. standardprosedyre for behandlingsregimet som ble brukt.

Det antas at FAI vil brukes i tråd med anbefalingene i preparatomtalen dersom metoden innføres, det vil si til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment (Tabell 5). På grunn av komplikasjonsrisikoen knyttet til intravitreale injeksjoner vil man i norsk klinisk praksis trolig ikke bruke dette som et rent forebyggende tiltak ved stabil/inaktiv inflammasjon, men hos pasienter med langvarig og tilbakevendende uveitt som krever kontinuerlig behandling for å holde seg fredelig. Til forskjell fra studien antas det ikke at FAI vil være eneste uveittbehandling, spesielt ikke for pasienter med bilateral uveitt som trolig vil få annen peri- eller intraokulær behandling i tillegg og pasienter med systemisk sykdom som eventuelt vil motta annen antiinflammatorisk behandling for grunnsykdom parallelt.

Dersom metoden innføres, kan det ifølge de medisinske fagekspertene være aktuelt med kriterier for bruk, som beskrevet i kapittel 1.4.

3.3.2 DMPs vurdering

DMP mener at intervensjonen i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis, men understreker at FAI i større grad vil brukes samtidig med annen systemisk antiinflammatorisk behandling på grunn av underliggende systemisk sykdom. Dette introduserer en usikkerhet når det gjelder overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

3.4 Komparator

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Fingert injeksjon (placebo) ble brukt som komparator i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005-studiene. Tillatt tilleggsbehandling og behandling av eventuelle tilbakefall i de kliniske studiene som beskrevet i kapittel 3.3.

Som beskrevet i kapittel 1.4, mener DMP at deksametason intravitrealt implantat er relevant komparator i denne metodevurderingen.

Til forskjell fra studien antas det ikke at intravitrealt implantat vil være eneste uveittbehandling i norsk klinisk praksis, spesielt ikke for pasienter med bilateral og/eller systemisk sykdom.

3.4.2 DMPs vurdering

Etter at eventuell forbehandling i studien var avsluttet (tre måneder etter dag én i studien) og inntil et eventuelt tilbakefall, var pasienter i placebogruppen ubehandlet. For pasienter hvor uveitten drives av en underliggende systemisk sykdom, vil man da sannsynligvis øke risikoen for tilbakefall. Dette introduserer en usikkerhet når det gjelder overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis, og det er også mulig at relativ effekt av fluocinolonacetonid intravitrealt implantat sammenlignet med placebo er overestimert i studien.

Studiene gir ikke svar på relativ effekt av FAI sammenlignet med deksametason intravitrealt implantat.

3.5 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og sikkerhet for FAI sammenlignet fingert injeksjon (placebo) er basert på resultater for ITT-populasjonen fra PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005. ITT-populasjonene i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 bestod av alle inkluderte pasienter, analysert i den gruppen de var randomisert til. Studiene er presentert i Kapittel 2.

3.5.1 Relativ effekt versus placebo

Både PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 er fullført. Treårsdata fra begge studiene er publisert i fagfelleverderte tidsskrift (10;11).

Resultater for primærutfallet, tilbakefall av uveitt, rapporteres fra alle måletidspunkter, mens resultater for øvrige utfallsmål kun rapporteres fra det siste måletidspunktet (36 måneder).

3.5.1.1 Tilbakefall av uveitt i studieøyet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære effektendepunktet var andelen av forsøkspersoner med tilbakefall av uveitt i studieøyet fra randomisering til måned 6 (også målt ved måned 12 og 36), hvor tilbakefall ble definert som:

- a) ≥ 2 trinns økning av antall celler per high powered field (HPF)-synsfelt sammenlignet med baseline eller et vilkårlig besøk før måned 6 (eller 12 eller 36); eller

- b) en økning i uklarhet i glasslegemet ≥ 2 trinn sammenlignet med baseline eller et vilkårlig besøk før måned 6 (eller 12 eller 36); eller
- c) et tap av best korrigert synsskarphet ≥ 15 bokstaver sammenlignet med baseline eller et vilkårlig besøk før måned 6 (eller 12 eller 36).

Ethvert kriterium brukt til å definere tilbakefall skulle kunne tilskrives kun ikke-infeksiøs uveitt. For å unngå at inflammatoriske reaksjoner knyttet til injeksjonsprosedyren ble registrert som tilbakefall, startet observasjonen fra dag syv.

Tilbakefall ble imputert i følgende tilfeller:

- En pasient som ikke tidligere hadde hatt et tilbakefall som definert i (a), (b), (c), og som brukte et systemisk kortikosteroid eller immundempende, eller et intra-/periokulært eller topikalt kortikosteroid i det undersøkte øyet på noe som helst tidspunkt i løpet av studien før måned 6 (eller 12 eller 36), ble ansett å ha tilbakefall.
- En pasient som tidligere ikke hadde hatt et tilbakefall som definert i (a), (b), (c), og som ikke møtte til undersøkelse ved måned 6 (eller 12 eller 36), uansett årsak, ble ansett å ha tilbakefall.

Resultater for tilbakefall av uveitt i studieøyet i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 ved 6, 12 og 36 måneder, er vist i Tabell 6 og Tabell 7. Det var en statistisk signifikant høyere andel som fikk tilbakefall i placebogruppen enn FAI ved alle måletidspunkter i begge studiene. Den relative effekten var imidlertid gjennomgående lavere i PSV-FAI-005 enn i PSV-FAI-001, hovedsakelig på grunn av lavere forekomst av tilbakefall i placebogruppen. Ved måned 36 var forekomsten av tilbakefall i hhv. FAI og placebogruppen 65,5 % og 97,6 % (oddsratio, OR, 21,6; 95 % KI 2,8-164,7) i PSV-FAI-001 og 46,5 % og 75,0 % (OR 3,45; 95 % KI 1,65-7,22) i PSV-FAI-005.

Tabell 6 Andel med tilbakefall av uveitt i studieøyet innen 6, 12 og 36 måneder (ITT-populasjon) i PSV-FAI-001. Kilde: innsendt dokumentasjon.

PSV-FAI-001	Måned 6		Måned 12		Måned 36	
	FAI	Placebo	FAI	Placebo	FAI	Placebo
N	87	42	87	42	87	42
Tilbakefall, n (%)	24 (27,6)	38 (90,5)	33 (37,9)	41 (97,6)	57 (65,5)	41 (97,6)
- Hvorav definert	1 (1,1)	12 (28,6)	3 (3,4)	12 (28,6)	5 (5,7)	12 (28,6)
- Hvorav imputert**	23 (26,4)	26 (61,9)	30 (34,5)	29 (69,0)	52 (59,8)	29 (69,0)
Ikke tilbakefall, n (%)	63 (72,4)	4 (9,5)	54 (62,1)	1 (2,4)	30 (34,5)	1 (2,4)
OR for forskjell (95 % KI)*	24,9 (8,0-77,4)		67,0 (8,8-511,1)		21,6 (2,8-164,7)	
P verdi	<0,001		<0,001		<0,001	

FAI, fluocinolonacetonid intravitrealt implantat; OR, odds ratio

*Se vedlegg 1 for årsaker for imputering

**Odds ratio og 95 % konfidensintervall er basert på Mantel-Haenszel. p-verdien er fra en kontinuitetsjustert chi-kvadrattest med sammenligning mellom behandlingsgrupper av antallet av forsøkspersoner med og uten tilbakefall av uveitt etter 6/12/36 måneder.

Tabell 7 Andel med tilbakefall av uveitt i studieøyet innen 6, 12 og 36 måneder (ITT-populasjon) i PSV-FAI-001. Kilde: innsendt dokumentasjon.

PSV-FAI-005	Måned 6		Måned 12		Måned 36	
	FAI	Placebo	FAI	Placebo	FAI	Placebo
N	101	52	101	52	101	52
Tilbakefall, n (%)	22 (21,8)	28 (53,8)	33 (32,7)	31 (59,6)	47 (46,5)	39 (75,0)
- Hvorav definert	10 (9,9)	8 (15,4)	15 (14,9)	9 (17,3)	19 (18,8)	15 (28,8)
- Hvorav imputert*	12 (11,9)	20 (38,5)	18 (17,8)	22 (42,3)	28 (27,7)	24 (46,2)
Ikke tilbakefall, n (%)	79 (78,2)	24 (46,2)	68 (67,3)	21 (40,4)	54 (53,5)	3 (5,8)
OR for forskjell (95 % KI)**	4,19 (2,04-8,62)		3,04 (1,52-6,08)		3,45 (1,65-7,22)	
P verdi	<0,001		0,002		<0,001	

FAI, fluocinolonacetonid intravitrealt implanter; OR, odds ratio

*Se vedlegg 1 for årsaker for imputering

**Odds ratio og 95 % konfidensintervall er basert på Mantel-Haenszel. p-verdien er fra en kontinuitetsjustert chi-kvadrattest med sammenligning mellom behandlingsgrupper av antallet av forsøkspersoner med og uten tilbakefall av uveitt etter 6/12/36 måneder.

3.5.1.2 Eksplorative utfall målt ved måned 36

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 8 viser eksplorative utfall målt ved måned 36 i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005. I PSV-FAI-001 er eventuelle forskjeller mellom gruppene evaluert statistisk, mens resultatene fra PSV-FAI-005 kun er beskrevet deskriptivt. I begge studiene var median tid til første tilbakefall lengre i FAI-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Resultatene for antall tilbakefall i studieøyet, behov for tilleggsbehandling med intra- eller perioklulære eller topikale steroider og vedvarende makulaødem var også i favør av FAI i begge studiene. Resultatene for endring fra baseline i beste korrigerte skarpsyn (BCVA) var i favør av FAI i PSV-FAI-001, mens det ikke var forskjell mellom FAI og placebo i PSV-FAI-005. Over halvparten av pasientene i begge grupper i begge studier fikk tilbakefall av uveitt i ikke-behandlet øye i løpet av studieperioden.

Tabell 8 Eksplorative utfall målt ved måned 36 (ITT-populasjon) i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Måned 36	PSV-FAI-001			PSV-FAI-005		
	FAI	Placebo	P verdi	FAI	Placebo	P verdi
N	87	42		101	52	
Antall dager til første tilbakefall av uveitt, median (95 % KI)	657 (395-1051)	71 (57-91)	<0,001	1116 (847 – n/a)	191 (100-395)	-
Antall tilbakefall i studieøyet, gj.snitt (SD)	1,7 (2,4)	5,3 (3,8)	<0,001	2,9 (4,6)	4,2 (4,9)	-
Behov for minst én tilleggsbehandling mot uveitt, n (%)						
-Systemiske steroider eller immundempende medikament	30 (34,5)	21 (50,0)	0,092	32 (31,7)	17 (32,7)	-
-Intra-/periokulært steroider	17 (19,5)	29 (69,0)	<0,001	9 (8,9)	27 (51,9)	-
-Topikalt steroider	24 (27,6)	24 (57,1)	0,001	49 (48,5)	21 (59,6)	-
Endring fra baseline i BCVA, gj.snitt (SD)*	9,1 (13,0)	2,5 (14,2)	0,020	8,6 (13,6)	8,5 (12,4)	-
Vedvarende makulaødem, n/N (%)**	(13,0)	(27,3)	0,079	8/33 (24,2)	6/13 (46,2)	-
Tilbakefall av uveitt i ikke-behandlet øye, n (%)	56/59 (94,9)	27/31 (87,1)	-	40/66 (60,6)	21/31 (67,7)	-
- Hvorav definert	13 (22,0)	5 (16,1)		19 (28,8)	11 (35,5)	
- Hvorav imputert	43 (72,9)	22 (71,0)		21 (31,8)	10 (32,3)	

BCVA, best-corrected visual acuity (beste korrigerte skarpsyn) målt med Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters; FAI, fluocinolonacetamid intravitrealt implantat; KI, konfidensintervall; SD, standardavvik

*Resultater fra PSV-FAI-005 er basert på data for 90 pasienter i fluocinolonacetamid-gruppen og 44 pasienter i placebogruppen.

**Hos pasienter med makulaødem ved baseline, vurdert av utprøver.

DMPs vurdering

Studienes primære endepunkt viste at færre i FAI-gruppen fikk tilbakefall sammenlignet med placebo-gruppen ved alle måletidspunkter i både PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005. Resultater for flere eksplorative utfallsmål, inkludert tid til tilbakefall, antall tilbakefall, behov for lokale steroider og vedvarende makulaødem var også i favør av FAI i begge studier. Resultater for andre eksplorative utfallsmål, som behov for systemiske steroider og immundempende behandling og endring i skarpsyn var ikke entydige og det er usikkert om FAI medfører noen mereffekt sammenlignet med placebo for disse utfallene. Videre fikk over halvparten av pasientene i begge grupper i begge studier tilbakefall av uveitt i ikke-behandlet øye i løpet av studieperioden. Resultater for okulære parametere (slik som skarpsyn og makulaødem) må

imidlertid tolkes i kontekst av at de fleste pasientene i placebogruppene etter hvert fikk tilbakefall og mottok behandling for dette, noe som kan ha påvirket etterfølgende målinger.

Selv om resultatene for tilbakefall pekte i samme retning i både PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005, var det stor forskjell på effektestimaterne mellom studiene, hovedsakelig på grunn av lavere forekomst av tilbakefall i placebogruppen i PSV-FAI-005. Det er mulig at dette i noen grad kan forklares av forskjeller ved baseline, for eksempel var forekomsten av makulaødem høyere i PSV-FAI-001 enn i PSV-FAI-005 (forekomst i placebogruppene var hhv. 64,3 % og 26,9 %). Det kan også muligens være relatert til lokale forskjeller i klinisk praksis.

Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert, er de primære og eksplorative utfallsmålene i studiene klinisk relevante og adekvate. Én av fagekspertene mente imidlertid at definisjonen på tilbakefall er for streng, noe som medfører at mildere tilbakefall og forverringer som er klinisk relevante ikke blir inkludert. DMP understreker imidlertid at den vide definisjonen av imputerte tilbakefall (bruk av annen behandling eller ikke møtt til undersøkelse) i studiene, trolig medfører at antall tilbakefall totalt sett er overestimert. Man vet for eksempel ikke om et tilbakefall som er imputert på bakgrunn av bruk av immundempende behandling skyldes tilbakefall av uveitt eller behov for behandling av den underliggende sykdommen. Videre mente én av fagekspertene at residiv av makulaødem kunne vært et endepunkt da dette er en av hovedindikasjonene for behandling. De kliniske studiene målte kun vedvarende makulaødem hos pasienter som hadde dette ved baseline.

Forskjeller mellom studiene og norsk klinisk praksis medfører noe usikkerhet rundt overførbarheten av studieresultatene. Samtidig bruk av annen uveittbehandling var ikke tillatt i studiene (etter de tre første månedene) med mindre pasienten fikk tilbakefall, men vil trolig benyttes i Norge. Studiene sier ikke noe om mereeffekten av FAI ved bruk i tillegg til standardbehandling. Videre er det en risiko for at relativ effekt av FAI sammenlignet med placebo er overestimert i studiene, siden pasienter i placebogruppen var ubehandlet etter studiens første tre måneder.

I forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen, trakk MHRA frem noen svakheter ved datagrunnlaget. Blant annet må langtidseffekter av FAI utover ett implantat undersøkes bedre dersom re-injeksjon skal være aktuelt, siden implantatet ikke er biologisk nedbrytbart. Videre er effekten av FAI hos pasienter med ulike subtyper av uveitt ikke kjent (for eksempel okulær Bechets og sarkoidose), da det kun foreligger aggregerte data. Effekt av FAI hos pasienter med moderat til alvorlig uveitt er heller ikke kjent, da studiene ekskluderte pasienter med uklarheter i glasslegemet klassifisert som 3+ til 4+ (1).

Ifølge de medisinske fagekspertene er fordelene med FAI at det er en behandling som virker lokalt i øyet, da dette vil kunne spare pasientene for systemiske bivirkninger av immundempende behandling, med mindre en evt. underliggende sykdom krever systemisk behandling. Andre fordeler er den lange virkningstid og færre penetrasjoner av øyet. Imidlertid understreker fagekspertene at dette er sykdommer som i mange tilfeller er kroniske over flere år, og det kan også bli et spørsmål om hvor mange ganger man kan gi injeksjon med implantatet hos yngre pasienter ved behov for gjentatte injeksjoner. Det er mulig at systemiske medikamenter vil holde uveitten mer stabil over tid. En mulig ulempe er at steroiddosen i FAI er lavere enn i andre intravitreale implantater, og vil trolig for en del pasienter ikke være høy nok til å holde pasienten residiv-fri.

Studiene gir ikke svar på relativ effekt av FAI sammenlignet med relevant komparator i norsk klinisk praksis, deksametason intravitrealt implantat. Blant annet på grunn av ulike pasientpopulasjoner og ulike

utfallsmål i de kliniske studiene som er utført på FAI og deksametason intravitrealt implantat, er det ifølge Alimera ikke mulig å etablere relativ effekt i en indirekte sammenligning ved bruk av tilgjengelige studiedata. Virkestoffet i begge implantatene er kortikosteroider med lignende farmakologiske egenskaper. Videre har de to implantatene til dels overlappende bruk. Hvert FAI-implantat har imidlertid lengre virkningstid (inntil tre år) enn deksametason-implantatet (inntil seks måneder, men ifølge fagekspertene i praksis rundt tre måneder i den aktuelle pasientgruppen). Ifølge preparatomtalen for deksametason intravitrealt implantat bør evt. gjentatte doser vurderes dersom pasienten responderer på behandlingen etterfulgt av en gradvis reduksjon i synsskarpheit og legen mener at pasienten vil dra nytte av behandling uten å være eksponert for signifikant risiko (8). Pasienten må følgelig ha en forverring i uveitt-symptomer før en evt. ny dose gis. Ifølge fagekspertene medfører hyppig injeksjon av implantater en stor belastning på øyet over tid.

3.5.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerheten ved bruk av FAI i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 er beskrevet versus placebo, som var komparator i studiene. Sikkerhetspopulasjonen bestod av alle inkluderte pasienter, analysert som «as treated». Ved 36 måneder var gjennomsnittlig (SD) varighet av eksponering (varighet av deltakelse for placebogruppen) 1055 (139) dager for FAI-gruppen og 1029 (191) dager for placebogruppen i PSV-FAI-001. Tilsvarende tall var 1054 (161) dager og 1040 (173) dager i PSV-FAI-005.

Andelen pasienter som rapporterte minst én okulær bivirkning som krevde behandling (treatment emergent adverse events, TEAEs) var sammenlignbar mellom gruppene i både PSV-FAI-001 (FAI: 88,5 %; placebo: 92,9 %) og PSV-FAI-005 (FAI: 93,1 %; placebo: 94,2 %). I PSV-FAI-001 var de vanligste okulære bivirkningene i FAI-gruppen katarakt (inkludert subkapsulær katarakt, 44,8 %) og økt intraokulært trykk (32,2 %), og i placebogruppen makulaødem (38,1 %) og økt intraokulært trykk (31,0 %). I PSV-FAI-005 var de vanligste okulære bivirkningene i FAI-gruppen katarakt (inkludert subkapsulær katarakt, 49,5 %) og økt intraokulært trykk (31,7 %), og i placebogruppen katarakt (36,5 %) og makulaødem (21,2 %). Forekomsten av økt intraokulært trykk var vesentlig lavere i placebogruppen i PSV-FAI-005 sammenlignet med placebogruppen i PSV-FAI-001. Bruken av trykksenkende legemidler var imidlertid mye høyere i PSV-FAI-005 sammenlignet med PSV-FAI-001, uavhengig av gruppe. Behov for trykksenkende kirurgi var høyere i placebogruppen (11,9 %) enn FAI-gruppen (5,7 %) i PSV-FAI-001, mens det var lave tall for begge grupper i PSV-FAI-005. I både PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005 var forekomsten av katarakt og behovet for kataraktkirurgi høyere i FAI-gruppene enn placebogruppene (Tabell 9). De mindre hyppig rapporterte, men mer alvorlige bivirkningene var blødning i den blinde flekken og netthinneløsning.

Tabell 9 Intraokulært trykk, katarakt og hypotonibivirkninger ved 3 måneder i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005- Kilde: innsendt dokumentasjon

PSV-FAI-001 (36 måneder)			PSV-FAI-005 (36 måneder)	
	FAI innsatt	Fingert injeksjon (placebo)	FAI innsatt	Fingert injeksjon (placebo)
Antall randomiserte pasienter	87	42	101	52

IOT-senkende legemidler n (%)	37 (42,5)	14 (33,3)	75 (74,3)	38 (73,1)
IOT > 25 mmHg, n (%)	21 (24,1)	10 (23,8)	24 (23,8)	2 (3,8)
IOT > 30 mmHg, n (%)	14 (16,1)	5 (11,9)	17 (16,8)	1 (1,9)
IOT-senkende kirurgi, n (%)	5 (5,7)	5 (11,9)	2 (2,0)	0
IOT bivirkning, n (%)	28 (32,2)	13 (31,0)	32 (31,7)	2 (3,8)
Kataraktkirurgi, n (%) basert på pasienter med den naturlige originallinsen)	31 (73,8)	5 (23,8)	43 (70,5)	9 (26,5)
Katarakt bivirkning, n (%)	39 (44,8)	10 (23,8)	50 (49,5)	19 (36,5)
Hypotoni, n (%)	9 (10,3)	5 (11,9)	10 (9,9)	0

FAI, fluocinolonacetamid intravitrealt implantat; IOT, intraokulært trykk

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til FAI er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av MHRA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse.

De fleste pasientene i studiene, uavhengig av studieintervensjon, rapporterte minst én okulær bivirkning som krevde behandling. De vanligste okulære bivirkningene i FAI-gruppene var katarakt og økt intraokulært trykk. Blant pasienter i FAI-gruppene med den naturlige originallinsen ble 71-74 % katarakterert i løpet av studien.

Ifølge Alimera Sciences var sikkerhetsprofilen sammenlignbar med den man har sett hos pasienter med kronisk diabetisk makulaødem.

Studiene gir ikke svar på sikkerheten av FAI sammenlignet med relevant komparator i norsk klinisk praksis, deksametason intravitrealt implantat. For en tilsvarende behandlingsslengde vil imidlertid deksametason-implantatet kreve flere injeksjoner enn FAI. Gjentatte injeksjoner kan muligens øke risikoen for komplikasjoner knyttet til injeksjonsprosedyren (6).

3.6 Legemiddelkostnader

Alimera Sciences har levert en budsjettanalyse som belyser konsekvensene på spesialisthelsetjenestens budsjett, dersom fluocinolonacetamid intravitrealt implantat innføres. Alimera har benyttet deksametason

intravitrealt implantat som komparator i sine beregninger av legemiddelkostnader og budsjett. Den innleverte analysen er imidlertid unødig komplisert, og er ikke vurdert.

DMP har beregnet legemiddelkostnader per pasient for FAI og deksametason intravitrealt implantat for et behandlingsløp på tre år, og estimert antall aktuelle pasienter.

3.6.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Den anbefalte dosen med FAI er ett implantat i det berørte øyet. Administrasjon i begge øyne samtidig anbefales ikke. Implantatet frisetter fluocinolonacteonid i inntil 36 måneder. Det er ingen tilgjengelige data som støtter ny behandling av pasienter med et nytt implantat ved bruk til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment(12).

Den anbefalte dosen med deksametason intravitrealt implantat er ett implantat i det berørte øyet. Administrasjon av legemidlet i begge øyne samtidig anbefales ikke. Gjentatte doser bør vurderes dersom pasienten responderer på behandlingen etterfulgt av en gradvis reduksjon i pasientens synsskarphet og legen mener at pasienten vil dra nytte av behandling uten å være eksponert for signifikant risiko. Pasienter som opplever og opprettholder et forbedret syn, bør ikke behandles på nytt. Pasienter som opplever at synet forverres, og hvor ikke deksametason intravitrealt implantat forsinker utviklingen, bør ikke behandles på nytt. Det foreligger svært begrenset informasjon vedrørende gjentatt dosering med mindre enn seks måneders intervaller(9).

Ved bruk som beskrevet i preparatomtalene, er legemiddelkostnader pr. treårssyklus for FAI NOK 130 008, og for deksametason intravitrealt implantat NOK 80 819 (2 implantater pr. år, 6 i løpet av tre år) pr. pasient, se Tabell 10.

Tabell 10 Legemiddelkostnader pr. pasient - oppgitt pr. pakning og treårssyklus ved bruk iht. preparatomtale. Alle legemiddelpriser er basert på maksimal AUP med mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Antall implantat pr. treårssyklus	Kostnad pr. implantat (NOK)	Kostnad pr. treårssyklus (NOK)
Fluocinolonacteonid	1 stk intravitrealt implantat i applikator	190	1	130 008,10	130 008,10
Deksametason	1 stk intravitrealt implantat i applikator	700	6	13 469,90	80 819,40

Begge de intravitreale implantatene har en angitt maksimal virkningstid. Når det gjelder deksametason intravitrealt implantat, erfarer de medisinske fagekspertene at virkningstid er vesentlig kortere, rundt tre måneder, hos den aktuelle pasientgruppen i klinisk praksis. Legemiddelkostnadene for deksametason intravitrealt implantat for en treårsperiode ved hyppigere injeksjoner enn angitt i preparatomtalen varierer fra NOK 94 289 (7 implantater pr. tre år) til NOK 161 638 (12 implantater pr. tre år), se Tabell 11.

Tabell 11 Legemiddelkostnader for deksametason intravitrealt implantat pr. pasient - oppgitt pr. pakning og treårssyklus ved hyppigere injeksjoner enn angitt i preparatomtalen. Alle legemiddelpriser er basert på maksimal AUP med mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Antall implantat pr. treårssyklus	Kostnad pr. implantat (NOK)	Kostnad pr. treårssyklus (NOK)
Deksametason	1 stk intravitrealt implantat i applikator	700	7	13 469,90	94 289,30
	1 stk intravitrealt implantat i applikator	700	8	13 469,90	107 759,20
	1 stk intravitrealt implantat i applikator	700	9	13 469,90	121 229,10
	1 stk intravitrealt implantat i applikator	700	10	13 469,90	134 699,00
	1 stk intravitrealt implantat i applikator	700	11	13 469,90	148 168,90
	1 stk intravitrealt implantat i applikator	700	12	13 469,90	161 638,80

De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert har ikke utstrakt erfaring med bruk av FAI, og har ikke rapportert erfaringer knyttet til virkningstid. Basert på studiedata antar DMP imidlertid at man i gjennomsnitt også vil se kortere enn maksimal virkningstid for dette implantatet. Median tid til tilbakefall varierte mye innad og mellom de kliniske studiene (se Tabell 8), men tallene viser at en del av pasientene vil få tilbakefall vesentlig tidligere enn 36 måneder etter injeksjon av implantatet. Dersom FAI eksempelvis viser seg å ha en virkningstid på 24 måneder i klinisk praksis, vil legemiddelkostnader for deksametason-implantatet være lavere enn FAI, selv med injeksjoner hver tredje måned (8 implantater pr. to år, NOK 107 759).

3.6.2 Antall pasienter aktuelle for behandling med fluocinolonacteonid intravitrealt implantat

Uveitt forekommer relativt sjelden, og det foreligger ingen egne estimater for insidens og prevalens i Norge. Basert på amerikanske og finske studier, oppgir Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi en prevalens på 75-115 per 100 000 innbyggere og en insidens på 23-53 per 100 000 innbyggere per år (2). Ifølge medisinske fage eksperter som DMP har konsultert, er mellom 2 og 15 % av alle uveitt-tilfeller bakre ikke-infeksiøse uveitter. Basert på de overnevnte estimatene vil prevalens og insidens av ikke-infeksiøse bakre uveitt i Norge (populasjon 5,4 mill.) være hhv. 81 til 932 og 25 til 429/pr. år.

Alimera har i sine analyser tatt utgangspunkt i salget av deksametason intravitrealt implantat (Ozurdex) i 2021 (n=1467), og antatt at 10 % (n=147) av salget går til behandling av bakre ikke-infeksiøse uveitt. De har antatt at pasienter kan ha behov for mellom to og fire implantater per år. Antall pasienter per år avhenger

av injeksjonsfrekvensen, og vil ved innsetting av 4 implantater/pasient pr. år tilsvare 37 pasienter og ved innsetting av 2 implantater/pasient pr. år tilsvare 74 pasienter.

Basert på innspill fra de medisinske fageksperter antar DMP at antall aktuelle pasienter for behandling med FAI trolig vil være færre enn Alimeras estimerer, men det har ikke vært mulig å tallfeste dette.

DMPs vurdering

Forenklete beregninger viser at legemiddelkostnadene per pasient vil være høyere for FAI enn deksametason intravitrealt implantat ved bruk som beskrevet i preparatomtalene. Kostnadsforholdet avhenger imidlertid av virkningstiden, og det må tas høyde for at begge preparatene kan ha kortere enn maksimal virkningstid.

Ressursbruk knyttet til administrasjon av legemidlene, eventuelt annen uveittbehandling og behandling av komplikasjoner er ikke beregnet.

DMP antar at FAI muligens kan medføre lavere kostnader enn deksametason-implantatet knyttet til:

- Færre penetrasjoner av øyet og dermed færre komplikasjoner som følge av dette
- Lavere administrasjonskostnader

Direktoratet for medisinske produkter, 13-02-2024

Anette Grøvan
Enhetsleder

Line Holtet Evensen
Saksutreder

Referanser

1. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. Mutual Recognition Procedure. ILUVIEN 190 micrograms Intravitreal Implant in Applicator (Fluocinilone acetone). United Kingdom: 2019. Tilgjengelig fra: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/00e98d30bb7eae060e32c91d376f65d7e86661d>
2. Norsk oftalmologisk forening (NOF) ved kvalitetsutvalget. Oftalmologi - Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi [lest 01.12.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/oftalmologi-nasjonal-kvalitetshandbok-for-oftalmologi>
3. Sandvig K. uveitt i Store medisinske leksikon på snl.no [oppdatert 02.12.2022; lest 01.12.2023]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/uveitt>
4. Papaliodis G. Uveitis: Treatment [oppdatert 05.03.2023; lest 01.12.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/uveitis-treatment?search=uveitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
5. Sandvig K. bakre uveitt i Store medisinske leksikon på snl.no [oppdatert 11.01.2021; lest 01.12.2023]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/bakre_uveitt
6. Reddy A, Liu SH, Brady CJ, Sieving PC, Palestine AG. Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. Cochrane Database Syst Rev 2023;8(8):CD010469. DOI: 10.1002/14651858.CD010469.pub4
7. Norsk oftalmologisk forening (NOF) ved kvalitetsutvalget. Oftalmologi - Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi [lest 01.12.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/oftalmologi-nasjonal-kvalitetshandbok-for-oftalmologi>
8. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C, et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. Semin Arthritis Rheum 2019;49(3):438-45. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.004
9. Preparatomtale Ozurdex intravitreal implantat i applikator, 700 mikrog - Summary of Product Characteristic Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/SpcRedirectToEma.aspx?procNumber=EMEA/H/C/1140>
10. Jaffe GJ, Pavesio CE, Study I. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Three-Year Results. Ophthalmology 2020;127(10):1395-404. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.04.001
11. Biswas J, Tyagi M, Agarwal M. The 0.2-µg/day Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant in Chronic Noninfectious Posterior Uveitis. Ophthalmology Science 2024;4(1):100403. DOI: 10.1016/j.xops.2023.100403
12. Preparatomtale Iluvien intravitreal implantat i applikator, 190 mikrog - Summary of Product Characteristic Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/14-9997.pdf>

Vedlegg 1: Årsaker for imputert tilbakefall i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005

Måned 36	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI	Placebo	FAI	Placebo
N	87	42	101	52
Antall tilbakefall	57 (65,5)	41 (97,6)	47 (46,5)	39 (75,0)
Antall definerte tilbakefall, n (%)	5 (4,7)	12 (28,6)	19 (18,8)	15 (28,8)
Antall imputerte tilbakefall, n (%)	52 (59,8)	29 (69,0)	28 (27,7)	24 (46,2)
Manglende data, n (%)	4 (4,6)	0	6 (5,9)	3 (5,8)
Tilleggsbehandling, n (%)	48 (55,2)	29 (69,0)	22 (21,8)	21 (40,4)
Herunder systemiske steroider eller immundepende behandling, n (%)	25 (28,7)	5 (11,9)	20 (19,8)	8 (15,4)
Herunder intra- eller periokulære steroider, n (%)	7 (8,0)	16 (38,1)	2 (8,0)	13 (25,0)
Herunder topikale steroider	16 (18,4)	8 (19,0)	0	0

Vedlegg 2: Kommentarer fra Alimera Sciences

Summary Background: The FAc implant is indicated for *prevention* of relapse in recurrent non-infectious uveitis *affecting* the posterior segment of the eye. The primary efficacy endpoint of the PSV-FAI pivotal trials, which underpinned market authorization of the FAc implant, was defined as the proportion of patients who had a recurrence of uveitis in the study eye within 6 months after receiving study treatment. An exploratory efficacy endpoint reported on the proportion of trial patients who had a recurrence of uveitis in the study eye within 36-months. Time to recurrence was reported. The PSV-FAI pivotal trials design was underpinned by necessary methodological rigor to reduce biased reporting of the results.

Generalizability of the PSV-FAI Pivotal Trials to Norwegian Clinical Practice. To enable generalisability of the pivotal PSV-FAI trial results to real world clinical practice across multiple geographies, including that of Norway, key design features were incorporated. **(a)** The inclusion of patients with a prior history of recurrent NIU-PS who had relatively quiescent disease at the time of enrolment. **(b)** At baseline, study investigators could enrol patients on local treatments, systemic steroids or immunosuppressants whereby, specific to this application, these Standard of Care (SoC) treatments are available and used in NIU-PS disease management in Norway. **(c)** The PSV-FAI pivotal trials allowed SoC treatment in both arms of the study if recurrence occurred, and patients were kept in the study and their data on all additional treatments /recurrences was analysed for 36 months. **(d)** Any local systemic medication(s) with a potential effect on NIU-PS at the time of study enrolment, (approximately 50% of trial participants) were tapered off within 3 months of study entry. However, in cases of disease recurrence during this time frame, the taper was not enforced, and patients could have the tapering stopped, or where necessary have a dose increase. This was allowed on both the treatment and placebo arms of the PSV-FAI trials. **(e)** Over the course of the 3-year duration of the PSV-FAI trials, if a trial investigators perceived there was clinical evidence of uveitis recurring, they were allowed to treat the patient before the patients NIU-PS flared up enough to reach the protocol defined recurrence threshold of an >2 step increase in anterior chamber cells (ACC) or vitreous haze (VH), or a 15+ letter loss of best corrected visual acuity (BCVA). Of note the trial protocol advised clinicians to attempt local therapy firstly and then move on to systemic therapy if required but did not stop them from prescribing systemic medications where necessary to treat patients effectively. **(f)** All patients who were treated for recurrence with the use of SoC, which was permitted in both arms of the trials, where the protocol defined recurrence threshold was not met were kept in the study and data analysis was done on these patients who had additional treatments/recurrences for 36-months trial period. **Note:** Disease recurrence, where protocol defined threshold was not met were reported as “imputed recurrences”. These features of trial design, permitting disease treatment over the 3-year duration of the trial aligns with an ethical approach to the therapeutic management of a patient with a chronic condition.

Interpreting Trial Results for NIU-PS Recurrence: The PSV-FAI trial results clearly showed that, in both the FAc implant and control arms, the majority of reported recurrences were due to the use of adjunctive/rescue treatments (termed imputed recurrences) rather than for patients reaching the protocol-defined “on-demand” treatment for disease recurrence. Patients allocated to the FAc implant arm of the trial received a background low-dose local treatment with the FAc implant in addition to “on-demand” treatment for recurrences. The degree to which this background treatment reduced the incidence of recurrence was of key interest in the PSV-FAI trials, which reported on the primary endpoint of incidence of recurrence of NIU-PS. Both study arms permitted treatment for NIU-PS recurrence with local treatment i.e., topical drops or intra-ocular/intravitreal treatments or systemic treatments i.e., corticosteroid therapy or immunosuppressants. Therefore, imputed recurrence recorded any deterioration of the patient’s condition, even if it did not meet the protocol-defined criteria for

recurrence. The use of imputed recurrences can be seen as a pragmatic approach to study design, resembling real-world practice, since clinicians could treat patients for uveitis at their discretion and these patients remained on study, irrespective of the arm of the trial patients were randomized to. This in itself represents a very stringent evaluation of the FAc implant effect, as it allows any deterioration in the patient's condition to be captured in the analysis, rather than just those events that meet pre-defined recurrence criteria. Although missing eye examination data also resulted in an 'imputed recurrence', at 36 months only 4 out of 52 patients with imputed recurrences had missing eye examination data in PSV FAI-001 while the remaining patients had a recurrence imputed due to the use of local or systemic steroids. Trial reporting thus provided a conservative estimate of FAc implant effect, which, nonetheless provided a statistically significant reduction in the rate of uveitis recurrence. Robust clinical trial design and associated trial analytical methods reduced bias and mitigated risk of overestimating the relative treatment effect of the FAc implant when compared to placebo in trial reporting.

Real World Patient Selection for Treatment with the FAc implant. The following points provide a summary of background helpful in informing clinical decision making on whether to treat a patient presenting with NIU-PS with the FAc implant. These considerations pertain to cases where there is treatment failure/disease recurrence following oral and/or short acting and intra-ocular corticosteroid therapies. Specifically, we consider the Dexamethasone intravitreal implant (DEX) relative to the FAc trials and key outcome considerations in real world clinical practice. **(a)** The DEX implant was not used before FAc in the PSV-FAI pivotal RCTs and there is no clinical data to support this approach. **(b)** The use of the DEX implant in the treatment of NIU-PS has a reported shorter duration of action, i.e., 3 months rather than 6-months as per the DEX SmPC. Clinicians and literature attest to this, which concurs with clinician feedback in Norway. Repeat use of the DEX implant implies that patients are having more repeated damaging uveitic recurrences if administered at the 6-month interval as per the DEX SmPC, whereby reducing the frequency of recurrences vis a vis more frequent DEX administration, i.e., every 2-3 months, which as per Norway clinician feedback would be required to prevent recurrences. This has implications on a services level, budgetary level and on a patient, level mediated by my more frequent dosing intervals. **(c)** Real World data that suggests that prior DEX does not seem to improve patient outcomes compared to the direct to FAc approach [Kriegel (2022) Buhl (2023)]. **(d)** As a company we are pragmatic and recognise that in the real-world clinical setting clinicians have a treatment paradigm preference which is twofold. Firstly, to treat patients with a single Dexamethasone implant to address the presenting recurrence/flare to achieve a quiescent eye, and secondly, to check the safety (assess for raised intra-ocular pressure) and the effectiveness response of the patient to DEX. Assessment for response following DEX should ideally be done before the effectiveness of DEX had dissipated, i.e. within approx. 2 months of administration.

Durability of effect for the FAc implant:

It is important to note that pharmacological profile and PK profile of the FAc implant facilitates greater potency at a lower dose over a 36-month duration than the Dexamethasone implant. (Campochiario, 2013) However, emergent real-world data as reported by Buhl et al 2023 points to the durability of effect, of up to 36 months of the FAc implant.