



## WERKGROEP MEDISCHE RETINA

### *Standpunt Werkgroep Medische Retina ten aanzien van het steroid implant Iluvien®*

De Nederlandse oogartsen hebben behoefte aan advies voor plaatsbepaling van nieuwe geneesmiddelen op het gebied van de medische retina die beschikbaar komen. De Werkgroep Medische Retina formuleert daarom standpunten ten aanzien van nieuwe geneesmiddelen, vooruitlopend op eventuele herzieningen van richtlijnen.

Iluvien® 190 µg is een intravitreale implant die een continue afgifte van 0,2 µg fluocinolonacetonide (FAC) per dag rechtstreeks in het glasvocht mogelijk maakt gedurende ongeveer 36 maanden.

#### **Indicaties volgens label:**

1. Verminderd gezichtsvermogen dat gepaard gaat met chronisch diabetisch macula-oedeem (DME), wanneer de respons op de beschikbare behandelingen onvoldoende wordt geacht.
2. Recidiverende niet-infectieuze uveïtis met aantasting van het posterieure segment van het oog

De werkgroep uveïtis is momenteel bezig met een standpunt uit te werken betreffende de 2<sup>de</sup> indicatie. Dit standpunt zal te zijner tijd worden toegevoegd en wordt in dit document nog niet besproken.

#### **Registratie studies**

Registratie van Iluvien is gebaseerd op twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde fase III onderzoeken FAME A en B.<sup>1,2</sup>

Geïnccludeerd werden patiënten (n=956) met DME en een centrale retinale dikte (CRT) > 250 µm en met een BCVA tussen 19-68 ETDRS-letters, die eerder minstens één keer behandeld waren met laser fotocoagulatie. De follow up was 3 jaar. Exclusiecriteria waren eerder gebruik van intravitreale anti-VEGF medicatie, glaucoom/oculaire hypertensie en status na vitrectomie.

Patiënten werden behandeld met een intravitreaal FAC implantaat met een afgifte van 0,5 µg/dag (high dose) of 0,2µg/dag (low dose) FAC of kregen een 'sham' injectie.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een BCVA ≥15 letters na 24 maanden. Dit werd ook bepaald na 36 maanden.

In het FAME A-onderzoek was het percentage patiënten met een BCVA-toename van ≥15 letters na 24 maanden in de groep die Iluvien 0,2 µg/dag had ontvangen, 26,8% versus 14,7% in de placebogroep; (p = 0,029).

In het FAME B-onderzoek waren de percentages 30,6% versus 17,8% (p = 0,030).

Na 36 maanden waren deze percentages 33% t.o.v. 21,4% voor beide studies.

In de subgroep van patiënten met een DME  $\geq$  3 jaar bestaand waren de verschillen groter: Voor de FAME A studie: 31,8% versus 11,9% ( $p = 0,004$ ) en voor de FAME B studie: 37,4% versus 15,1% ( $p = 0,006$ )

De CRT was bij aanvang 451-485  $\mu\text{m}$  en na 24 maanden had 51% van de patiënten die Iluvien 0,2  $\mu\text{g}/\text{dag}$  en 47% van de patiënten die Iluvien 0,5  $\mu\text{g}/\text{dag}$  hadden ontvangen een CRT  $< 250 \mu\text{m}$ , t.o.v. 40% van de patiënten behandeld met een sham injectie. Na 36 maanden follow-up was er geen verschil meer tussen de 2 groepen.

Na zes weken kon laserbehandeling toegepast worden als rescue treatment bij persisterend maculaoedeem. Significant meer patiënten in de FAc-groepen hadden na 24 maanden geen rescue-treatment nodig (63,3%-64,8%) ten opzichte van de 'sham' groep (41,1%).

### **Bijwerkingen:**

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn cataract en verhoogde intra-oculaire druk.

Bij 80% van de fake patiënten die met Iluvien in de FAME A en B studies werden behandeld, was een cataractextractie noodzakelijk rond 18 maanden, in vergelijking met 27% bij de proefpersonen die een placebo kregen.

In de FAME A en B studies moesten 38,4% van de patiënten die Iluvien 0,2  $\mu\text{g}/\text{dag}$  en 47,3%, die Iluvien 0,5  $\mu\text{g}/\text{dag}$  kregen, worden behandeld met oogdruk verlagende medicatie tegenover 14,1% van de sham-groep.

Glaucoomchirurgie was binnen 36 maanden nodig bij 4,8% van de patiënten met Iluvien 0,2  $\mu\text{g}/\text{dag}$ , bij 8,1% van de patiënten met Iluvien 0,5  $\mu\text{g}/\text{dag}$ , en bij 0,5% van de patiënten in de sham-groep.

Het gebruik van oogdruk verlagende medicatie was vergelijkbaar bij proefpersonen die twee of meer behandelingen met Iluvien kregen.

In de FAME A en B studies werden twee gevallen van endophthalmitis gemeld bij proefpersonen die met Iluvien werden behandeld. Dit komt overeen met een incidentiepercentage van 0,2% (2 gevallen gedeeld door 1.022 injecties).

### **Real life studies:**

Er zijn meerdere real life studies gerapporteerd. Er worden in dit standpunt 2 studies besproken.

Het onderzoek IRISS (Iluvien Registry Safety Study) was observationeel, multicentrisch en open-label, waarin praktijkgegevens over een periode van 5 jaar werden verzameld over de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met Iluvien 0,2  $\mu\text{g}/\text{dag}$  bij 593 ogen van 563 patiënten uit 3 Europese landen (Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Portugal).<sup>3</sup> Alle deelnemers waren 'poor responders' t.o.v. andere behandelopties voor DME (zoals anti-VEGFs) en kregen het implantaat daarom als 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup>-lijns behandeling toegediend.

De UK retrospectieve Medisoft Audit analyseerde gegevens van 345 ogen, die werden behandeld zijn met Iluvien 0,2  $\mu\text{g}/\text{dag}$  in het Verenigd Koninkrijk (VK) met een gemiddelde follow-up van 428 dagen.

<sup>4</sup>

In de Medisoft audit waren 89,6% van de ogen pseudofaak bij inclusie en in de IRISS trial 82,6%.

Beide onderzoeken laten bij ruim 75% een gestabiliseerde of verbeterde visus zien. In de IRISS studie lieten pseudofake patiënten bij wie het DME korter dan 3 jaar bestond een grotere visusverbetering zien (+8,2 letters) dan patiënten bij wie het DME langer dan 3 jaar aanwezig was (+1,7 letters). Dit in tegenstelling tot de FAME studies, waar juist een betere uitkomst werd gevonden als het DME langer dan 3 jaar bestond.

In de Medisoft Audit had 22% druk verlagende medicijnen nodig na 18 maanden en 13,4% had op enig moment een oogdruk  $\geq 30$  mmHg. In de IRISS studie had 23,3% druk verlagende medicatie nodig na 18 maanden en had 8,3 % een oogdruk  $\geq 30$  mmHg. Glaucoomchirurgie was in de IRISS studie nodig bij 0,8% van de ogen.

In de Medisoft Audit hadden 35,7% van de deelnemers aanvullende behandelingen van het DME nodig zoals maculaire laser of intravitreale anti-VEGF-injecties, in de IRISS studie 31%.

#### **Contra-indicaties volgens het label zijn:**

- Reeds bestaand glaucoom
- Een actieve of vermoedelijke oculaire of peri-oculaire infectie, waaronder de meeste virale aandoeningen van de cornea en conjunctiva, met inbegrip van actieve epitheliale herpes simplex keratitis (keratitis dendritica), vaccinia, varicella, mycobacteriële infecties en schimmelziekten.
- Infectieuze uveïtis
- Wij voegen daaraan toe, dat een patiënt die eerder een hoge oogdruk heeft gekregen na toediening van steroïden (topicaal, intravitreaal of subconjunctivaal), niet geïnjecteerd mag worden met Iluvien.
- Afakie. Het hulsje zou zich naar de voorste oogkamer kunnen verplaatsen.

#### **Kosteneffectiviteit:**

De kosteneffectiviteit in Nederland (Iluvien t.o.v. bevacizumab) is niet berekend. In het VK is een berekening gedaan, waarbij 1 Iluvien implant (met 4 keer per jaar controle) vergeleken werd met 14 anti-VEGF injecties (ranibizumab) (met meer frequente controles) in 3 jaar in zowel fake als pseudofakie patienten.<sup>5</sup> In het VK zouden ongeveer 7500 patiënten met chronisch DME zijn, die niet goed reageren op anti-VEGF en dus in aanmerking zouden kunnen komen voor Iluvien. Dit zou een besparing geven van > 40 miljoen GBP.

Als je in deze studie ranibizumab zou vervangen door bevacizumab, zou de besparing minder zijn, maar aangezien het een groep patiënten betreft, die niet goed reageren op anti-VEGF, is het logisch, dat (een aanzienlijk deel van) deze groep reeds (tijdelijk) geswitcht zou zijn naar ranibizumab of aflibercept. Daarmee zou de besparing in theorie weer groter worden.

De data van een andere retrospectieve ICE-UK studie zijn gebruikt voor een gezondheidseconomische evaluatie waarbij de gesamtkosten voor de behandeling van DME met of anti-VEGF- of steroïd-injecties in het jaar voor toediening van Iluvien<sup>®</sup> vergeleken werden met de kosten in het jaar na toediening van het fluocinolone acetonide implant (FAc).<sup>6</sup> De zorgkosten waren in het jaar voor FAc implant significant hoger (£2.691) dan na het FAc implant (£1.239), maar de kosten van het implant (£5.680) waren hierbij nog niet meegenomen.

In een andere kosteneffectiviteitsanalyse uit het VK is Iluvien<sup>®</sup> bij chronisch DME vergeleken met het dexamethason implant of met standard care (laser en anti-VEGF)<sup>7</sup>. Bij pseudofake patiënten zorgde het FAc implant voor een visuswinst van 4.01/3.64 ETDRS letters t.o.v. standard care/Ozurdex<sup>®</sup> in 36 maanden. Over een tijdshorizon van 15 jaar kon voor Iluvien<sup>®</sup> een incremental cost-effectiveness

ratio (ICER) berekend worden van £16.609/ £14.070 per gewonnen QALY tegenover standard care/dexamethason-implant voor pseudofake patiënten. Deze ICERs worden als aanvaardbaar beschouwd.

### **Conclusie:**

In een eerder standpunt over de behandeling van DME van de werkgroep, wordt geadviseerd als eerste keus bij foveaal DME te behandelen met intravitreale anti-VEGF medicatie. Bij een visus > 0,4 wordt geadviseerd bevacizumab te geven gevolgd door aflibercept of ranibizumab bij onvoldoende respons op 6 injecties. Bij een visus < 0,4 kan aflibercept of ranibizumab gegeven worden als eerste keus.

Indien er na 6 injecties geen respons is op deze anti-VEGF middelen of als er een contra-indicatie bestaat om anti-VEGF medicatie te gebruiken (bv bij zwangerschap met een duur < 20 weken), dan kunnen steroïden gegeven worden.

Er zijn meerdere steroïden mogelijk:

- Kenakort subtenon (geen goede studies beschikbaar)
- Triamcinolon acetonide intravitreaal (Vistrec®) 86,28 euro, off label werkingsduur 3-4 maanden
- Dexamethason implant (Ozurdex®) 1035,18 euro werkingsduur 2-6 maanden
- Fluocinolon acetonide (Iluvien®) 7139,50 euro werkingsduur 3 jaar

De kosteneffectiviteit van Iluvien® is in studies alleen met geregistreerde medicatie vergeleken zoals het dexamethason-implant waarbij een acceptable ICER berekend werd. Vanwege de veel lagere medicatiekosten van Triamcinolon acetonide (Vistrec®) zou een vergelijking van de kosteneffectiviteit duidelijk nadeliger zijn voor Iluvien®

Op basis van de studies en het label, adviseert de werkgroep Iluvien enkel te gebruiken bij chronisch DME (> 3 jaar), niet reagerend op anti-VEGF. Er mogen geen contra-indicaties zijn en Iluvien lijkt dan met name geschikt voor pseudofake ogen. Een eerder verrichte vitrectomie is geen contra-indicatie. Als fake patiënten behandeld worden met Iluvien moet besproken worden dat de kans 80% bedraagt dat een cataract extractie noodzakelijk zal zijn binnen 2 jaar. Daarnaast dient het risico van een oogdrukstijging besproken te worden. Aanvankelijk moet iedere maand de druk gecontroleerd worden, gevolgd door controles met langere intervallen indien een verhoging van de oogdruk uitblijft.

Ons advies is om eerst te behandelen met Vistrec of Ozurdex en nooit meteen te starten met Iluvien. Als er een goede respons is op Vistrec of Ozurdex, en geen oogdrukstijging, maar wel steeds een recidief na 2-4 maanden, dan is er een goede indicatie om Iluvien toe te dienen.

### **Samenvattend:**

Er is een indicatie voor Iluvien bij behandeling van DME als aan volgende voorwaarden wordt voldaan:

1. Chronisch DME > 3 jaar
2. Voorheen geen adequate respons op anti-VEGF-injecties
3. Bewezen respons op triamcinolon acetonide intravitreaal (Vistrec®) en/of , Dexamethason implant (Ozurdex®) maar herhaaldelijk injecties blijven nodig.

Pseudofakie is geen absolute voorwaarde maar heeft wel de voorkeur omdat bij 80% van de fake patiënten een cataract extractie nodig is binnen 2 jaar.

Contra-indicaties Iluvien

1. Glaucoom, of eerder steroid responder
2. Actieve of vermoedelijke oculaire of peri-oculaire infectie
3. Infectieuze uveitis
4. Afakie

Januari 2022, het bestuur van de Werkgroep Medische Retina, mede namens de leden van de werkgroep.

#### **Belangenverstrengeling:**

- Mw. Dr. J.J.C. van Lith-Verhoeven: Adviesraad Novartis, Bayer en Allergan. Vergoeding voor eigen presentaties op gesponsorde congressen. Deelname aan gesponsorde trials (Novartis, Roche, Chengdu Kanghong Biotech).
- Mw. Dr. Y de Jong-hesse: Honorarium voor houden van voordrachten Novartis Pharma.
- Prof. dr.C.B. Hoyng; Organisatie retina symposium (Bayer).
- Prof. dr. R.O. Schlingemann: consultant Bayer, Oxurion, IDx.

#### **Disclaimer:**

Dit standpunt is opgesteld door de Werkgroep Medische Retina op basis van de bij de auteurs beschikbare informatie en kan worden aangepast n.a.v. nieuwe inzichten. Dit standpunt kan worden gebruikt om beleid op te baseren, maar is geen richtlijn. De werkgroep Medische Retina heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van dit standpunt. Desondanks accepteert het NOG geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van dit standpunt.

#### **Referenties:**

<sup>1</sup> Campochiaro PA *et al.* Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. **Ophthalmology** 118(4), 626–635 (2011)

<sup>2</sup> Campochiaro PA, *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. **Ophthalmology** 119(10), 2125–2132 (2012).

<sup>3</sup> Chakravarthy U, *et al.* ILUVIEN (190micrograms fluocinolone acetonide) real-life safety and effectiveness following usage in three European countries – results from the 2016 extract of data from the ILUVIEN Registry Safety Study (IRISS) (free paper). European Society of Retina Specialists (2017).

<sup>4</sup> Bailey C, *et al.* Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. **Eye (Lond.)** 31(12), 1707–1715 (2017)

<sup>5</sup> Quhill *et al.* Cost advantage of fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN®) versus ranibizumab in the treatment of chronic diabetic macular oedema. **Glob. Reg. Heal. Technol. Assess** 4(1), e155-e164 (2017)

<sup>6</sup> Holden SE *et al.* Health-economic evaluation of fluocinolone acetonide 190mg implant in people with diabetic macular edema. **Current Medical Research and Opinion** 33, NO. S2: 45-52 (2017)

<sup>7</sup> Pochopien A et al. Cost-effectiveness of fluocinolone acetonide (ILUVIEN®) in UK patients with chronic diabetic macular oedema considered insufficiently responsive to available therapies. *BME Health Services Research* <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3804-4> (2019).