



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 2

.....

L'uvéïte non infectieuse • Partie II

Essais cliniques

L'étude SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Disease) nous a fourni de très bonnes données qui nous montrent que lorsque l'immunosuppression permet un contrôle complet de la panuvéïte postérieure ou de la panuvéïte, elle peut réduire de manière significative les complications de l'uvéïte, en particulier la formation de membranes néovasculaires choroïdiennes. Ces données nous montrent également que l'on n'obtient pas le même effet si les patients sont contrôlés de manière minimale, ce qui signifie que nous les laissons couverts et qu'ils ne sont pas complètement calmes. Cela forme mon paradigme de traitement et je m'appuie sur l'immunosuppression plus tôt, parce que je sais que nous obtenons de meilleurs résultats²⁵.

SITE était une étude de cohorte rétrospective montrant qu'un an après le début du TIM, un contrôle durable de l'inflammation était atteint chez 62,2 %, 66 %, 73,1 %, 51,9 % et 76,3 % des patients prenant respectivement de l'azathioprine, du méthotrexate, du mycophénolate mofétil, de la cyclosporine et du cyclophosphamide²⁵. Elle a également révélé que le taux de contrôle de l'inflammation chutait lorsque la prednisone orale était arrêtée, quel que soit l'agent de TIM utilisé.

[ClinicalTrials.gov ID NCT00116090](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00116090)

Étude de cohorte sur le traitement immunosuppresseur systémique des maladies oculaires (étude SITE)

Résumé : Cette étude évaluera si un traitement qui supprime les réactions immunitaires administré pour traiter les maladies inflammatoires de l'œil est associée à un risque plus élevé de décès et de cancer. Les maladies inflammatoires de l'œil, notamment l'uvéïte, la sclérite et la pemphigoïde des muqueuses, sont des maladies qui entraînent parfois une cécité majeure.



Pour certains patients, le traitement par corticostéroïdes ne suffit pas à contrôler les maladies. Les chercheurs espèrent obtenir des informations sur la pertinence du traitement immunosuppresseur pour les patients et sur les substances à éviter. L'étude évaluera également la fréquence des complications à court terme liées à la thérapie immunosuppressive ainsi que les avantages que cette thérapie peut apporter au traitement des maladies oculaires²⁶.

Les dossiers médicaux de patients âgés de moins de 65 ans (âge médian compris entre 21 et 65 ans) ayant souffert d'une maladie oculaire inflammatoire et non infectieuse peuvent être examinés dans le cadre de cette étude. Une base de données sera constituée à partir de l'examen des dossiers des patients examinés à la clinique d'uvéïte du National Eye Institute depuis 1977 et dans trois autres sites. Les patients considérés comme exposés aux thérapies immunosuppressives seront comparés à deux groupes : la population générale des États-Unis et un groupe interne de patients atteints des mêmes maladies oculaires inflammatoires et n'ayant pas reçu d'immunosuppression. Des données concernant environ 10 000 à 15 000 patients seront collectées. Les patients ne seront pas identifiés lors de l'examen des dossiers. L'incidence du cancer sera examinée, ainsi que les résultats du traitement immunosuppresseur, mesurés par le contrôle de la maladie oculaire, l'acuité visuelle, les changements dans l'utilisation des corticostéroïdes et les taux de rémission, c'est-à-dire la diminution des symptômes de la maladie.

Les dossiers médicaux d'un groupe témoin de patients n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur pour leur uvéïte seront également examinés. Les données sur l'incidence du cancer sont plus difficiles à obtenir, car elles nécessitent un contact personnel avec les patients. Dans ce cas, les patients seront contactés par téléphone ou par courrier, et ceux qui auront donné leur consentement éclairé seront interrogés sur leurs antécédents médicaux, y compris les cas antérieurs de cancer et d'autres affections.

Pour les patients décédés, les chercheurs tenteront de communiquer avec le plus proche parent au sujet de ces informations médicales.

Contexte : Les maladies inflammatoires oculaires, notamment l'uvéïte, la sclérite et la pemphigoïde des muqueuses, sont des maladies oculaires cécitantes majeures. Chez certains patients, la corticothérapie est insuffisante pour contrôler la maladie inflammatoire oculaire, de sorte qu'un traitement immunosuppresseur est nécessaire. Le traitement immunosuppresseur des maladies oculaires fait le plus souvent appel à des antimétabolites, des inhibiteurs de lymphocytes T et/ou des agents alkylants. Des études menées sur des patients atteints de maladies immunologiques systémiques graves ou d'autres maladies systémiques ont suggéré que ces traitements pouvaient entraîner un risque accru de cancer et d'autres morbidités à long terme. Dans ces études, il a été difficile de déterminer si ce risque accru était dû aux maladies systémiques sous-jacentes ou au traitement.

Objectifs : L'étude de cohorte SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases) évaluera directement si le traitement immunosuppresseur des maladies inflammatoires oculaires est associé à un risque excessif de mortalité et de cancer.

L'étude devrait fournir des informations essentielles pour décider si un traitement immunosuppresseur est justifié pour ces patients et si certains agents immunosuppresseurs devraient être évités. En outre, l'étude évaluera la fréquence des complications à court terme liées à ce traitement et les avantages oculaires de la thérapie.

Début de l'étude : 2005-06-16

Fin de l'étude : 2008-04-21

Nombre de participants : 6 300

Méthodes d'identification des effets indésirables à long terme du traitement chez les patients atteints de maladies oculaires : l'étude de cohorte SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases)

Objectif : Évaluer les méthodes épidémiologiques potentielles pour étudier les effets à long terme de l'immunosuppression sur le risque de mortalité et de tumeur maligne mortelle, et présenter les détails méthodologiques de l'étude de cohorte SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases)²⁷.

Méthodes : Revue des avantages et des inconvénients des modèles d'étude potentiels pour l'évaluation des événements rares et tardifs, et présentation de l'approche de l'étude de cohorte SITE.

Résultats : L'essai contrôlé randomisé est la méthode la plus solide pour évaluer les effets d'un traitement, mais la longue durée de l'étude, les coûts élevés et les problèmes éthiques liés à l'étude de la toxicité limitent son utilisation dans ce contexte. Les études de cohortes rétrospectives sont potentiellement plus rentables et plus opportunes, s'il existe des dossiers fournissant les informations souhaitées sur une période de suivi suffisante dans le passé. Les méthodes cas-témoins nécessitent des échantillons de très grande taille pour évaluer le risque associé à des expositions rares, et le biais de rappel est problématique lorsqu'il s'agit d'étudier la mortalité. L'étude de cohorte SITE est une étude de cohorte rétrospective. L'utilisation passée d'antimétabolites, d'inhibiteurs de cellules T, d'agents alkylants et d'autres immunosuppresseurs est déterminée à partir des dossiers médicaux d'environ 9 250 patients souffrant d'inflammation oculaire dans cinq centres tertiaires sur une période allant jusqu'à 30 ans. La mortalité et les résultats de la mortalité par cause sur environ 100 000 années-personnes ont été déterminés à l'aide de l'Index national des décès. Les groupes de patients immunodéprimés et non immunodéprimés sont comparés entre eux et avec les taux de mortalité de la population générale tirés des statistiques vitales américaines. Les différences détectables calculées pour la mortalité/maladie mortelle par rapport à la population générale sont de 22 %/49 % pour les antimétabolites, 28 %/62 % pour les inhibiteurs de cellules T et 36 %/81 % pour les agents alkylants.

Conclusions : Les informations issues de l'étude de cohorte SITE devraient permettre de déterminer si l'utilisation de ces médicaments immunosuppresseurs pour traiter l'inflammation oculaire augmente le risque de mortalité et de cancer mortel. Cette approche épidémiologique peut être utile pour évaluer les risques à long terme des thérapies systémiques pour d'autres maladies oculaires.

Étude FAST

« Avant l'arrivée des inhibiteurs du TNF tels que Humira (adalimumab) et Remicade (infliximab), nous utilisions souvent un antimétabolite plus un inhibiteur des lymphocytes T », explique le Dr Henry. « Aujourd'hui, nous commençons généralement par un antimétabolite tel que le méthotrexate ou le mycophénolate, et nous disposons de bonnes preuves de niveau I pour cette voie grâce à l'essai FAST²⁸ ».

L'étude FAST (First-line Antimetabolites as Steroid-sparing Treatment) a porté sur 265 adultes atteints d'uvéïte non infectieuse, répartis de manière aléatoire entre le méthotrexate par voie orale, à raison de 25 mg par semaine, et le mycophénolate mofétil par voie orale, à raison de 3 g par jour. Chez les patients souffrant d'uvéïte postérieure ou de panuvéïte, le traitement a réussi dans 74,4 % des cas dans le groupe méthotrexate contre 55,3 % dans le groupe mycophénolate, tandis que chez les patients souffrant d'uvéïte intermédiaire, il a réussi dans 33,3 % des cas dans le groupe méthotrexate contre 63,6 % dans le groupe mycophénolate²⁸.

Les deux agents de première intention sont le plus souvent les antimétabolites (tels que le méthotrexate, le mycophénolate ou l'azathioprine) et les agents biologiques. Les anti-TNF sont probablement les agents biologiques les plus utilisés : Humira, Remicade (infliximab), Simponi Aria (golimumab) ou Cimzia (certolizumab pégol). Pour les maladies plus agressives, on utilise parfois le rituximab.

Environ 40 à 60 % des patients auront besoin d'une thérapie combinée. Nous ajoutons généralement l'agent anti-TNF à l'antimétabolite. Cette voie est devenue acceptable pour les enfants et les adultes : d'abord l'antimétabolite puis, si nécessaire, une thérapie combinée et l'ajout de l'agent anti-TNF.

Certains patients qui ont besoin d'une thérapie combinée peuvent ne pas tolérer l'antimétabolite ou l'anti-TNF, poursuit le Dr Dahr. « Chez ces patients, nous pourrions envisager un inhibiteur des lymphocytes T tel que le tacrolimus ou la cyclosporine en tant que composante de la thérapie combinée. Bien qu'il s'agisse d'un stéroïde injecté dans le vitré comme une forme de traitement local, l'implant Yutiq (fluocinolone 0,18 mg) a une longue durée d'action (deux à trois ans) et peut servir d'élément de base dans un régime de traitement à long terme, ajoute-t-il. Il existe donc de nombreuses combinaisons différentes. L'association d'un antimétabolite et d'un inhibiteur de cellules T, par exemple, est une combinaison classique qui peut donner de bons résultats et qui est peu coûteuse. Nous pouvons également utiliser un implant Yutiq en association avec un anti-TNF chez un patient qui ne tolère pas l'antimétabolite, mais qui a besoin de plus que l'anti-TNF seul. »

« Les inhibiteurs de cellules T et les agents alkylants (cyclophosphamide et chlorambucil) sont, à mon avis, les plus lourds, déclare le Dr Arepalli¹³. Je les réserve aux patients dont la maladie est la plus grave. Je m'en remets vraiment à la rhumatologie pour choisir cette voie, car ces médicaments peuvent entraîner de nombreux effets secondaires. J'ai une poignée de patients qui prennent des agents alkylants. L'un d'entre eux me vient à l'esprit : il s'agit d'un patient souffrant d'une terrible sclérite dans le cadre d'une granulomatose avec polyangéite.

Nous sommes passés par tous les autres moyens et nous avons fini par utiliser le cyclophosphamide parce qu'on n'arrivait pas à contrôler la condition d'une autre manière. Ainsi, bien qu'il s'agisse de médicaments plus anciens et qu'ils soient parmi les plus puissants que nous ayons, ils sont toujours très utiles pour les patients dont la condition ne peut être contrôlée avec certains de nos médicaments plus récents ».

Étude SYCAMORE : Le premier essai contrôlé randomisé portant sur des enfants traités par l'adalimumab en association avec le méthotrexate pour l'uvéïte associée à l'AJI s'est achevé récemment au Royaume-Uni²⁹. Les chercheurs ont constaté que l'association était beaucoup plus efficace pour contrôler l'inflammation et qu'elle entraînait moins d'échecs thérapeutiques que le méthotrexate seul. « L'essai a été interrompu prématurément devant l'importance des avantages constatés », a commenté le Dr Lee.

L'étude montre également la voie à suivre pour ce qui est de la méthodologie, souligne le Dr Lee : en se concentrant sur un seul type d'uvéïte, comme l'ont fait les chercheurs dans ce cas, « on pourrait être en mesure de séparer le signal du bruit ».

Adalimumab et méthotrexate pour le traitement de l'uvéïte dans l'arthrite juvénile idiopathique

Contexte : L'adalimumab, un anticorps monoclonal anti-facteur de nécrose tumorale entièrement humain, est efficace dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Nous avons testé l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'uvéïte associée à l'AJI²⁹.

Méthodes : Dans cet essai multicentrique, à double insu, randomisé et contrôlé par placebo, nous avons évalué l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des enfants et des adolescents âgés de 2 ans ou plus qui présentaient une uvéïte active associée à l'AJI. Les patients qui prenaient une dose stable de méthotrexate ont été répartis au hasard dans un rapport 2:1 pour recevoir soit de l'adalimumab (à une dose de 20 mg ou 40 mg, selon le poids corporel), soit un placebo, administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines. Les patients ont poursuivi l'essai jusqu'à l'échec du traitement ou jusqu'à ce que 18 mois se soient écoulés. Ils ont été suivis jusqu'à 2 ans après la randomisation. Le principal critère d'évaluation était le temps écoulé avant l'échec du traitement, défini en fonction d'un score d'inflammation intraoculaire multicomposant basé sur les critères de la *Standardization of Uveitis Nomenclature*.

Résultats de l'étude : Les critères d'arrêt présélectionnés ont été remplis après le recrutement de 90 des 114 patients. Nous avons observé 16 échecs thérapeutiques chez 60 patients (27 %) du groupe adalimumab contre 18 échecs thérapeutiques chez 30 patients (60 %) du groupe placebo (rapport de risque, 0,25; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,12 à 0,49; $P < 0,0001$ [la limite d'arrêt présélectionnée]). Les effets indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant l'adalimumab que chez ceux recevant le placebo (10,07 événements par année-patient [IC à 95 %, 9,26 à 10,89] contre 6,51 événements par année-patient [IC à 95 %, 5,26 à 7,77]), de même que les effets indésirables graves (0,29 événement par année-patient [IC à 95 %, 0,15 à 0,43] contre 0,19 événement par année-patient [IC à 95 %, 0,00 à 0,40]).

Conclusions : Le traitement par l'adalimumab a permis de maîtriser l'inflammation et a été associé à un taux d'échec thérapeutique inférieur à celui du placebo chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéïte active associée à l'AJI qui prenaient une dose stable de méthotrexate. L'incidence des effets indésirables et des effets indésirables graves est beaucoup plus élevée chez les patients qui ont reçu l'adalimumab que chez ceux qui ont reçu le placebo.

Essais Visual 1 et 2 : Ces essais ont révélé que l'adalimumab réduisait le risque de poussée uvéïtique ou de perte d'acuité visuelle à l'arrêt des corticostéroïdes chez les patients atteints d'une uvéïte inactive contrôlée par des corticostéroïdes systémiques^{30, 31}.

L'adalimumab chez les patients atteints d'uvéïte active non infectieuse

Contexte : Les patients atteints d'uvéïte non infectieuse sont exposés aux complications à long terme d'une inflammation non contrôlée, ainsi qu'aux effets indésirables d'une thérapie glucocorticoïde à long terme. Nous avons mené un essai pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab en tant qu'agent d'épargne glucocorticoïde pour le traitement de l'uvéïte non infectieuse³⁰.

Méthodes : Cet essai multinational de phase 3 a porté sur des adultes présentant une uvéïte intermédiaire non infectieuse active, une uvéïte postérieure ou une panuvéïte malgré un traitement à la prednisone pendant au moins 2 semaines. Les investigateurs et les patients n'ont pas été informés de la répartition des groupes d'étude. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport 1:1 pour recevoir de l'adalimumab (une dose de charge de 80 mg suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines) ou un placebo apparié. Tous les patients ont reçu une dose obligatoire de prednisone, suivie d'une réduction progressive de la prednisone pendant 15 semaines. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le délai avant l'échec du traitement à partir de la semaine 6. L'échec du traitement était un résultat à composantes multiples basé sur l'évaluation de nouvelles lésions inflammatoires, de la meilleure acuité visuelle corrigée, du grade des cellules de la chambre antérieure et du degré d'opacification du vitré. Neuf critères secondaires d'efficacité ont été évalués et les effets indésirables ont été rapportés.

Résultats : Le délai médian avant l'échec du traitement est de 24 semaines dans le groupe adalimumab et de 13 semaines dans le groupe placebo. Parmi les 217 patients de la population en intention de traiter, ceux qui recevaient l'adalimumab étaient moins susceptibles que ceux du groupe placebo de subir un échec thérapeutique (rapport de risque, 0,50; intervalle de confiance à 95 %, 0,36 à 0,70; $P < 0,001$). Les résultats concernant les trois critères d'évaluation secondaires (changement dans le grade des cellules de la chambre antérieure, changement dans le grade du voile vitré et changement dans la meilleure acuité visuelle corrigée) étaient significativement meilleurs dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo. Des effets indésirables et des effets indésirables graves ont été signalés plus fréquemment chez les patients ayant reçu l'adalimumab (1052,4 contre 971,7 effets indésirables et 28,8 contre 13,6 effets indésirables graves pour 100 années-personnes).

Dans l'étude Visual 1, l'échec du traitement était de 24 semaines dans le groupe adalimumab et de 13 semaines dans le groupe placebo. Dans l'étude Visual 2 menée auprès de patients souffrant d'uvéïte contrôlée, l'échec du traitement est survenu chez 55 % des patients du groupe placebo et chez 39 % de ceux qui prenaient de l'adalimumab, a déclaré le Dr Sen : « Il s'agit d'un progrès important, mais il y a encore beaucoup de place pour l'amélioration ».

Adalimumab pour la prévention des poussées uvéïtiques chez les patients atteints d'une uvéïte non infectieuse inactive contrôlée par des corticostéroïdes (VISUAL II) : essai de phase 3 multicentrique, à double insu, randomisé et contrôlé par placebo

Contexte : L'uvéïte non infectieuse est un trouble oculaire potentiellement dangereux pour la vue, causé par une inflammation chronique et ses complications. Le succès thérapeutique est limité par les effets indésirables systémiques associés à l'utilisation à long terme de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs si les médicaments topiques ne suffisent pas à contrôler l'inflammation. Nous avons cherché à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des patients atteints d'une uvéïte non infectieuse inactive contrôlée par des corticostéroïdes systémiques³¹.

Méthodes : Nous avons réalisé cet essai de phase 3 multicentrique, doublement masqué, randomisé et contrôlé par placebo dans 62 sites d'étude répartis dans 21 pays aux États-Unis, au Canada, en Europe, en Israël, en Australie et en Amérique latine. Les patients (âgés de ≥ 18 ans) atteints d'une uvéïte intermédiaire, postérieure ou panuvéïtique inactive et non infectieuse, contrôlée par 10 à 35 mg/jour de prednisone, ont été répartis au hasard (1:1), par l'intermédiaire d'un système interactif de réponse vocale et Web, avec une taille de bloc de quatre, pour recevoir soit de l'adalimumab sous-cutané (dose de charge de 80 mg; dose bihebdomadaire de 40 mg), soit un placebo, avec une réduction obligatoire de la prednisone à partir de la semaine 2. La randomisation a été stratifiée en fonction du traitement immunosuppresseur initial. Le personnel du promoteur chargé de superviser directement la conduite et la gestion de l'étude, les investigateurs, le personnel du site de l'étude et les patients n'ont pas été informés de la répartition des traitements. Le principal critère d'efficacité était le délai avant l'échec du traitement, un critère multicomposant englobant les nouvelles lésions inflammatoires chorio-rétiniennes ou vasculaires rétinienne actives, le grade des cellules de la chambre antérieure, le grade du voile vitré et l'acuité visuelle. L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Cet essai est enregistré auprès de ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT01124838.

Résultats : Entre le 10 août 2010 et le 14 mai 2015, nous avons réparti au hasard 229 patients entre le placebo ($n = 114$) et l'adalimumab ($n = 115$); 226 patients constituaient la population en intention de traiter. La durée médiane du suivi a été de 155 jours (IQR 77-357) dans le groupe placebo et de 245 jours (119-564) dans le groupe adalimumab. Le traitement a échoué chez 61 (55 %) des 111 patients du groupe placebo et chez 45 (39 %) des 115 patients du groupe adalimumab. Le délai avant l'échec du traitement est significativement plus court dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (médiane non estimée [>18 mois] vs 8-3 mois; rapport de risque 0-57, IC à 95 % 0-39-0-84; $p = 0-004$). Le 40^e percentile du temps écoulé avant l'échec du traitement était de 4 à 8 mois dans le groupe placebo et de 10 à 2 mois dans le groupe adalimumab.

Aucun patient des deux groupes n'a présenté d'infection opportuniste (à l'exception de la candidose buccale et de la tuberculose). Aucune tumeur maligne n'a été signalée dans le groupe placebo, tandis qu'un patient (1 %) du groupe adalimumab a présenté un carcinome épidermoïde sans gravité. Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'arthralgie (12 [11 %] patients dans le groupe placebo et 27 [23 %] patients dans le groupe adalimumab), la rhinopharyngite (16 [17 %] et 8 [16 %] patients, respectivement) et les céphalées (17 [15 %] patients dans chaque groupe).

Interprétation : L'adalimumab a réduit de façon significative le risque de poussée uvéitique ou de perte d'acuité visuelle lors du retrait des corticostéroïdes chez les patients atteints d'une uvéite intermédiaire, postérieure ou panuvéitique inactive et non infectieuse, contrôlée par des corticostéroïdes systémiques. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé et le taux d'effets indésirables était similaire dans les deux groupes. Ces résultats suggèrent que l'adalimumab est bien toléré et pourrait être une option thérapeutique efficace dans cette population de patients. Une étude de prolongation ouverte (NCT01148225) est en cours afin d'obtenir des données sur l'innocuité à long terme de l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite non infectieuse.

Autres essais cliniques en développement

Essais de phase I

L'essai *Minocycline for Chronic Autoimmune Uveitis* est une étude interventionnelle de phase 1 avec un recrutement estimé à 10 participants à l'Université Sun Yat-Sen en Chine^{32, 33}. Les patients prendront 100 mg de minocycline par jour par voie orale afin d'évaluer son impact sur divers paramètres, y compris les changements dans la sensibilité maculaire, la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), les champs visuels et les fluctuations de l'électrorétinogramme (ERG) à 6 et 12 mois.

Minocycline pour l'uvéite auto-immune chronique³⁴

En bref : L'uvéite auto-immune est une maladie oculaire non infectieuse, grave, récidivante et menaçant la vue. Environ 20 à 25 % des patients atteints d'uvéite auto-immune souffrent du dilemme de la cécité en raison de l'état inflammatoire chronique et persistant des yeux, qui entraîne une destruction continue de la structure des yeux et conduit progressivement à des dommages irréversibles sur la fonction visuelle. Cependant, l'efficacité des traitements actuels, notamment les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs et les produits biologiques pour l'uvéite auto-immune chronique, est limitée. La minocycline est considérée depuis des décennies comme ayant une fonction anti-apoptose et immunomodulatrice et elle s'est révélée bénéfique dans plusieurs maladies neurodégénératives et neuro-inflammatoires. Cet essai vise à étudier l'efficacité et la sécurité de la minocycline dans le traitement de l'uvéite auto-immune chronique accompagnée de modifications dégénératives de la rétine³⁴.

Début de l'étude (réel) : 2021-12-01

Fin de l'étude primaire (estimée) : 2025-12-31

Fin de l'étude (estimée) : 2026-12-31

Effectifs (estimés) : 10

Essais de phase II

L'étude *Pivotal Study of Izokibep in Noninfectious, Intermediate-, Posterior-, or Panuveitis*, commanditée par Acelyrin inc, est un essai de phase 2 b conçu comme une étude interventionnelle d'environ 100 patients³⁵. Les patients seront randomisés en deux groupes : (1) traitement sous-cutané placebo administré chaque semaine ou (2) izokibep administré chaque semaine par voie sous-cutanée. L'étude évaluera l'izokibep, un bloqueur de l'interleukine-17A, un acteur à part entière de la cascade inflammatoire. Le résultat principal mesurera le temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement, qui est défini dans le protocole de l'étude. Les résultats secondaires incluent, sans s'y limiter, la proportion de sujets ayant atteint la quiescence, le changement de la MAVC, le changement de l'épaisseur centrale de la rétine et l'incidence des événements indésirables apparus sous traitement (TEAE).

L'étude *Effectivity of Antituberculosis Therapy in Idiopathic Uveitis With Positive Interferon Gamma Release Assay (IGRA)*, parrainée par l'université Fakultas Kedokteran en Indonésie, est une étude de phase 2 à triple masque évaluant 80 participants randomisés pour recevoir soit un traitement antituberculeux, soit un stéroïde oral pour les patients atteints d'uvéite avec un test IGRA positif³. Le principal critère de jugement sera le pourcentage d'échec du traitement, défini comme plus de 0,5+ cellule de chambre antérieure (CA) ou opacification du vitré, lésions rétinienne ou choroïdiennes actives, ou incapacité à diminuer progressivement jusqu'à moins de 7,5 mg de prednisone orale ou 2 gouttes d'acétate de prednisolone à 1 % par jour³⁶.

L'étude *Abatacept in Patients With Birdshot HLA A29 Uveitis*, parrainée par l'université Ziekenhuis Leuven en Belgique, est une étude de phase 2 prospective, ouverte, interventionnelle et de preuve de concept évaluant l'abatacept administré une fois par semaine à des patients diagnostiqués avec une choroïdopathie Birdshot⁴. Le nombre de participants visé sera de 15. Le résultat principal sera le temps écoulé avant la récurrence dans au moins un œil, établie par une aggravation de la MAVC d'au moins 15 lettres, une augmentation de 30 % de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR), une augmentation en 2 étapes du voile vitré, de nouvelles lésions inflammatoires dans la choroïde ou des changements vasculaires rétinien. Les critères d'évaluation secondaires comprennent une modification du voile vitré, de la MAVC, de l'ECR, de l'épaisseur choroïdienne, du fonctionnement visuel et des modifications de l'ERG³⁷.

L'étude *Adalimumab Plus Methotrexate for the Treatment of Pediatric Uveitis*, parrainée par l'Université Sun Yat-Sen, est une étude de phase 2, avec assignation d'un seul groupe, dont le nombre cible est de 30 participants³⁸. L'objectif est d'évaluer les effets de l'adalimumab et du méthotrexate dans le traitement de la panuvéite non infectieuse chez les enfants. L'objectif est d'évaluer les effets de l'adalimumab et du méthotrexate dans le traitement de la panuvéite non infectieuse chez les enfants. Le résultat principal sera le temps nécessaire pour atteindre la rémission, et les résultats secondaires comprendront la première rechute une fois la rémission atteinte, la dose totale de stéroïdes utilisée, et la MAVC.

L'étude SAVE-2 (*Intravitreal Sirolimus as Therapeutic Approach to Uveitis*), parrainée par l'université de Stanford et Santen inc, est un essai de phase 2, randomisé et non masqué, qui compare deux dosages de sirolimus (440 µg une fois par mois contre 880 µg tous les deux mois) chez 30 participants³⁹. Le critère de jugement principal est le nombre de crises uvéitiques, et les critères de jugement secondaires sont les événements indésirables, la TRC et l'effet d'épargne stéroïdienne.

L'essai *A Study of Brepocitinib in Adults With Active Noninfectious Nonanterior Uveitis* (NEPTUNE), parrainé par Priovent Therapeutics, est un essai de phase 2, randomisé, à trois masques, évaluant l'effet du brepocitinib oral dans l'uvéite intermédiaire active, l'uvéite postérieure et la panuvéite⁷. Le nombre de participants est estimé à 24. Le principal critère de jugement sera l'incidence des TEAE et des événements indésirables graves⁴⁰.

Un essai multicentrique de phase 2 à bras unique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ustekinumab en association avec la prednisone pour le traitement de l'uvéite sévère non infectieuse (USNI) est organisé par les hôpitaux universitaires de Dijon en France⁴¹. Il s'agit d'une étude de phase 2, avec assignation d'un seul groupe, portant sur environ 29 participants et visant à évaluer les effets de la prednisone et de l'ustekinumab (90 mg, administrés par voie sous-cutanée), les principaux résultats étant le pourcentage de rémission et le pourcentage de patients exempts de rechute de la maladie.

L'étude *Reduction or Discontinuation of TNF-α Inhibitor in Noninfectious Uveitis Patients* est une étude de phase 2, non masquée, interventionnelle, sur un seul groupe de 28 patients de l'Université Sun Yat-Sen, qui évaluera les résultats de l'arrêt progressif de l'adalimumab chez les patients atteints d'une uvéite précédemment contrôlée par le médicament⁴². Le médicament sera administré tous les mois (comme il l'était initialement toutes les 2 semaines pour contrôler la maladie). Si la maladie reste quiescente, l'administration sera interrompue au bout de 6 mois. Le critère d'évaluation principal sera le taux de rechute de l'inflammation, et les critères d'évaluation secondaires comprendront l'évaluation de l'AVC et de l'épaisseur maculaire.

L'étude sur le golimumab pour le traitement de l'uvéite de Behçet réfractaire, organisée par le Peking Union Medical College Hospital en Chine, est une étude de phase 2, interventionnelle, à groupe unique, évaluant le rôle du golimumab, un anticorps monoclonal anti-TNF-α dans la maladie de Behçet réfractaire⁴³. Les résultats primaires comprennent l'impact du médicament sur le score d'attaque oculaire de la maladie, la MAVC, les résultats de la tomographie par cohérence optique et le taux de récurrence de l'uvéite. Les résultats secondaires comprennent l'inflammation intraoculaire, les effets de réduction des corticostéroïdes et l'impact sur la qualité de vie.

Essais de phase III

L'étude ADVISE (*Adalimumab vs Conventional Immunosuppression for Uveitis Trial*), parrainée par le Johns Hopkins Center for Clinical Trials and Evidence Synthesis de Baltimore (Maryland), est une étude de phase 3, randomisée et ouverte, portant sur environ 222 participants et comparant l'adalimumab à l'immunosuppression classique (azathioprine, méthotrexate, mycophénolate, cyclosporine et tacrolimus)⁴⁴.

Le principal critère d'évaluation sera l'obtention d'une réduction des corticostéroïdes (7,5 mg de corticostéroïdes par jour ou moins) lors de deux visites consécutives au cours des six premiers mois. Les résultats secondaires comprennent l'arrêt de la prednisone avant un an, l'acuité visuelle et les complications de l'uvéite et de son traitement.

L'étude Co-THEIA (*Efficacy, Safety, and Costs of Methotrexate, Adalimumab, or Their Combination in Noninfectious Nonanterior Uveitis*), organisée par l'hôpital San Carlos en Espagne, est une étude de phase 3, randomisée et à simple insu, qui évalue trois groupes : (1) adalimumab, (2) méthotrexate, et (3) adalimumab et méthotrexate dans le traitement de l'uvéite non infectieuse non antérieure⁴⁵. L'étude vise à inclure 192 participants. Le principal critère d'évaluation sera la réponse clinique, définie comme la résolution complète de l'inflammation à la 16^e semaine et maintenue jusqu'à la 52^e semaine.

L'étude *A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years With Active JIA-associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody-Positive Uveitis*, commanditée par Eli Lilly and Company, est une étude de phase 3, randomisée et non masquée, évaluant le baricitinib par rapport à l'adalimumab chez des enfants atteints d'uvéite active associée à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) ou d'uvéite chronique à anticorps antinucléaires antérieurs positifs⁴⁶. Le résultat primaire mesurera le pourcentage de répondeurs, défini comme une diminution de l'inflammation en deux étapes.

Une étude de TRS01 chez des sujets atteints d'uvéite antérieure active non infectieuse, y compris des sujets atteints de glaucome uvéitique, organisée par Tarsier, est une évaluation de phase 3, randomisée, à quadruple masque, d'une goutte, TRS01, comparée à des gouttes de stéroïdes approuvées par la FDA dans le traitement de l'uvéite antérieure active non infectieuse⁴⁷. L'étude compte 162 participants. Le résultat primaire mesuré sera la quantité de cellules dans la chambre antérieure, et le résultat secondaire sera les changements dans les cellules par rapport à la ligne de base, entre autres.

L'étude *Safety and Efficacy of an Injectable Fluocinolone Acetonide Intravitreal Insert (FAI)*, parrainée par EyePoint Pharmaceuticals, est une étude de phase 3, randomisée, avec assignation parallèle de 12 participants évaluant l'insert FAI (Yutiq; maintenant commercialisé par Alimera Sciences) par rapport à une injection fictive chez des patients souffrant d'uvéite postérieure⁴⁸. Les critères d'évaluation primaires analyseront la proportion de sujets présentant une récurrence dans les 6 mois suivant le traitement.

L'étude *The Use of 2 Yutiq vs Sham for Treatment of Chronic Noninfectious Intraocular Inflammation Affecting the Posterior Segment (TYNI)*, parrainée par Texas Retina Associates et Eye Point Pharmaceuticals, est une étude collaborative de phase 3, prospective, randomisée, en double aveugle de 30 participants évaluant les patients qui reçoivent 2 implants FAI le jour 1 par rapport à ceux qui reçoivent 2 injections placebo le jour 149. Le principal critère d'évaluation sera la récurrence de l'uvéite au mois 6.

L'étude *Systemic and Topical Antivirals for Control of Cytomegalovirus Anterior Uveitis: Treatment Outcomes (STACCATO)*, parrainée par l'Université de Californie à San Francisco, est un essai randomisé à double masque comparant le valgancyclovir oral, le gancyclovir topique (2 %) et un placebo pour l'uvéite antérieure à cytomégalovirus (CMV)⁵⁰. Le principal résultat mesuré est le changement de la charge virale du jour 0 au jour 28, et les résultats secondaires comprennent la quiescence de la maladie ainsi que l'effet du stéroïde topique sur les yeux avant l'inclusion dans l'étude.

L'étude *Limit-JIA (Preventing Extension of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis)*, parrainée par l'université Duke, est une étude ouverte, de phase 3, à assignation parallèle et non masquée, qui évalue l'efficacité de l'abatacept sous-cutané (Orencia; Bristol Myers-Squibb) dans la prévention de l'extension de l'arthrite juvénile idiopathique⁵¹. L'étude comporte deux parties, la première partie ayant été interrompue en février 2022. La partie 2 est une continuation non randomisée évaluant l'administration d'abatacept par rapport aux soins habituels de l'AJI, chez les patients atteints d'AJI limitée pour voir si le médicament peut prévenir l'extension de la maladie ou l'uvéite.

Depuis la publication du précédent aperçu des essais cliniques sur l'uvéite dans le numéro d'octobre 2022 du *Retinal Physician*, Santen a mis fin à son étude de phase 3 LUMINA évaluant l'efficacité et la sécurité du sirolimus intravitréen chez les patients atteints d'uvéite postérieure non infectieuse⁵².

Essais de phase IV

L'étude *Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant 0,18 mg in the Treatment of Chronic Noninfectious Posterior Segment Uveitis*, parrainée par EyePoint Pharmaceuticals, est une étude prospective ouverte de phase 4 évaluant les résultats à deux ans de l'implant FAI⁵³. Les résultats primaires incluront le changement de la MAVC ainsi que le changement de l'épaisseur du sous-champ central, et les résultats secondaires incluront la récurrence de l'inflammation, les fuites vasculaires et l'œdème maculaire.

L'étude *ADJUST (Adalimumab in JIA-associated Uveitis Stopping Trial)*, parrainée par l'Université de Californie à San Francisco, est une étude de phase 3, randomisée, à quadruple masque, menée auprès d'environ 118 participants atteints d'uvéite associée à l'AJI ou d'uvéite antérieure chronique ANA-positive, comparant la poursuite du traitement par l'adalimumab à l'arrêt du médicament (avec administration d'un placebo)⁵⁴. Le principal critère d'évaluation est le délai avant l'échec du traitement.

L'étude *Biologic Therapy in Pediatric JIA Uveitis*, parrainée par l'hôpital Kasr El Aini en Égypte, vise à évaluer, dans une étude ouverte, l'efficacité des inhibiteurs du TNF- α chez 250 enfants égyptiens atteints d'AJI⁵⁵. Le résultat principal sera axé sur les effets d'épargne stéroïdienne du médicament à 24 mois.

L'étude *A Clinical Trial of Infliximab for Childhood Uveitis*, parrainée par l'Université médicale de Tianjin en Chine, est un essai ouvert de 10 participants recevant de l'infliximab par voie intraveineuse⁵⁶.

Le résultat principal mesurera le changement de la MAVC entre le début et chaque visite sur 24 semaines, et les résultats secondaires incluront le changement du grade des cellules de la CA et du trouble vitréen entre le début et chaque visite.

L'étude *A Study to Assess Change in Disease Activity and Adverse Events of Adalimumab in Chinese Participants Requiring High Dose Corticosteroids for Active Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis* est une étude de phase 4, non masquée, à assignation d'un seul groupe, parrainée par AbbVie et menée en Chine⁵⁷. Les résultats secondaires mesureront les lésions actives, le grade des cellules de la CA et le grade du voile vitré, la MAVC et la nécessité d'administrer moins de 7,5 mg de corticostéroïdes systémiques.

L'étude *Efficacy and Safety of Adalimumab in Noninfectious Anterior Pediatric Uveitis With Peripheral Vascular Leakage* est parrainée par le Peking Union Medical College Hospital en Chine⁵⁸. Il s'agit d'une étude de phase 4, randomisée et ouverte, qui compare l'adalimumab (40 mg, administrés par voie sous-cutanée toutes les deux semaines) au méthotrexate (administration orale de 10 mg toutes les semaines) chez 50 enfants atteints d'uvéite antérieure et présentant une fuite vasculaire périphérique à l'angiogramme à la fluorescéine. Le critère d'évaluation principal sera l'apparition d'une poussée d'uvéite. Les critères d'évaluation secondaires mesureront les fuites vasculaires, les précipités kératiques, le trouble du vitré, la MAVC et les effets indésirables.

L'étude *Topical 2% Ganciclovir Eye Drop for CMV Anterior Uveitis/Endotheliitis* est commanditée par le Singapore National Eye Centre⁵⁹. Cette étude ouverte de phase 4 évaluera la réponse au traitement du ganciclovir topique à 2 % chez 25 patients ayant reçu un diagnostic d'infection du segment antérieur par le cytomégalovirus. Après 6 semaines, une paracentèse en chambre aqueuse sera effectuée pour tester la charge virale ainsi que les niveaux de ganciclovir. Le résultat principal sera la concentration médiane de ganciclovir dans la chambre aqueuse. Le résultat secondaire sera l'efficacité clinique dans l'élimination de la charge virale du CMV, mesurée par la résolution de l'uvéite antérieure/endothélite et un prélèvement aqueux négatif pour le CMV.

L'étude *The Ozurdex Monotherapy Trial (OM)*, parrainée par l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa au Canada, est une étude randomisée, à assignation parallèle et à triple masque, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implant intravitréen de dexaméthasone 0,7 mg (Ozurdex; Allergan/AbbVie) pour le traitement de la panuvéite intermédiaire, postérieure ou non infectieuse⁶⁰. Les patients seront traités par Ozurdex ou par une réduction progressive de la prednisone par voie orale. Le critère d'évaluation principal mesurera le pourcentage de patients dont le score de trouble du vitré est de 0 au bout de 6 mois. Les mesures secondaires incluront la MAVC, l'ECR, le temps de résolution du voile vitré et le temps d'échec défini comme le nombre de mois avec l'implant Ozurdex jusqu'à ce qu'un traitement d'appoint soit indiqué. 



25. Kim JS, Knickelbein JE, Nussenblatt RB, Sen HN. Clinical trials in noninfectious uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2015;55:3:79-110.
26. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00116090>
27. Kempen JH, Daniel E, Gangaputra S, Dreger K, Jabs DA, Kaçmaz RO, Pujari SS, Anzaar F, Foster CS, Helzlsouer KJ, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Liesegang T, Rosenbaum JT, Suhler EB. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008 Jan-Feb;15(1):47-55. doi: 10.1080/09286580701585892. PMID: 18300089.
28. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, Kanakath A, Murugan SB, Vedhanayaki R, Lim LL, Suhler EB, Al-Dhibi HA, Doan T, Keenan JD, Rao MM, Ebert CD, Nguyen HH, Kim E, Porco TC, Acharya NR; FAST Research Group. Effect of corticosteroid-sparing treatment with mycophenolate mofetil vs methotrexate on inflammation in patients with uveitis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2019;10:322:10:936-945.
29. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Woo P, Benton D, Edelsten C, Beresford MW; SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1637-1646. doi: 10.1056/NEJMoal614160. PMID: 28445659.
30. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Barisani-Asenbauer T, Franco P, Heiligenhaus A, Scales D, Chu DS, Camez A, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Suhler EB. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):932-43. doi: 10.1056/NEJMoal509852. PMID: 27602665.
31. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, Schlaen A, Pavesio C, Cimino L, Van Calster J, Camez AA, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Brézín AP. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Sep 17;388(10050):1183-92. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3. Epub 2016 Aug 16. Erratum in: *Lancet*. 2016 Sep 17;388(10050):1160. PMID: 27542302.
32. <https://retinalphysician.com/issues/2023/june/uveitis-corner-current-clinical-trials-in-uveitis/>
33. Minocycline for Chronic Autoimmune Uveitis. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05474729. Updated April 18, 2023. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05474729>
34. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05474729>
35. Phase 2b Pivotal Study of Izokibep in Non-infectious, Intermediate-, Posterior- or Pan-uveitis. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05384249. Updated May 11, 2023. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05384249>
36. The Effectivity of Antituberculosis Therapy in Idiopathic Uveitis With Positive IGRA. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05005637. Updated September 14, 2021. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05005637>
37. Abatacept in Patients With Birdshot HLA A29 Uveitis (HLA-A29). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT03871361. Updated January 27, 2023. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03871361>
38. Adalimumab Plus Methotrexate for the Treatment of Pediatric Uveitis. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT04588818.
39. Intravitreal Sirolimus as Therapeutic Approach to Uveitis (SAVE-2). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT01280669. Updated May 7, 2021.
40. A Study of Brepocitinib in Adults With Active Non-Infectious Non-Anterior Uveitis (NEPTUNE). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05523765. Updated May 3, 2023. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05523765>.
41. A Multicenter Phase 2 Single-arm Proof-of-concept Trial to Assess the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Association With Prednisone for the Treatment of Non-infectious Severe Uveitis (NISU) (USTEKINISU). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT03847272. Updated April 13, 2021. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03847272>.
42. Reduction or Discontinuation of TNF- α Inhibitor in Non-infectious Uveitis Patients. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05155592. Updated December 13, 2021. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05155592>.
43. Golimumab for the Treatment of Refractory Behcet's Uveitis. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT04218565. Updated April 7, 2023. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04218565>.
44. Adalimumab vs Conventional Immunosuppression for Uveitis Trial (ADVISE). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT03828019. Updated June 21, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828019>
45. Efficacy, Safety and Costs of Methotrexate, Adalimumab, or Their Combination in Non-infectious Non-anterior Uveitis (Co-THEIA). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT04798755. Updated March 6, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798755>
46. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Active JIA-Associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody-Positive Uveitis. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT04088409. Updated April 18, 2023. Accessed May 15, 2023.
47. A Study of TRS01 in Subjects With Active Noninfectious Anterior Uveitis Including Subjects With Uveitic Glaucoma. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05042609. Updated April 18, 2023. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05042609>
48. Safety and Efficacy of an Injectable Fluocinolone Acetonide Intravitreal Insert (FAI). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05070728. Updated December 21, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05070728>
49. The Use of Two YUTIQ Versus Sham for Treatment of Chronic Noninfectious Intraocular Inflammation Affecting the Posterior Segment (TYNI). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05486468. Updated October 31, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05486468>
50. Systemic and Topical Antivirals for Control of Cytomegalovirus Anterior Uveitis: Treatment Outcomes (STACCATO). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT03586284. Updated July 6, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03586284>
51. Preventing Extension of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (Limit-JIA). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT03841357. Updated August 18, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841357>
52. A Phase 3 Study Assessing the Efficacy and Safety of Intravitreal Injections of 440 μ g DE-109 for the Treatment of Active, Noninfectious Uveitis of the Posterior Segment of the Eye (LUMINA). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT03711929. Updated November 10, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03711929>
53. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant 0.18 mg in the Treatment of Chronic Non-Infectious Posterior Segment Uveitis. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05322070. Updated August 22, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05322070>
54. Adalimumab in JIA-associated Uveitis Stopping Trial (ADJUST). *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT03816397. Updated March 30, 2023. Accessed May 15, 2023. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03816397>
55. Biologic Therapy in Pediatric JIA Uveitis. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT05540743. Updated October 4, 2022. Accessed May 15, 2023. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05540743>