



**DOCUMENTO DI APPROPRIATEZZA D'USO  
DEI MEDICINALI INTRAVITREALI ANTI-VEGF  
E  
MODALITÀ DI UTILIZZO INTRAVITREALE IN  
SICUREZZA DI BEVACIZUMAB (L. 648/96)**

*Versione dicembre 2020*

# Indice

1. Epidemiologia delle malattie retiniche trattabili con medicinali anti-VEGF e relativi dati di efficacia e sicurezza.
  - a. Degenerazione maculare correlata all'età (AMD);
  - b. Edema maculare diabetico (DME);
  - c. Occlusione venosa retinica centrale o di branca (CRVO, BRVO);
  - d. Neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica (CNV-mp).
2. Appropriatazza d'uso dei medicinali anti-VEGF per la terapia intravitreale
  - a. Principi generali di terapia intravitreale;
  - b. Dati di utilizzo dai Registri di monitoraggio AIFA;
  - c. Sovrapponibilità terapeutica;
  - d. Appropriatazza d'uso degli anti-VEGF a carico del SSN: scheda multifarmaco semplificata.
3. Conclusioni
4. Bibliografia

## Lista delle Abbreviazioni

**AMD** Degenerazione Maculare (essudativa) correlata all'età- *Age-related macular degeneration*  
**anti-VEGF** anti-Fattore Di Crescita dell'Endotelio Vascolare  
**AV** Acuità Visiva  
**BCVA** Massima Acuità Visiva Corretta- *Best Corrected Visual Acuity*  
**BRVO** Occlusione Venosa Retinica di Branca- *Branch Retinal Vein Occlusion*  
**CNV** Neovascolarizzazione Coroideale- *Choroidal Neovascularization*  
**CMT** Spessore Maculare Centrale-*Central Macular Thickness*  
**CRT** Spessore Retinico Centrale –*Central Retinal Thickenss*  
**CRVO** Occlusione Venosa Retinica Centrale-*Central Retinal Vein Occlusion*  
**CTS** Commissione Tecnico Scientifica  
**DRCR.net** *Diabetic Research Clinical Research Network*  
**DM** Differenza Media  
**DME** Edema Maculare Diabetico-*Diabetic Macular Edema*  
**EA** Eventi Avversi  
**EPR** Epitelio Pigmentato Retinico  
**ETDRS** *Early Treatment for Diabetic Retinopathy Scale*  
**GU** Gazzetta Ufficiale  
**HTA** *Health Technology Assessment*  
**IC** Intervallo di confidenza  
**IVT** Intravitreale  
**CNV-mp** CNV secondaria a miopia patologica  
**MP** Miopia Patologica  
**nAMD** AMD di tipo neovascolare-*Neovascular AMD*  
**NICE** *National Institute for Health and Care Excellence*  
**OCT** Tomografia a Coerenza Ottica  
**OR** Odds Ratios  
**PRN** Pro Re Nata  
**RAO** Occlusione dell'Arteria Retinica-*Retinal Artery Occlusion*  
**RCP** Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto  
**RCT** Studi Clinici Randomizzati-*Randomized Clinical Trial*  
**RD** Retinopatia Diabetica - *Diabetic retinopathy*  
**ROP** Retinopatia del Prematuro-*Retinopathy of Prematurity*  
**RR** Risk Ratio  
**RVO** Occlusione Venosa Retinica-*Retinal Vein Occlusion*  
**SSN** Servizio Sanitario Nazionale  
**T&Ex** *Treat-and-Extend*  
**VEGF** Fattore di Crescita dell'endotelio Vascolare  
**wAMD** AMD di tipo essudativo-*wet AMD*

## **1. Epidemiologia delle malattie retiniche trattabili con medicinali anti-VEGF e relativi dati di efficacia e sicurezza**

L'angiogenesi oculare e l'edema maculare sono tra le principali cause di cecità a livello globale. Lo sviluppo di medicinali anti-fattore di crescita dell'endotelio vascolare (anti-VEGF) ha rivoluzionato il trattamento di diverse patologie retiniche.

Attualmente in Italia, i principali medicinali anti-VEGF per l'utilizzo intravitreale (IVT) sono quattro: aflibercept (Eylea®), bevacizumab (Avastin® o un suo biosimilare autorizzato da AIFA per l'uso intravitreale), brolocizumab (Beovu®) e ranibizumab (Lucentis®).

Le specialità medicinali Eylea® e Lucentis® risultano a tutt'oggi autorizzate per le indicazioni:

- i. degenerazione maculare (essudativa) correlata all'età (AMD);
- ii. diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica (CNV-mp);
- iii. diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME);
- iv. diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (BRVO o CRVO).

La specialità medicinale Beovu è invece attualmente autorizzata solo per la degenerazione maculare (essudativa) correlata all'età (AMD).

La specialità medicinale Lucentis® è inoltre autorizzata per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- i. diminuzione visiva causata da CNV non secondaria a AMD o a MP;
- ii. trattamento della retinopatia diabetica proliferante;
- iii. trattamento della retinopatia del prematuro in zona I (stadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (stadio 3+) o dell'Aggressive Posterior ROP.

Il bevacizumab, primo anti-VEGF per uso sistemico ad essere utilizzato come IVT nella pratica clinica per alcune patologie retiniche, non è autorizzato per nessuna delle indicazioni oftalmologiche sopraelencate, ma è inserito nelle liste di cui alla legge 648/96 per la AMD (GU n. 147 del 27-06-2014 e GU n. 38 del 16/02/2015 e GU n. 153 del 18/06/2020) e per la DME (GU n. 89 del 17/04/2018 e GU n. 153 del 18/06/2020) limitatamente ai pazienti con acuità visiva (AV) non peggiore di 20/40 [1-5].

## 1a. Degenerazione Maculare correlata all'Età

La Degenerazione Maculare correlata all'età è una delle principali cause di cecità nei paesi industrializzati per i soggetti di età superiore ai 65 anni. La malattia presenta due stadi: AMD iniziale (secca o *dry*) ed AMD evoluta. La forma evoluta viene classificata come "atrofica" ed "essudativa" (neovascolare o *wet*, nAMD o wAMD). La AMD neovascolare, pur rappresentando il 10-15% dei casi totali di AMD [6-7], è responsabile di circa l'80% dei casi di cecità in pazienti con AMD evoluta. Studi più recenti, successivi all'introduzione degli anti-VEGF intravitreali nella pratica clinica, sembrano indicare invece una riduzione dei casi di cecità o di perdita visiva grave, con circa il 66% degli occhi affetti da AMD essudativa che hanno una massima acuità visiva corretta (BCVA) minore di 0,3 logMAR [8].

Nello stadio iniziale e asintomatico della patologia, aggregati extracellulari chiamati "*drusen*" si accumulano nella retina. Nella fase evoluta atrofica, l'epitelio pigmentato retinico è caratterizzato da aree di più o meno estesa degenerazione, mentre la forma essudativa presenta una neovascolarizzazione coroideale dove nuovi vasi sanguigni immaturi si estendono verso la retina esterna dalla sottostante coroide. Questi neo-vasi sono fragili e perdono liquido e sangue, danneggiando la macula [9].

### Epidemiologia

I dati di prevalenza indicano in circa 30 – 50 milioni il numero di persone affette da AMD globalmente [8] e una prevalenza europea che varia, a seconda dello studio, dal 0,2% al 5,6% per la forma evoluta. Categorizzando per fasce di età, la prevalenza va dallo 0,5% (IC 95% da 0,3 a 0,7) nella classe di età 65-69 anni fino al 9,8% (IC 95% da 6,3 a 13,3) per la popolazione più anziana (sopra gli 85 anni). In Italia, gli studi PADMI (*Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Italy*) ed EUREYE (*European Eye Study*) hanno stimato per la forma neovascolare una prevalenza "grezza" rispettivamente del 2,1% [10] e del 3,7% [11].

### Efficacia

Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse revisioni sistematiche della letteratura con meta-analisi, che hanno analizzato i dati di efficacia e sicurezza clinica degli anti-VEGF somministrati per via intravitreale, esaminando in particolar modo i dati disponibili di confronto tra i vari medicinali [12-15]. Per quanto riguarda l'indicazione terapeutica AMD, tutte le meta-analisi sono concordi nel riportare una sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia per i medicinali di questa classe. Di

seguito vengono riportati i principali risultati discussi negli studi sopracitati; per maggiori informazioni sulle caratteristiche al basale della popolazione esaminata, sui *trial* clinici randomizzati (RCT) inclusi e sul loro rischio di *bias*, si rimanda alle meta-analisi e alle revisioni sistematiche pubblicate.

Nella meta-analisi di Pham B et al [12] sono stati considerati 10 RCT (N = 3.302) nei quali è stata confrontata l'efficacia di bevacizumab e ranibizumab. Un miglioramento della BCVA maggiore o uguale a 15 lettere della scala ETDRS è stato riportato per il 22% dei pazienti, con simile probabilità per i due medicinali (RR 1,05 IC 95% da 0,93 a 1,19). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata in termini di un peggioramento della BCVA maggiore o uguale di 15 lettere della scala ETDRS (RR 0,91 IC 95% da 0,70 a 1,19). La variazione media in BCVA, per i pazienti trattati con bevacizumab e ranibizumab, è stata simile (DM 0,03 lettere; IC 95% da -1,02 a 1,08) con una variazione media di circa 7 lettere per paziente.

Simili risultati sono stati riportati da Low A et al [13], dopo aver esaminato 9 RCT (N =3.630), in termini di variazione media in BCVA a 12 mesi (DM -0,22 lettere; IC 95% da -1,43 a 0,99) e a 18-24 mesi (DM -0,13 lettere; IC 95% da -1,03 a 0,78) e nella proporzione di pazienti che hanno guadagnato 15 o più lettere a 12 mesi (RR 0,93 IC 95% da 0,80 a 1,08) e a 18-24 mesi (RR 0,84 IC 95% da 0,63 a 1,11).

La meta-analisi della Cochrane [14] ha esaminato 16 RCT, di cui 10 hanno confrontato bevacizumab e ranibizumab e 6 nei quali un anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab o pegaptanib) è stato utilizzato versus controllo (ad es. trattamento "fittizio", terapia fotodinamica). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata per il guadagno di 15 o più lettere o per la diminuzione di meno di 15 lettere (RR 0,95 IC 95% da 0,81 a 1,12 e RR 1,00 IC 95% da 0,98 a 1,02 rispettivamente). Nemmeno la DM in BCVA è apparsa statisticamente significativa, essendo stata stimata a -0.5 lettere; IC 95% da -1,5 a 0,4. Una differenza è stata trovata per la riduzione dello spessore retinico centrale (CRT) nei pazienti trattati con bevacizumab caratterizzati da una riduzione media inferiore rispetto a quella dei pazienti trattati con ranibizumab (DM -11,6  $\mu\text{m}$ , IC 95% da -21,6 a -1,7). La differenza, seppure statisticamente significativa, è nel margine di errore della misurazione e pertanto è stata giudicata dagli autori non clinicamente rilevante.

Due RCT (N= 1.815) hanno confrontato l'efficacia di aflibercept e ranibizumab [16]. Il 32% dei pazienti ha mostrato un guadagno di 15 o più lettere e nessuna differenza è stata rilevata tra i due farmaci in termini di miglioramento della acuità visiva (AV) o di mantenimento della AV (RR 0,99 IC 95% da 0,81 a 1,22 e RR 0,90 IC 95% da 0,60 a 1,35 rispettivamente).

I principali regimi terapeutici adottati negli RCT sono per bevacizumab e ranibizumab: iniezioni mensili (circa 11 iniezioni per anno) utilizzate rispettivamente in 5 e 3 studi clinici; dose di carico (3 iniezioni mensili) seguiti da un regime Pro Re Nata (PRN) o "al bisogno" (circa 6 iniezioni anno) adottato rispettivamente in 6 e 5 studi. Due RCT, uno per bevacizumab ed uno per ranibizumab, hanno adottato il regime "Treat and Extend", con intervalli tra due somministrazioni gradualmente estesi in assenza di peggioramenti della funzione visiva (8 e 8,9 iniezioni rispettivamente per bevacizumab e ranibizumab).

I risultati dell'analisi *post-hoc* pubblicati nella meta-analisi di Pham B et al [12] riportano una minore efficacia per i regimi "al bisogno" nel migliorare la BCVA media (differenza media tra i regimi di -1,9 lettere, IC 95% da -3,3 a -0,5) ed il guadagno di 15 o più lettere (RR 0,73 IC 95% da 0,55 a 0,95).

I due RCT VIEW1 e VIEW2 (N= 1.815) che hanno confrontato la somministrazione di aflibercept a intervalli mensili (circa 11 iniezioni anno) con quella a intervalli bimestrali dopo una prima dose di carico di tre iniezioni mensili (circa sette iniezioni anno) hanno confermato una sostanziale equivalenza, in termini di miglioramento della BCVA media, per i due regimi terapeutici adottati [16]. Ai farmaci già disponibili per il trattamento dell'AMD, si è aggiunto, nel corso del 2020, il brolucizumab al dosaggio di 6 mg. Nello specifico, brolucizumab è stato studiato in due studi di Fase I/II (SEE e OSPREY) e in due studi *pivotal* di Fase III (HAWK e HARRIS), di non inferiorità, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, della durata totale di 96 settimane, che hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia di brolucizumab 6 mg, verso il controllo attivo aflibercept 2 mg, in pazienti naïve, >50 anni affetti da CNV attiva secondaria a nAMD. Lo studio HAWK ha incluso un braccio di trattamento aggiuntivo con brolucizumab 3 mg, mentre lo studio HARRIER ha valutato anche un regime ad intervalli di 12 settimane (q12w) in confronto ad uno ad intervalli di 8 settimane (q8w) [17-19]. Nei due studi, per i due dosaggi (3 mg e 6 mg) è stata dimostrata la non inferiorità (*endpoint* primario variazione di BCVA) rispetto al gruppo aflibercept 2 mg. Gli *endpoint* secondari erano il mantenimento in regime q12w dei pazienti trattati con brolucizumab, il numero di soggetti che non necessita di q8w alla settimana 16 o alla settimana 20 ("permanenza in q12w") e le variazioni rispetto al basale in BCVA (incluso guadagno o perdita di BCVA di 15 lettere), nonché la variazione di parametri anatomici e dell'attività di malattia; alcuni dei quali hanno mostrato differenze statisticamente significative a favore del brolucizumab nell'ipotesi di superiorità nello studio HAWK, mentre il guadagno dell'acuità visiva ha favorito aflibercept rispetto al brolucizumab.

Rispetto agli intervalli di somministrazione, il numero totale di iniezioni al primo anno è risultato simile tra il gruppo trattato con il dosaggio di 3 mg e quello trattato con 6 mg, risultando

leggermente inferiore, ma in modo non rilevante, a quello di aflibercept (6,5 somministrazioni per aflibercept contro 6,1 -per entrambi i gruppi di brolocizumab nello studio HAWK e 6,8 rispetto a 6,2 nello studio HARRIER). Inoltre, nonostante ai pazienti dei gruppi aflibercept non sia stato permesso di prolungare l'intervallo tra le iniezioni fino a 3 mesi, il numero medio di iniezioni nelle 96 settimane di studio è stato di 10,2 per brolocizumab rispetto a 11,3 per aflibercept nello studio HAWK e 10,9 contro 12,1 nello studio HARRIER. I risultati delle analisi dei sottogruppi per l'*endpoint* primario dal basale alla settimana 48 hanno mostrato effetti eterogenei, in particolare per la variazione media in BCVA alla settimana 48; in entrambi gli RCT si è osservata una maggiore differenza a sfavore di brolocizumab per i pazienti con una BCVA al basale  $\leq 55$  lettere (9,6 brolocizumab 6 mg vs 10,3 aflibercept 2 mg in HAWK e 8,5 vs 11,0 in HARRIER) rispetto a quelli con migliore AV (56–70 lettere: 7,1 vs 7,0;  $\geq 71$  lettere: 2,4 vs 2,4). Le differenze negli *endpoint* primari e secondari tra le dosi di 3 mg e 6 mg sono risultate complessivamente molto limitate, tuttavia, considerando che la nAMD è una malattia cronica e che le iniezioni intravitreali costituiscono un *burden* sostanziale, la percentuale leggermente più alta di pazienti che permangono nel regime q12w, seppur limitata, è stata considerata, durante il processo autorizzativo, come un vantaggio a favore della dose più alta. Infatti, nello studio HAWK, la stima della probabilità che un soggetto permanga nel regime q12w fino alla valutazione dell'attività della malattia era, alla settimana 44, del 49,4% (IC 95% da 43,9 a 54,6) per brolocizumab 3 mg e del 55,6% (IC 95% da 50,1 a 60,7) per brolocizumab 6 mg. Nello studio HARRIER, la probabilità era del 51,0% (IC 95% da 45,6 a 56,1) per brolocizumab 6 mg. È inoltre importante osservare che entrambi gli studi registrativi includono pazienti naïve al trattamento con anti-VEGF (con diagnosi  $< 3$  mesi) e che ciò rende i risultati di questi studi non trasferibili alla popolazione già sottoposta a precedenti trattamenti, tenuto conto che il passaggio da un anti-VEGF a un altro è una pratica clinica comune nei pazienti con perdita di beneficio nel tempo.

Un altro elemento da considerare, sulla base dei criteri di inclusione, è rappresentato dal limite superiore di BCVA fissato a 78 lettere, in base al fatto che la popolazione in studio dovrebbe riflettere l'attuale pratica clinica, in cui i pazienti possono essere trattati precocemente nel corso della malattia. Tuttavia, dato che 84 lettere equivalgono a un'acuità visiva di 20/20, questi pazienti hanno meno ampiezza per il miglioramento, inferiore alla dimensione dell'effetto osservato nei pazienti più compromessi. Pertanto, il limitato margine di miglioramento potrebbe non aver consentito di osservare una differenza tra aflibercept e brolocizumab, se esistente. Si noti inoltre che negli studi VIEW 1 e VIEW 2 per dimostrare la non inferiorità di Eylea® rispetto a Lucentis®, è stato fissato un limite superiore pari a 73 lettere [16].

## Sicurezza

La sicurezza clinica dei farmaci anti-VEGF in pazienti affetti da AMD essudativa è stata esaminata da diversi autori negli ultimi anni [12-15, 20]. I principali *outcome* di sicurezza valutati, sistemici e locali, sono stati: mortalità per tutte le cause, tromboembolismo arterioso e venoso, endoftalmiti batteriche, aumento della pressione intraoculare e distacco della retina. Sei RCT (N=2.941) riportano una mortalità del 4% e del 3% rispettivamente per bevacizumab e ranibizumab in un periodo medio di *follow up* di 14 mesi (RR 1,14 IC 95% da 0,72 a 1,79) [12]. Cinque RCT (N= 3.026) riportano eventi avversi gravi nel 19% e 18% dei pazienti rispettivamente per bevacizumab e ranibizumab (RR 0,86 IC 95% da 0,51 a 1,47). Endoftalmiti batteriche sono state riportate in meno dell'1% dei pazienti trattati con bevacizumab e ranibizumab. Negli RCT VIEW 1 e VIEW2 [16], il profilo di sicurezza di aflibercept è risultato simile a quello del ranibizumab, con un tasso di eventi avversi oculari gravi su mille iniezioni di 1,1 per ranibizumab somministrato mensilmente (0,5q4) e di 0,8, 0,1 e 0,2 per aflibercept nei diversi gruppi (2 mg ogni mese [2q4], 0,5 mg ogni mese [0.5q4] e 2 mg ogni 2 mesi dopo le prime 3 iniezioni somministrate mensilmente [2q8]). Anche l'incidenza di EA sistemici tra aflibercept e ranibizumab è stata simile [12] ed in particolare gli eventi di tromboembolismo arterioso sono stati riportati nel 2% dei pazienti inclusi negli studi (RR 0,96 IC 95% da 0,45 a 2,04) mentre il tromboembolismo venoso è stato riportato in meno dell'1% dei pazienti.

Relativamente al brolocizumab, nel corso degli studi registrativi è stato rilevato un rischio di occlusione dell'arteria retinica (RAO), con un'incidenza più elevata rispetto ad aflibercept (0,8% vs 0,1%), e il ruolo della RAO nel trattamento bilaterale necessita di attento monitoraggio; è stata inoltre osservata una maggior frequenza di infiammazione intraoculare (rispettivamente 4,5% e 4,4% per le dosi di 3 e 6 mg di brolocizumab vs 0,8% per aflibercept) nella fase di valutazione della posologia *target* a lungo termine tramite il *database* sulla sicurezza (S-DB) con una differenza di rischio d'insorgenza del 3,6% (IC 95% da 1,08 a 6,53). Relativamente al profilo di sicurezza sistemico si evidenzia un rischio di eventi tromboembolici arteriosi, in analogia agli altri anti-VEGF intravitreali sopracitati.

### 1b. Edema maculare diabetico

L'edema maculare diabetico (DME) è una grave complicanza oculare del paziente con diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2, che può determinare riduzione o perdita della vista. La DME può svilupparsi a qualsiasi stadio della retinopatia diabetica (RD) ed è caratterizzata da accumulo di

liquido a livello della macula, la zona centrale della retina deputata all'acuità visiva ad alta risoluzione, portando al deterioramento della vista.

La DME costituisce una priorità terapeutica, per i gravi e irreversibili danni visivi che può comportare. La sua prevalenza è strettamente correlata a quella del diabete. Considerando, quindi, che le stime prevedono un raddoppio dell'incidenza di diabete nei prossimi 20 anni, la DME si pone come un problema di grande impatto sia in termini di persone coinvolte sia in termini di sostenibilità economica.

## **Epidemiologia**

Globalmente, si stimano nel mondo circa 93 milioni di soggetti con diabete complicato dalla retinopatia, di cui 17 milioni si trovano in uno stadio di RD proliferante, e 21 milioni presentano un qualsiasi stadio di RD complicato dall'edema maculare diabetico [21].

Una meta-analisi sui più importanti studi internazionali di prevalenza, basati su casistiche di registri su un totale di 35 studi (1980-2008) con dati di circa 23 mila pazienti, ha mostrato una prevalenza complessiva di RD del 34,6% (IC 95% da 34,5 a 34,8), di retinopatia proliferante del 7,0% (IC 95% da 6,9 a 7,0) e di DME del 6,8% (IC 95% da 6,7 a 6,9) [71].

La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni e in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni. Pertanto, il 30-50% della popolazione con diabete è anche affetta da retinopatia in forma più o meno grave.

A livello nazionale non esistono dati relativi alla prevalenza e incidenza della cecità legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore) nei pazienti diabetici. Esistono tuttavia dati epidemiologici da cui emerge che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa (RD proliferante e DME).

I principali fattori di rischio associati alla comparsa più precoce e a un'evoluzione più rapida della retinopatia sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante, sia nei pazienti con diabete tipo 1 sia in quelli di tipo 2 [22-23].

Per il futuro, anche se l'incidenza di RD grave sembra rallentare, la situazione in termini assoluti potrebbe peggiorare a causa del maggior numero di persone che è previsto si ammaleranno di diabete [24-25].

## **Efficacia**

Recenti revisioni sistematiche della letteratura con meta-analisi hanno analizzato i dati *pooled* di efficacia e sicurezza degli anti-VEGF intravitreali, valutando in particolar modo il confronto diretto tra i tre farmaci disponibili: ranibizumab, aflibercept e bevacizumab [12, 13, 26]. Tutte le meta-analisi sono concordi nel riportare una sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia per i medicinali di questa classe nel trattamento dell'edema maculare diabetico. Soltanto in un *trial* (DRCR.net/protocol T) viene dimostrato un incremento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della BCVA dopo 1 anno di trattamento con aflibercept -rispetto a bevacizumab- in un sottogruppo di pazienti con acuità visiva al basale pari a 20/50 o peggio (corrispondente a 4/10 o peggio) che però non è mantenuto a 24 mesi.

Di seguito vengono elencati i principali risultati degli studi e delle revisioni sistematiche sopracitate. Per maggiori informazioni sulle caratteristiche delle popolazioni esaminate, i trial clinici randomizzati inclusi e il loro rischio di *bias*, si rimanda alle singole pubblicazioni.

Nella meta-analisi di Pham B et al [12], sono stati inclusi 3 RCT (n=802) in cui è stata confrontata l'efficacia degli anti-VEGF nella DME. Nel trial DRCR.net (n=620) sono riportati risultati simili con tutti e tre i farmaci in termini di proporzione di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento della BCVA ( $\geq 15$  lettere ETDRS) fino a 2 anni: 37% con ranibizumab, 39% con aflibercept e 35% con bevacizumab (bevacizumab vs ranibizumab RR 0,94 IC 95% da 0,72 a 1,23; aflibercept vs bevacizumab RR 1,06 IC 95% da 0,80 a 1,38; aflibercept vs ranibizumab RR 1,06 IC 95% da 0,82 a 1,37). Oltre al DRCR.net anche gli altri due trial, monocentrici e di piccole dimensioni, riportano come *endpoint* di efficacia la variazione media della BCVA (un trial confrontando aflibercept vs ranibizumab e l'altro bevacizumab vs ranibizumab) [26].

Anche in questi confronti, i risultati sono sovrapposibili tra i trattamenti con un miglioramento di circa 12 lettere con ranibizumab, 13 lettere con aflibercept e 10 lettere con bevacizumab (aflibercept vs ranibizumab DM 1,4 IC 95% da -1,6 a 4,3; bevacizumab vs aflibercept DM -2,7 IC 95% da -5,2 a -0,3 bevacizumab vs ranibizumab DM -2,0 IC 95% da -3,9 a -0,1). In aggiunta, nel DRCR.net vengono riportati i dati stratificati per livello di acuità visiva al basale, con un maggior incremento della BCVA dopo 1 anno di trattamento con aflibercept nel sottogruppo di pazienti con acuità visiva al basale peggiore (BCVA <69 lettere o 20/50 o peggio): approssimativamente il 67% dei pazienti trattati con aflibercept vs 50% con ranibizumab e 41% con bevacizumab (bevacizumab vs aflibercept RR 0,62 IC 95% da 0,47 a 0,81; aflibercept vs ranibizumab RR 1,35 IC 95% da 1,06 a 1,72). Tuttavia, a 24 mesi nessuna differenza è ancora presente tra i 3 trattamenti: il miglioramento del visus è nel

58% dei pazienti con aflibercept, nel 55% con ranibizumab e nel 52% con bevacizumab (bevacizumab vs aflibercept RR 0,90 IC 95% da 0,69 a 1,16; aflibercept vs ranibizumab RR 1,05 IC 95% da 0,82 a 1,35). Nel lavoro di Low et al [13] sono stati considerati 3 studi clinici (uno di confronto tra i 3 anti-VEGF, gli altri due di confronto tra bevacizumab e ranibizumab).

Anche le conclusioni di questa revisione sistematica e meta-analisi sono le medesime della precedente. Non ci sono sostanziali differenze tra i tre trattamenti nella DME in termini di efficacia. Un'evidenza a favore di aflibercept vs bevacizumab dopo 12 mesi di trattamento in pazienti con acuità visiva al basale peggiore o uguale a 4/10 deriva da un'analisi per sottogruppi in un unico trial e non si conferma a 2 anni.

I risultati dei tre studi in pazienti con DME evidenziano che bevacizumab e ranibizumab hanno effetti simili sul miglioramento medio della BCVA a breve termine (a 12 mesi DM -1,19 lettere; IC 95% da -2,89 a 0,51) e un unico grande studio non dimostra differenze a 24 mesi (DM 2,0 lettere; IC 95% da -0,4 a 4,4). Non sono state trovate differenze nella percentuale di pazienti con miglioramento di almeno 15 lettere (a 12 mesi RR 0,87 IC 95% da 0,67 a 1,13; a 24 mesi risultati non significativi in un unico trial  $p=0,70$ ).

Nell'unico studio in cui sono stati confrontati aflibercept e bevacizumab non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante (definita di almeno 5 lettere) né a 12 mesi (DM 3,5 lettere; IC 95% da 1,4 a 5,7) né a 24 mesi (DM 2,7 lettere; IC 95% da 0,3 a 4,2). La proporzione di pazienti con miglioramento di almeno 15 lettere dal *baseline* è risultata significativa a 12 mesi ( $p=0,028$ ) ma non a 24 mesi ( $p=0,70$ ). Nel sottogruppo di pazienti con acuità visiva al basale peggiore (BCVA <69 lettere), c'è una differenza clinicamente rilevante e statisticamente significativa con aflibercept vs bevacizumab nella variazione media di BCVA a 12 mesi (DM 6,5 lettere; IC 95% da 2,9 a 10,1), ma a 24 mesi il beneficio si riduce e non raggiunge la soglia definita come clinicamente rilevante (DM 4,7 lettere; IC 95% da 0,5 a 8,8).

Lo stesso trial confronta aflibercept e ranibizumab dimostrando una piccola differenza a 12 mesi, clinicamente non rilevante (DM 2,1 lettere IC 95% da 0,1 a 4,2), non mantenuta a 24 mesi. La differenza non raggiunge la soglia clinica minima neanche nel sottogruppo di pazienti con BCVA al *baseline* più bassa (a 12 mesi DM 4,7 lettere IC 95% da 1,4 a 8,0; a 24 mesi DM 2,3 lettere IC 95% da -1,1 a 5,6).

La *network* meta-analisi della Cochrane [26] ha incluso 24 RCT di farmaci anti-VEGF confrontati tra di loro o con altro trattamento (laser), *sham* o nessun trattamento. Aflibercept dimostra, a 12 mesi, di incrementare di 3 o più linee (17 studi, 4.031 occhi) in circa il 30% di soggetti, con un RR di 0,75

(IC 95% da 0,60 a 0,94) e di 0,68 (IC 95% da 0,53 a 0,86) vs ranibizumab e bevacizumab, rispettivamente. Ranibizumab e bevacizumab, invece, non differiscono tra di loro (RR 1,11 IC 95% da 0,87 a 1,43) e nessuna differenza è riportata nella variazione media della acuità visiva (0,0 logMAR IC 95% da -0,02 a 0,03).

Per quanto riguarda il regime di trattamento, soltanto il DRRCR.net, in cui i pazienti sono stati trattati con iniezioni mensili fino alla stabilità dell'acuità visiva entro 6 mesi e poi con somministrazioni al bisogno, riporta che il numero mediano di somministrazioni nel primo anno di trattamento è 10 con ranibizumab, 9 con aflibercept e 10 con bevacizumab; il secondo anno il numero (mediano) di somministrazioni diventa, rispettivamente 6, 5 e 6.

### **Sicurezza**

In generale, gli eventi avversi sistemici seri sono più frequenti nella DME rispetto alle altre condizioni cliniche, come atteso in una popolazione ad alto rischio come quella diabetica. Non sembrerebbero però esserci evidenti differenze fra i farmaci anti-VEGF intravitreali, che risultano complessivamente tutti ben tollerati, con percentuali di eventi avversi gravi simili rispetto al gruppo di confronto (*sham* o laser) [26].

Inoltre, dal confronto tra i tre anti-VEGF non sono emerse differenze statisticamente significative: il DRRCR.net trial riporta, dopo 2 anni di trattamento, una mortalità di circa il 5% con ranibizumab, il 2% con aflibercept e il 6% con bevacizumab. Eventi avversi gravi sono riportati nel 25% dei pazienti trattati con ranibizumab, 27% con aflibercept e 21% con bevacizumab. In particolare: tromboembolismo arterioso nel 5% dei pazienti trattati con ranibizumab, 3% con aflibercept e 4% con bevacizumab; endoftalmiti batteriche e distacchi di retina sono stati registrati in <1% dei pazienti con qualsiasi trattamento [12,13].

Tuttavia, c'è da sottolineare che nessun RCT aveva la potenza statistica sufficiente a individuare differenze in termini di sicurezza, soprattutto per gli eventi avversi meno frequenti. È inoltre importante considerare che la maggior parte dei trial ha escluso dall'arruolamento i pazienti a rischio più elevato (come quelli con recente evento cerebrovascolare o infarto acuto del miocardio). Una meta-analisi [27] condotta selezionando 4 trial, su una popolazione di 1.328 pazienti con DME ed esposti per un tempo maggiore agli anti-VEGF intravitreali (somministrazioni mensili per un periodo di 2 anni di aflibercept o ranibizumab alla dose di 0.5 o 0.3 mg), ha riportato un maggior rischio di mortalità per tutte le cause rispetto al controllo rappresentato da *sham* o laser terapia (OR 2,57 IC 95% da 1,31 a 5,05 p=0,006) e un rischio ai limiti della significatività per la

mortalità cardiovascolare (OR 2,23 IC 95% da 1,01 a 4,89 p=0,05) e per gli eventi cerebrovascolari (OR 2,33 IC 95% da 1,04 a 5,22 p=0,04).

### **1c. Occlusione venosa retinica**

L'occlusione venosa retinica (RVO) accomuna un gruppo eterogeneo di malattie vascolari retiniche in grado di determinare un grave deterioramento della funzione visiva e che si differenziano per patogenesi, aspetti clinici, decorso e complicanze.

L'occlusione venosa retinica è un'interruzione della normale circolazione di una vena retinica. Il blocco della circolazione determina la formazione di emorragie retiniche e può portare allo sviluppo di aree ischemiche e/o di edema maculare. L'occlusione può interessare la vena centrale della retina, e si tratta quindi di Occlusione della Vena Centrale della Retina (CRVO), oppure solo un ramo di essa e, in tal caso, si tratta di Occlusione Venosa di Branca Retinica (BRVO).

Il sito preferenziale per l'occlusione della vena centrale della retina è la lamina cribrosa e l'occlusione si verifica a causa della turbolenza del flusso e della presenza concomitante di altri fattori reologici o alterazioni parietali; quello per l'occlusione di branca è invece l'incrocio artero-venoso e sembrerebbe che tale occlusione sia causata da un processo multifattoriale che include ostruzione meccanica e maggiore viscosità ematica.

#### **Epidemiologia della RVO**

I dati di prevalenza stimano circa 16,4 milioni di persone affette da RVO nel mondo (IC 95% da 13,9 a 18,9), di cui 2,5 milioni affetti da CRVO (IC 95% da 1,9 a 3,1) e 13,9 milioni affetti da BRVO (IC 95% da 11,5 a 16,4) [28]. La prevalenza standardizzata per età e sesso è di 5,20 per 1000 adulti (IC 95% da 4,40 a 5,99) per qualsiasi RVO, di 4,42 (IC 95% da 3,65 a 5,19) per BRVO e 0,80 (IC 95% da 0,61 a 0,99) per CRVO.

Categorizzando per fasce di età, la prevalenza va dall'1,62 per 1000 (IC 95% da 0 a 3,89) nella classe di età 30-39 anni fino al 17,29 (IC 95% da 12,59 a 22) per la popolazione più anziana (sopra gli 80 anni) [28]. Lo studio EUREYE (*European Eye Study*) ha stimato una prevalenza europea per l'RVO dell'1,90 per 1000 (IC 95% da 1,25 a 2,54) [11].

#### **Efficacia**

Nella meta-analisi di Pham B et al [12] sono stati analizzati i risultati di due RCT. Il primo RCT, in doppio cieco, controllato e di non inferiorità condotto in India (inclusi 77 pazienti con edema

maculare secondario a RVO) ha mostrato che circa il 59% dei pazienti trattati con bevacizumab o ranibizumab ha ottenuto un miglioramento della vista (aumento di almeno 15 lettere) e nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra i due farmaci (RR 1,0 IC 95% da 0,68 a 1,45). Anche la variazione media in BCVA è stata simile per i pazienti trattati con bevacizumab e ranibizumab (DM -2,5 lettere IC 95% da -8,0 a -5,0) e pari a circa 16 lettere per paziente.

Il secondo RCT (348 pazienti con edema maculare causato da CRVO) ha confrontato bevacizumab e aflibercept mostrando che circa il 61% dei pazienti trattati ha un miglioramento del BCVA di più di 15 lettere, e non ha rilevato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci (RR 1,06 IC 95% da 0,91 a 1,25). La variazione media in BCVA, per i pazienti trattati con bevacizumab e ranibizumab, è stata simile e pari a circa 19 lettere per paziente (DM -1,52 lettere IC 95% da -1,2 a 4,2).

### **Sicurezza**

Sono stati segnalati eventi avversi gravi nel 3% dei pazienti trattati con bevacizumab e nel 5% dei pazienti con ranibizumab (RR 0,5 IC 95% da 0,05 a 5,26). Eventi avversi gravi sono stati segnalati nell'8% dei pazienti trattati con bevacizumab o aflibercept (6 mesi di monitoraggio RR 0,99 IC 95% da 0,49 a 2,00) [12].

### **1d. Neovascolarizzazione coroideale**

La neovascolarizzazione coroideale è una patologia oculare causata dalla crescita anomala di vasi sanguigni sotto la retina, con conseguenti disturbi della vista. La condizione può verificarsi rapidamente ed è una delle principali cause di perdita totale o parziale della vista [12], generando sintomi quali distorsione visiva, disturbi cromatici, o presenza di un punto cieco nel campo visivo.

La CNV è in genere associata a degenerazione maculare senile (umida, CNV) e a miopia patologica (CNV-mp), ma può verificarsi anche in associazione a molte altre patologie, inclusa uveite, corioretinopatia sierosa centrale, strie angioidi, traumi e distrofie retiniche o maculari, e senza alcuna causa apparente (CNV idiopatica).

### **Epidemiologia**

I dati relativi alla prevalenza di CNV nella popolazione globale sono limitati. La prevalenza per la popolazione con neovascolarizzazione coroideale nei soggetti con miopia patologica è stata stimata tra il 5,2% e l'11,3%, con bilateralità in circa il 15% dei pazienti [29].

## **Efficacia**

Nella metanalisi di Pham B et al [12] vengono riportati i dati relativi all'efficacia comparativa tra ranibizumab e bevacizumab; in particolare si tratta di due piccoli studi randomizzati condotti entrambi in Italia che hanno confrontato ranibizumab e bevacizumab in pazienti con CNV-mp. Il primo RCT (N=32) ha mostrato che il 62% dei trattati con bevacizumab e il 56% dei trattati con ranibizumab ha ottenuto un miglioramento di almeno 15 lettere (RR 1,11 IC 95% da 0,63 a 1,96). Il secondo (N=55) ha riportato solo i risultati relativi alla variazione media di BCVA. Rispetto a quest'ultima, i pazienti trattati con bevacizumab hanno guadagnato 12 lettere, mentre quelli trattati con ranibizumab 13 lettere (DM -1,3 IC 95% da -6,5 a 4,0).

## **Sicurezza**

Negli studi comparativi analizzati da Pham B et al [12] non sono stati riportati dati sulla sicurezza. A tal fine si rimanda alla letteratura per i dati di sicurezza negli studi versus controllo e negli studi registrativi per i farmaci autorizzati [29].

## 2. Appropriatelyzza d'uso dei medicinali anti-VEGF per la terapia intravitreale

### 2a. Principi generali di terapia intravitreale

Di seguito vengono riportati alcuni riferimenti (linee guida e raccomandazioni cliniche) per l'uso della terapia anti-VEGF IVT e i relativi schemi posologici raccomandati. Si specifica in particolare che per le indicazioni terapeutiche disponibili le evidenze derivano da studi clinici registrativi (aflibercept, brolucizumab, ranibizumab) e post-registrativi (aflibercept, ranibizumab) oltre che da *trial* clinici indipendenti (bevacizumab).

#### Degenerazione Maculare Legata all'Età di tipo essudativo

La terapia intravitreale con anti-VEGF rappresenta la prima scelta di trattamento in tutti i tipi di CNV secondaria ad AMD. La neovascolarizzazione coroideale appare come un sollevamento sottoretinico con vari gradi di pigmentazione, associato alla presenza di fluido sotto l'epitelio pigmentato retinico (EPR), sotto il neuroepitelio o intraretinico, talvolta associato ad emorragie sottoretiniche, intraretiniche o al di sotto dell'EPR e ad essudati duri. In base alla localizzazione anatomica e al fenotipo si distinguono 4 tipi di lesioni: CNV di tipo 1 (occulta) localizzata sotto l'EPR, CNV di tipo 2 (classica), localizzata fra EPR e neuroretina, CNV di tipo 3 (*Retinal angiomatous proliferation*) inizialmente a localizzazione intraretinica e tipo 4 vasculopatia polipoidale della coroide (*Polypoidal choroidal vasculopathy*) localizzata sotto l'EPR e caratterizzata dal un reticolo neovascolare (*branching*) e da ectasie vasali (polipi) [30].

Il regime terapeutico dell'AMD tipo 4 (neovascolare) è caratterizzato da una fase iniziale cosiddetta di carico (*loading phase*) e da una fase di mantenimento che può essere articolata secondo diverse strategie. La dose di carico, come indicato nella maggior parte degli studi, eccezion fatta per i *trial* effettuati con dose fissa mensile [31-32], è caratterizzata tipicamente da 3 iniezioni mensili, da iniziare il prima possibile dopo l'identificazione di una CNV attiva per prevenire un danno irreversibile alla retina. Dopo la dose di carico si prosegue con la fase di mantenimento che può essere effettuata o mediante iniezioni fisse bimestrali (con aflibercept), o mediante strategie che permettono di individualizzare la terapia per il singolo paziente ottimizzando il numero di dosi complessivo. Tali strategie di adattamento individuale della terapia possono essere "reattive" o "proattive". Il regime al bisogno (Pro Re Nata – PRN) è una strategia reattiva che prevede di iniettare la terapia solo dopo aver dimostrato l'attività della lesione mediante l'esame dell'acuità visiva ed esami strumentali quali la tomografia a coerenza ottica (OCT) e raramente angiografie. La strategia

di trattamento *Treat-and-Extend (T&Ex)* è, al contrario, una strategia proattiva che al raggiungimento della massima acuità visiva e/o in assenza di segni di attività della patologia prevede il prolungamento sempre crescente degli intervalli di somministrazione fino al raggiungimento di un intervallo massimo di 12 settimane. La peculiarità *T&Ex* è che il trattamento viene iniettato in occasione di ogni rivalutazione, fattore che governa, invece, l'aumento o la diminuzione dell'intervallo libero fra i trattamenti successivi, solitamente in ragione di 2/4 settimane, in relazione alla specialità medicinale utilizzata. La risposta al trattamento è monitorata a distanze prestabilite mediante la valutazione della migliore BCVA e l'esecuzione di OCT [33-34].

### **Edema maculare diabetico**

L'edema maculare diabetico rappresenta un accumulo di fluido all'interno della porzione centrale della retina a conseguenza della rottura della barriera emato-retinica interna che caratterizza la microangiopatia diabetica. L'edema è classificato dal punto di vista topografico come "*center involving*" (che coinvolge il centro) oppure come "*non center involving*". Dal punto di vista angiografico l'edema può essere diffuso allorché derivante da una vasta area di capillari con aumentata permeabilità, o focale allorché la diffusione di fluido è correlata alla presenza di microaneurismi singoli o in *cluster*.

Gli inibitori del VEGF rappresentano la terapia di prima scelta nel DME che coinvolge la porzione centrale della retina. La terapia dell'edema focale *non center involving* può essere, invece, approcciata mediante la terapia *laser*, secondo le indicazioni dello studio ETDRS in associazione o meno agli inibitori del VEGF [35-36]. Secondo lo studio RESTORE non sono state dimostrate differenze nell'efficacia del trattamento *laser* focale rispetto alla terapia con inibitori del VEGF quando lo spessore retinico (CRT) è minore o uguale a 300 micron [37].

Come per l'AMD, la strategia terapeutica deve essere caratterizzata da una fase di carico e da una fase di mantenimento. In merito alla strategia terapeutica da seguire, gli studi hanno evidenziato specifiche differenze in relazione ai diversi farmaci disponibili [38-40].

In caso di DME refrattario al trattamento intravitreale con anti-VEGF, sono ad esempio disponibili evidenze che due preparazioni di steroidi a lento rilascio possano rappresentare una buona alternativa terapeutica [41]. In particolare Ozurdex (impianto di desametasone a lento rilascio) può essere utilizzato come seconda scelta in pazienti con DME resistente alla terapia con anti-VEGF. Tale strategia terapeutica può però essere utilizzata come prima scelta in pazienti che per comorbidità sistemiche non siano idonei al trattamento con inibitori del VEGF. Si rileva che il medicinale Ozurdex

nei *trial* registrativi ha mostrato effetti collaterali locali caratterizzati da ipertono oculare e cataratta (42% e 68% rispettivamente). Tale terapia è pertanto da preferirsi nei pazienti pseudofachici ed è controindicata nei pazienti portatori di glaucoma avanzato non adeguatamente controllato con il solo uso di medicinali.

La specialità medicinale Iluvien è, invece, un impianto di fluocinolone acetonide, indicato per il trattamento della compromissione visiva associata all'edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili. Il medicinale è controindicato nei pazienti con glaucoma o infezione oculare e deve essere utilizzato con cautela nei pazienti pseudofachici. La durata teorica dell'impianto è di tre anni, durante i quali il paziente va monitorato sia per eventi avversi sia per recidiva prematura dell'edema maculare. La scelta di tale trattamento presuppone la necessità di una somministrazione di lunga durata e la sicurezza di una buona tollerabilità del farmaco.

### **Occlusione venosa retinica centrale o di branca**

Il VEGF è ritenuto essere un fattore importante nei fenomeni di iperpermeabilità vascolare, associata a infiammazione e ischemia, e l'efficacia dell'utilizzo di anti-VEGF in caso di edema maculare post-occlusione venosa retinica è stata dimostrata in numerosi *trial* clinici. Pertanto, la terapia con agenti anti-VEGF intravitreali è considerata la prima scelta di trattamento per l'edema maculare associato a CRVO o BRVO [42-46].

Il dosaggio ottimale prevede una dose di carico di 3 iniezioni mensili, seguita da una fase di mantenimento con cadenza di somministrazione da definire sulla base della funzione visiva e della presenza di fluido rilevata mediante OCT. Il regime di dosaggio *T&Ex* può essere adottato anche in pazienti affetti da edema maculare post trombotico [47-48]. Le modalità e gli intervalli tra due iniezioni dipendono dalla specialità medicinale utilizzata e dal giudizio del clinico. L'edema maculare post occlusione venosa può essere trattato in prima scelta anche con steroidi a lento rilascio. Tale terapia è particolarmente utile nei casi refrattari o in pazienti inadatti alla terapia intravitreale con anti- VEGF.

### **Neovascolarizzazione coroidale secondaria a miopia patologica**

Negli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia anti-VEGF per il trattamento della CNV-mp e hanno fornito il razionale per l'uso di questi medicinali come prima scelta di trattamento per la CNV miopica subfoveale e juxtafoveale [49]. Le caratteristiche dei pazienti che

maggiormente possono beneficiare delle terapie sopraelencate sono riportate nelle specifiche linee guida internazionali [49]. I pazienti giovani e con lesione recente sono quelli che hanno il maggior beneficio dalla terapia. Il dosaggio ottimale è la PRN qualora gli esiti visivi e/o anatomici indicassero una persistenza della attività della lesione.

### **Neovascolarizzazione coroidale non secondaria a MP o a AMD**

Lo studio Minerva ha confrontato la sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab versus iniezione *sham* in pazienti con diminuzione visiva dovuta a CNV non secondaria a miopia o AMD. È stato osservato un miglioramento della visione e una riduzione dello spessore del sottocampo centrale nel periodo di 12 mesi, con una media di 5,8 iniezioni nei 12 mesi nel braccio di trattamento con ranibizumab [50].

### **Principali raccomandazioni e avvertenze per la terapia con anti-VEGF intravitreali**

- Il trattamento concomitante di entrambi gli occhi è sconsigliato e si raccomanda, in caso di trattamento bilaterale, un intervallo di almeno 15 giorni tra le due iniezioni IVT.
- L'utilizzo di anti-VEGF intravitreali è associato a un rischio seppur basso (<1,5%) di endoftalmiti, distacco della retina e cataratta traumatica; pertanto, il paziente deve essere sensibilizzato riguardo ai segni che potrebbero indicare queste condizioni.
- Il trattamento con agenti anti-VEGF intravitreali non è raccomandato in caso di terapia concomitante con inibitori del VEGF sistemici.
- Le iniezioni intravitreali sono controindicate in caso di infezioni oculari o perioculari in atto o sospette o di gravi infiammazioni intraoculari in atto.

Per maggiori informazioni sulle controindicazioni e sulle popolazioni speciali si rimanda a quanto riportato nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto delle relative specialità medicinali e alle linee guida internazionali.

### **2b. Dati di utilizzo dai Registri di monitoraggio AIFA nell'indicazione AMD**

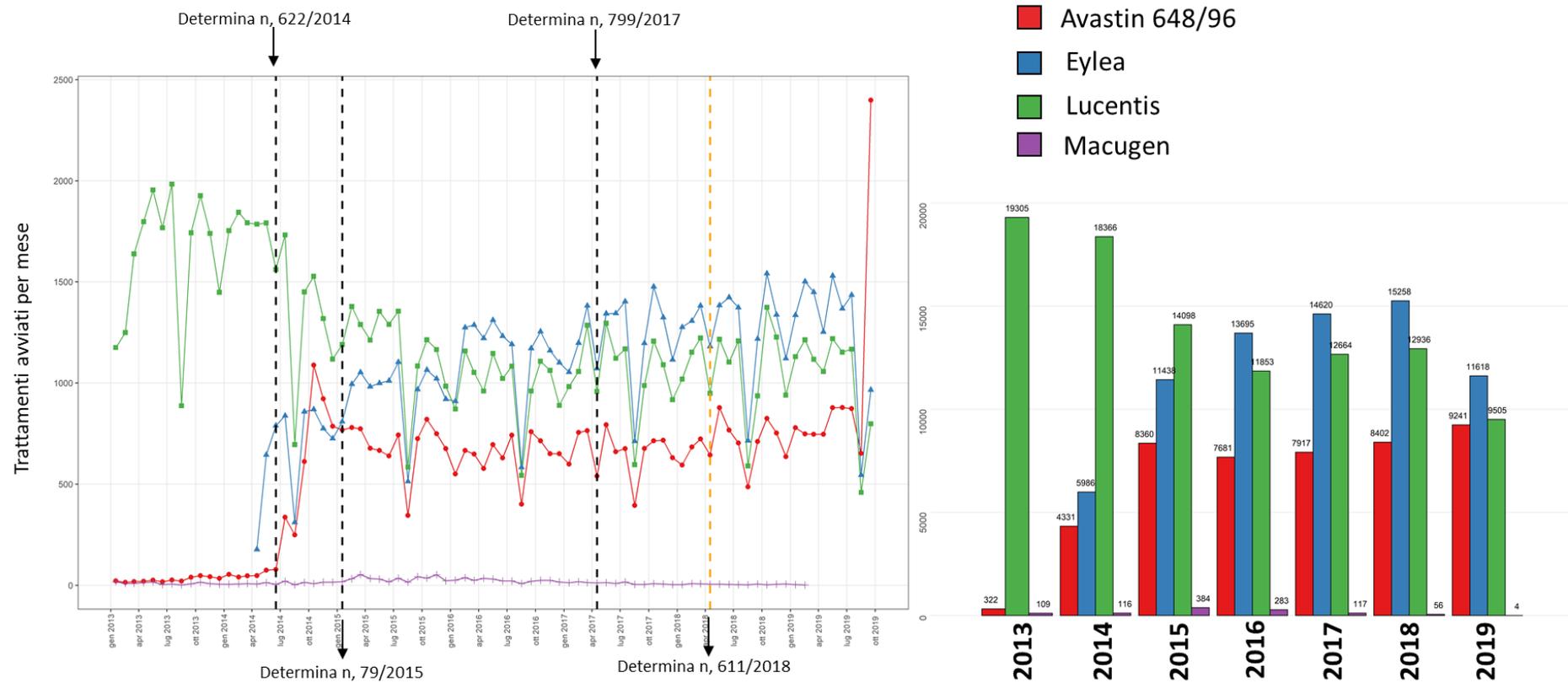
L'utilizzo dei medicinali anti-VEGF nell'indicazione AMD è stato monitorato attraverso i registri AIFA già a partire dal 02/01/2009 con l'introduzione dei registri di Lucentis® (ranibizumab) e Macugen® (pegaptanib; farmaco non più commercializzato a seguito della decisione di revoca da parte della CE nel 2018). Tali registri sono poi migrati nella nuova piattaforma di monitoraggio AIFA, rispettivamente il 07/03/2013 e il 25/02/2013. Successivamente, sono stati introdotti per la stessa

indicazione, i registri dei medicinali Eylea® (aflibercept – avvio del monitoraggio dal 15/04/2014) e Avastin® (bevacizumab – avvio del monitoraggio dal 28/06/2014). I registri dei farmaci anti-VEGF sono stati chiusi a partire dall' 08/10/2019 e dal 06/02/2020 è in esercizio la modalità di monitoraggio multifarmaco semplificata che consente il monitoraggio uniforme per tutti gli anti-VEGF sottoposti a registro. In questa piattaforma multifarmaco semplificata devono essere inseriti tutti i trattamenti, anche quelli avviati precedentemente al 06/02/2020.

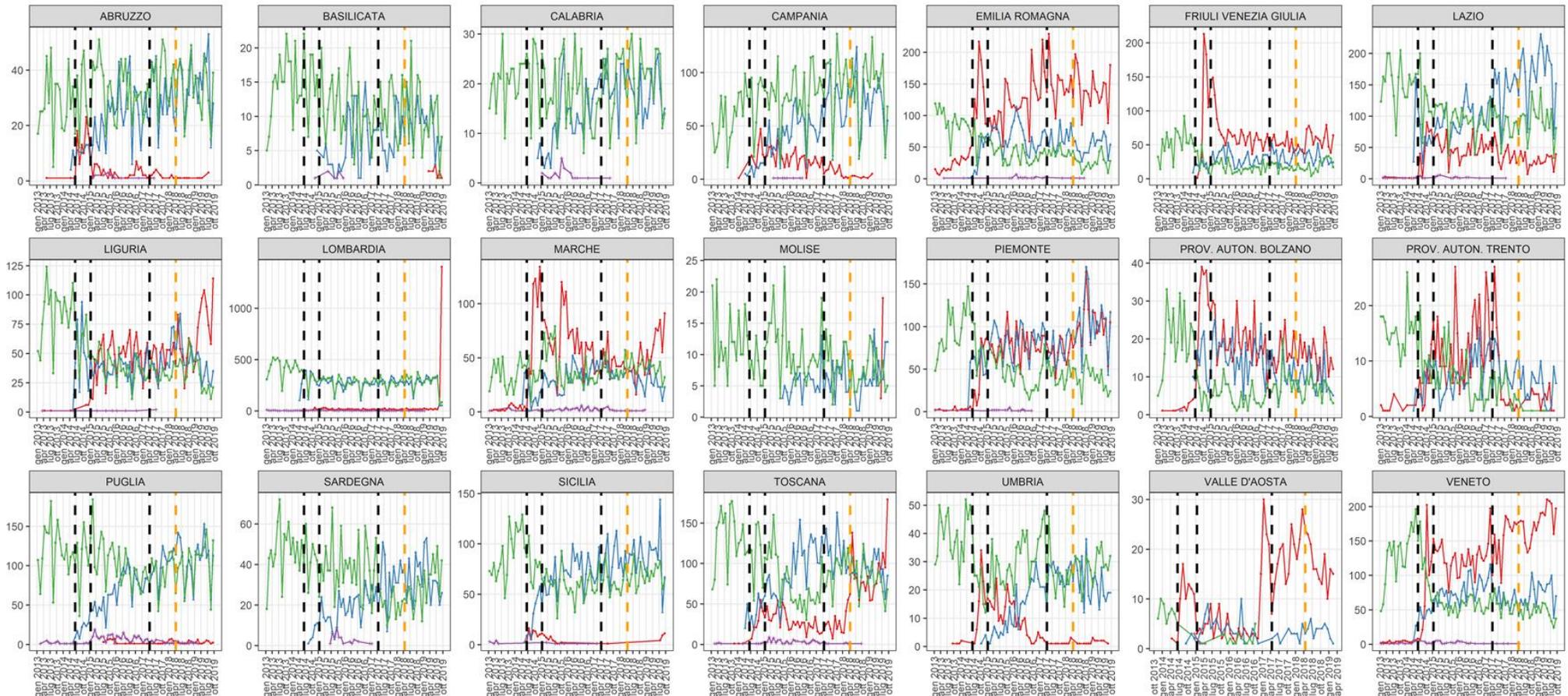
Nel periodo di riferimento (dalla data di migrazione sulla nuova piattaforma fino all'08/10/2019) risultano avviati al trattamento per l'indicazione AMD un totale di 220.218 trattamenti (occhi) con agenti anti-VEGF di cui 98.290 (44,6%) con ranibizumab, 72.969 (33,1%) con aflibercept, 47.890 (21,7%) con bevacizumab (21,7%) e 1.069 (0,5%) con pegaptanib [51]. L'andamento dei trattamenti avviati mensilmente dall'inizio del monitoraggio è mostrato in Figura 1, come trend nazionale, ed in Figura 2 come trend su base regionale. Il trend nazionale evidenzia come, a partire dal 2016, aflibercept è l'anti-VEGF con il maggior numero di trattamenti occhio/mese avviati (circa 1.200), mentre i trend di ranibizumab e bevacizumab (rispettivamente a circa 1.000 e 650 trattamenti occhio/mese) si mantengono costanti nello stesso periodo (dato aggiornato ad agosto 2019). Da questa data si è osservato un netto aumento dei trattamenti avviati con il bevacizumab a livello nazionale (Figura 1), riferibile agli effetti della delibera della regione Lombardia [52], che incide in modo rilevante sul numero complessivo di trattamenti avviati in Italia (Figura 2).

L'analisi con il dettaglio regionale (Figura 2) evidenzia chiaramente come ci siano significative differenze nell'utilizzo dei diversi agenti anti-VEGF tra le diverse regioni. Le regioni Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Marche, Piemonte, Provincia autonome di Bolzano e Trento, Valle d'Aosta e Veneto hanno utilizzato bevacizumab ai sensi della L. 648/96 in maniera predominante (o comunque paragonabile rispetto ai farmaci *on-label*), mentre regioni come Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Lazio, Lombardia, Molise, Puglia, Sardegna e Sicilia, hanno mostrato un uso prevalente di ranibizumab o aflibercept. Nei casi di Toscana e Umbria osserviamo, invece, chiare inversioni nel *trend* di avvio dei trattamenti. In particolare, la Toscana mostra un deciso incremento nell'uso di bevacizumab in L. 648/96 solo a partire dall'inizio del 2018 invece, nel caso dell'Umbria, si è osservata una netta riduzione dei trattamenti avviati, a partire dall'ottobre 2016.

**Figura 1 – Trend nazionale trattamenti avviati nei registri AIFA anti-VEGF intravitreali per l'indicazione AMD. Gennaio 2013-ottobre 2019**



**Figura 2 – Trend regionale trattamenti avviati nei registri AIFA anti-VEGF intravitreali per l’indicazione AMD. Gennaio 2013- ottobre 2019**



## 2c. Sovrapposibilità terapeutica

A completamento di quanto già descritto nel capitolo 1 di questo documento, la revisione della letteratura scientifica e delle raccomandazioni pubblicate dalle principali agenzie di HTA sui farmaci intravitreali anti-VEGF ha permesso di identificare un rilevante numero di contributi, di adeguata consistenza sul piano metodologico. Pertanto le evidenze sull'efficacia e la sicurezza, a supporto di una valutazione comparativa (diretta o indiretta) dei farmaci intravitreali, sono attualmente complessivamente sufficienti a consentire una decisione da parte della CTS AIFA.

Nelle successive tabelle sono stati raggruppate le principali informazioni derivanti dagli studi identificati sulla base dell'indicazione terapeutica, principio attivo, o della provenienza da una fonte istituzionale rappresentata dalle principali agenzie di *Health Technology Assessment* (HTA - tabelle A, B, C e D).

Nello specifico, la ricerca documentale ha permesso di selezionare 8 revisioni sistematiche, di cui 5 con meta-analisi e 3 con meta-analisi a rete, a cui si aggiungono ulteriori 2 meta-analisi e una meta-analisi a rete. Di tali pubblicazioni sono state sintetizzate le informazioni rilevanti e le conclusioni nelle tabelle A-C. In aggiunta alla ricerca bibliografica, si è tenuto conto anche delle raccomandazioni emanate dalle principali agenzie di HTA nei paesi sviluppati, in particolare quelle emanate dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Tabella D) [53] oltre alle conclusioni della *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, Tabella D) [54] e delle conclusioni generali delle revisioni sistematiche della letteratura, di seguito elencate, che riportano in generale l'assenza di evidenze a supporto di una differenza in termini di efficacia clinica tra le diverse terapie anti-VEGF, indipendentemente dalla popolazione di interesse.

In particolare, per quanto riguarda l'AMD, la maggior parte degli studi esaminati non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di efficacia clinica e di sicurezza nel trattamento con medicinali anti-VEGF a base di aflibercept, bevacizumab e ranibizumab, rispetto agli *outcome* considerati (Tabelle A e B).

Data la recentissima introduzione in commercio del brolucizumab sono presenti in letteratura solo i dati di confronto diretto con l'aflibercept, verso il quale è stata dimostrata una non inferiorità. Un confronto indiretto pubblicato da EUnetHTA (*European network for Health Technology Assessment*) tra brolucizumab e ranibizumab nell'indicazione AMD, ha concluso che non vi sono differenze nell'*outcome* principale (variazione media della BCVA) o nella maggior parte degli altri esiti [55].

Siamo quindi in un contesto nel quale è stata ben documentata una sostanziale sovrapposibilità tra aflibercept, bevacizumab e ranibizumab nell'indicazione autorizzata per il brolucizumab (AMD), e nello stesso tempo vi sono dati provenienti da confronti diretti o indiretti che documentano una sostanziale sovrapposibilità tra aflibercept, brolucizumab e ranibizumab.

L'insieme delle evidenze consente di affermare che brolucizumab non ha un valore terapeutico aggiunto rispetto agli altri medicinali anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab e ranibizumab) ma si posiziona in una sostanziale sovrapposibilità. Per quanto attiene all'indicazione terapeutica DME, le evidenze suggeriscono che il trattamento con bevacizumab intravitreale è una valida alternativa a quello con ranibizumab e aflibercept. L'unica eccezione è stata evidenziata per i pazienti con bassa acuità visiva (<69 lettere ETDRS, 20/50 o peggio, corrispondente a 4/10 o peggio), in cui il trattamento con aflibercept appare associato ad un aumento del visus significativamente più elevato ( $\geq 15$  lettere ETDRS) rispetto a bevacizumab o ranibizumab a 12 mesi; ma gli effetti significativi non sono mantenuti a 24 mesi. Al riguardo si ricorda che la CTS ha già tenuto conto di questo specifico ambito nella Determinazione AIFA n.611 dell'11 aprile 2018 (GU n.89 del 17 aprile 2018 [4]) prevedendo il trattamento con bevacizumab limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40 (corrispondente ad una acuità visiva di almeno 5/10).

In definitiva, con l'unica eccezione dei pazienti con DME e visus non peggiore di 20/40 (corrispondente ad almeno 5/10), sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, i risultati clinici che il medico può prevedere di raggiungere a fronte del trattamento di AMD o DME con bevacizumab, ranibizumab, o aflibercept sono da considerare del tutto sovrapposibili.

Analogha conclusione è stata raggiunta anche dalle principali agenzie di HTA, in particolare il NICE conclude nella propria linea guida che *"...there is equivalent clinical effectiveness and safety of different anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab and ranibizumab) ..."*. Simili conclusioni sono state raggiunte anche dall'Haute Autorité de Santé (HAS, Tabella D) francese nel rapporto *"Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS, EYLEA et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)"* del quale si riporta un estratto rilevante: *"L'aflibercept (EYLEA) a démontré sa non-infériorité par rapport à LUCENTIS en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle). Le bevacizumab (AVASTIN) a démontré sa non-infériorité par rapport à LUCENTIS, au même titre qu'EYLEA, en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle). Les données d'efficacité ne permettent pas de différencier EYLEA, LUCENTIS et AVASTIN"* [56].

Relativamente al contesto canadese, il CADHT ha espresso una raccomandazione specificando che *“...bevacizumab is the preferred initial anti-VEGF therapy, based on similar clinical effectiveness and lower cost compared with other anti-VEGF treatments...”*.

La CTS AIFA, sulla base delle prove di efficacia attualmente disponibili e discusse dettagliatamente in questo documento, nella seduta del 09-11/12/2020, si è espressa in merito alla sovrapponibilità degli anti-VEGF come di seguito riportato:

- aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab possono essere considerati sostanzialmente sovrapponibili nell'indicazione AMD;
- aflibercept, bevacizumab e ranibizumab possono essere considerati sovrapponibili nell'indicazione DME nei pazienti con visus non peggiore di 20/40 (pari ad almeno 5/10).

Pertanto, nell'uso prevalente e per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche comuni i farmaci in oggetto sono da considerarsi sostanzialmente sovrapponibili per efficacia e sicurezza. Per tale ragione, fatta salva la necessaria appropriatezza delle prescrizioni mediche, di norma l'opzione acquisita a condizioni economicamente più vantaggiose per l'SSN dovrà rappresentare la prima scelta. Resta ovviamente imprescindibile il rispetto delle norme di sicurezza relativamente alla preparazione e alla somministrazione.

Tabella A – Revisioni sistematiche con meta-analisi sui farmaci intravitreali in tutte le indicazioni oggetto di valutazione

Citazione	Data Pubblicazione	Indicazioni	Principio attivo	Punti esaminati	Follow up	Conclusioni
Pham B et al [12]	28/05/2019	wAMD DME CNV-MP cRVO-brVO	aflibercept bevacizumab ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento /perdita BCVA <math>\geq</math> 15 lettere ETDRS;</li> <li>• "Cecità legale" definita come: BCVA di 20/200 o peggiore misurata sulla tabella di Snellen, o visus peggiore di 20/100 misurata con la scala ETDRS;</li> <li>• funzionalità visiva secondo il questionario NEI-VFQ-25;</li> <li>• EAS e mortalità per ogni causa;</li> <li>• tromboembolismo arterioso e venoso;</li> <li>• endoftalmiti batteriche; distacco della retina.</li> </ul>	12/24 mesi	Intravitreal bevacizumab was a reasonable alternative to ranibizumab and aflibercept in patients with cn-AMD, DMO, RVO-MO and m-CNV. The only exception was for patients with DMO and low visual acuity (<69 ETDRS letters, 20/50 or worse), where treatment with aflibercept was associated with significantly higher vision gain ( $\geq$ 15 ETDRS letters) than bevacizumab or ranibizumab at 12 months; but the significant effects were not maintained at 24 months. The choice of anti-VEGF drug may depend on specific retinal conditions, baseline visual acuity and treatment regimen.
Low A et al [13]	08/11/2018	wAMD DME CNV-MP cRVO-brVO	aflibercept bevacizumab ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variazione media acuità visiva;</li> <li>• aumento BCVA <math>\geq</math> 15 lettere ETDRS;</li> <li>• EA oculari;</li> <li>• EA sistemici.</li> </ul>	12/18/24 mesi	We found that aflibercept, bevacizumab and ranibizumab had comparable effects on visual acuity and similar rates of ocular and systemic harms. Because the agents had similar effectiveness and safety profiles but had marked differences in price, repackaged bevacizumab was found to be the most cost-effective drug. Clinicians should also consider factors such as patient preference, individual treatment response, convenience of dosing and evolving regulatory standards when choosing among these three anti-VEGF agents
Thulliez et al [57]	01/05/2018	wAMD DME CNV-MP cRVO-brVO	aflibercept bevacizumab pegaptanib ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EA sistemici.</li> </ul>	12 mesi 24 mesi	The process of conducting this overview has informed the following recommendations that may improve the design and conduct of future systematic reviews. The PRISMA and AMSTAR checklists (eTable 2 and eTable 3 in the Supplement), should be systematically used to encourage greater robustness in the reporting and methodological appraisal of reviews. The risk of publication bias should be more frequently addressed. The bias within studies analysis should use the Cochrane risk of bias tool to facilitate the comparison of inter-reviewer agreement. Finally, an a priori design would ideally be more frequently available; several initiatives were created in order to publish the protocols for meta-analyses. <sup>76</sup> In conclusion, this overview of reviews and meta-analyses suggests that anti-VEGF treatments do not increase the risk of SAEs. However, caution might be taken in older patients with AMD who may be at higher risk of hemorrhagic events when receiving ranibizumab.

Citazione	Data pubblicazione	Principio attivo	Punti esaminati	Follow up	Conclusioni
Solomon SD et al [14]	04/03/2019	bevacizumab pegaptanib ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento BCVA <math>\geq</math> 15 lettere ETDRS a 12 mesi;</li> <li>• perdita BCVA <math>\leq</math> 15 lettere ETDRS a 12 mesi;</li> <li>• variazione media AV; (lettere ETDRS) 12 mesi;</li> <li>• riduzione CTR <math>\mu</math>m 12 mesi;</li> <li>• variazione media della funzionalità visiva secondo il questionario NEI-VFQ-25;</li> <li>• EA oculari 12 mesi;</li> <li>• EA sistemici 12 mesi.</li> </ul>	12 mesi	Results of this review show the effectiveness of anti-VEGF agents (pegaptanib, ranibizumab, and bevacizumab) in terms of maintaining visual acuity; studies show that ranibizumab and bevacizumab improved visual acuity in some eyes that received these agents and were equally effective. Available information on the adverse effects of each medication does not suggest a higher incidence of potentially vision-threatening complications with intravitreal injection of anti-VEGF agents compared with control interventions; however, clinical trial sample sizes were not sufficient to estimate differences in rare safety outcomes. Future Cochrane Reviews should incorporate research evaluating variable dosing regimens of anti-VEGF agents, effects of long-term use, use of combination therapies (e.g. anti-VEGF treatment plus photodynamic therapy), and other methods of delivering these agents.
Bakri SJ et al [15]	01/01/2019	aflibercept bevacizumab pegaptanib ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento BCVA <math>\geq</math> 15 lettere; ETDRS;</li> <li>• perdita BCVA <math>\leq</math> 15 lettere ETDRS;</li> <li>• EA oculari;</li> <li>• EA sistemici.</li> </ul>	12/24 mesi	Review of the literature available indicates that intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy is a safe and effective treatment for neovascular AMD over a 2-year period. The best available evidence suggests that continued close follow-up and treatments longer than 2 years are needed to minimize visual loss. Anti-VEGF pharmacotherapy delivered earlier in the course of neovascular AMD favorably affects visual prognosis.
Nguyen CL et al [58]	30/05/2018	aflibercept bevacizumab pegaptanib ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variazione media AV;</li> <li>• CMT;</li> <li>• EA seri;</li> <li>• mortalità per ogni causa;</li> <li>• tromboembolismo arterioso e venoso.</li> </ul>	12/24 mesi	The results of this review indicate effectiveness of antiVEGF agents in terms of the stability or improvement in VA after 1 and 2 years of treatment. Bevacizumab and ranibizumab had equivalent efficacy for BCVA, while ranibizumab had greater reduction in CMT and less rate of serious systemic adverse events. Aflibercept and ranibizumab had comparable efficacy for BCVA and CMT. The available information on adverse effects with each drug does not suggest a higher incidence of vision-threatening complications with intravitreal anti-VEGF injection compared with control interventions. However, clinical trial data may not be sufficiently powered to detect rare safety outcomes. As RCTs have found little difference in outcomes between ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept, a challenge for ophthalmologists and patients with nAMD has been the choice of anti-VEGF agent. This meta-analysis provides information to balance the comparable effects on vision and risk of adverse events between anti-VEGF agents for treatment of nAMD.

Zhang Y et al [59]	01/11/2017	aflibercept ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variazione media AV (logMAR);</li> <li>• variazione media CRT.</li> </ul>	12/24 mesi	In summary, this review and meta-analysis provides synthesized evidence about effects of aflibercept for treatment-naïve nAMD in the real world. The study results revealed that aflibercept is a treatment option given its comparable effects as other anti-VEGFs, and may be superior in patients with lower visual acuity. Future study is needed to evaluate the long-term effects of aflibercept.
--------------------	------------	----------------------------	--	------------	---

Tabella B – Revisioni sistematiche e meta-analisi dei farmaci intravitreali nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (AMD)

Citazione	Data pubblicazione	Principio attivo	Punti esaminati	Follow up	Conclusioni
Maguire MG et al [60]	13/04/2017	bevacizumab ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EA oculari;</li> <li>• EA sistemici.</li> </ul>	12/24 mesi	Our findings support the absence of large differences in risk of systemic serious adverse events between these two anti-VEGF drugs; i.e., relative risks of $\geq 1.5$ are unlikely. Because additional head-to-head trials are unlikely, any further investigation of differential risk between anti-VEGF agents will only be achieved through post-marketing surveillance or through the interrogation of healthcare databases.
Danyliv A et al [61]	10/02/2017	aflibercept ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variazione media AV.</li> </ul>	12/24 mesi	This study has shown the comparative effectiveness of ranibizumab T&E with other approved treatment regimens for nAMD. NMA of repeated measures provides a clear advantage over standard NMA, when the outcomes of interest across different trials are not reported at the same time points.
Mikačić I et al [62]	07/03/2016	bevacizumab pegaptanib ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mortalità per ogni causa;</li> <li>• mortalità vascolare;</li> <li>• infarto;</li> <li>• attacco ischemico transitorio;</li> <li>• tromboembolismo arterioso e venoso;</li> <li>• ipertensione.</li> </ul>	12/24 mesi	The existing published data, RCTs, epidemiological studies, and other observational studies do not provide grounds for a reliable estimate of the potential impact of IVTB on CVD/cerebrovascular risk in patients with ARMD— although they do not indicate any clear-cut signals of an increased or a reduced risk (as compared with any other treatment), the level of uncertainty about whether there is any effect and in which direction is high. The uncertainty is primarily due to a limited number of high-quality studies (RCTs) with a limited number of patients and limited follow-up periods combined with a low incidence of CVD/ cerebrovascular events. Under such conditions, the estimates are not only imprecise but also fragile, and a few events more or less could significantly impact the overall conclusion. Since bevacizumab is commonly used in this setting, resolution of this issue, particularly in respect to other anti-VEGF agents is important. More high-quality RCTs paying more attention to CVD/cerebrovascular safety, and more high-quality epidemiological studies, are clearly needed. A considerable contribution might also come from more efficient research-synthesis methods, e.g., individual-patient meta-analysis of the already completed and still ongoing RCTs, or even from pharmacokinetic– pharmacodynamic modelling studies.

Citazione	Data pubblicazione	Principio attivo	Punti esaminati	Follow up	Conclusioni
Sarwar S et al [63]	08/02/2016	aflibercept ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variazione media AV;</li> <li>• assenza di fluido in OCT 12 mesi;</li> <li>• funzionalità visiva secondo il questionario nei-vfq-25 12 mesi;</li> <li>• aumento BCVA <math>\geq</math> 15 lettere ETDRS;</li> <li>• Eventi Avversi Sistemici;</li> <li>• Eventi Avversi Oculari.</li> </ul>	12 mesi	<p>Implications for practice</p> <p>Results of this review indicate that effects of intravitreal afliberceptin terms of improvement and stability in visual acuity after one and two years of treatment are similar to those observed when ranibizumab is used in a substantial number of treated eyes. The beneficial effects of both aflibercept and ranibizumab with respect to visual acuity are consistent with changes in retinal thickness and CNV lesion size observed on OCT imaging. Available information on adverse effects associated with the use of aflibercept or ranibizumab does not suggest that either drug produces a greater incidence of systemic or vision-threatening complications. Advantages of aflibercept include the possibility of longer intervals between injections, which may result in decreased treatment burden. Implications for research</p> <p>We found no clinical trial that compared aflibercept versus bevacizumab for the treatment of individuals with neovascular AMD. Several studies have compared ranibizumab versus bevacizumab for outcomes of neovascular AMD (Solomon 2014). A comparative study of aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab for vision outcomes of neovascular AMD may be unnecessary, given the findings of this review and others. However, a comparison of the three drugs as currently used in clinical practice would be useful to show whether the frequency of injection and the long-term costs associated with use of each drug are similar or different. A very large trial, including tens of thousands of participants, would be needed to provide acceptably precise estimates of undesirable outcomes and adverse events based on estimates of the incidence of such outcomes already available. Research is under way to develop anti-VEGF agents with longer duration of action and to identify new methods of delivery with long-term release of anti-VEGF medications, such as intraocular implants. Future studies will be needed to evaluate new treatments and methods.</p>
Szabo SM et al [64]	28/09/2015	aflibercept ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variazione media AV.</li> </ul>	3/12/24 mesi	<p>In conclusion, ranibizumab 0.5 mg and aflibercept 2.0 mg in the approved posologies are effective treatments for wet AMD, and patients treated with either experience similar beneficial changes in BCVA from baseline over twelve months. While not statistically significant, there was a trend towards better visual outcomes with increasing numbers of doses of anti-VEGF medication. However, the reduced frequency dosing of aflibercept 2.0 mg (2x quarterly then PRN posology) was associated with the poorest visual outcomes which were neither clinically nor statistically significantly different from baseline. In addition, there was substantial uncertainty surrounding the efficacy of reduced frequency dosing because of the small number of patients treated; more evidence should be collected. Findings from these analyses provide novel evidence of the comparative efficacy and safety of reduced frequency posologies of aflibercept for managing patients with wet AMD.</p>

Tabella C – Revisioni sistematiche dei farmaci intravitreali nel trattamento dell'edema maculare diabetico (DME)

Citazione	Data pubblicazione	Principio attivo	Punti esaminati	Follow up	Conclusioni
Muston D et al [65]	27/12/2018	aflibercept ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento BCVA <math>\geq</math> 15 lettere ETDRS 12 mesi;</li> <li>• perdita BCVA <math>\leq</math> 15 lettere ETDRS 12 mesi;</li> <li>• aumento BCVA <math>\geq</math> 10 lettere ETDRS 12 mesi;</li> <li>• perdita BCVA <math>\leq</math> 10 lettere ETDRS 12 mesi;</li> <li>• variazione media AV (lettere ETDRS) 12 mesi;</li> <li>• riduzione CTR <math>\mu</math>m 12 mesi;</li> <li>• variazione media della funzionalità visiva secondo il questionario nei-vfq-25;</li> <li>• EA oculari 12 mesi;</li> <li>• EA sistemici 12 mesi</li> </ul>	12 mesi	This NMA, which incorporated aggregate data and IPD to improve model robustness, consistently showed evidence of superiority of IVT-AFL 2q8 to laser and ranibizumab 0.5 mg PRN with/without laser for mean change in BCVA, gain of $\geq$ 15 ETDRS letters, and loss of $\geq$ 10 ETDRS letters at 12 months. IVT-AFL 2q8 was also superior to ranibizumab 0.5 mg T&E for loss of $\geq$ 10 ETDRS letters. These efficacy results were consistent irrespective of adjustment for baseline BCVA. Comparison of IVT-AFL 2q8 versus ranibizumab 0.5 mg PRN and T&E provides a useful complement to the direct comparative evidence of IVT-AFL 2 mg versus ranibizumab 0.3 mg given in DRCR.net Protocol T. It is hoped that these data will be of additional benefit to those involved in the care of DME patients and to policymakers interested in developing future NMAs.
Virgili G et al [26]	16/10/2018	aflibercept bevacizumab ranibizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento BCVA <math>\geq</math> 15 lettere ETDRS 12 mesi;</li> <li>• variazione media AV (logMAR) 12 mesi;</li> <li>• CTR <math>\mu</math>m 12 mesi;</li> <li>• funzionalità visiva secondo il questionario nei-vfq-25 12 mesi;</li> <li>• EA sistemici 12-24 mesi;</li> <li>• tromboembolismo arterioso 12-24 mesi;</li> <li>• mortalità per ogni causa 12-24 mesi</li> </ul>	12/24 mesi	Anti-VEGF drugs are effective at improving vision in people with DMO with three to four in every 10 people likely to experience an improvement of 3 or more lines VA at one year. Aflibercept may confer some advantage over ranibizumab and bevacizumab in people with DMO at one year in visual and anatomic terms but it is unclear whether this applies to the long-term. There is a need for more evidence on the long-term (greater than two years) comparative effects of these anti-VEGF agents. Evidence from RCTs may not apply to real-world practice, where people in need of antiangiogenic treatment are often under-treated and under-monitored. We found no signals of differences in overall safety between the three antiangiogenic drugs that are currently available to treat DMO, but our estimates are imprecise for cardiovascular events and death.
Zhang L et al [66]	19/07/2016		<ul style="list-style-type: none"> <li>• variazione media BCVA;</li> <li>• CMT;</li> <li>• EA sistemici;</li> <li>• mortalità per ogni causa;</li> <li>• tromboembolismo arterioso e venoso.</li> </ul>	12 mesi	Our analysis confirms that intravitreal aflibercept is most favorable for BCVA improvement and CMT decrease compared with other current therapies in the management of DME within 12 months. VEGF inhibitors for DME should be used with caution due to systematic AEs. Combined IVT with LASER has a stronger efficacy in decreasing CMT than the other interventions in the early stage after injection. More high-quality randomized controlled trials will be necessary.

Tabella D – Raccomandazioni conclusive pubblicate da agenzie HTA

ENTE	Data pubblicazione	Indicazione	Conclusioni e/o Raccomandazioni
CATDH [54]	21/11/2019 (03/20 Corrected version)	wAMD DME CNV-mp CRVO-BRVO	<p>“Most of these studies concluded that there was no statistically significant difference in clinical effectiveness between anti-VEGF therapies regardless of the population of interest. However, Nguyen et al., 2018 found that intravitreal bevacizumab had less serious systemic adverse events compared to intravitreal ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. Furthermore, Wang et al., 2018 found a statistically significant difference in best-corrected visual acuity when comparing intravitreal conbercept to intravitreal ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. Finally, Zhang et al., 2017 found a statistically significant difference in visual acuity when comparing intravitreal ranibizumab to intravitreal aflibercept in patients with age-related macular degeneration whereas Muston et al., 2018 had the opposite conclusion when comparing bimonthly intravitreal aflibercept to as needed intravitreal ranibizumab in patients with diabetic macular edema”</p>
HAS [56]	09/01/2018	wAMD	<p><b>Place respective de LUCENTIS et EYLEA et AVASTIN dans la DMLA néovasculaire</b></p> <p>Actuellement, le traitement de 1ère intention de la DMLA néovasculaire rétrofovolaire repose sur des injections intravitréennes d’anti-VEGF qui permettent de stabiliser et d’améliorer la vision des patients, mais ne permettent pas de guérir la maladie. Le ranibizumab (LUCENTIS) a démontré sa supériorité par rapport au placebo et par rapport à la PDT avec vertéporfine pour stabiliser et améliorer l’acuité visuelle des patients dans la DMLA néovasculaire. Les données de suivi et les résultats des études observationnelles confirment les résultats des essais cliniques et suggèrent une diminution du gain visuel des 1ères années de traitement par ranibizumab après 2 ou 3 ans de traitement. L’aflibercept (EYLEA) a démontré sa non-infériorité par rapport à LUCENTIS en termes d’efficacité fonctionnelle (acuité visuelle). Le bevacizumab (AVASTIN) a démontré sa non-infériorité par rapport à LUCENTIS, au même titre qu’EYLEA, en termes d’efficacité fonctionnelle (acuité visuelle). Les données d’efficacité ne permettent pas de différencier EYLEA, LUCENTIS et AVASTIN. Un signal de tolérance gastro-intestinale a été identifié avec AVASTIN dans certaines études ; ce signal est, à ce jour, peu documenté et peu précis. L’ensemble des autres données de tolérance ne permettent pas de remettre en cause le rapport bénéfice/risque d’AVASTIN, présumé favorable par les autorités compétentes, dans cette indication. Les profils de tolérance de LUCENTIS, EYLEA et AVASTIN sont donc considérés comme similaires.</p>
NICE [53]	01/01/2018	wAMD	<p><b>Raccomandazione 1:</b></p> <p>At the time of publication (January 2018), bevacizumab did not have a UK marketing authorisation for, and is considered by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) to be an unlicensed medication in, this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the prescribing decision. Informed consent would need to be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines, and the MHRA's guidance on the Supply of unlicensed medicinal products (specials), for further information. The guideline may inform any decision on the use of bevacizumab outside its UK marketing authorisation but does not amount to an approval of or a recommendation for such use.</p> <p><b>Raccomandazione 2:</b></p> <p>“Given the guideline committee's view that there is equivalent clinical effectiveness and safety of different anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab and ranibizumab), comparable regimens will be more cost effective if the agent has lower net acquisition, administration and monitoring costs.”</p>
ENTE	Data pubblicazione	Indicazione	Conclusioni e/o Raccomandazioni

CATDH	01/05/2016	wAMD DME CNV-mp CRVO-BRVO	<p><b>Raccomandazione1:</b></p> <p>For the treatment of patients with wet AMD, DME, RVO, or CNV due to PM, bevacizumab is the preferred initial anti-VEGF therapy, based on similar clinical effectiveness and lower cost compared with other anti-VEGF treatments. Ranibizumab or aflibercept can be used as alternative treatment options in patients who do not respond to bevacizumab (see Note 1) or in patients who experience thromboembolism following the initiation of bevacizumab treatment or who are at a high risk of cardiovascular adverse events (see Note 2).</p> <p><b>Raccomandazione2:</b></p> <p>There are no specific recommendations for anti-VEGF therapy for any subgroups of patients within any of the conditions of interest.</p> <p><b>Raccomandazione3:</b></p> <p>The frequency and dose of intravitreal injections of the anti-VEGF drugs should be determined by the treating ophthalmologist, but should not exceed that recommended for a particular retinal condition by the product monograph (if available) or that used in randomized clinical trials.</p>
CATDH	01/05/2016	wAMD DME CNV-mp CRVO-BRVO	<p>The results of the present study suggest that ranibizumab and bevacizumab have similar effects on visual acuity and other vision-related outcomes in patients with wet AMD, DME, RVO, or CNV due to PM. The effects of aflibercept on visual acuity were similar to those of ranibizumab and bevacizumab in patients with wet AMD. There were insufficient data to compare aflibercept to ranibizumab or bevacizumab in patients with RVO and CNV. In patients with DME, the results of one trial suggested that aflibercept might improve vision to a greater extent than ranibizumab and bevacizumab in patients with poor visual acuity, although this does not reflect a clinically meaningful difference. Our study did not reveal any notable differences with respect to the potential for aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab to do harm to patients with retinal conditions, both for non-specific safety outcomes as well as harms of special interest, such as bacterial endophthalmitis and retinal detachment. However, safety data were limited, and this conclusion is therefore highly uncertain. Of note, there does not appear to be any evidence in the literature to suggest that bevacizumab prepared properly for intraocular injection is associated with more harm than ranibizumab in patients with retinal conditions. This is further supported by a literature review of observational studies that indicate that the most credible evidence available suggests that intravitreal injection of bevacizumab is not associated with a significantly increased risk of cardiovascular harm compared with ranibizumab treatment. Similarly, most evidence available suggests that the risk of ophthalmic harm due to intravitreal injection is similar for bevacizumab and ranibizumab. While our study revealed that other than a potential advantage to using aflibercept within a subgroup of DME patients, there is no evidence of any major differences in the clinical effects of the three anti-VEGFs across the conditions of interest, the results of our pharmacoeconomic analysis highlighted differences in cost among the anti-VEGFs. Consequently, the use of bevacizumab prepared properly for intraocular injection where appropriate in patients with wet AMD, DME, RVO, or CNV due to PM could produce substantial cost savings to public payers.</p>

## **2d. Appropriatelyzza d'uso degli anti-VEGF a carico del SSN: scheda multifarmaco semplificata**

La scheda multifarmaco semplificata (in esercizio dal 06/02/2020) consente di monitorare l'utilizzo dei farmaci intravitreali per singola indicazione terapeutica in accordo a quanto previsto dal RCP e sulla base dei criteri stabiliti di volta in volta dalla CTS.

Per quanto riguarda il bevacizumab, l'eleggibilità è limitata alle sole indicazioni terapeutiche AMD e DME. Per quest'ultima indicazione, inoltre, è previsto un blocco per i pazienti con BCVA inferiore a 0,3 logMAR (pari a 5/10). Il trattamento con brolocizumab, in accordo all'indicazione autorizzata, è invece previsto solo nell'indicazione AMD. Aflibercept e ranibizumab sono autorizzati e monitorati per le indicazioni AMD, DME, CNV e RVO (di branca e centrale). Per il ranibizumab non sono previsti blocchi informatici nella scheda di eleggibilità; aflibercept invece, nell'indicazione CNV, può essere prescritto solo in caso di CNV secondaria a miopia.

Per ulteriori informazioni sull'uso del registro di monitoraggio multifarmaco semplificato si rimanda al documento pubblicato sul portale istituzionale [67].

## **3. Conclusioni**

Definire l'appropriatezza d'uso dei medicinali intravitreali anti-VEGF è un obiettivo rilevante sia in considerazione delle conseguenze degenerative che vedono coinvolta in particolare la fascia di età anziana della popolazione italiana, sia per le implicazioni economiche che comporta per il SSN. L'attività di monitoraggio tramite registro AIFA, finora svolta, ha consentito di raccogliere informazioni sull'utilizzo dei medicinali nella pratica clinica, e ha permesso alla CTS dell'AIFA, anche sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, di esprimere un giudizio di sostanziale sovrapposibilità terapeutica per l'uso intravitreale di aflibercept, bevacizumab, brolocizumab e ranibizumab nell'indicazione AMD e di aflibercept, bevacizumab e ranibizumab nell'indicazione DME nei pazienti con visus non peggiore di 20/40 (pari ad almeno 5/10) nell'uso prevalente.

In tal senso le scelte prescrittive del medico nella pratica clinica si dovranno orientare conformemente al principio sancito dal codice deontologico, in base al quale: *"... La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza. Il medico tiene conto delle linee guida*

*diagnostico-terapeutiche accreditate da fonti autorevoli e indipendenti quali raccomandazioni e ne valuta l'applicabilità al caso specifico..." [68].*

Preme richiamare il principio affermato dalla Corte Costituzionale nella già citata sentenza n. 151/2014 [69] secondo il quale, in un sistema costituzionale solidaristico qual è quello italiano, sotteso alla tutela della salute nell'ampia accezione di garanzia di accesso universale alle cure e di sostenibilità economica di detto accesso, un'opzione terapeutica, per poter essere considerata valida, deve esserlo *"sotto il profilo sia medico-scientifico, sia economico, atteso che un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una «valida alternativa terapeutica» quando non garantisca – dal punto di vista economico-finanziario – una sua efficiente utilizzazione a carico del SSN"*. Tale principio è stato successivamente richiamato da ultimo con la sentenza del Consiglio di Stato n. 4967 del 15/07/2019 [70], con la quale è stato affermato, in riferimento al giudizio di sovrapponibilità dei medicinali per la cura della maculopatia correlata all'età, che la presenza di alternative sovrapponibili *"consente ai medici di disporre di una maggiore scelta tra i farmaci da somministrare"* e *"di poter selezionare il prodotto più indicato per ciascun paziente soddisfacendo, nel contempo, l'interesse pubblico al risparmio di spesa che garantisce, a sua volta, la possibilità di utilizzazione delle economie per garantire ulteriori prestazioni sanitarie a favore della collettività."*

In altri termini, in presenza di medicinali sovrapponibili sul piano terapeutico, la disponibilità di opzioni di trattamento meno favorevoli sul piano economico, implica una limitazione dell'accesso alle cure che, di conseguenza, finisce con ledere il diritto alla salute costituzionalmente garantito. Alla luce delle suddette considerazioni e del parere espresso dalla CTS nella seduta del 09-11/12/2020, che afferma la sovrapponibilità terapeutica dei medicinali intravitreali anti-VEGF, si conclude che un'alternativa terapeutica è da preferire, nel pieno rispetto delle indicazioni d'uso e delle evidenze disponibili, qualora sia anche economicamente più vantaggiosa, tenuto conto delle condizioni che ne favoriscano l'impiego nello specifico contesto assistenziale ed in funzione della risposta del paziente.

#### 4. Bibliografia

1. Determina AIFA 23 giugno 2014. Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996. (Determina n. 622 DG/2014) (GU Serie Generale n. 147 del 27-06-2014).  
[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-06-27&atto.codiceRedazionale=14A04799&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-06-27&atto.codiceRedazionale=14A04799&elenco30giorni=false)
2. Determina AIFA 30 gennaio 2015. Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «Bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996 - parziale modifica alla determina n. 622 DG/2014 del 23 giugno 2014 e sostituzione della stessa. (Determina n. 79/2015). (GU Serie Generale n.38 del 16-02-2015).  
[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-02-16&atto.codiceRedazionale=15A01013&tipoSerie=serie\\_generale&tipoVigenza=originario](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-02-16&atto.codiceRedazionale=15A01013&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario)
3. Determina AIFA 28 aprile 2017. Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «Bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996 - parziale modifica alla determina n. 79/2015 e sostituzione della stessa. (Determina n. DG 799/2017) (GU n. 114 del 18-5-2017)  
[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-05-18&atto.codiceRedazionale=17A03233&tipoSerie=serie\\_generale&tipoVigenza=originario](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-05-18&atto.codiceRedazionale=17A03233&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario)
4. Determina AIFA 11 aprile 2018. Inserimento del medicinale bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico. (Determina n. 611/2018) (GU n. 89 del 17-4-2018)  
[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-04-17&atto.codiceRedazionale=18A02769&tipoSerie=serie\\_generale&tipoVigenza=originario](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-04-17&atto.codiceRedazionale=18A02769&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario)
5. Determina AIFA 15 giugno 2020. Inserimento del medicinale per uso umano «Mvasi» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età. (Determina n. 66068). (GU Serie Generale n. 153 del 18-06-2020)  
[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-06-18&atto.codiceRedazionale=20A03239&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-06-18&atto.codiceRedazionale=20A03239&elenco30giorni=false)

6. Guyer DR et al. Subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Visual prognosis in eyes with relatively good initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(5): 702-5.
7. Wong TY et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008; 115(1): 116-26.
8. Colijn JM et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017; 124(12): 1753-1763.
9. Ambati J and Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012; 75(1): 26-39.
10. Piermarocchi S et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic Epidemiol* 2011; 18(3): 129-36.
11. Augood CA et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006; 124(4): 529-35.
12. Pham B et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(5): e022031.
13. Low A et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(4): 442-451.
14. Solomon SD et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD005139.
15. Bakri SJ et al. Safety and Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2019; 126(1): 55-63.
16. Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119 (12): 2537-48.
17. Beovu EPAR. Product information [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_it.pdf)
18. Dugel PU et al. Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128:89-99. doi:

10.1016/j.opthta.2020.06.028

19. Dugel PU et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127:72-84.
20. Moja L. et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(9): CD011230.
21. Heng LZ et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med* 2013; 30: 640-650.
22. Linee-Guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. Revisione e aggiornamento 2015 della versione 2013 a cura del Gruppo di Studio sulle Complicanze Oculari del Diabete della SID Società Italiana di Diabetologia.
23. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
24. Guariguata L et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-149.
25. Gnavi R et al. Prevalence of and secular trends in diagnosed diabetes in Italy: 1980-2013. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 218-225.
26. Virgili G et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Sys rev* 2018; 10: CD007419.
27. Avery RL et al. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmology* 2016; 134: 21-29.
28. Rogers S et al. International Eye Disease Consortium The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-9.e1. doi: 10.1016/j.opthta.2009.07.017
29. Wong TY et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(1): 925.e12. doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.010
30. BMJ Best Practice Age-related macular degeneration (Last reviewed August 2019)
31. Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J*

Med 2006; 355:1419-1431.

32. Brown DM et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1432-1444.
33. Wykoff CC et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX-AMD Study. *Ophthalmol Retina* 2017; 1(4):314-321.
34. Taipale C et al. Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98(3): 267-273. doi: 10.1111/aos.14231. Epub 2019 Aug 17.
35. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991; 98 (5 Suppl): 741-56.
36. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372(13): 1193-203.
37. Mitchell P et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4):615-25.
38. Prünke C et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(6):787-95.
39. Schwarzer P et al. One-Year Results of Using a Treat-and-Extend Regimen without a Loading Phase with Anti-VEGF Agents in Patients with Treatment-Naive Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica.* 2019; 241(4):220-225.
40. Wells JA et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016; 123(6):1351-9.
41. Schmidt-Erfurth U et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4): 185-222.
42. Heier JS et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2014; 121(7): 1414-1420.e1.
43. Korobelnik JF et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology* 2014;

121(1): 202-208.

44. Campochiaro PA et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015; 122(3): 538-44.
45. Brown DM et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1124-1133.e1.
46. Campochiaro PA et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1102-1112.e1.
47. Guichard MM et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography-Driven Treat-and-Extend and Pro Re Nata Regimen in Patients with Macular Oedema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Month Evaluation and Outcome Predictors. *Ophthalmic Res* 2018; 60(1): 29–37.
48. Khurana RN et al. Treat and extend regimen with aflibercept for chronic central retinal vein occlusions: 2 year results of the NEWTON study. *Int J Retina Vitreous*. 2019; 5:10. <https://doi.org/10.1186/s40942-019-0159-x>
49. Cheung CMG et al. Myopic Choroidal Neovascularization Review, Guidance, and Consensus Statement on Management. *Ophthalmology* 2017; 124(11): 1690-1711.
50. Lai TYY et al. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA study. *Retina* 2018; 38(8): 1464-1477.
51. Rapporto Osmed 2019 <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>
52. Deliberazione N° XI / 1986 emanata nella seduta del Giunta di Regione Lombardia del 23/07/2019.
53. NICE guideline [NG82, January 2018]. Age-related macular degeneration. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>
54. CADTH. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for Retinal Conditions: Comparative Clinical Effectiveness and Guideline (March 2020). <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RB1415-%20Anti-VEGF%20Drugs%20V.5.4%20ABS%20corrected.pdf>
55. EUneHTA Joint Action 3 WP4 (12/03/2020). Brolucizumab for the treatment of adults with

neovascular (WET) Age-Related Macular Degeneration (AMD). <https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA09-brolucizumab-final-assessment-report-v1.0.pdf>

56. HSA. Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS, EYLEA et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la DMLA (2017). [https://www.hasSante.fr/upload/docs/evamed/CT16200\\_DMLA\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT16200&16091&16196.pdf](https://www.hasSante.fr/upload/docs/evamed/CT16200_DMLA_PIC_REEV_Avis3_CT16200&16091&16196.pdf)
57. Thulliez M et al. Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses on Systemic Adverse Events Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medication Use. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(5): 557–566. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.0002
58. Nguyen CL et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 130. doi: 10.1167/iops.17-22471
59. Zhang Y et al. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(13): 5616-5627. doi: 10.1167/iops.17-22471
60. Maguire MG et al. Serious Adverse Events with Bevacizumab or Ranibizumab for Age-related Macular Degeneration: Meta-analysis of Individual Patient Data *Ophthalmology Retina* 2017; 1(5): 375-381. doi: 10.1016/j.oret.2016.12.015
61. Danyliv A et al. The Clinical Effectiveness of Ranibizumab Treat and Extend Regimen in nAMD: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther* 2017; 34(3): 611-619. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0484-0>
62. Mikačić I et al. Intravitreal Bevacizumab and Cardiovascular Risk in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Drug Safety* 2016; 39(6): 517-541. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0408-y>
63. Sarwar S et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD011346. DOI: 10.1002/14651858.CD011346.pub2.
64. Szabo SM et al. Ranibizumab vs. aflibercept for wet age-related macular degeneration: network meta-analysis to understand the value of reduced frequency dosing. *Current Medical Research and Opinion* 2015; 31(11): 2031-2042. DOI: 10.1185/03007995.2015.1084909

65. Muston D et al. An efficacy comparison of anti-vascular growth factor agents and laser photocoagulation in diabetic macular edema: a network meta-analysis incorporating individual patient-level data. BMC Ophthalmol 2018; 18: 340. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-1006-9>
66. Zhang L et al. The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS ONE 2016; 11(7): e0159553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159553>
67. Istruzioni sul monitoraggio multifarmaco semplificato dei farmaci intravitreali anti-VEGF (Febbraio 2020) [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/Istruzioni\\_monitoraggio\\_multifarmaco\\_semplificato\\_18.02.2020.pdf/703170ad-5791-8754-06f1-486c864d3291](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/Istruzioni_monitoraggio_multifarmaco_semplificato_18.02.2020.pdf/703170ad-5791-8754-06f1-486c864d3291)
68. FNOMCeO. Codice di Deontologia medica (2014 e successive modifiche). <https://portale.fnomceo.it/codice-deontologico/>
69. Corte Costituzionale, Sentenza n. 151/2014 del 19/05/2014 (GU n.24 del 04/06/2014). <https://www.cortecostituzionale.it/actionSchedaPronuncia.do?anno=2014&numero=151>
70. Consiglio di Stato Sez III, Sentenza n.4967/2019 del 15/07/2019 [https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza?nodeRef=&schema=cds&nrg=201603308&nomeFile=201904967\\_11.html&subDir=Provvedimenti](https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza?nodeRef=&schema=cds&nrg=201603308&nomeFile=201904967_11.html&subDir=Provvedimenti)
71. Yau JW et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012; 35(3): 556-564. doi:10.2337/dc11-1909