

Governo clinico dei pazienti affetti da maculopatie essudative

FRANCESCO PARMEGGIANI

Il Relatore dichiara la completa assenza di conflitti d'interesse riguardanti gli argomenti della sua presentazione

Università degli Studi di Ferrara

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche Specialistiche

Sezione di Clinica Oculistica "Antonio Rossi" - Direttore: Prof. Paolo Perri



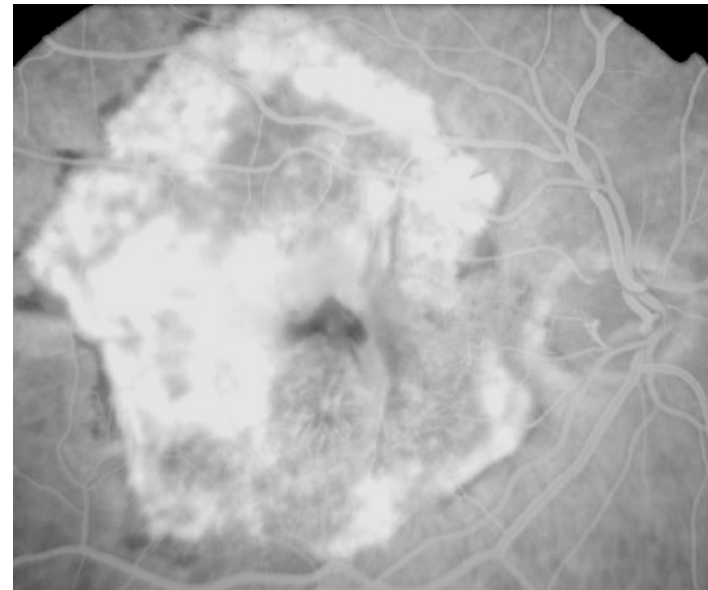
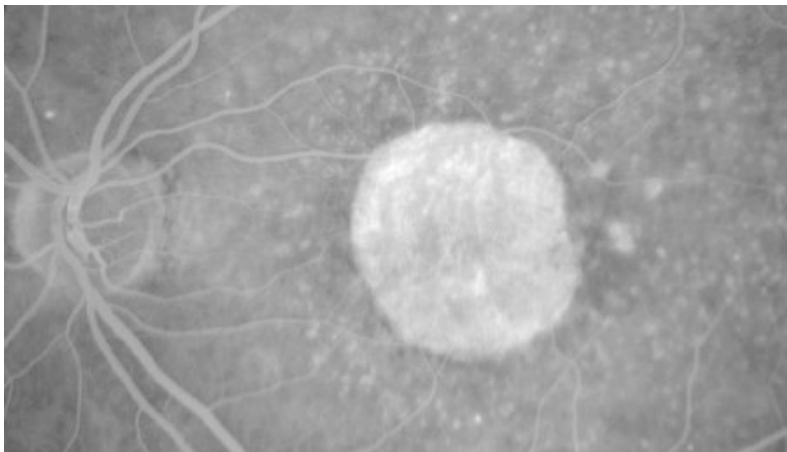
AGGIORNAMENTI IN OFTALMOLOGIA

AOU Ferrara - Cona 4 Marzo 2017

Le 3 cause principali di ipovisione nell'adulto nei Paesi Occidentali (Europa, Nord America ed Australia)

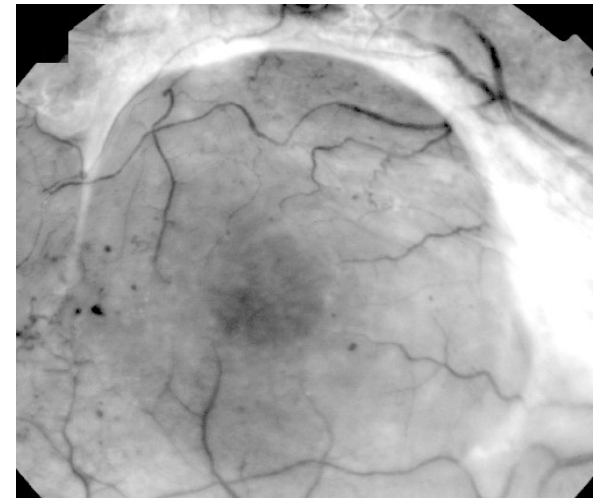
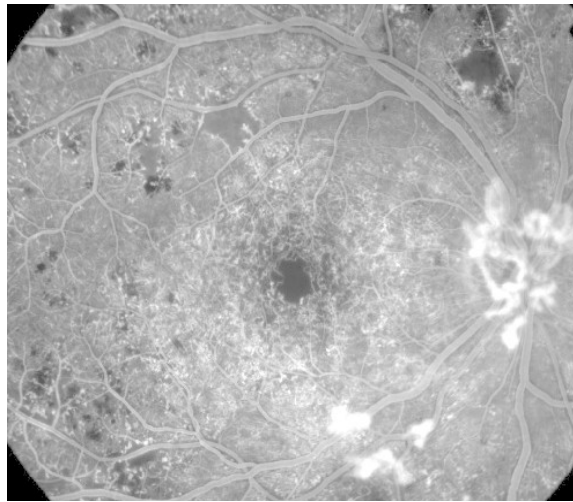
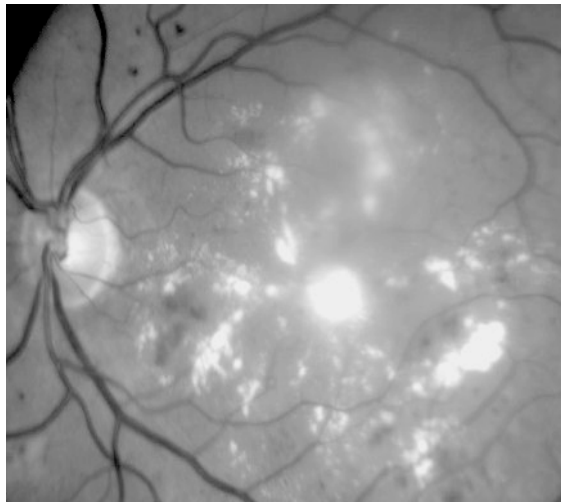
(1) DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (DMLE)

soprattutto nella sua forma essudativa - complicata da neovascolarizzazione (NV) coroideale (CNV)



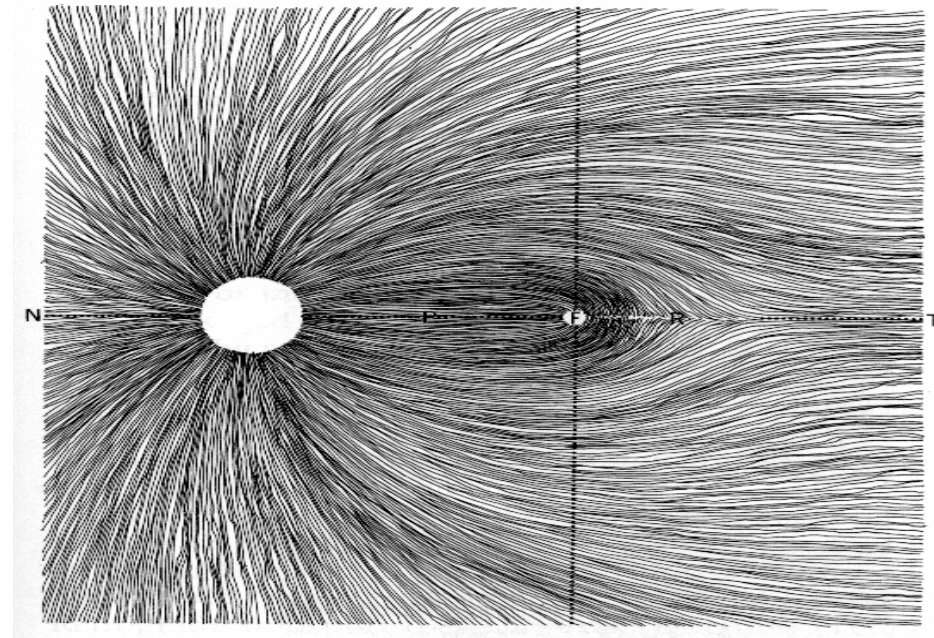
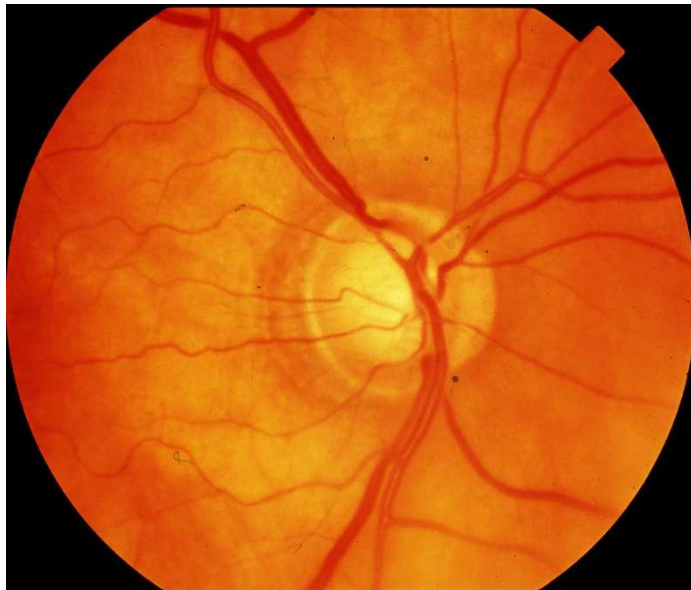
(2) RETINOPATIA DIABETICA (RD)

specie se complicata da edema maculare diabetico (EMD),
emorragie secondarie a NV retiniche o distacco di retina
trazionale



(3) NEUROPATIA OTTICA GLAUCOMATOSA

con peculiari aspetti della testa del nervo ottico (TNO) correlati alla morte delle cellule ganglionari retiniche (RGC) con conseguente neuro-degenerazione assonale



La DMLE-NV e EMD sono i più frequenti quadri clinici per i quali abbiamo l'obbligo di intervenire mediante la somministrazione intra-vitrea ripetuta di

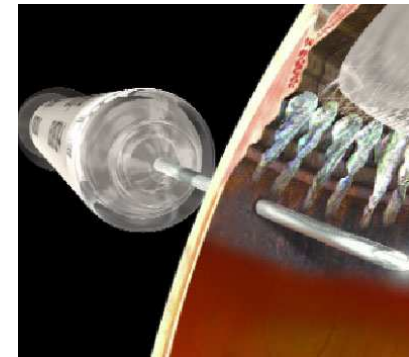
farmaci inibenti l'azione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (anti-VEGF) e/o farmaci corticosteroidi (CS)

→ IVT anti-VEGF / IVT CS

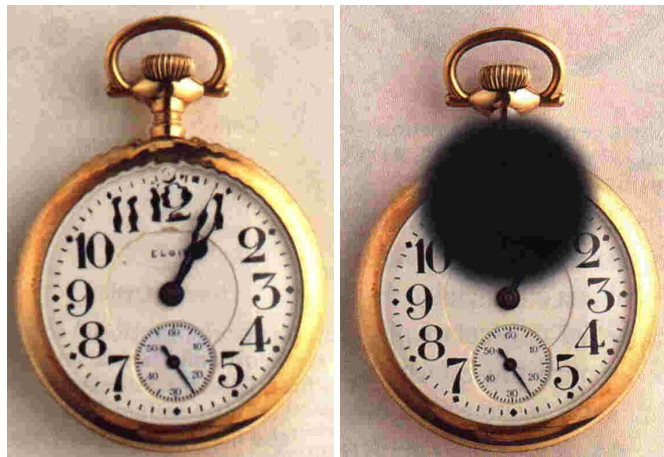


per scongiurare in modo tempestivo

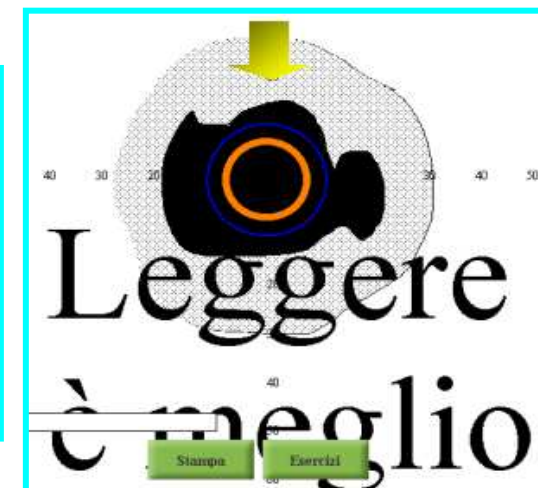
l'insorgenza di condizioni IRREVERSIBILI di ipovisione o cecità legale (Legge 138/2001)



→ # 3/10 → # 1/10 → # 1/20 → # Moto della Mano



Leggere
è meglio



DMLE-NV

AGE + SMOKE + LIGHT + SNP:

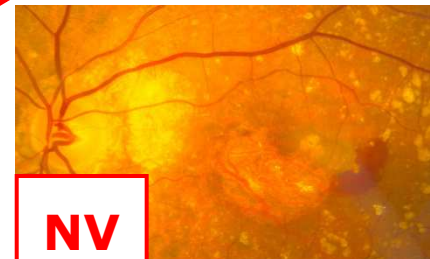
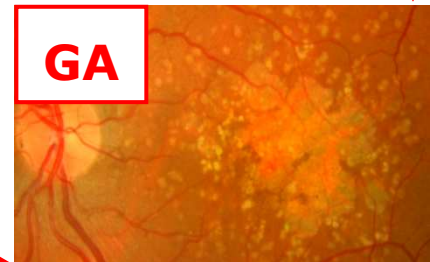
1. rs1061170 in CFH gene
2. rs403846 in CFH gene
3. rs10490924 in ARMS2 gene
4. rs11200638 in HTRA1 gene
5. rs2230199 in C3 gene
6. rs641153 in CFB gene
7. rs4151667 in CFB gene
8. rs547154 in C2 gene
9. rs9332739 in C2 gene

con una prevalenza delle forme a rischio di disabilità pari a circa 8% della popolazione anziana

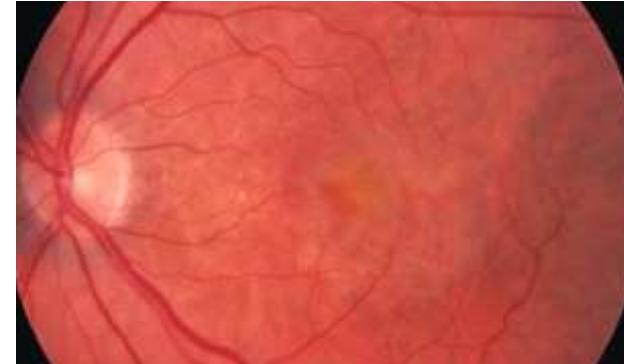
70-80 yrs



PATHOLOGIC AGING
of the macula that regards



DMLE-NV



È stimabile che nel territorio della **Provincia di Ferrara**

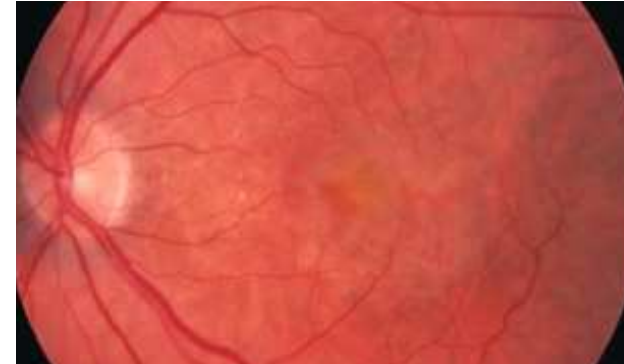
caratterizzato da una popolazione residente di 351.436 persone di cui il 27.3% di oltre 65 anni d'età ed il 14.5% di età uguale o superiore a 75 anni

siano presenti almeno 1.200 pazienti affetti da DMLE-NV

0.3% della popolazione con più di 65 anni e 1.8% di quella con più di 75 anni

con circa 350 pazienti trattati con farmaci anti-VEGF per DMLE-NV nel 2016 e con ulteriori 120-140 nuovi casi / anno che necessiteranno di questi trattamenti a medio termine (1-3 anni)

DMLE-NV



Tale situazione rende evidente un quadro di crescita esponenziale dei pazienti con DMLE-NV da sottoporre a terapia anti-VEGF che

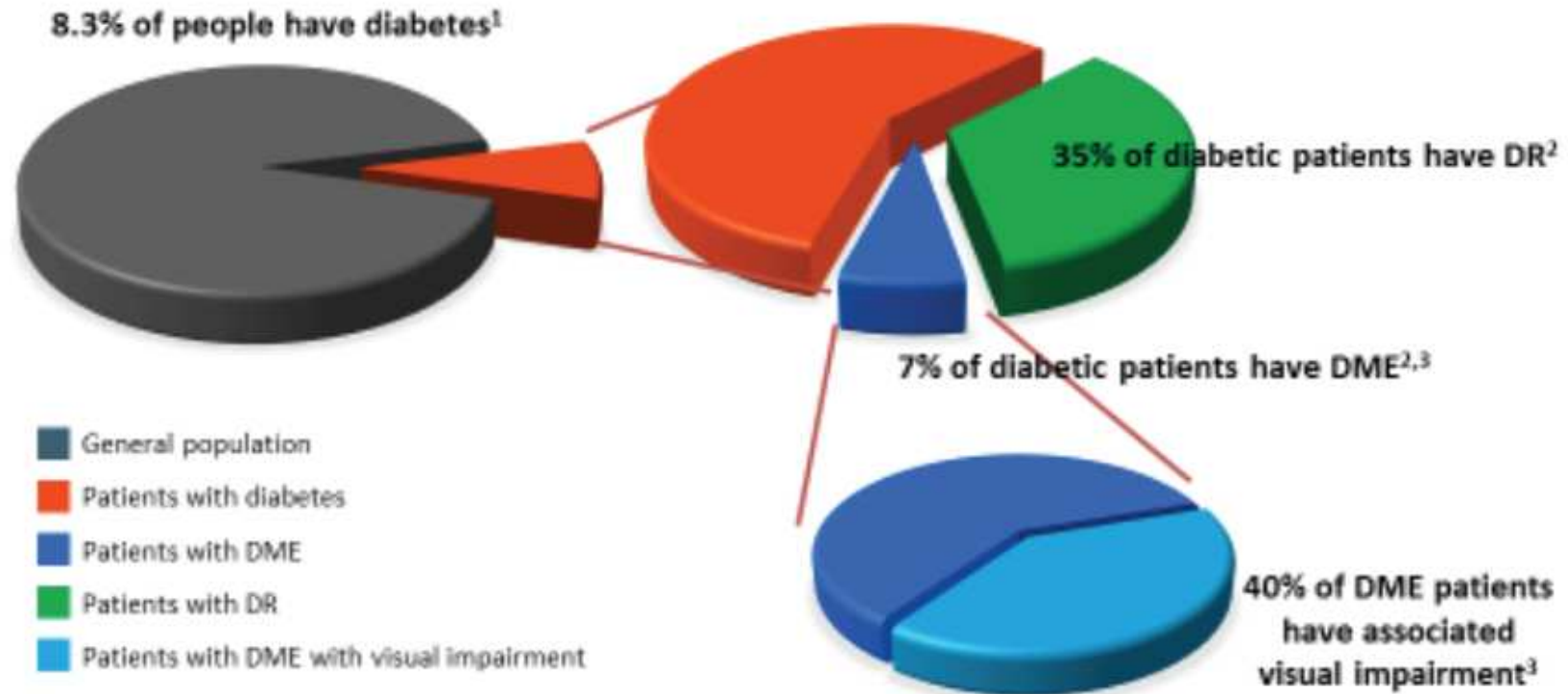
al netto dei pazienti che sospendono i trattamenti in ciascun anno (circa 15%)

risulta proiettato a coinvolgere

420 pazienti nel 2017, 480 pazienti nel 2018, 540 pazienti nel 2019

EMD

DME: the most prevalent cause of visual impairment in patients with diabetes



DME, diabetic macular edema
DR, diabetic retinopathy

1. IDF Diabetes Atlas. 5th Edition: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden> [Accessed 26 July 2013]; 2. Yau J, et al. Diabetes Care 2012;35:556-64;
3. Minassian D, et al. Br J Ophthalmol 2012;96:345-9

EMD



Poiché nella **Provincia di Ferrara** vivono circa 20.700 diabetici

5.9% della popolazione generale

è stimabile la presenza di circa 1.400 casi di retinopatia diabetica complicata da EMD di severità variabile

6.8% della popolazione affetta da diabete di cui 560 pazienti (\cong il 40% dei suddetti casi) affetti da EMD associato a riduzione della capacità visiva

con circa 120 pazienti trattati con IVT anti-VEGF o CS per EMD nel 2016 e con ulteriori 100-110 nuovi casi / anno che necessiteranno di questi trattamenti a medio termine (1-3 anni)

EMD



Come descritto per i pazienti affetti da DMLE-NV, tale situazione rende evidente un quadro di crescita esponenziale dei pazienti con EMD da sottoporre a terapia iniettiva che

al netto dei pazienti che sospendono i trattamenti in ciascun anno (circa 20%)

risulta proiettato a coinvolgere

190 pazienti nel 2017, 250 pazienti nel 2018, 300 pazienti nel 2019

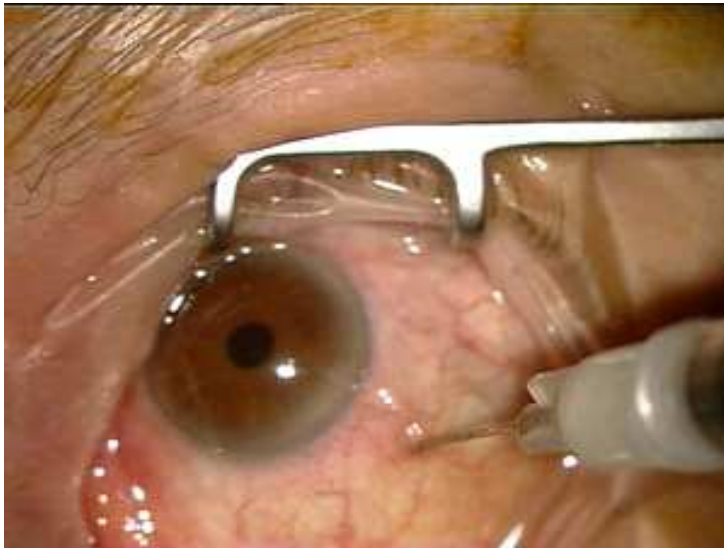
MACULOPATIE ESSUDATIVE

DMLE-NV + EMD + OVR-EM + MP-NV + CNV

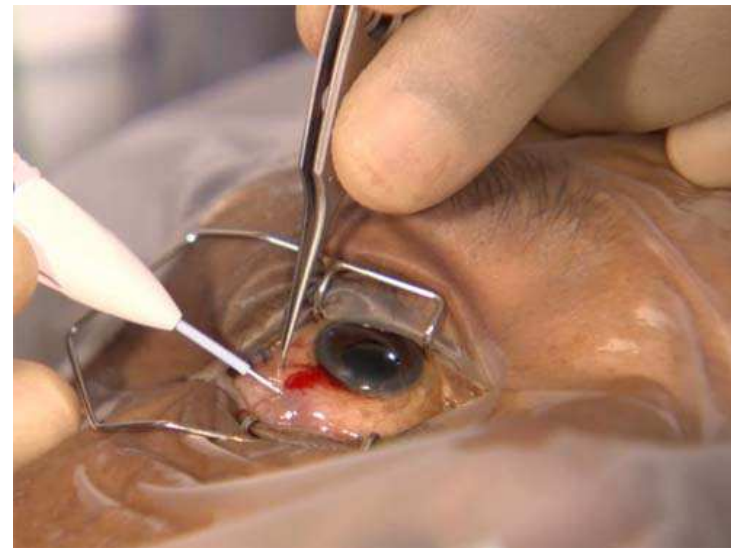
➤ CONSOLIDATA ED INEVITABILMENTE CRESCENTE

PRIMA LINEA TERAPEUTICA

- IVT anti-VEGF



- IVT CS



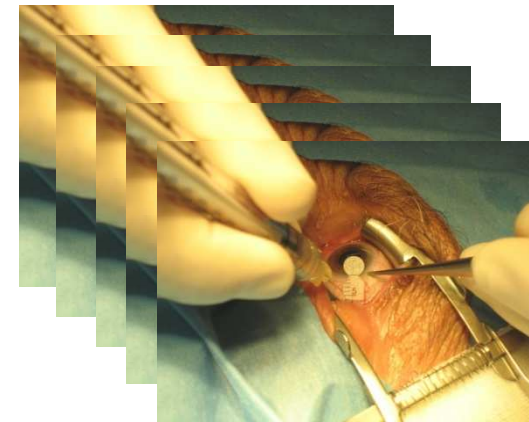
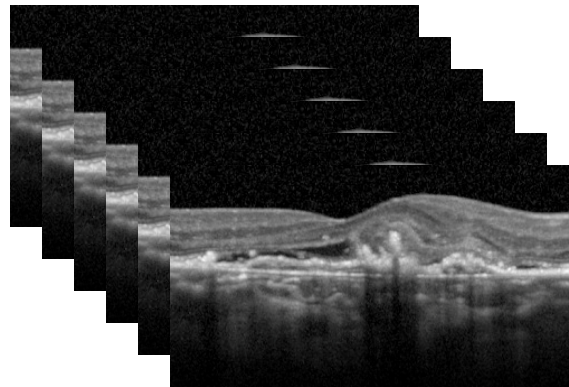
CRITICITÀ DI GOVERNO CLINICO → DMLE-NV + EMD

➤ ELEVATO IMPATTO SANITARIO

- **ripetute visite di controllo**
- **ripetuti esami strumentali**
- **ripetute procedure IVT in sala operatoria**

DMLE-NV (IVT in CL-PRACT): 5-7 (1° aa) → 3-5 (dal 2° al 3° -7° aa)

EMD (IVT in RCT): 7-9 (1° aa) → 2-4 (2° aa) → 1-3 (3° aa) → 0-1 (4° -5° aa)



DMLE-NV

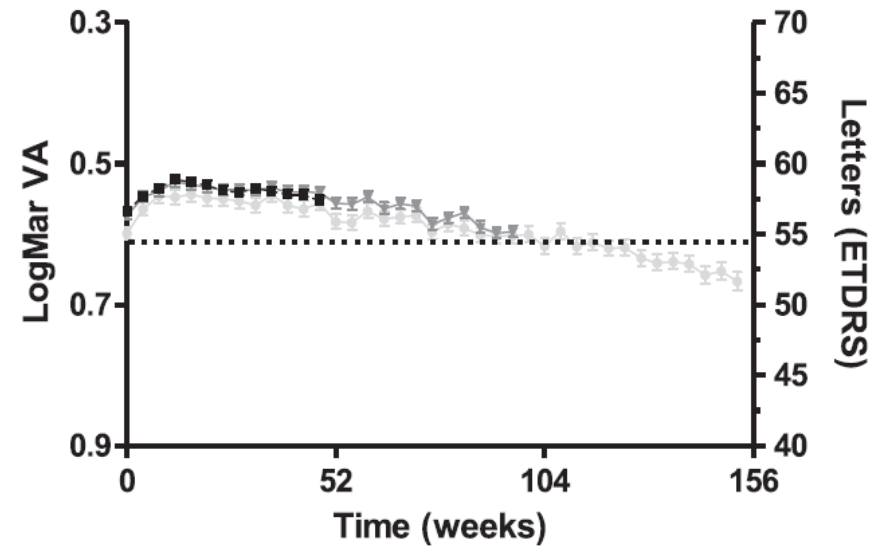


Table 2. Number of Visits and Treatments by Year

| | Year 1 | Year 2 | Year 3 |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| No. of ranibizumab injections* | | | |
| Mean | 5.7 | 3.7 | 3.7 |
| Median | 6 | 4 | 4 |
| Range | 1–13 | 0–13 | 0–12 |
| Visits per year* | | | |
| Mean (SD) | 9.2 (2.3) | 8.2 (2.1) | 8.2 (2.1) |
| Median (range) | 10 | 9 (7–10) | 9 (7–10) |
| IQR | 8–11 | | |

- 3-year follow up
- △— 2-year follow up
- -■- 1-year follow up

IQR = interquartile range; SD = standard deviation.

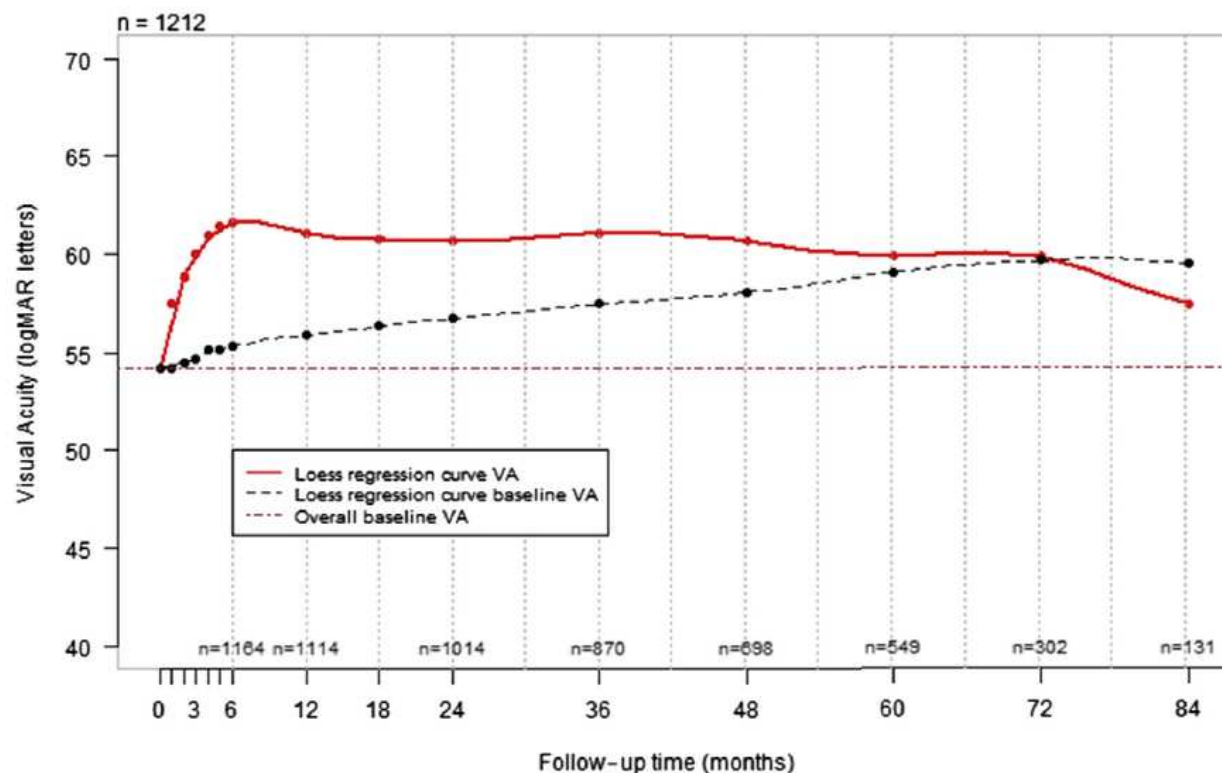
*Only patients followed up for the entire year included.

DMLE-NV

patologia da trattare cronicamente

**GAIN VISIVO
MANTENUTO
PER 5 ANNI**

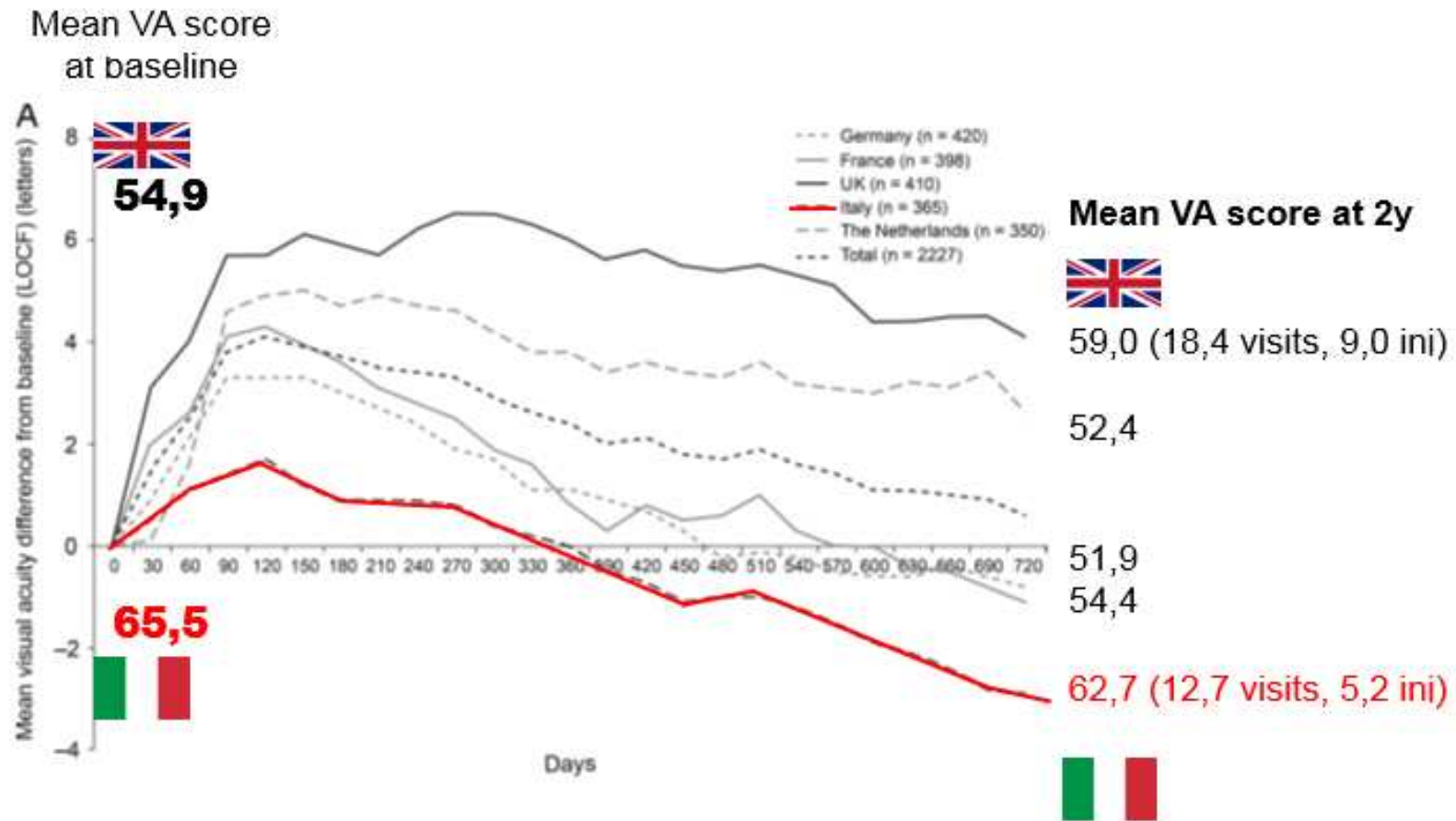
| Anno | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| media IVT | 6,1 | 4,9 | 4,9 | 5,4 | 4,9 | 5,1 | 4,7 |
| mediana n. visite | 9 | 7 | 7 | 8 | 8 | 8 | 7 |



*al 7° anno il visus
rimane comunque
sopra il baseline*

DMLE-NV

AURA STUDY – 2-YEAR RESULTS



CRITICITÀ DI GOVERNO CLINICO → DMLE-NV + EMD

➤ ELEVATO IMPATTO SOCIO-ECONOMICO

progressivamente sempre meno sostenibile per qualsiasi Sistema Sanitario sia in termini di **spesa farmaceutica** che di **ore-lavoro**

Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration

Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation

JL Colquitt,* J Jones, SC Tan, A Takeda, AJ Clegg and A Price

Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD), University of Southampton, UK

* Corresponding author

Executive summary
Health Technology Assessment 2008, Vol. 12: No. 16

Health Technology Assessment
NHS R&D HTA Programme
www.hta.ac.uk



Romero-Aroca et al. *BMC Ophthalmology* (2016) 16:136
DOI 10.1186/s12886-016-0318-x

BMC Ophthalmology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population, an eight year follow up

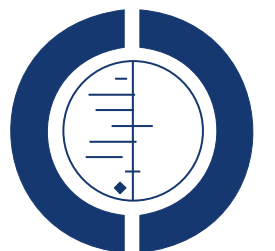
SPESA FARMACEUTICA → DMLE-NV

➤ “AGGREDIBILE” MEDIANTE UTILIZZO DI AVASTIN



Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration (Review)

Moja L, Lucanteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsay K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G



THE COCHRANE
COLLABORATION®

COCHRANE 2014
RISCHI POTENZIALI MA NON COMPROVATI

S.A.E.
PERFORAZIONE E INFARTO
GASTROINTESTINALI

Authors' conclusions

This systematic review of non-industry sponsored RCTs could not determine a difference between intravitreal bevacizumab and ranibizumab for deaths, All SSAEs, or specific subsets of SSAEs in the first two years of treatment, with the exception of gastrointestinal disorders. The current evidence is imprecise and might vary across levels of patient risks, but overall suggests that if a difference exists, it is likely to be small. Health policies for the utilisation of ranibizumab instead of bevacizumab as a routine intervention for neovascular AMD for reasons of systemic safety are not sustained by evidence. The main results and quality of evidence should be verified once all trials are fully published.

SPESA FARMACEUTICA → DMLE-NV

➤ “AGGREDIBILE” MEDIANTE UTILIZZO DI AVASTIN



PROGRAMMA DI RICERCA
REGIONE-UNIVERSITÀ

AREA 2
RICERCA PER IL GOVERNO CLINICO

BANDO 2013

ESITO DELLA VALUTAZIONE DELLA STUDY SESSION

*TITOLO PROGETTO: PROTOCOLLI TERAPEUTICI SINGOLI O COMBINATI PER LA CURA DI
PAZIENTI AFFETTI DA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETA' DI TIPO
NEOVASCOLARE: COMPLIANCE, RAPPORTI RISCHIO/BENEFICIO E COSTO/BENEFICIO*

DOTT. FRANCESCO PARMEGGIANI

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI FERRARA

SPESA FARMACEUTICA → EMD

➤ “AGGREDIBILE” MEDIANTE UTILIZZO DI AVASTIN



Original Investigation

Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema A Systematic Review and Meta-analysis

Robert L. Avery, MD; Gabriel M. Gordon, PhD

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this meta-analysis of anti-VEGF agents for patients with DME, assessment of the highest-level exposure group (those high-risk patients with DME who received 2 years of monthly treatment) revealed a possible increased risk for death and potentially for cerebrovascular accidents. Consideration of total exposure to anti-VEGF agents when treating those at high risk for vascular disease may be important.

JAMA OPHTHALMOL 2016
RISCHI POTENZIALI MA NON PROVATI

S.A.E.
MORTE ED ICTUS CEREBRALE

SPESA FARMACEUTICA → EMD

➤ **“AGGREDIBILE” MEDIANTE UTILIZZO DI AVASTIN**



Versione n. 1 del 07/02/2013
EUDRACT: 2013-000133-12

Protocollo di Studio

Studio randomizzato controllato multicentrico in aperto a bracci paralleli per valutare la non-inferiorità della sicurezza di bevacizumab rispetto a ranibizumab (allocazione 4:1) somministrati per via intravitreale in pazienti con degenerazione maculare senile o altre maculopatie essudative non correlate all'età.

Codice: SBR-ITA13

EUDRACT: 2013-000133-12

Promotore: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) Verona

**Centro Coordinatore: UO Oculistica dU
Sperimentatore coordinatore: Prof. Giorgio Marchini
Cospesperimentatore: Dott. Roberto Bellucci**

ORE-LAVORO PER CONTROLLI PAZIENTI → DMLE-NV

- “AGGREDIBILE” MEDIANTE UTILIZZO DI REGIMI DI RI-TRATTAMENTO DIVERSI DAL CONSOLIDATO MA “TROPPO DISPENDIOSO” PRO-RE-NATA (PRN)



Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial

*Usha Chakravarthy, Simon P Harding, Chris A Rogers, Susan M Downes, Andrew J Lotery, Lucy A Culliford, Barnaby C Reeves, on behalf of the IVAN study investigators**

Interpretation Ranibizumab and bevacizumab have similar efficacy. Reduction in the frequency of retreatment resulted in a small loss of efficacy irrespective of drug. Safety was worse when treatment was administered discontinuously. These findings highlight that the choice of anti-VEGF treatment strategy is less straightforward than previously thought.

THE LANCET 2010

REGIME CONTINUATIVO (MENSILE) E CONTROLLO OGNI 3-4 MESI

ORE-LAVORO PER CONTROLLI PAZIENTI → DMLE-NV

- “AGGREDIBILE” MEDIANTE UTILIZZO DI REGIMI DI RI-TRATTAMENTO DIVERSI DAL CONSOLIDATO MA “TROPPO DISPENDIOSO” PRO-RE-NATA (PRN)



REGIMI PRO-ATTIVI → TREAT-AND-EXTEND (T&E) ARNOLD JJ ET AL. OPHTHALMOLOGY 2015

Il gruppo T&E faceva 8.6 iniezioni vs 6.0 del gruppo PRN

Il gruppo PRN faceva 11.9 visite vs 8.6 del gruppo T&E

HATZ K & PRUNTE C. ACTA OPHTHALMOL 2016

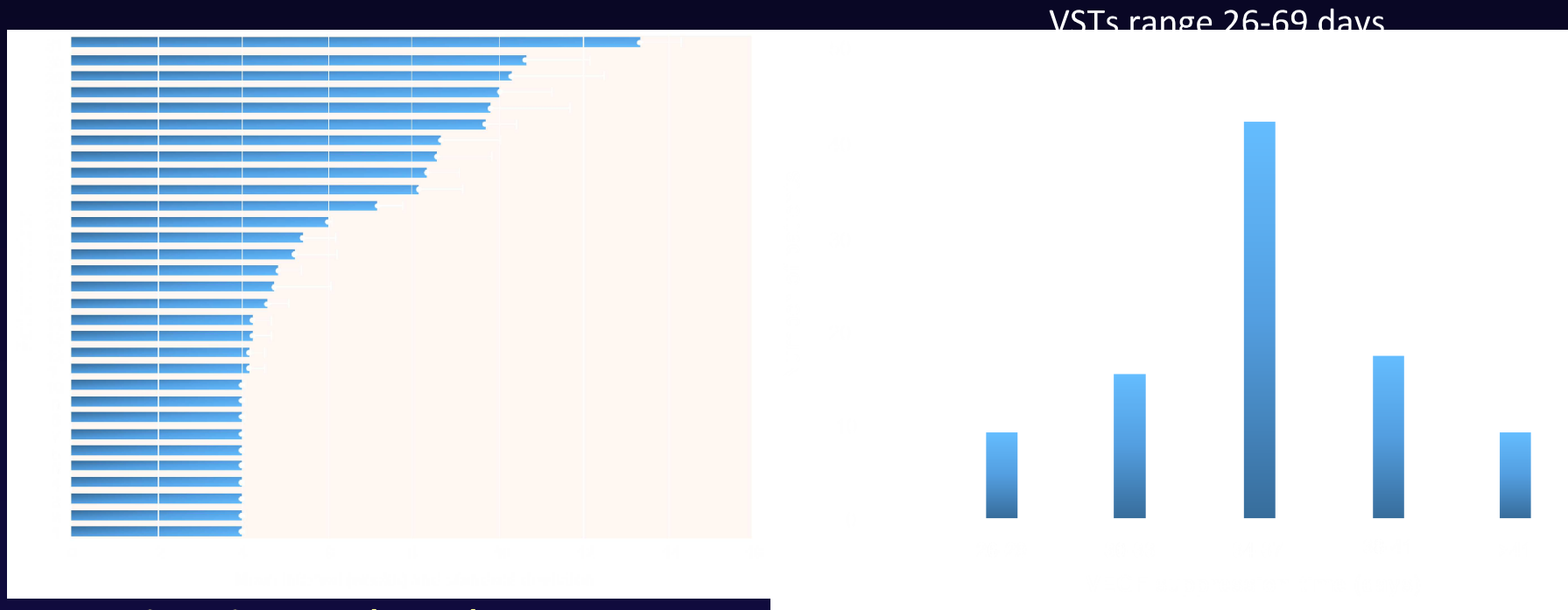
RISCHI DI OVER-TREATMENT (potenzialmente medico legali nel caso singolo)



RISCHI DI ATROFIA MACULARE IATROGENA IMPROPRIA (a medio-lungo termine)

REGIME OBSERVE-AND-PLAN → (simile al T&E con previsti meno controlli)

L'intervallo di recidiva è una “costante” intra-paziente la risposta iniziale può predire l'intervallo di ritrattamento



Mantel et al., 2013 (N=31)

- High intra-individual predictability of retreatment need
- The first interval after the initial three loading doses was a good predictor of the following intervals

Muether et al., 2013 (N=83)

- Intra-individual suppression time was stable within a period of up to 3 years

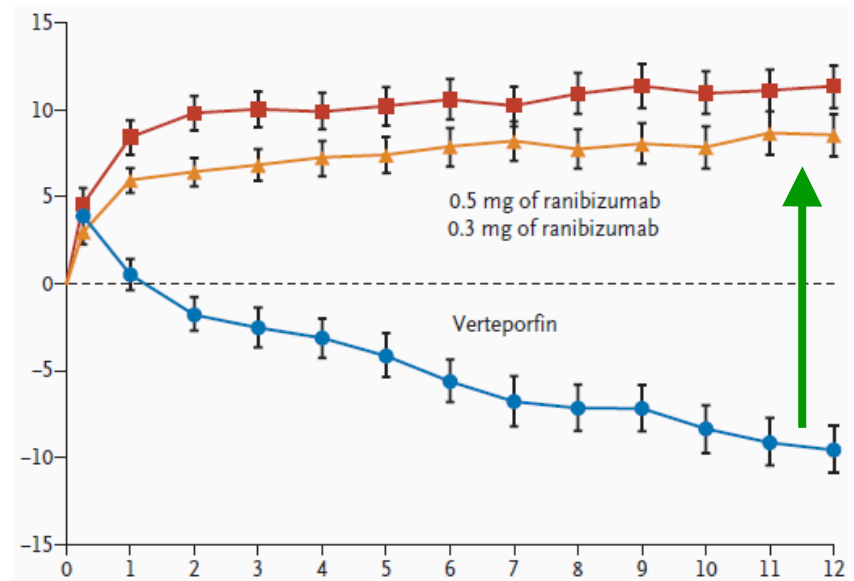
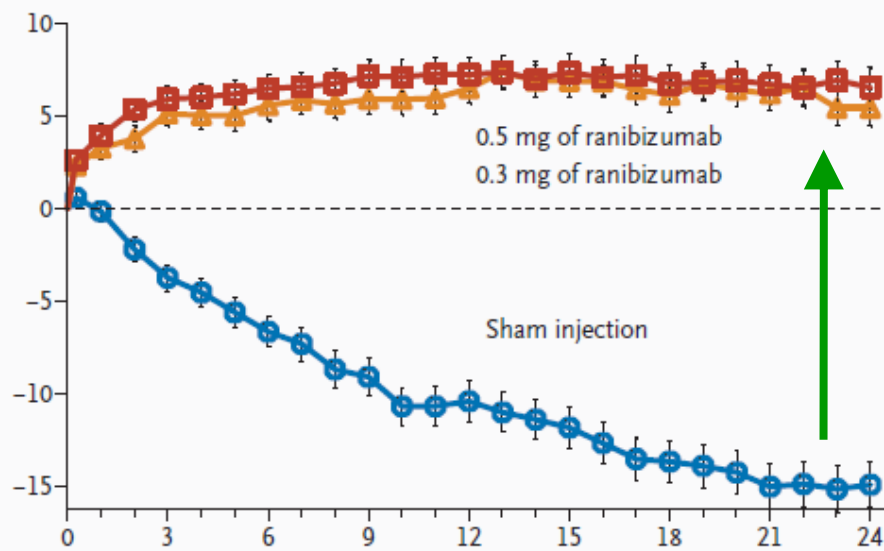


CRITICITÀ DI GOVERNO CLINICO

che non devono mettere in ombra

quanto di straordinario per la cura delle maculopatie

essudative è accaduto a partire dal 2005-06



MARINA AND ANCHOR STUDY GROUP. N ENGL J MED

2006

MA COME USARE AL MEGLIO TALE ECCEZIONALE “POTENZIALE” CURATIVO
METTENDOLO “AL SERVIZIO” DELLA SALUTE PUBBLICA
**PER OTTIMIZZARE IL RAPPORTO COSTO/BENEFICIO DEI
TRATTAMENTI IVT ?**

EDITORIAL

Age-Related Macular Degeneration, Anti-VEGF Therapy, and Ophthalmic Imaging Is There a Best Practice?

Dennis P. Han, MD

ARTICLE INFORMATION

Author Affiliation: Medical College of Wisconsin, Milwaukee.

Corresponding Author: Dennis P. Han, MD, Medical College of Wisconsin, Ophthalmology, Eye Institute, 925 N 87th St, Milwaukee, WI 53226-4812 (dhan@mcw.edu).

Published Online: June 6, 2013.
doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.432.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

REFERENCES

1. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration:

two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398.

2. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):315-324; e1.

3. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN Study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663-671.

4. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al; IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411.

5. The IVAN Study Group. Ranibizumab versus bevacizumab: results from the IVAN and GEFAL Trials. IVAN Trial results presented by the IVAN Study Group at: Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; May 7, 2013; Seattle, Washington.

6. United States Senate Special Committee on Aging. Statement of Jonathan Blum, Deputy Administrator and Director, Center for Medicare and Medicaid Services, on sustaining the Medicare program through lower costs, before the United States Senate Special Committee on Aging. July 21, 2011. <http://aging.senate.gov/events/hr236jb.pdf>. Accessed December 2, 2012.

7. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):222-226.

UNA RISPOSTA DEFINITIVA NON E' ANCORA A NOSTRA DISPOSIZIONE
MA E' NECESSARIO CONSIDERARE ASSOLUTAMENTE
PRIORITARIE LE PROBLEMATICHE RIGUARDANTI IL GOVERNO CLINICO DI
TERAPIE CHE HANNO DOCUMENTATO LA CAPACITA' DI

RIDURRE DEL 50%

I CASI DI CECITÀ LEGALMENTE RICONOSCIUTA

- Bressler NM, Doan QV, Varma R, Lee PP, Suñer IJ, Dolan C, Danese MD, Yu E, Tran I, Colman S. Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: non-Hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 129: 709-717; 2011.
- Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. Am J Ophthalmol 153: 209-213; 2012.
- Keenan TD, Kelly SP, Sallam A, Mohamed Q, Tufail A, Johnston RL. Incidence and baseline clinical characteristics of treated neovascular age-related macular degeneration in a well-defined region of the UK. Br J Ophthalmol 97: 1168-1172; 2013.
- Mitchell P, Bressler N, Doan QV, Dolan C, Ferreira A, Osborne A, Rochtchina E, Danese M, Colman S, Wong TY. Estimated cases of blindness and visual impairment from neovascular age-related macular degeneration avoided in Australia by ranibizumab treatment. PLoS One 9: e101072; 2014.

Economic and Quality of Life Benefits of Anti-VEGF Therapy

Nickisa Hodgson[†], Frances Wu[†], Jie Zhu^{†‡}, Wenqui Wang^{†§}, Henry Ferreyra[†], Kang Zhang^{†//}, and Jiawei Wang^{*⊥}

[†] Shiley Eye Institute and Biomaterials and Tissue Engineering Center, Department of Ophthalmology and Institute for Engineering in Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California 92093, United States

[‡] Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

[§] Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, School of Medicine, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 20080, China

^{//} Veterans Administration Healthcare System, San Diego, California 92093, United States

[⊥] Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

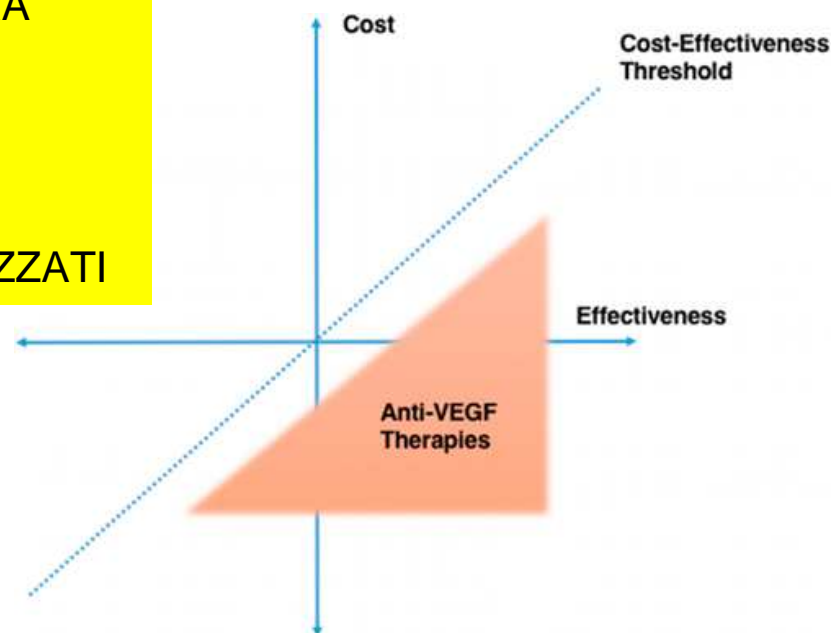
Mol. Pharmaceutics, **2016**, 13 (9), pp 2877–2880

POTENDOSI RIVELARE ADDIRITTURA

“CONVENIENTI”

NEL QUADRO SOCIO-SANITARIO

COMPLESSIVO DEI PAESI INDUSTRIALIZZATI



PER OTTEMPERARE A QUESTO
“DOVERE DEONTOLOGICO”
RISULTANO DI FONDAMENTALE IMPORTANZA LA
DIAGNOSI PRECOCE ED IL TRATTAMENTO TEMPESTIVO
DI TUTTE LE MACULOPATIE ESSUDATIVE
COSI' SCHEMATIZZABILI IN ORDINE DI URGENZA

- CNV SECONDARIE A DMLE, PM ED ALTRE MALATTIE DELLA MACULA
- EMD CON VISUS RESIDUO INFERIORE AI 3/10
- EM SECONDARIO AD OVCR
- EM POST-OVR CON VISUS RESIDUO INFERIORE AI 3/10

ED, IN PARTICOLARE, NEI CASI IN CUI TALI PATOLOGIE COLPISCONO
L'OCCHIO MIGLIORE DEL PAZIENTE

PER OTTEMPERARE A QUESTO
“DOVERE DEONTOLOGICO”
RISULTANO DI FONDAMENTALE IMPORTANZA IL
**MANTENIMENTO DI ADEGUATE FREQUENZE DI RI-
TRATTAMENTO NEL MEDIO-LUNGO TERMINE**

**METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF
INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE
TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED
MACULAR DEGENERATION**

LEAH N. KIM,* HEMAL MEHTA, MA, FRCOPHTH,*† DANIEL BARTHELMES, PhD, FEBO,*‡
VUONG NGUYEN, PhD,* MARK C. GILLIES, PhD, FRANZCO*

42 PUBBLICAZIONI INSERITE NELLA
METANALISI

There was an association between observed VA outcomes and injection frequency, which was also reflected in the regional variation in the initial gain in VA and maintenance of this improvement over time

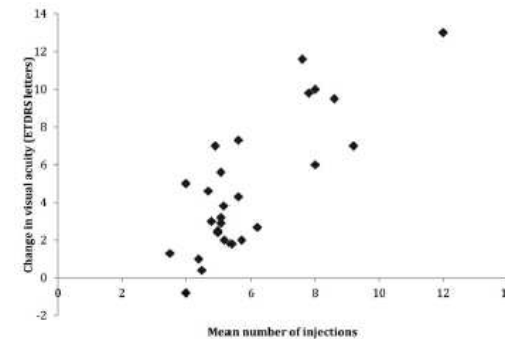


Fig. 2. Mean change in VA versus the mean number of injections administered, in the first year of treatment of included studies.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -



European
Reference
Networks

Grazie per la Vostra attenzione

francesco.parmeggiani@unife.it

Professore Associato di Malattie dell'Apparato Visivo

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgico Specialistiche, Università degli Studi di Ferrara

Referente per la Ricerca Istituzionale - Dipartimentale dell'Università degli Studi di Ferrara

Centro Specializzato per la Retinite Pigmentosa della Regione Veneto

Referente Scientifico del Centro Specializzato per la Retinite Pigmentosa della Regione Veneto

ERN-EYE - Rete di Riferimento Europea per le Malattie Rare Oculari

Componente del Comitato Scientifico di Retina Italia Onlus

Componente del Comitato Regionale Emilia-Romagna

Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - IAPB Italia Onlus