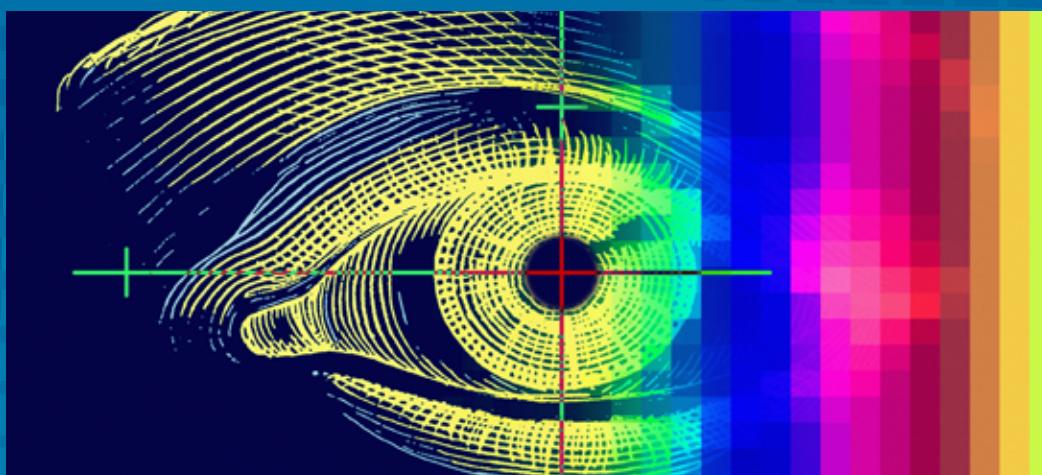




REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Percorso
Diagnostico
Terapeutico
Assistenziale



G O V E R N O C L I N I C O

trattamento intravitreale delle malattie retiniche

1

edizione

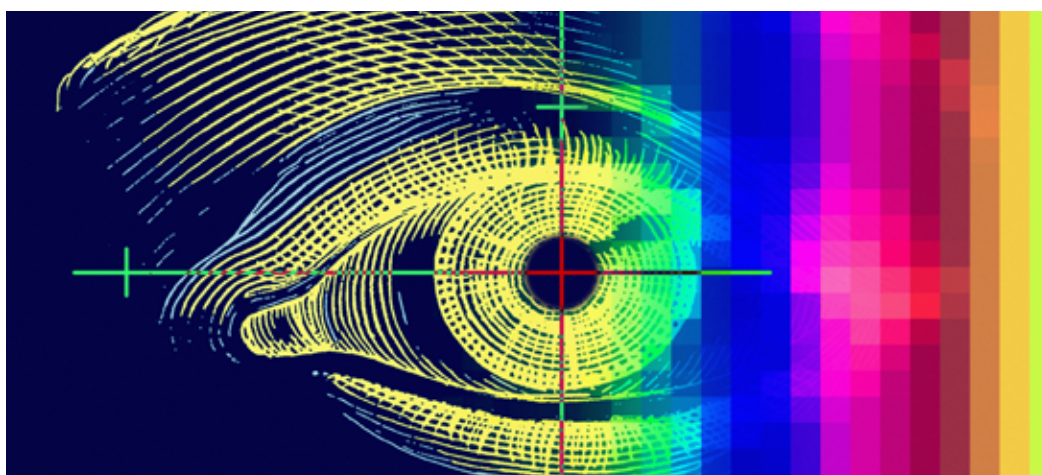
agosto 2014

Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

**Percorso
Diagnostico
Terapeutico
Assistenziale**



G O V E R N O C L I N I C O

trattamento intravitreale delle malattie retiniche

1

edizione

agosto 2014

Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia

Hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Agnoletto Anna Paola	- Direzione Centrale Salute Integrazione Sociosanitaria Politiche Sociali e Famiglia
Prezza Marisa	- Direzione Centrale Salute Integrazione Sociosanitaria Politiche Sociali e Famiglia
Bulfone Antonella	- Direzione Centrale Salute Integrazione Sociosanitaria Politiche Sociali e Famiglia
Tonutti Giuseppe	- Direzione Centrale Salute Integrazione Sociosanitaria Politiche Sociali e Famiglia
Tosolini Francesca	- Direzione Centrale Salute Integrazione Sociosanitaria Politiche Sociali e Famiglia
Rossi Paola	- Direzione Centrale Salute Integrazione Sociosanitaria Politiche Sociali e Famiglia
Agolini Giorgio	- Azienda per i Servizi Sanitari n. 5 -Bassa Friulana
Brusini Paolo	- Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine
Gismondi Maurizio	- Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine
Lanzetta Paolo	- Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine
Menchini Francesca	- Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine
Tognetto Daniele	- Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste
Vita Stefano	- Azienda per i Servizi Sanitari n. 2 –Isontina

Pubblicazione reperibile nel sito Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia:

<http://www.regione.fvg.it/rafvg/cms/RAFVG/salute-sociale/governo-sistema-sociale-sanitario/FOGLIA35/>

INDICE

Introduzione	4
Epidemiologia	5
Scopo del percorso diagnostico terapeutico assistenziale nelle patologie trattate con farmaci intravitreali	6
Destinatari	6
Accesso al percorso di cura	6
Strumenti e valutazioni diagnostiche	6
Criteri di eleggibilità ed esclusione dei pazienti alla terapia intravitreale	7
Trattamenti autorizzati	7
Tabella n. 1: Indicazioni autorizzate	10
Tabella n. 2: Trattamenti disponibili	11
Tabella n. 3: Centri individuati per la somministrazione intravitreale di medicinali soggetti a registro AIFA in regime SSN	12
Setting di trattamento	12
Tempi massimi inizio erogazione prestazione	12
Durata del ciclo e frequenza somministrazioni	13
Obblighi per gli specialisti	13
Flow chart del percorso	14
Bibliografia di riferimento	15
Allegato 1 - Codifica diagnosi e procedure	18
Allegato 2 - Scheda informativa per il trattamento della DMLE mediante somministrazione di Bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale	19
Dichiarazione di consenso informato per il trattamento della degenerazione maculare senile mediante somministrazione di Bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale	25

INTRODUZIONE

La Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE) di tipo essudativo o neovascolare e l'Edema Maculare Diabetico (EMD) rappresentano la prima causa di cecità legale (acuità visiva inferiore ad 1/20 nell'occhio migliore), e ipovisione nei soggetti rispettivamente con età superiore e inferiore ai 50 anni nei paesi industrializzati. Le Occlusioni Venose Retiniche (OVR), sia centrale che di branca, sono, dopo la retinopatia diabetica (RD), le malattie vascolari retiniche più frequenti. La miopia patologica complicata da neovascolarizzazione coroideale è una delle cause principali di disabilità visiva in soggetti con età compresa tra i 20 e i 50 anni.

Le patologie sopracitate rappresentano vere e proprie "malattie sociali", di grande impatto economico. Un ritardo diagnostico e terapeutico si ripercuote negativamente sulla funzione visiva dei pazienti affetti, determinando gravi deficit funzionali e disturbi invalidanti quali depressione e aumento dell'incidenza di cadute che inesorabilmente hanno un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente sotto vari punti di vista (sociale, personale, lavorativo). Il precoce invio dallo specialista e una tempestiva diagnosi, nonché l'immediato ed appropriato accesso alle terapie farmacologiche, rappresentano pertanto un aspetto fondamentale della gestione di tali malattie. Il trattamento con farmaci intravitreali, particolarmente con gli inibitori del fattore di crescita neovascolare endoteliale (VEGF, acronimo dall'inglese Vascular Endothelial Growth Factor), ha profondamente modificato la prognosi visiva dei pazienti affetti da tali condizioni. A fronte del progressivo aumento dell'incidenza della DMLE essudativa e dell'EMD nella popolazione italiana l'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale dovrebbe essere tale da rispondere adeguatamente alle esigenze dei pazienti, sia in termini di accesso al trattamento intravitreale sia di rispetto dei tempi di somministrazione dello stesso al fine di non ridurre e vanificare i potenziali benefici. È evidente quindi la necessità crescente di utilizzare tutti gli "strumenti di governance" che consentano di rispondere alle necessità diagnostico/terapeutiche dei pazienti, assicurando al contempo una tempestività della diagnosi, accesso alle terapie farmacologiche, con particolare riguardo a quelle innovative, e un'appropriata ed efficace presa in carico dei pazienti, a garanzia di qualità e uniformità di cure su tutto il territorio regionale. Uno degli strumenti che maggiormente risponde a queste necessità, in particolare quando si parla di patologie croniche, è il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA). Il PDTA, infatti, disegna un piano interdisciplinare di cura creato per rispondere a bisogni complessi di salute del cittadino, promuovendo la continuità assistenziale, favorendo l'integrazione fra gli operatori, riducendo la variabilità clinica, diffondendo la medicina basata sull'evidenza, utilizzando in modo congruo le risorse. Il PDTA inoltre offre garanzie e semplificazione al paziente in quanto definisce un percorso sanitario chiaro che garantisce la presa in carico, la continuità assistenziale e terapeutica evitando disagi al cittadino e inutili duplicazioni e spese per il Sistema Sanitario.

Attraverso il monitoraggio delle attività definite nel PDTA e degli esiti di cura, è possibile inoltre valutare la congruità del PDTA stesso, rispetto agli obiettivi e validare/aggiornare il documento offrendo, in tal modo, a tutti gli operatori interessati nel processo di diagnosi e cura, linee guida di indirizzo attendibili per la gestione del paziente, anche in rapporto alla diversa gravità della malattia. La realizzazione di un PDTA per i trattamenti intravitreali nasce quindi dalla necessità di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, terapia e assistenza dei pazienti affetti da DMLE essudativa, EMD ed edema maculare secondario a RVO e altre condizioni, definendo gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento; garantendo chiarezza delle informazioni all'utente e chiarezza dei compiti agli operatori; aiutando a migliorare la qualità, la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate e a prevedere e quindi ridurre i rischi e le complicanze; facilitando la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti, consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in carico del cittadino con problemi di salute.

La realizzazione di un PDTA permetterà quindi di definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura in grado di:

- garantire una diagnosi precoce ed effettuare una valutazione multidimensionale del bisogno di salute;
- garantire l'appropriatezza delle prestazioni;
- migliorare la qualità dell'assistenza;
- garantire la presa in carico del paziente senza frammentazione del percorso integrando gli interventi;
- gestire correttamente la patologia riducendo le complicanze;
- garantire equità di accesso ai trattamenti sul territorio regionale;
- garantire una maggiore sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

EPIDEMIOLOGIA

Degenerazione maculare legata all'età di tipo essudativo (DMLE)

La DMLE rappresenta la prima causa di cecità legale nella popolazione ultracinquantenne nei paesi industrializzati quando non trattata. Da un punto di vista classificativo si distinguono 2 forme di DMLE, atrofica e neovascolare o essudativa. Sebbene la forma neovascolare rappresenti dal 10 al 15% del totale, essa è responsabile di più dell'80% dei casi di perdita visiva severa. Se non trattata la DMLE conduce alla cecità legale compromettendo la capacità di compiere attività basilari della vita quotidiana come la lettura, il riconoscimento dei volti, cucinare, guidare. I valori di utility dei pazienti affetti da tale patologia con grave perdita visiva sono paragonabili a quelli dei pazienti con stroke severo. Dall'analisi cumulativa di dati derivanti da diversi studi di popolazione è evidente che la prevalenza della DMLE essudativa aumenta con l'età, essendo dello 0,17% tra i pazienti con età compresa tra 55 e 64 anni e del 5,8% nei pazienti con più di 85 anni. In Friuli Venezia Giulia la DMLE neovascolare ha un'incidenza stimata intorno ai 10-15 nuovi casi su 100.000 abitanti all'anno, con una prevalenza calcolata di circa lo 0,2 - 0,4%.

Edema maculare diabetico (EMD)

La retinopatia diabetica (RD) rappresenta la prima causa di cecità legale nei soggetti con età inferiore ai 50 anni nei paesi industrializzati. Da un'indagine condotta fra 15.725 membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6.133 (39%) ipovedenti e 9.592 (61%) ciechi totali, le cause principali di deficit visivo risultavano la miopia grave (11,78%), la degenerazione maculare legata all'età (11%), la cataratta (8,92%), il glaucoma (8,31%), la retinopatia diabetica (8,23%) e la retinite pigmentosa (6,96%). Le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prevedono che entro il 2025 l'incidenza della RD raddoppierà, come conseguenza dell'allungamento progressivo della vita media e delle modifiche delle abitudini di vita, sempre più improntate alla sedentarietà. La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni ed 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 e circa un terzo della popolazione diabetica è affetto da retinopatia in forma più o meno grave. I principali fattori di rischio associati sono rappresentati dalla durata del diabete, dai livelli di emoglobina glicata, dalla pressione arteriosa e dall'essere affetti da diabete tipo 1 piuttosto che tipo 2. L'EMD con diminuzione visiva interessa in Italia circa il 2% dei diabetici. Nel nostro Paese si stima che le persone affette da questa patologia siano circa 60.000.

Edema maculare (EM) secondario a occlusione venosa retinica (RVO)

L'edema maculare secondario a occlusione venosa retinica è la seconda causa di cecità retinovascolare. La prevalenza mondiale della RVO, standardizzata per età e sesso, è pari al 5,2 per mille.

Neovascolarizzazione coroideale (CNV) secondaria a miopia patologica (MP)

La miopia patologica (MP) è una delle cause principali di disabilità visiva in soggetti con età compresa tra i 20 e i 50 anni. La prevalenza della MP varia tra il 2 ed il 9%, a seconda della razza e dell'età della popolazione. La MP è caratterizzata da un'eccessiva lunghezza del bulbo oculare, con conseguenti alterazioni degenerative a livello della sclera, coroide, membrana di Bruch, epitelio pigmentato retinico e retina. La neovascolarizzazione coroideale (Choroidal Neovascularization - CNV), che colpisce il 5-10% dei pazienti miopi, rappresenta una delle più temibili complicanze della miopia patologica in quanto, se non trattata, conduce ad una severa ed irreversibile perdita visiva nel 90-100% dei soggetti affetti. La CNV colpisce generalmente giovani adulti (40-50 anni), con un rischio di coinvolgimento dell'occhio controlaterale superiore al 30% dopo 8 anni.

SCOPO DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE NELLE PATOLOGIE TRATTATE CON FARMACI INTRAVITREALI

Lo scopo del presente documento di consenso è quello di definire il PDTA del paziente e uniformare il comportamento dei professionisti della regione in materia di trattamento intravitreale delle malattie retiniche, al fine di ottimizzare l'uso delle risorse garantendo equità di accesso, continuità terapeutica e il follow-up ai pazienti che presentino le indicazioni cliniche allo specifico trattamento.

Sulla base delle Linee guida nazionali e internazionali e della letteratura di riferimento, viene di seguito descritta la pianificazione della sequenza logica e cronologica di tutti gli interventi diagnostici e terapeutici del paziente con patologie retiniche che necessitano di terapia intravitreale. L'obiettivo è quello di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche legato alla carenza di conoscenze ed alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali. Il percorso consente inoltre di valutare la congruità degli interventi svolti rispetto agli obiettivi e alle risorse disponibili, attraverso la misura delle attività e degli esiti.

Come tutti gli strumenti di indirizzo il presente documento, seppur condiviso tra gli specialisti del settore, non può prevedere la molteplicità delle sfumature riscontrabili nello svolgimento quotidiano della professione e nemmeno sostituire la responsabilità clinica del medico, deve essere utilizzato quale strumento di supporto e di riferimento per la pratica clinica.

DESTINATARI

Tutti i medici oculisti che operano nelle strutture sanitarie della regione.

ACCESSO AL PERCORSO DI CURA

L'accesso alla prima visita nella branca oculistica presso gli ambulatori accreditati e/o autorizzati nell'ambito del SSR (con impegnativa del MMG) deve avvenire mediante prenotazione CUP (sportello o call center) e deve seguire i criteri di priorità condivisi nella conferenza di Consenso del 18 giugno 2014 adottati in regione con decreto 662/ASAO dell'11 luglio 2014.

Per situazioni cliniche di particolare gravità il MMG e/o lo specialista consiglierà di accedere al Pronto Soccorso.

STRUMENTI e VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE

1. La diagnosi o il sospetto clinico di **DMLE** essudativa vengono confermati da esami strumentali, quali la fluorangiografia retinica, l'angiografia con verde di indocianina e la tomografia ottica a coerenza (OCT). La fluorangiografia è utilizzata come conferma diagnostica, consentendo di identificare 2 patterns di fluorescenza associati con la neovascolarizzazione coroideale: classico ed occulto. L'angiografia con verde di indocianina consente uno studio più approfondito della circolazione coroideale, permettendo di identificare con precisione le dimensioni della neovascolarizzazione, oltre a evidenziare quadri patologici che possono manifestarsi con caratteristiche cliniche simili alla DMLE essudativa ma che possono beneficiare di terapie diverse dall'iniezione intravitreale di anti-VEGF (ad es. vasculopatia polipoidale coroideale e proliferazione angiomatosa retinica).
2. La valutazione dei pazienti con sospetto di **EMD** deve comprendere: determinazione dell'acuità visiva con correzione ottica; misurazione della pressione oculare; esame biomicroscopico del segmento anteriore, con particolare attenzione all'eventuale presenza di neovasi a livello dell'iride (da valutare in miosi); esame in midriasi del segmento posteriore eseguito con oftalmoscopia diretta e/o indiretta e/o biomicroscopia. Qualora si vogliano documentare obiettivamente le lesioni che caratterizzano la retinopatia, è indicata l'esecuzione di fotografie a colori o rosso-prive del fondo oculare (retinografia). Il ricorso alla fluoroangiografia retinica, anche finalizzata al trattamento laser, è necessario in tutti i casi in cui le lesioni necessitano di un'interpretazione patogenetica, impossibile sulla base del solo esame clinico.

3. La diagnosi di **RVO** viene posta principalmente mediante valutazione oftalmoscopica; si rivelano tuttavia estremamente utili i test morfologici e funzionali, nessuno in particolare riconosciuto come gold standard, pertanto è auspicabile utilizzare la combinazione di più test per ottenere informazioni affidabili.

La recente letteratura suggerisce che per una diagnosi ed un trattamento più precoci, gli esami utili sono:

- oftalmoscopia;
- esame biomicroscopico della macula (fondo oculare);
- fluoroangiografia retinica (FAG) utilizzata per differenziare le forme ischemiche dalle non ischemiche e quindi per indirizzare l'eventuale terapia più corretta;
- tomografia a coerenza ottica (OCT) utile soprattutto nel follow-up del paziente.

4. La diagnosi di **CNV** secondaria a miopia patologica si avvale delle seguenti valutazioni:

- esame dell'acuità visiva e della funzione visiva;
- esame biomicroscopico della macula (fondo oculare);
- fluoroangiografia retinica (FAG);
- tomografia a coerenza ottica (OCT).

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ ED ESCLUSIONE DEI PAZIENTI ALLA TERAPIA INTRAVITREALE

Ai fini della rimborsabilità da parte del SSN per quanto riguarda i criteri di eleggibilità e dati clinici, e di rivalutazione ed eventuale ritrattamento è necessario attenersi a quanto previsto dalle schede AIFA del farmaco.

TRATTAMENTI AUTORIZZATI

Degenerazione maculare legata all'età di tipo essudativo

La terapia Fotodinamica con verteporfina (vPDT, acronimo dall'inglese verteporfin photo dynamic therapy) rappresenta in ordine di tempo il primo trattamento approvato per la DMLE essudativa. La vPDT è approvata in Europa dal 27 Luglio 2000 ed indicata per il trattamento delle neovascolarizzazioni coroideali subfoveali prevalentemente classiche in corso di DMLE essudativa. L'efficacia della vPDT è tuttavia limitata, consentendo generalmente solo un rallentamento del declino visivo.

Gli inibitori del VEGF somministrati per via intravitreale si sono rivelati in grado di rivoluzionare la prognosi della DMLE essudativa e di migliorare in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti.

Ranibizumab (Lucentis), frammento anticorpale umanizzato in grado di inibire tutte le isoforme di VEGF oculari ha ricevuto l'approvazione da parte dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel Gennaio 2007. Numerosi studi randomizzati controllati ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre il rischio di perdita visiva moderata in più del 90% dei casi e, per la prima volta in corso di DMLE essudativa, nello stabilizzare e migliorare l'acuità visiva nel 70% e nel 30% dei pazienti trattati rispettivamente.

Aflibercept (Eylea) è una proteina di fusione ricombinante costituita dalle porzioni dei domini extracellulari dei recettori VEGF 1 e 2 fuse con il frammento Fc di IgG1 in grado di legarsi al VEGF-A e al fattore di crescita placentare. L'affinità superiore di legame al VEGF-A 165 ne aumenta la capacità inibitoria consentendo teoricamente un numero di iniezioni inferiore. Aflibercept ha ricevuto l'approvazione EMA nel Novembre 2012.

Bevacizumab (Avastin) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF-A. Gli studi principali che ne hanno dimostrato l'efficacia nel trattamento della DMLE essudativa sono il CATT e l'IVAN.

- *Farmaci approvati EMA per tale condizione*

Ranibizumab (Lucentis)
Aflibercept (Eylea)
Verteporfina (Visudyne)
Pegaptanib (Macugen)

- *Autorizzazione AIFA*

Ranibizumab (Lucentis)
Aflibercept (Eylea)
Bevacizumab (Avastin) [off-label]
Pegaptanib (Macugen)
Verteporfina (Visudyne)

- *Classe di rimborsabilità*

Ranibizumab (Lucentis): classe H
Aflibercept (Eylea): classe H
Becavizumab (Avastin): classe H

Edema maculare diabetico

Per 40 anni la terapia di riferimento per il trattamento dell'edema maculare diabetico è stato il laser, che non consente di migliorare la visione, ma semplicemente di bloccare la progressione della malattia. Lo studio ETDRS su 2244 pazienti ha mostrato una riduzione del rischio di perdita visiva di 3 o più linee di Snellen dal 24% nei controlli al 12% dei pazienti trattati a 3 anni. Tuttavia, solamente il 3% dei pazienti trattati migliorava di 3 o più linee Snellen. Le terapie farmacologiche intravitreali (anti-VEGF e steroidi) sono in grado di migliorare la visione con marcati vantaggi sia anatomici che funzionali. Nell'edema maculare diabetico ranibizumab ha dimostrato un'efficacia significativamente superiore rispetto alla terapia standard con un'azione rapida e mantenuta nel trattamento a lungo termine. L'impianto a lento rilascio di fluocinoloneacetone (Iluvien) è stato studiato nei trial FAME dove ha dimostrato un'ottima efficacia nei pazienti affetti da edema maculare diabetico con una durata della patologia superiore ai 3 anni. In pazienti diabetici con edema maculare clinicamente significativo non centrale, ossia se il centro della macula non è coinvolto, è indicata la fotocoagulazione laser. In pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia antiangiogenica è preferibile alla fotocoagulazione laser. Analisi per sottogruppi condotte in uno studio randomizzato controllato suggeriscono che, in pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia laser può essere considerata come prima linea se lo spessore OCT nel central subfield è inferiore a 400 m, utilizzando la terapia antiangiogenica come seconda linea nei casi in cui la risposta clinica sia insufficiente. La terapia antiangiogenica è sempre preferibile se lo spessore OCT nel central subfield è superiore a 400 m.

- *Farmaci approvati EMA per tale condizione*

Ranibizumab (Lucentis)
Fluocinoloneacetone (Iluvien) non è autorizzato EMA ma ha ottenuto un'autorizzazione al commercio nel Regno Unito, Francia, Germania, Austria, Spagna, Portogallo e Italia
Desametasone impianto (Ozurdex)

- *Autorizzazione AIFA*

Ranibizumab (Lucentis)
Impianto di fluocinoloneacetone (Iluvien)
Desametasone impianto (Ozurdex) - elenco L 648/1996

- *Classe di rimborsabilità*

Ranibizumab (Lucentis): classe H
Impianto di fluocinoloneacetone (Iluvien): classe C
Desametasone impianto (Ozurdex): classe H

Edema maculare secondario a occlusione venosa retinica

Ranibizumab e l'impianto a lento rilascio di desametasone (Ozurdex) sono stati studiati in trial clinici randomizzati dimostrando di indurre un miglioramento significativo dell'acuità visiva e una riduzione dello spessore maculare superiore al trattamento laser fotocoagulativo maculare.

- *Farmaci approvati EMA per tale condizione*

Ranibizumab (Lucentis)
Desametasone impianto (Ozurdex)
Aflibercept (Eylea)

- *Autorizzazione AIFA*

Ranibizumab (Lucentis)
Desametasone impianto (Ozurdex)
Aflibercept (Eylea)

- *Classe di rimborsabilità*

Ranibizumab (Lucentis): classe H
Desametasone impianto (Ozurdex): classe H

Neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica

Nei casi di CNV subfoveale la terapia fotodinamica con verteporfina (vPDT) si è dimostrata utile nel ridurre la perdita visiva nel primo anno di trattamento, sebbene la sua efficacia non si sia dimostrata statisticamente significativa nel secondo anno di trattamento. La terapia individualizzata mediante ranibizumab ha dimostrato di migliorare l'acuità visiva in maniera significativa rispetto alla vPDT, con miglioramento funzionale a 12 mesi sia con ritrattamenti basati sulla stabilizzazione visiva sia sull'attività della CNV valutata mediante OCT e/o fluorangiografia retinica (in questo caso con un numero medio di iniezioni intravitreali inferiore, 2 versus 4).

- *Farmaci approvati EMA per tale condizione*

Verteporfina (Visudyne)
Ranibizumab (Lucentis)

- *Autorizzazione AIFA*

Verteporfina (Visudyne)
Ranibizumab (Lucentis)

- *Classe di rimborsabilità*

Verteporfina (Visudyne): classe H
Ranibizumab (Lucentis): classe H

Di seguito nelle tabelle di sintesi, sono riportate nell'ordine: le indicazioni autorizzate (tabella n. 1), i trattamenti disponibili (tabella n. 2) ed i centri regionali individuati per la somministrazione intravitreale di medicinali (tabella n. 3).

TABELLA N. 1: INDICAZIONI AUTORIZZATE

INDICAZIONE/ PATOLOGIA	FARMACO	RIMBORSABI LITA' FORNITURA	REGISTRO AIFA* TIPOLOGIA	SCHEDE AIFA (indicazioni e criteri per rimborsabilità)	INDIVIDU AZIONE SPECIFICA CENTRI
DEGENERAZIONE MACULARE ESSUDATIVA CORRELATA ALL'ETÀ	VISUDYNE (Verteporfina)	H-OSP	NO	NO	NO
	MACUGEN (Pegaptanib)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (IN ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/26_MACUGEN_14.02.2014.zip	SI
	LUCENTIS (Ranibizumab)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/27_LUCENTIS_14.02.2014.zip	SI
	EYLEA (Aflibercept)	H-OSP	SI - SMR	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/83_Eylea_scheda_AIFA_23.04.2014.zip	SI
DEGENERAZIONE MACULARE ESSUDATIVA CORRELATA ALL'ETÀ – legge 648/1996	AVASTIN -648 (Bevacizumab) Determinazione AIFA 23 giugno 2014 GU 147/2014	H-OSP	SI – SMR 648	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Avastin648_per_AMD_2014.07.01.zip	SI
EDEMA MACULARE DIABETICO	LUCENTIS (Ranibizumab)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/27_LUCENTIS_14.02.2014.zip	SI
	ILUVIEN (Fluocinoloneacetoni de impianto) (se non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili)	C-OSP (GU 138/2014)	NO	NO	NO
EDEMA MACULARE DIABETICO – legge 648/1996	OZURDEX (Desametasone impianto) - (pazienti resistenti o intolleranti al trattamento con Lucentis)	H-OSP (GU 171/2014)	Registro di reparto ai sensi dell'art. 4 provvedimento CUF 20 luglio 2000	NO, ma criteri inclusione/esclusione secondo quanto indicato nell'Allegato 1 GU 171/2014	NO
EDEMA MACULARE SECONDARIO A OCCLUSIONE VENOSA RETINICA	LUCENTIS (Ranibizumab)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/27_LUCENTIS_14.02.2014.zip	SI
	EYLEA (Aflibercept)	H-OSP	SI - SMR	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Eylea_CRVO_09.07.2014.zip	SI
	OZURDEX (Desametasone impianto)	H-OSP	NO	NO	NO
NEOVASCOLARIZZ AZIONE COROIDEALE SECONDARIA A MIOPIA PATOLOGICA	LUCENTIS (Ranibizumab)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Lucentis_CNV_07.07.2014.zip	SI
	VISUDYNE (Verteporfina)	H-OSP	NO	NO	NO

LEGENDA:

OSP: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile - vietata la vendita al pubblico;

SMR: Standard Monitoring Registry;

SMR-648: Standard Monitoring Registry secondo la legge n. 648/1996

* **Nota:** per i medicinali soggetti a registro AIFA ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/> che costituiscono parte integrante delle specifiche determinazioni AIFA.

La registrazione dei pazienti sul registro AIFA, nonché il rispetto dei criteri di eleggibilità (inclusione/esclusione dei pazienti), compilazione delle schede di rivalutazione/follow up rappresentano condizioni essenziali ai fini dell'erogazione a carico del SSR.

TABELLA N. 2: TRATTAMENTI DISPONIBILI

FARMACO	INDICAZIONI AUTORIZZATE (AIFA)	RIMBORSABILITA' FORNITURA	REGISTRO AIFA * TIPOLOGIA	SCHEDE AIFA (indicazioni e criteri per la rimborsabilità)	INDIVIDUAZIONE SPECIFICA CENTRI
VISUDYNE (Veteporfina)	Degenerazione maculare essudativa (umida) legata all'età (DMLE) con neovascolarizzazione coroideale subfoveale prevalentemente classica (CNV) negli adulti	H-OSP	NO	NO	NO
	Adulti affetti da neovascolarizzazione coroideale subfoveale secondaria a miopia patologica	H-OSP	NO	NO	NO
MACUGEN (Pegaptanib)	Degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (DMLE) negli adulti	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (IN ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/26_MACUGEN_14.02.2014.zip	SI
LUCENTIS (Ranibizumab)	Degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (DMLE)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/27_LUCENTIS_14.02.2014.zip	SI
	Diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (EMD)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/27_LUCENTIS_14.02.2014.zip	SI
	Diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/27_LUCENTIS_14.02.2014.zip	SI
	Diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV) secondaria a miopia patologica (MP)	H-OSP	SI – SMR con accordo di Risk Sharing	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Lucentis_CNV_07.07.2014.zip	SI
EYLEA (Aflibercept)	Degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (DMLE essudativa)	H-OSP	SI - SMR	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/83_Eylea_scheda_AIFA_23.04.2014.zip	SI
	Compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina (Central Retinal Vein Occlusion - CRVO)	H-OSP	SI - SMR	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Eylea_CRVO_09.07.2014.zip	SI
OZURDEX (Desametasone impianto)	Edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO) negli adulti	H-OSP	NO	NO	NO
ILUVIEN (Fluocinolone acetone impianto)	Compromissione visiva associata all'edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili.	C-OSP (GU 138/2014)	NO	NO	NO

FARMACO	INDICAZIONI OFF LABEL DI CUI AL PROVVEDIMENTO AIFA DEL 23 GIUGNO 2014 AI SENSI DELLA L 648/1996	RIMBORSABILITA' FORNITURA	REGISTRO AIFA* TIPOLOGIA	SCHEDE AIFA (indicazioni e criteri per la rimborsabilità)	INDIVIDUAZIONE SPECIFICA CENTRI
AVASTIN -648 (Bevacizumab)	Degenerazione maculare correlata all'età (DMLE)	H-OSP	SI – SMR 648	SI (ALLEGATO) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Avastin648_per_A MD_2014.07.01.zip	SI
OZURDEX-648 (Desametasone impianto)	pazienti affetti da edema maculare diabetico, resistenti o intolleranti al trattamento con il farmaco Lucentis (ranibizumab).	H-OSP	Registro di reparto ai sensi dell'art. 4 provvedimento CUF 20 luglio 2000	NO, ma criteri inclusione/esclusione secondo quanto indicato nell'Allegato 1 GU 171/2014	NO

LEGENDA:

OSP: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile - vietata la vendita al pubblico;

SMR: Standard Monitoring Registry;

SMR-648: Standard Monitoring Registry secondo la legge n. 648/1996

TABELLA N.3: CENTRI INDIVIDUATI PER LA SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE DI MEDICINALI SOGGETTI A REGISTRO AIFA

AZIENDA SANITARIA	STRUTTURA	UNITA' OPERATIVA	RESPONSABILE PRO TEMPORE
ASS2	Ospedale di Monfalcone	U.O. di Oculistica	dott. Stefano Vita
ASS5	Ospedale di Palmanova	S.C. Oculistica	dott. Giorgio Agolini
AO-PN	Azienda Ospedaliera "Santa Maria degli Angeli" di Pordenone	S.C. Oculistica	dott. Giorgio Beltrame
AOU-UD	Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia" di Udine	S.C. Clinica Oculistica S.C. Oculistica	prof. Paolo Lanzetta dott. Paolo Brusini
AOU-TS	Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste	S.C. Clinica Oculistica	prof. Daniele Tognetto

SETTING DI TRATTAMENTO

Le iniezioni intravitreali di farmaci anti VEGF, secondo indicazione AIFA, devono essere eseguite in regime **ambulatoriale** esclusivamente nelle strutture accreditate dalla DCS e presso le strutture autorizzate dai Dipartimenti di Prevenzione delle ASS.

Ai sensi della DGR 2349/2012, sono autorizzati ad effettuare prestazioni invasive RI*14.79 "Iniezione intravitreale di sostanze terapeutiche" con oneri a carico del SSR solo gli ambulatori di oculistica collocati negli ospedali dotati di pronto soccorso. Tali caratteristiche delle strutture eroganti dovranno necessariamente essere considerate in ambito di rimborsabilità extraregionale e verso stati esteri, il costo del farmaco va addebitato e rendicontato su file F con la modalità prevista dall'accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria.

Per il trattamento con i medicinali per i quali l'AIFA ha previsto un sistema di monitoraggio con registro dedicato, ai fini delle prescrizioni a carico del SSR i centri individuati dalla Regione dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, ed applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia. In particolare, la registrazione dei pazienti sul registro nonché il rispetto dei criteri di eleggibilità (inclusione/esclusione dei pazienti), compilazione delle schede di rivalutazione/follow-up rappresentano condizioni essenziali ai fini dell'erogazione a carico del SSR.

TEMPI MASSIMI INIZIO EROGAZIONE PRESTAZIONE

In caso di DMLE neovascolare attiva e CNV miopica è appropriato iniziare il trattamento entro 15-30 giorni dalla diagnosi (in funzione dello stato della malattia).

Nel caso di EMD, dato il decorso della malattia il trattamento non è di norma urgente e può avvenire entro 2 mesi.

DURATA DEL CICLO E FREQUENZA SOMMINISTRAZIONI

Loading phase (terapia di attacco): 1 fiala al mese per 2 mesi per i farmaci anti-VEGF, diversamente per gli altri farmaci ad impianto.

Follow-up mensile con misurazione dell'acuità visiva, valutazione del fondo oculare e OCT; l'eventuale ritrattamento è deciso in base alle caratteristiche cliniche e ai criteri AIFA.

NON ritrattamento nel caso si arrivi ai criteri di esclusione previsti da AIFA.

Il ritrattamento va eseguito secondo quanto disposto nelle schede tecniche specifiche dei vari medicinali reperibili anche attraverso la banca dati on line AIFA, nonché secondo quanto disposto dall'AIFA nelle determinazioni pubblicate in GU relative ai singoli principi attivi. Per il Bevacizumab si rimanda a quanto definito specificamente dalla determinazione AIFA del 23 giugno 2014 che ne disciplina l'utilizzo ai sensi della legge 648/96.

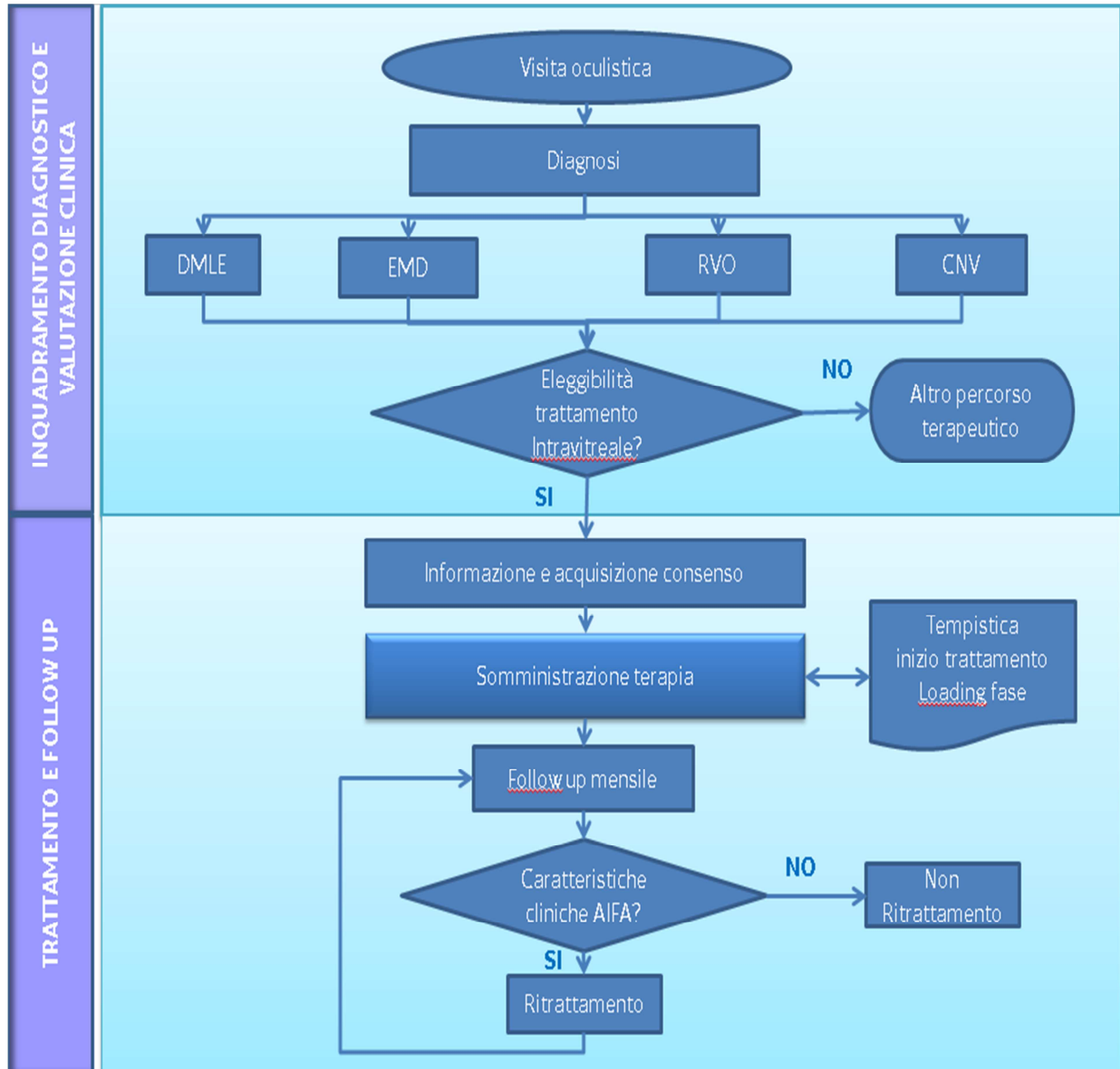
Il trattamento con iniezioni intravitreali per le patologie retiniche è spesso un trattamento "cronico", che si protrae per anni e necessita di somministrazioni e valutazioni clinico-strumentali ripetute a brevi intervalli.

OBBLIGHI PER GLI SPECIALISTI

- Definizione e codifica della diagnosi (Allegato1)
- Definizione del piano terapeutico
- Implementazione del registro AIFA - schede di monitoraggio disponibili su piattaforma web all'indirizzo: <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>
- Informazione al paziente e acquisizione del consenso informato (Allegato 2 – Scheda informativa e Dichiarazione di consenso informato al trattamento con Avastin)
- Follow-up del paziente come da registro AIFA e chiusura con compilazione scheda FT Fine Trattamento
- Raccordo con la farmacia aziendale per la gestione del recupero economico derivante dalla procedura di Risk Sharing laddove prevista.
- Codifica prestazione ambulatoriale RI* 14.79 Iniezione intravitreale di sostanze terapeutiche (DGR. 2349/12) e implementazione sugli applicativi informativi regionali (Allegato 1).

FLOW CHART DEL PERCORSO

Di seguito viene proposta, in forma sintetica, la schematizzazione delle funzioni e delle attività principali che devono essere garantite nelle diverse fasi del percorso diagnostico e terapeutico del trattamento intravitreale delle malattie retiniche.



BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1. Review.

R. Klein, B. E. K. Klein, S. E. Moss, and K. J. Cruickshanks, "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: the long term incidence of macular edema," *Ophthalmology*, vol. 102, no. 1, pp. 7-16, 1995.

P. Romero-Aroca, M. Baget-Bernaldiz, J. Fernandez-Ballart et al., "Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 94, no. 1, pp. 126-132, 2011.

Browning DJ, Altawell MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU, on behalf of the DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK. Diabetic Macular Edema: What Is Focal and What Is Diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008;146:649 - 655.

Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P, Porta M, Prunte C, Schlingemann R, Schmidt-Erfurth U. New approaches for the treatment of diabetic macular edema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)*. 2012;26:485-93.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-77.

Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-62.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema (rapid review of TA237). <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/41>

Linee guida italiane per la degenerazione maculare legata all'età (DMLE), IRCCS Fondazione G.B. Bietti 2008.

Documento di Consenso: Gestione dei Pazienti con Diagnosi di Occlusione Venosa Retinica; IRCCS Fondazione G.B. Bietti per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia e Istituto Scientifico San Raffaele. Bandello F, Varano M et al, Milano.

Friedman DS, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.

Augood CA, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124:529-35.

Prokofieva E, et al. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res* 2011;47:171-88.

International Diabetes Federation. The global burden. IDF Diabetes Atlas. <http://www.diabetesatlas.org/bok/export/html/36>

Dati ISTAT per FVG: <http://demo.istat.it/pop2013/index.html>

Bourne RR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:629-38.

Bressler NM et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration with verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.

Rosenfeld PJ et al. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431.

Brown DM, for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.e5.

Lanzetta P et al. Different anti-vascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: a literature review. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1497-1507.

Heir JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.

Holz FG et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN Study. *Ophthalmology* 2011;118:663-71.

Lalwani GA et al. A variable-dosing regimen with intravitrealranibizumab for neovascular age related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.

Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118:831-839. Abstract

CATT Research Group, Martin DF et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.

Chakravarthy U et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399-1411.

Rakic JM et al. Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: the HELIOS study. *Clinical Ophthalmology* 2013;7 1849–1858.

Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:989501.

Coscas G, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24:1-9.

Veritti D, Lanzetta P. Triple therapy for anti-vascular endothelial growth factor nonresponders in neovascular age-related macular degeneration: impact of different photodynamic therapy parameters. *Ophthalmologica*. 2013;230:131-7.

Veritti D, Macor S, Menchini F, Lanzetta P. Effects of VEGF inhibition on retinal morphology, neovascular network size, and visual acuity in patients with vascularized pigment epithelium detachment because of occult choroidal neovascularization. *Retina*. 2013;33:982-9.

Veritti D, Sarao V, Lanzetta P. Bevacizumab and triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration unresponsive to anti-vascular endothelial growth factors. *J OculPharmacolTher*. 2013;29:437-41.

Veritti D, Sarao V, Lanzetta P. Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2012;227 Suppl 1:11-20.

Coscas G, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica*. 2011;226:4-28.

Holz FG, et al. The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:405-12.

Wolf A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol* (2014) 252:647–655.

Cruciani F et al. Investigation about causes of blindness and low vision among members of Blind and Visually Impaired Italian Union (UICI). *ClinTer* 2011;162:35-42.

King H et al. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.

Yau JW et al., on behalf of the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35: 556-564,

Linee guida retinopatia diabetica 2013, Gruppo di Lavoro sulle Complicanze Oculari del Diabete – Società Italiana di Diabetologia.

Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.

Mitchell P et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615–662.

Nguyen QD et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119:789-801.

Campochiaro PA et al. FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:2125-2132.

Virgili G, Parravano M, Menchini F et al. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD007419.doi:10.1002/14651858.CD007419.pub3.

Parodi MB, Bandello F: Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica* 2009, 223(5):298–305.

Yau JW et al: Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008.38;12:904–910.

BVOS: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The branch vein occlusion study group. *Am J Ophthalmol* 1984 98;3:271–282.

Brown DM et al: Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011. 118;8:1594–1602.

Campochiaro PA et al: Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011.118;10:2041–2049.

Haller JA et al.: Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011. 118;12:2453–2460.

Neelam K et al. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *ProgRetin Eye Res* 2012;31:495–525.

Miller DG et al. Natural history of choroidalneovascularisation in high myopia. *CurrOpinOphthalmol* 2001;12:222–4.

Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfovealchoroidalneovascularisation in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003;110:667–73.

Wolf S et al, RADIANCE Study Group. A randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014 ;121(3):682-92.

Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P et al. Ranibizumab (Lucentis) in age related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:2-13.

Lanzetta P, et al. Intravitreal injections: a healthcare failure modes and effects analysis. *Ophthalmologica*. 2013;230:151-64.

Bandello F et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye*. 2012; 26:485-93.

NICE technology appraisal guidance 274. <http://guidance.nice.org.uk/ta274>.

Amoaku W et al. Action on AMD. Optimizing patient management: act now to ensure current and continual delivery of best possible patient care. *Eye* 2012;26:S2-S21.

ALLEGATO 1

CODIFICA DIAGNOSI E PROCEDURE

MDC 2 Malattie e disturbi dell'occhio

Per quanto concerne le iniezioni intravitreali, con la versione ICD 9-CM-2007 sono stati introdotti 5 nuovi codici che riguardano la retinopatia diabetica non proliferativa:

- 36203 retinopatia diabetica non proliferativa SAI
- 36204 retinopatia diabetica non proliferativa lieve
- 36205 retinopatia diabetica non proliferativa moderata
- 36206 retinopatia diabetica non proliferativa severa
- 36207 edema maculare diabetico

Sono state modificate le descrizioni di 4 codici sul diabete mellito con complicanze oculari:

- 25050 diabete tipo II o non specificato, non definito se controllato, con complicazioni oculari
- 25051 diabete tipo I (diabete giovanile), non definito se controllato, con complicazioni oculari
- 25052 diabete tipo II o non specificato, scompensato, con complicazioni oculari
- 25053 diabete tipo I (diabete giovanile), scompensato, con complicazioni oculari.

Il numero complessivo di DRG della MDC 2 sono 13 e non vi sono state variazioni significative tra la versione 19.0 e la versione 24.0; (7 DRG Chirurgici: 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, quest'ultimo legato al trattamento in discussione: DRG 42; 6 sono DRG di tipo medico: 43, 44, 45, 46, 47, 48).

Regole di codifica SDO/ambulatoriale

Per quanto concerne la diagnosi i codici di maggior utilizzo sono i seguenti.

I[^] diagnosi patologia diabetica:

- 25050 diabete tipo II o non specificato, non definito se controllato, con complicazioni oculari
- 25051 diabete tipo I (diabete giovanile), non definito se controllato, con complicazioni oculari
- 25052 diabete tipo II o non specificato, scompensato, con complicazioni oculari
- 25053 diabete tipo I (diabete giovanile), scompensato, con complicazioni oculari

Diagnosi aggiuntive:

- 36201 retinopatia diabetica semplice
- 36202 retinopatia diabetica proliferativa
- 36203 retinopatia diabetica non proliferativa SAI
- 36204 retinopatia diabetica non proliferativa lieve
- 36205 retinopatia diabetica non proliferativa moderata
- 36206 retinopatia diabetica non proliferativa severa
- 36207 edema maculare diabetico o edema diabetico della retina
- V5857 se terapia insulinica in atto

I[^] diagnosi altre retinopatie:

- 3621_ (di questa categoria sono stati utilizzati negli anni tutte le sottocategorie e le sottoclassificazioni) i più utilizzati sono:
 - 36212 retinopatia essudativa
 - 36216 neovascolarizzazione della retina non altrimenti specificata-neovascolarizzazione coroidale, subretinica

I[^] diagnosi retinopatia proliferativa:

- 36229 altra retinopatia proliferativa non diabetica

I[^] diagnosi occlusione vascolare della retina:

- 3623_ verificare di volta in volta le sottocategorie e le sottoclassificazioni

I[^] diagnosi degenerazione della macula e del polo posteriore della retina:

- 3625_ verificare di volta in volta le sottocategorie e le sottoclassificazioni.

Possono essere utilizzati codici anche della categorie 362.6, 362.8. Da verificare la congruenza.

Codice intervento principale

- 1479 altri interventi sul corpo vitreo.

Codice intervento secondario

- 9929 iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche.

ALLEGATO 2

SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLA DMLE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI BEVACIZUMAB (AVASTIN) PER VIA INTRAVITREALE

=====

Nome _____ Cognome _____,
nato/a _____

Gentile Signora, Egregio Signore,

Lei è affetto/a da degenerazione maculare legata all'età (DMLE): Tale patologia è causata da una alterazione della parte centrale della retina (il tessuto nervoso parte dell'occhio che funziona come la pellicola di una macchina fotografica per la cattura delle immagini) chiamata "macula". La macula è responsabile della visione centrale fine, necessaria per la guida dei veicoli, la lettura di caratteri piccoli, il riconoscimento dei volti, la visione dei colori, ecc. Esistono due tipi di degenerazione maculare: quella "secca" e quella "umida".

Nella forma umida di DMLE, si sviluppano vasi anomali nella parte posteriore dell'occhio che tendono ad essere molto fragili e talvolta perdono sangue o liquido, causando il sollevamento della macula dalla sua posizione normale e determinando visione confusa e distorta.

Il danno alla macula si sviluppa rapidamente e, senza trattamento, la perdita della visione può essere grave e rapida.

Tipologie di trattamento

Lo scopo del trattamento è cercare di prevenire una ulteriore riduzione della capacità visiva.

Il recupero dell'acuità visiva è progressivo e può anche essere nullo, scarso o incompleto. In taluni casi tale recupero è solo transitorio ed il visus regredisce dopo un periodo variabile di tempo dall'iniezione intravitreale. L'entità di visione recuperabile dipende molto dalle preesistenti condizioni generali dell'occhio, in particolare della macula, della retina, del nervo ottico e della cornea.

Il paziente deve ricordarsi che deve sottoporsi a controlli oculistici periodici, come da programma stabilito dall'oculista. Sono disponibili diverse terapie per la cura della malattia di cui Lei è affetto.

I precedenti trattamenti come la Terapia Fotodinamica ha dimostrato, nei casi come il Suo, un'efficacia limitata nel modificare l'evoluzione naturale della malattia.

Negli ultimi anni si è scoperto che il principale responsabile della degenerazione maculare senile essudativa è una proteina denominata VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale).

Oggi grazie a questa scoperta sono stati prodotti dei farmaci in grado di bloccare questa proteina, riducendo così la crescita dei vasi sanguigni.

A tale scopo attualmente si possono utilizzare quattro farmaci:

- **Avastin®** (Bevacizumab, Roche): è un farmaco antiangiogenico ed è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro tutte le isoforme del fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Avastin è attualmente autorizzato ed utilizzato in campo oncologico per il trattamento endovenoso di diversi tumori solidi metastatici.

Tuttavia ha trovato impiego anche in ambito oftalmologico, dove è utilizzato per via intravitreale a dosaggi molto inferiori rispetto a quelli utilizzati per il trattamento dei tumori (500 volte inferiori rispetto ai dosaggi utilizzati per via endovenosa nella terapia dei tumori).

Il farmaco è stato, inizialmente, utilizzato fuori dalla sua indicazione originale in quanto non è formulato né approvato l'uso intravitreale per nessuna patologia oculare, come riportato da scheda tecnica; va detto però che l'uso "off-label" di farmaci è estremamente diffuso in tutte le branche della medicina ed in particolare in pediatria, in oncologia ed anche in oftalmologia, poiché le evidenze cliniche derivanti dagli studi pubblicati sulle riviste scientifiche dimostrano che determinati farmaci possono essere molto utili anche in altre condizioni cliniche oltre a quelle autorizzate dalla scheda tecnica.

Infatti, si segnala che il Ministero della Salute, dopo consultazione del Consiglio Superiore di Sanità, valutati i risultati dei diversi studi clinici, ha stabilito che Avastin (off-label) rispetto ad esempio al Lucentis (on-label) è ugualmente sicuro ed efficace per il trattamento della DMLE.

L'AIFA (Agenzia Italiana del farmaco) ha quindi autorizzato l'uso di questo farmaco per il trattamento della DMLE, inserendolo nell'elenco dei medicinali della Legge 648/96. Tale legge prevede l'uso a carico del Servizio Sanitario Nazionale di farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle per cui sono commercializzati, alle seguenti condizioni:

La terapia consiste in iniezioni intravitreali somministrate alle dosi di 1.0, 1.25, 1.50, 2.0, o 2,5 mg., a seconda dei diversi studi riportati in letteratura. Tali quantità sono somministrate a cadenza mensile e con regimi di somministrazione variabili: una o tre iniezioni iniziali e successive re iniezioni sulla base di criteri anatomici e funzionali di persistenza o recidiva della lesione neovascolare.
- **Eylea®** (Aflibercept, Bayer) blocca l'attività di un gruppo di fattori, noti come VEGF-A, VEGF-B (Fattore di crescita endoteliale vascolare A e B) e PlGF (Fattore di crescita placentare) che, se in eccesso scatenano la formazione anormale di nuovi vasi sanguigni nell'occhio. Questi nuovi vasi sanguigni possono causare la fuoriuscita di componenti del sangue nell'occhio ed eventuali danni ai tessuti oculari responsabili della vista. È stato dimostrato che Eylea blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni anormali nell'occhio, da cui spesso fuoriescono liquidi o sangue in quanto ha una opportunità di legame più alta del recettore naturale del VEGF e degli altri anticorpi anti-VEGF.

Eylea è un farmaco on-label (è stato approvato il 22.11.2012 dall'EMA), è attualmente indicato per l'uso intraoculare e per la terapia della degenerazione maculare neovascolare (essudativa), e dell'edema maculare post-trombotico. Se usato per altre patologie il farmaco è off-label.

La terapia consiste in iniezione intravitreale che viene somministrata alla dose di 2 mg (50 microlitri). Ad inizio terapia una iniezione al mese per tre dosi successive, seguite da una iniezione ogni due mesi. Tra l'una e l'altra non sono necessari monitoraggi.
- **Lucentis®** (Ranibizumab, Novartis) appartiene alla nuova classe dei farmaci antiangiogenici (ANTI-VEGF), è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro tutte le isoforme del fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Lucentis è un farmaco "on-label" cioè indicato e studiato appositamente per l'uso intraoculare e per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) attiva (anche con visus inferiore a 2/10 e anche per il secondo occhio), dell'edema maculare dovuto a diabete o da occlusione retinica, e della miopia patologica complicata da neovascolarizzazione coroideale (CNV). In ogni altro caso il farmaco è "off-label".

Lucentis® è somministrato con un dosaggio di 0,5mg/0,05ml.

- **Macugen®** (Pegaptanib sodico, Pfizer) appartiene alla nuova classe dei farmaci antiangiogenici è un aptamero ovvero un frammento sintetico di acido ribonucleico (RNA) che blocca in modo selettivo l'isoforma 165 del VEGF-A, ma non tutte le isoforme del VEGF-A coinvolte nella formazione di neovasi retinici. Macugen è un farmaco "on-label" è attualmente indicato per l'uso intraoculare e per la terapia della degenerazione maculare essudativa legata all'età. Se usato per altre patologie il farmaco è "off-label".

La terapia consiste in iniezioni intravitreali somministrate alla dose di 0.3 mg/0,05ml ogni 6 settimane.

Come avverrà il trattamento

- L'iniezione intravitreale

Tutti questi farmaci vengono somministrati mediante un'iniezione a livello intravitreale, cioè dentro l'occhio, in ambiente chirurgico sterile (sala operatoria o ambulatorio chirurgico dedicato).

L'occhio viene reso insensibile mediante il solo utilizzo di colliri anestetici, ma può anche rendersi necessaria un'iniezione peribulbare e retrobulbare. E' anche possibile un'anestesia generale.

La scelta viene fatta dal suo oculista e dal medico anestesista che terranno conto il più possibile delle sue richieste.

L'iniezione intravitreale del farmaco deve avvenire ad intervalli regolari e con regimi di somministrazione variabili: una o più iniezioni iniziali e successive re-iniezioni sulla base della risposta al trattamento.

- Decorso post operatorio

Prima di lasciare l'ospedale viene consegnato un foglio con le istruzioni dei farmaci da utilizzare. Il paziente non deve mai sospendere le cure a meno che sia il chirurgo a dirlo; esse aiutano l'occhio operato a guarire meglio ed a prevenire complicazioni. In caso di dubbi il paziente deve contattare il nostro ambulatorio (Nr. telefonico_____).

Le cure locali post operatorie solitamente consistono nell'instillazione di gocce ed eventualmente nell'applicazione di una protezione oculare secondo le modalità e per un periodo di tempo che le saranno spiegati dal suo chirurgo.

Alla terapia locale può essere necessario aggiungere una terapia sistemica di durata variabile anch' essa descritta nelle istruzioni che Le verranno fornite.

- A casa dopo l'intervento

Il paziente deve applicare i colliri secondo le modalità e per il periodo di tempo che le sono state spiegati.

Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio appare più o meno "rosso" e idnolenzito; ci può essere sensazione di corpo estraneo e fastidio alla luce.

Nel periodo successivo all'intervento il paziente deve inoltre usare alcune altre attenzioni tipo: può dormire dal lato dell'occhio operato senza però comprimere l'occhio; non deve assolutamente strofinare l'occhio operato, può lavarsi il viso senza strofinare l'occhio o esercitare pressioni, per lavarsi i capelli deve attendere 2-3 giorni dall'intervento e durante il lavaggio deve tenere l'occhio operato chiuso. L'uso di macchinari o di strumenti pericolosi sono sconsigliati per un periodo di almeno una settimana.

Controindicazioni al trattamento intravitreale con farmaci ANTIVEGF

Gravidanza e allattamento: le osservazioni che seguono sono rivolte a donne che possono concepire.

Oggi non sappiamo se i farmaci antiangiogenici possano danneggiare il feto o avere effetti negativi sul lattante, anche se a causa del meccanismo d'azione questi farmaci devono essere considerati potenzialmente teratogeni e embriofetotossici. Non ci sono dati sull'uso di questi farmaci nelle donne in gravidanza o in fase di allattamento, quindi non devono essere somministrati.

Lei deve confermare, al meglio delle Sue conoscenze, che non è attualmente in stato di gravidanza e che non intende iniziare una gravidanza.

Alle donne che pianificano una gravidanza e sono state trattate con farmaci antiangiogenici si raccomanda di aspettare almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di farmaco prima di concepire un bambino.

Malattie oculari: infezioni (oculari e perioculari), infiammazioni.

Controindicazioni sistemiche: condizioni patologiche come diabete, pregresso infarto cardiaco o intestinale, attacchi ischemici cerebrali o in altri distretti corporei, patologie cardiocircolatorie non stabilizzate possono costituire un fattore di rischio, sebbene molto raro, per la comparsa di nuove complicanze di natura vascolare.

Quali possono essere i rischi, gli effetti collaterali, i disagi del trattamento con questi farmaci?

Anche questo trattamento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste procedura invasiva senza rischi. Non è possibile per il suo oculista garantire il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze.

Le complicanze in casi estremi possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio (cecità), se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso.

Ognuna delle sottoelencate complicanze può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare a cecità.

Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

Di seguito sono descritti i principali rischi e complicanze in seguito ad iniezione intravitreale con farmaci anti-VEGF.

In letteratura vengono riportati i seguenti eventi avversi.

Allergie

Ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica. I sintomi sono rappresentati da: reazione cutanea, orticaria, prurito, insufficienza respiratoria e raramente morte.

In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in soggetti già allergici ad altri farmaci od ad altre sostanze (cibi, polvere, pollini)

Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita al suo oculista ed al suo medico.

Complicanze oculari

- Complicanze preoperatorie (legate all'anestesia con iniezione): perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare, lesione del nervo ottico, emorragia palpebrale e/o perioculare e/o retrobulbare, lesioni dei muscoli dell'occhio.
- Complicanze intraoperatorie: lacerazione della congiuntiva, lesione del cristallino, emorragia vitreale, emorragia coroideale
- Complicanze post operatorie:

Effetti indesiderati molto comuni - infiammazione o arrossamento della parte anteriore dell'occhio, emorragia congiuntivale, visione offuscata, dolore oculare transitorio, corpi mobili vitreali o "mosche volanti", aumento della pressione oculare, infiammazioni del bordo della palpebra, congiuntiviti, distacco del vitreo, infiammazione del vitreo.

Effetti indesiderati comuni - congiuntivite allergica, infiammazione e gonfiore della congiuntiva, abrasione corneale, infiammazione e tumefazione oculare e palpebrale, ptosi, midriasi, ematoma periorbitario, visione di flash luminosi, cataratta.

Effetti indesiderati non comuni - alterazioni o ispessimento o assottigliamento della parte centrale della superficie dell'occhio (cheratopatia, edema corneale, strie corneali), disturbi della parte posteriore dell'occhio (retina) o del corpo vitreo, rottura e/o distacco di retina, emorragia del vitreo e coroideale, un tipo specifico di glaucoma (glaucoma ad angolo chiuso), occlusione della vena centrale della retina, infezione del globo oculare (endoftalmite).

E' importante sottolineare che eventi gravi come l'endoftalmite, il distacco di retina o occlusioni vascolari potrebbero portare a perdita della vista o, in rari casi alla perdita anatomica dell'occhio.

In base ai risultati degli studi condotti su pazienti con degenerazione maculare senile, le probabilità di sviluppare un'endoftalmite sono basse (si stima 1 caso ogni 800 iniezioni).

È possibile anche che si abbia la percezione di una o più macchie scure nel campo visivo inferiore, dovute alla presenza di bollicine di aria all'interno dell'occhio che scompaiono in pochi giorni.

Complicanze sistemiche dei farmaci anti-VEGF

Effetti indesiderati molto comuni - cefalea, dolore lombare, dolori articolari (artralgia), congestione nasale, naso che cola, mal di gola, ipertensione arteriosa.

Effetti indesiderati comuni - Infezione del tratto urinario, ritenzione urinaria, anemia (con sintomi come stanchezza, affanno, capogiri, pallore), febbre, nausea, tosse, bronchite, reazioni allergiche (rash cutaneo, orticaria, prurito, rossore della pelle), ritenzione urinaria.

Effetti indesiderati non comuni - improvvisa difficoltà respiratoria, ictus, infarto, alterazioni del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale), sindrome nefrosica, disturbi gastrointestinali, perforazioni gastrointestinali, eventi tromboembolici arteriosi, eventi sistemici vascolari e non vascolari, emorragie non oculari (epistassi, petecchie, ecchimosi).

Nel caso insorgano problemi di qualsiasi genere è importante che vengano comunicati tempestivamente al nostro ambulatorio (numero telefonico: _____).

Trattamenti alternativi

Qualora decidesse di non acconsentire a questo trattamento, il suo oculista continuerà a seguirla con la massima attenzione assistenziale.

Trattamenti alternativi possono essere rappresentati da:

- 1) la fotocoagulazione laser per i casi di neovascolarizzazione extrafoveale e iuxtafoveale
- 2) la terapia fotodinamica (PDT) con Verteporfina (Visudyne, Novartis) per le neovascolarizzazioni subfoveali classiche o prevalentemente classiche.

La terapia fotodinamica con Visudyne® (Verteporfina, Novartis) è più selettiva rispetto alla fotocoagulazione laser. La PDT deve essere ripetuta più volte perché sono frequenti le recidive con ricanalizzazione o crescita di nuovi vasi. Questo effetto può essere causato dalla stimolazione della produzione non bilanciata del fattore di crescita endoteliale (VEGF) e del fattore derivante dall'epitelio pigmentato (PEDF) nelle cellule endoteliali coroidali dell'area trattata.

La terapia è controindicata in pazienti con porfiria e con grave insufficienza epatica.

I principali effetti avversi della terapia fotodinamica sono:

- disturbi oculari transitori (22.1%)
- problemi nella sede di iniezione (edema, stravaso, infiammazione, emorragia, ipersensibilità, discromia cutanea (15,9%)
- dolore alla schiena riferito all'infusione (2.5%)
- reazioni di fotosensibilità (3.5%). E' consigliabile evitare l'esposizione della cute non protetta e degli occhi alla luce solare diretta e alla luce artificiale intensa (lampade abbronzanti, alogene..) durante le 48 ore successive al trattamento.

Trattamento bilaterale contemporaneo

Non esistono dati relativi alla somministrazione contemporanea in entrambi gli occhi di questi farmaci. Se viene effettuato il trattamento bilaterale contemporaneo potrebbe aumentare l'esposizione sistemica con un possibile aumento del rischio di eventi avversi sistemici.

Perché il Suo medico Le chiede il consenso al trattamento con Avastin

Il suo medico le propone di utilizzare bevacizumab (Avastin®) perché ritiene che questo farmaco sia indicato per il trattamento della sua patologia e tra i farmaci disponibili rappresenta un'opzione terapeutica sicura, efficace, come dimostrato da studi sperimentali condotti per valutarne l'efficacia e la sicurezza, pubblicati su importanti riviste scientifiche di oculistica, ed ad un costo sostenibile per il Sistema Sanitario Nazionale e Regionale.

La disponibilità di un farmaco a costi più convenienti consente al Servizio Sanitario Nazionale e Regionale di garantire il trattamento ad un numero più elevato di pazienti.

Recenti studi clinici prospettici randomizzati e indipendenti sull'impiego off-label di Avastin in ambito oftalmico confrontato con l'impiego on-label di Lucentis hanno concluso che:

- Avastin e Lucentis hanno effetti equivalenti sull'acuità visiva;
- la somministrazione al bisogno è sostanzialmente efficace quanto il trattamento mensile;
- durante il secondo anno, i pazienti trattati con Avastin al bisogno hanno richiesto in media 6.8 iniezioni, mentre quelli trattati con Lucentis al bisogno hanno richiesto in media 5,7 iniezioni; in pratica un'iniezione in più all'anno per i pazienti trattati con Avastin;
- nei pazienti trattati con Avastin si osserva un minor riassorbimento del liquido maculare ed un aumento dell'area della lesione rispetto a quelli trattati con Lucentis senza che questa differenza incida sull'acuità visiva;
- nei pazienti trattati con Lucentis si rileva una maggiore tendenza allo sviluppo di atrofia geografica;
- la proporzione degli eventi vascolari sistemici è risultata estremamente bassa per entrambi i farmaci;
- l'incidenza di uno o più eventi sistemici gravi è maggiore nel gruppo trattato con Avastin;
- per entrambi i farmaci si sono osservati più eventi avversi nei soggetti trattati al bisogno rispetto a quelli in trattamento mensile, per cui l'insorgenza di questi eventi non sembrerebbe dose dipendente;
- l'incidenza di endoftalmite non risulta significativamente diversa tra i due farmaci.

L'uso del farmaco avverrà nel rispetto delle condizioni previste dalla determina 23 giugno 2014, finalizzate alla tutela del paziente:

- allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodose del farmaco "bevacizumab" (Avastin) per l'uso intravitreale verrà effettuato esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione;
- la somministrazione del farmaco sarà effettuata solo presso i centri oculistici ad alta specializzazione degli Ospedali pubblici individuati dalla Regione (Ospedale di Monfalcone, Ospedale Civile di Palmanova, Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone, Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine, Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste);
- la somministrazione del farmaco avverrà solo previa sottoscrizione da parte del paziente dell'allegato consenso informato, previa adeguata informazione sui rischi e sulle alternative;
- è attivato il registro di monitoraggio, al quale è allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse.

E' stato consegnato al paziente materiale informativo specifico relativo all'atto sanitario proposto

SI

NO

Firma del paziente: _____

Firma del medico: _____

Data di consegna ____ / ____ / ____

DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO PER IL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE SENILE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI BEVACIZUMAB (AVASTIN®) PER VIA INTRAVITREALE

Dati Identificativi

Cognome _____ Nome _____

Luogo di nascita _____

il ____/____/____, Codice Fiscale _____

affetto/a da: _____

Occhio Dx

Occhio Sx

Dichiaro in piena coscienza

- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura del piano terapeutico proposto per il trattamento della mia patologia consistente nell'iniezione intravitreale ripetuta del farmaco off-label AVASTIN;
- di avere pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sulla evoluzione naturale della malattia, sui vantaggi del trattamento, sulle conseguenze, sui rischi generici e specifici dell'intervento stesso, sulle alternative terapeutiche con farmaci on-label;
- di aver compreso che il farmaco off-label Avastin ha efficacia e sicurezza equivalenti ai farmaci on-label, secondo quanto emerge dai dati scientifici di letteratura;
- che mi è stato spiegato che questo trattamento viene effettuato presso i Centri identificati dalla Regione;
- di aver compreso che, allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento monodose del farmaco "AVASTIN", per l'uso intravitreale viene effettuato esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione;
- che il documento scritto di informazione mi è stato spiegato e consegnato dal Dr. _____ il ____/____/____;
- di aver compreso che la mia patologia necessita l'esecuzione di più iniezioni intravitreali e che non è possibile stabilire prima del trattamento il numero necessario;
- di aver compreso che il recupero dell'acuità visiva è progressivo, può essere nullo, scarso o incompleto e spesso transitorio e dipende anche dalle condizioni preesistenti generali dell'occhio;
- che il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano terapeutico iniziale;
- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni post-procedura e sulle conseguenze derivanti dal non eseguire correttamente le cure, le medicazioni;
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli post procedura e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo;
- di essere informato sull'obbligo di segnalare agli oculisti curanti ogni eventuale effetto collaterale che dovesse comparire successivamente all'iniezione intravitreale del farmaco e sulle conseguenze per la salute generale derivanti dalla omissione di questa segnalazione;
- di avere fornito tutte le informazioni utili sul mio stato di salute;
- di aver avuto il tempo necessario per riflettere;
- di aver potuto chiedere al responsabile del trattamento Dr. _____ ulteriori chiarimenti sui seguenti punti _____

Recepita l'informazione ricevuta:

Acconsento

NON acconsento

al programma terapeutico con iniezioni ripetute del farmaco off-label AVASTIN

Occhio Dx

Occhio Sx

Cognome e Nome (in stampatello) _____

del paziente

del tutore del paziente inabilitato;

dei genitori del paziente minorenni esercenti la patria potestà

Data ____ / ____ / ____ Firma (paziente/tutore/genitore) _____

Firma dell'altro genitore _____

Dichiarazione del medico oculista

Io sottoscritto/a Dr./Dr.ssa _____ dichiaro di aver informato il/la paziente e discusso dello scopo e della natura del trattamento in oggetto, di aver risposto ad ogni sua domanda riguardo la natura, l'impegno, le procedure, i rischi ed i benefici del trattamento con bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale e di aver fornito adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate seppur ad un costo più elevato a carico del Servizio Sanitario Nazionale e Regionale.

Dichiaro inoltre di aver consegnato al paziente un originale del foglio informativo e del modulo del consenso.

Luogo e data _____ Firma del medico _____

Revoca

Il sottoscritto _____ nato/a il ____ / ____ / ____

Revoca il consenso al trattamento con bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale già accordato

in data ____ / ____ / ____

Firma _____

Gli autori dichiarano che le informazioni
contenute nella presente pubblicazione
sono prive di conflitti di interesse.

