

# Trattamento delle maculopatie e farmaco-utilizzo: valutazione e considerazioni

**Emanuela Foglia, Lucrezia Ferrario, Francesco Bandello,  
Carlo Castelletti, Maria Fazio, Michela Franzin, Federico  
Gatti, Andrea Machiavelli, Giovanna Mainardi, Saccardi  
Angela, Michele Schmidt, Luca Varalli, Barbara Villa,  
Stefania Vimercati**



# Trattamento delle maculopatie e farmaco-utilizzo: valutazione e considerazioni

Foglia E. \*, Ferrario L. \*, Bandello F. \*\*, Castelletti C. \*\*\*, Fazio M. \*\*, Franzin M. \*\*, Gatti F. \*\*\*\*, Machiavelli A. \*\*\*\*, Mainardi G. \*\*\*, Saccardi A. \*\*\*\*\*, Schmidt M. \*\*\*, Staurengi G. \*\*\*\*\*, Varalli L. \*\*\*\*, Villa B. \*\*\*\*, Vimercati S. \*\*\*\*\*

## Abstract

La presente attività di ricerca si pone l'obiettivo di analizzare il consumo nella reale pratica clinica dei farmaci utilizzati per il trattamento di degenerazione maculare neovascolare legata all'età (AMD), di occlusione venosa retinica (RVO), di edema maculare diabetico (DME) e di neovascolarizzazione coroideale (CNV), nel percorso di cura dei pazienti affetti dalle suddette patologie oculari, sotto un profilo di appropriatezza della somministrazione di iniezioni intravitreali, comparando quindi la pratica clinica con quanto investigato all'interno degli studi clinici di registrazione del farmaco.

Per il raggiungimento del suddetto obiettivo, è stato condotto uno studio di farmaco-utilizzo, che ha coinvolto sei centri di Regione Lombardia. Nello specifico, basandosi su *database* in possesso delle farmacie ospedaliere dei centri coinvolti, sono stati raccolti dati riferiti a pazienti *naïve* al trattamento, che nel corso del periodo intercorrente tra il 01/01/2016 e il 31/06/2017 hanno ricevuto diagnosi di maculopatia, necessitando, così di iniezioni intravitreali. Si specifica come, dalla data di diagnosi e di prima procedura, i pazienti sono stati osservati per i successivi 24 mesi. I dati di farmaco-utilizzo illustrati nei risultati saranno espressi come media di iniezioni erogate  $\pm$  *standard error*.

La popolazione così risultante e analizzata, è costituita da 5.527 occhi che, nel corso dell'intervallo temporale di riferimento descritto, hanno ricevuto diagnosi di AMD, DME, RVO, CNV, richiedendo un trattamento intravitreale. Si specifica come la durata del trattamento, non sia stata per tutti gli occhi pari a 24 mesi di osservazione, per presenza di interruzioni e *drop-out*. Per tale ragione, il dato medio di farmaco-utilizzo è stato stratificato considerando separatamente gli occhi che hanno ricevuto trattamento solo nel corso dei primi dodici mesi dalla data di diagnosi, e gli occhi che, invece, sono stati trattati per tutti i 24 mesi dalla data di diagnosi.

Focalizzando l'attenzione sulla patologia AMD, considerando un trattamento di un anno (N = 3.260; 64%), gli occhi hanno ricevuto in media  $3,39 \pm 0,04$  (*range*: 1-12),  $3,54 \pm 0,06$  (*range*: 1-8) e 3 iniezioni con ranibizumab, aflibercept e pegaptanib rispettivamente. Considerando un trattamento di due anni (N = 1.798; 36%), gli occhi con AMD hanno ricevuto in media  $8,00 \pm 0,10$  (*range*: 2-18) e  $8,11 \pm 0,10$  (*range*: 2-14) iniezioni di ranibizumab o aflibercept.

Su 1.210 occhi con diagnosi di DME, il 71% ha ricevuto un trattamento di un anno, con  $3,02 \pm 0,02$  (*range*: 1-8),  $3,60 \pm 0,13$  (*range*: 1-8),  $1,43 \pm 0,05$  (*range*: 1-5) iniezioni di ranibizumab, aflibercept e desametasone rispettivamente. Considerando gli occhi DME trattati per i 24 mesi dalla data di diagnosi (N = 348; 29%), si riscontra un utilizzo medio pari a  $8,05 \pm 0,23$  (*range*: 1-17) iniezioni con ranibizumab,  $8,12 \pm 0,24$  (intervallo: 3-14) iniezioni con aflibercept e  $4,59 \pm 0,17$  (*range*: 2-11) iniezioni con desametasone.

560 occhi RVO sono stati trattati per 12 mesi dalla data di diagnosi, ricevendo mediamente  $3,31 \pm 0,11$  (*range*: 1-10),  $3,24 \pm 0,15$  (*range*: 1-9),  $1,47 \pm 0,06$  (*range*: 1-7) o  $1,67 \pm 0,33$  (*range*: 1-2) iniezioni di ranibizumab, aflibercept, desametasone o triamcinolone, rispettivamente. Considerando un trattamento di due anni (N = 197), sono state eseguite  $8,67 \pm 0,29$  (*range*: 3-15) iniezioni di ranibizumab,  $8,51 \pm 0,27$  (intervallo: 2-15) iniezioni di aflibercept o  $3,92 \pm 0,21$  (*range*: 2-6) iniezioni di desametasone.

Gli occhi con diagnosi di CNV (N = 300) sono stati trattati con ranibizumab e aflibercept, ricevendo rispettivamente  $2,08 \pm 0,08$  (*range*: 1-8) e  $1,83 \pm 0,40$  (*range*: 1-3) iniezioni, considerando un trattamento di un anno (N = 244 occhi). 56 occhi sono stati trattati per un orizzonte temporale di 24 mesi, ricevendo  $5,52 \pm 0,36$  (*range*: 1-6) iniezioni di ranibizumab.

**Keywords:** iniezioni intravitreali, maculopatia, farmaco-utilizzo, real-life data

\* Università Carlo Cattaneo – LIUC

\*\* Ospedale San Raffaele di Milano

\*\*\* ASST Valle Olona, Presidi di Busto Arsizio e Saronno

\*\*\*\* ASST Ovest Milanese, Presidi di Legnano e Abbiategrasso

\*\*\*\*\* ASST Cremona

\*\*\*\*\* ASST Mantova

\*\*\*\*\* ASST Fatebenefratelli Sacco

## 1. Rilevanza della tematica

I *deficit* visivi “sono notevolmente in aumento rispetto agli anni passati, a causa dell’invecchiamento della popolazione, costituendo la causa maggiore di disabilità che colpisce non solo l’individuo, ma i nuclei familiari e più in generale la società attuale” (Resnikoff *et al.*, 2004).

Nella macrocategoria denominata *deficit* visivi, si annoverano le maculopatie, un gruppo di malattie croniche “che colpiscono la macula, impedendo una visione distinta”.

Tra le maculopatie si ricordano, in particolar modo, la degenerazione maculare correlata all’età (AMD), e l’edema maculare diabetico (DME), poiché rappresentative di una maggiore prevalenza.

Da un lato, la degenerazione maculare correlata all’età è la principale causa di cecità riscontrabile negli anziani appartenenti alle società occidentali (Kahn *et al.*, 1977; Klaver *et al.*, 1998), manifestandosi come una diminuzione dell’acuità visiva nella zona centrale del campo visivo. Le cause dello sviluppo della patologia risultano essere sia genetiche sia legate all’ambiente. In particolar modo, tra le cause più importanti vi sono l’età, il fumo e l’alcol, mentre è ancora oggetto di studio l’esistenza di una correlazione tra lo sviluppo della malattia e altri fattori, quali l’esposizione alla luce solare, l’ipertensione, l’obesità o la chirurgia della cataratta. In termini epidemiologici, se si focalizza l’attenzione sulla situazione europea, questa patologia colpisce circa il 16,1% della popolazione (Il Sole 24 Ore, 2014). Dall’altro, l’edema maculare diabetico rappresenta una complicanza molto comune riscontrabile tra i pazienti diabetici, e può causare, nelle situazioni più gravi, cecità” (Zhang *et al.*, 2010). Tale patologia “è caratterizzata da un aumento della permeabilità capillare, accumulo di fluidi extracellulari e assottigliamento della macula causato da un’alterazione della barriera emato-retinica” (Bhagat *et al.*, 2009). Recenti stime affermano che il 4,2% della popolazione europea è affetta da retinopatia diabetica (Il Sole 24 Ore, 2014), con una prevalenza italiana pari al 2% (Marino *et al.*, 2015).

Prima dell’anno 2010, lo “*standard of care*” per la cura delle maculopatie, era rappresentato dal trattamento *laser* fotocoagulativo. Ma è negli ultimi dieci anni che la terapia delle patologie retiniche, ha compiuto notevoli passi in avanti, grazie soprattutto a una maggiore conoscenza dei meccanismi patogenetici coinvolti. Nello specifico, lo sviluppo di terapie mediche con agenti inibitori del fattore di crescita endoteliale (anti-VEGF), quali il ranibizumab e l’aflibercept, e con corticosteroidi, quale l’impianto a lento

rilascio desametasone, ha giocato un ruolo importante nel trattamento non solo delle succitate AMD e DME, ma anche per altre patologie della retina quali: l'occlusione venosa retinica (RVO) e la neovascolarizzazione coroideale (CNV). A tale proposito, occorre considerare come i farmaci steroidei abbiano uno spettro di azione più ampio rispetto agli anti-VEGF, andando a contrastare non solo il mediatore VEGF, ma anche tutti gli altri mediatori infiammatori (Marino et al., 2015).

Tra gli anti-VEGF, oltre a ranibizumab e ad aflibercept, in Italia è autorizzato e rimborsato per la cura della sola AMD anche il pegaptanib. Questi 3 anti-VEGF sono somministrati tramite iniezioni intravitreali. In riferimento alla categoria dei cortisonici, sono indicati e rimborsati per alcune maculopatie (DME e RVO) anche il desametasone e il fluocinolone acetone somministrati tramite impianto intravitreale. Il bevacizumab (utilizzato in *off-label* sulla base della L.648/96) per il trattamento della degenerazione essudativa maculare correlata all'età, nonché per il trattamento dell'edema maculare visivo per quei pazienti che hanno una acuità visiva non peggiore di 20/40 (Determina AIFA n. 611 dell'11 aprile 2018, pubblicata sulla G.U. n. 89 del 17/04/2018). Si specifica, inoltre, come all'interno della pratica clinica sia possibile rilevare anche un residuale utilizzo del farmaco Triamcinolone, per quanto non abbia alcuna indicazione di prescrivibilità e/o rimborsabilità, nel trattamento delle maculopatie.

Di seguito si riportano le indicazioni terapeutiche dei farmaci attualmente autorizzati e rimborsati da parte del SSN per il trattamento delle maculopatie indagate.

Tabella 1 – Farmaci intravitreali

Principio attivo		Degenerazione Maculare legata all'età essudativa - AMD	Edema Maculare Diabetico DME	Occlusione venosa retinica centrale e di branca - RVO	Neovascolarizzazione coroideale - CNV
<b>Aflibercept</b>	Recettore decoy anti-VEGF	Trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età	Compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico	Compromissione della vista dovuta a edema secondario a occlusione della vena centrale della retina	Compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica
<b>Ranibizumab</b>	Anticorpo monoclonale anti-VEGF	Trattamento della degenerazione maculare correlata all'età	Trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico	Diminuzione visiva causata da edema maculare secondario a occlusione venosa retinica	Trattamento della maculopatia miopica con neovascolarizzazione coroideale
<b>Pegaptanib</b>	Aptamero anti-VEGF	Trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età negli adulti	<b>Non indicato</b>	<b>Non indicato</b>	<b>Non indicato</b>
<b>Bevacizumab</b>	Anticorpo monoclonale anti-VEGF	Trattamento della degenerazione maculare correlata all'età	Trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico, in pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40	<b>Non indicato</b>	<b>Non indicato</b>
<b>Desametasone</b>	Corticosteroide	<b>Non indicato</b>	Riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico in pazienti pseudofachici, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti ad una terapia non-corticosteroidea	Edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca o ad occlusione venosa retinica centrale	<b>Non indicato</b>
<b>Fluocinolone</b>	Corticosteroide	<b>Non indicato</b>	Compromissione visiva associata all'edema maculare diabetico (DME) cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili (fotocoagulazione laser, farmaci anti-VEGF) in paziente pseudofachico	<b>Non indicato</b>	<b>Non indicato</b>

Esistono, quindi, numerose alternative terapeutiche attualmente autorizzate e rimborsate da parte del SSN per il trattamento delle succitate maculopatie. Tali alternative terapeutiche si distinguono per la loro frequenza di somministrazione (numero di iniezioni intravitreali necessarie): gli studi clinici registrativi dei farmaci in

oggetto, infatti, indicano per gli anti-VEGF una media di 7/8 iniezioni all'interno di un orizzonte temporale di 12 mesi (Mitchell *et al.*, 2011; Korobelnik *et al.*, 2014; Tadayoni *et al.*, 2016; Tadayoni *et al.*, 2017; Heier *et al.*, 2014), e per i cortisonici 2/3 impianti nel medesimo orizzonte temporale ("Boyer *et al.*, 2014; Haller *et al.*, 2010").

Emerge come la letteratura scientifica offra un ampio panorama di RCT di notevole calibro e consistenza, ma non sempre i dati prodotti risultano essere trasferibili a ciò che avviene all'interno della pratica clinica quotidiana.

È facilmente intuibile, infatti, come le prassi derivanti dall'attività routinaria, siano caratterizzate dall'annoso problema delle liste di attesa, nonché dalla gestione organizzativa dei volumi di attività e dalle scelte che ne conseguono, rendendo, perciò, difficile allinearsi a quanto dichiarato e suggerito da parte delle schede tecniche del farmaco e dagli studi registrativi, in riferimento al numero medio di iniezioni annue consumate, generando ovviamente, a cascata, un maggiore o minore assorbimento di risorse medie annue a paziente, trascinando di conseguenza il costo medio che il sistema deve prendere in carico.

Sulla base di quanto illustrato, si rende necessario studiare e valutare l'utilizzo delle succitate strategie di trattamento all'interno della pratica clinica quotidiana.

In particolar modo, è importante fornire un quadro chiaro e utile al sistema, che possa far comprendere il livello di appropriatezza attualmente in essere all'interno delle strutture che prendono in carico i pazienti affetti da maculopatie, ciò per consentire di liberare o destinare le corrette risorse economiche e organizzative, in base alle reali esigenze di accessibilità e di gravità nella stratificazione degli stessi.

## 2. Obiettivo

Obiettivo primario dell'attività di ricerca è quello di analizzare l'utilizzo dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento delle maculopatie (degenerazione maculare correlata all'età – AMD; edema maculare diabetico – DME; occlusione venosa retinica – RVO; e neovascolarizzazione coroideale CNV), nel percorso di cura dei pazienti affetti dalle suddette patologie oculari, sotto un profilo di appropriatezza della somministrazione di iniezioni intravitreali, comparando quindi la pratica clinica con quanto investigato all'interno degli studi clinici di registrazione del farmaco, considerando i pazienti *naïve* al trattamento dal 1° gennaio 2016 fino al 30 giugno 2017, e assumendo un orizzonte temporale di 24 mesi, così da definire il *trend* nell'utilizzo dei farmaci intravitreali stessi.

Per il raggiungimento dell'obiettivo primario sono stati posti in essere i seguenti obiettivi specifici di progetto.

- Definizione del numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti *naïve* al trattamento, considerando i dodici mesi successivi alla data di diagnosi di maculopatia.
- Definizione del numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti *naïve* al trattamento, considerando i ventiquattro mesi successivi alla data di diagnosi di maculopatia.

Si specifica come contesto operativo dell'analisi siano state sette Unità Operative (UU.OO) di oculistica di Regione Lombardia (Ospedale San Raffaele di Milano, ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano, ASST di Mantova, ASST di Cremona, ASST Valle Olona con il presidio ospedaliero di Busto Arsizio, ASST Valle Olona con il presidio ospedaliero di Saronno, ASST Ovest Milanese con il presidio ospedaliero di Legnano).

### 3. Metodologia

Per il raggiungimento del succitato obiettivo, è stato condotto uno studio di farmaco-utilizzazione.

Uno studio di questa natura ha l'obiettivo di descrivere quantitativamente il farmaco indagato, le condizioni del suo utilizzo, in termini di indicazioni terapeutiche, frequenza nel trattamento, nonché aderenza alla terapia, rispetto alle posologie e agli schemi di trattamento previsti in RCP, così come suggeriti dai *trial* clinici.

Le motivazioni per le quali si rende necessario effettuare tali studi sono riconducibili al fatto che, benché gli studi clinici controllati rappresentino il fondamento della medicina basata sulle evidenze, non sempre i dati prodotti possono essere trasferibili alla pratica clinica quotidiana, giacché spesso sono condotti in condizioni "ideali", con una sovrastima dei benefici e una sottostima della tossicità.

In generale, gli studi di farmaco-utilizzo possono essere suddivisi in due grandi categorie, la cui differenza fondamentale risiede nel grado di dettaglio e di approfondimento che può essere raggiunto dai loro risultati:

- **“statistiche sull'uso dei farmaci”** → “analisi relativamente semplici che consentono di elaborare le graduatorie dei farmaci più prescritti e venduti, i trend dei consumi di farmaci in funzione del tempo (mesi, anni) o di studiare la variabilità prescrittiva tra aree geografiche o amministrative”;



- **“studi sull’appropriatezza d’uso di specifici gruppi di farmaci”** → analizzano i dati in maggior dettaglio, valutando per esempio la distribuzione per età e sesso dei soggetti trattati con un determinato gruppo di farmaci o la quantità di farmaco (dose media) ricevuta nell’arco di un determinato periodo. I risultati di tali studi possono essere confrontati con le evidenze e le raccomandazioni della letteratura.

L’attività di ricerca proposta rientra nella seconda categoria.

Al fine del reperimento delle informazioni utili per la definizione del farmaco-utilizzo, è stata predisposta una scheda, rivolta al Responsabile dell’Unità Operativa di Farmacia di alcune realtà ospedaliere, così da comprendere ciò che avviene nella *real-practice* clinica in alcune strutture rappresentative della varietà dimensionale e organizzativa del contesto ospedaliero lombardo.

Ogni iniezione (quindi ogni singolo utilizzo di ciascun farmaco indagato) è stata associato a una prescrizione erogata allo stesso paziente, di uno dei seguenti farmaci: bevacizumab (“ATC L01XC07”), ranibizumab (“ATC S01LA04 e ATC S01LA05”), pegaptanib (“ATC S01LA03”), aflibercept (“ATC S01LA05 o L01XX44”), fluocinolone acetonide (“ATC S01BA15”), triamcinolone acetonide (“ATC S01BA”), e desametasone (“ATC S01BA01”).

Nello specifico, per completezza di analisi, la scheda di raccolta dati ha avuto l’obiettivo di reperire le informazioni di seguito elencate, per indagare l’utilizzo di ogni alternativa terapeutica (considerando gli occhi che hanno avuto diagnosi di maculopatia tra il 1° gennaio 2016 e il 30 giugno 2017, per 24 mesi di osservazione, pertanto fino al 30 giugno 2019, per quei pazienti con diagnosi al 2017), e nello specifico:

- tipologia di farmaco prescritto al paziente;
- diagnosi per la quale il farmaco viene prescritto;
- numero di iniezioni intravitreali;
- data di erogazione, correlata a ogni iniezione intravitreale, così da analizzare l’andamento nel tempo della somministrazione e verificare la consistenza con RCP, nonché il periodo dell’anno nel quale vengono erogate;
- eventuale informazione relativa all’occhio trattato (occhio destro o sinistro), solo laddove tale informazione sia resa disponibile dal *database* dell’Unità

Operativa, senza in alcun modo accedere a informazioni sensibili da parte del paziente;

- dato di spesa correlato al farmaco.

Si specifica come le informazioni di cui sopra, siano state reperire direttamente da flussi della farmacia ospedaliera, relativi ai consumi dei farmaci investigati, prendendo in considerazione non solo i flussi derivanti dal File F per il dato di spesa, ma anche il registro dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di monitoraggio degli ANTI-VEGF, nonché flussi interni della farmacia predisposti *ad hoc* per il monitoraggio interno del consumo di farmaci intravitreali.

È doveroso, infine, indicare come i dati di farmaco-utilizzo illustrati nei risultati saranno espressi come media di iniezioni erogate  $\pm$  *standard error*.

## 4. Risultati

### 4.1. Risultati derivanti dall’indagine empirica

La popolazione analizzata è costituita da 5.527 occhi che, nel corso dell’intervallo temporale di riferimento (1° gennaio 2016 – 30 giugno 2017, per i 24 mesi successivi), abbiano ricevuto diagnosi di AMD, DME, RVO, CNV, necessitando iniezioni intravitreali.

Si specifica come, per coloro i quali abbiano ricevuto diagnosi nel corso dell’anno 2017, le osservazioni si siano estese fino al 30 giugno 2019.

Ritornando al campione di riferimento, inteso come occhio, si riscontra la seguente distribuzione sulla base dell’occhio trattato.

Tabella 2 – Distribuzione della popolazione, sulla base dell’occhio trattato

Occhio trattato	N.	%
Occhio destro	2.800	50,66%
Occhio sinistro	2.727	49,34%
<b>Totale</b>	<b>5.527</b>	<b>100,00%</b>

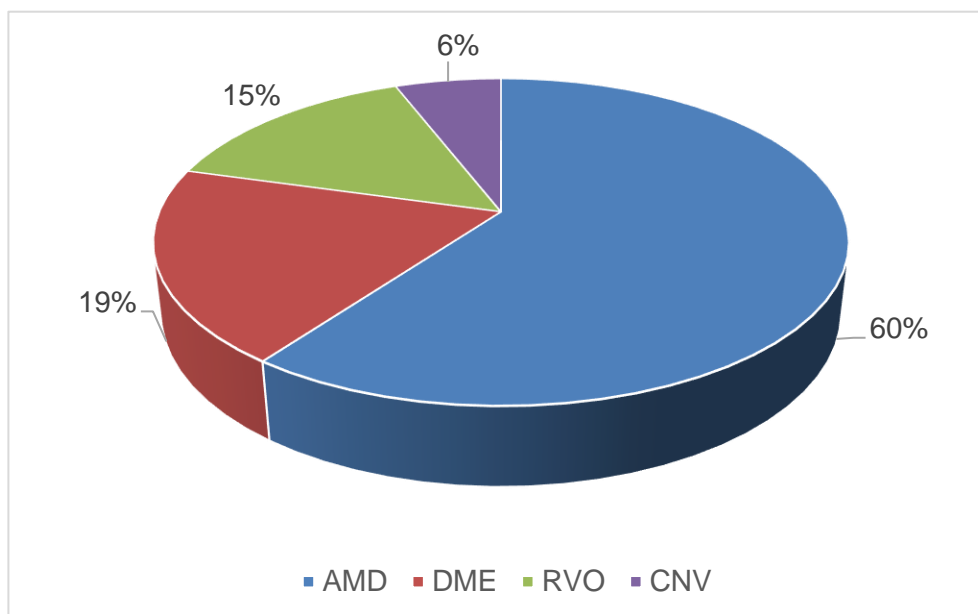
La maggior parte degli occhi è affetta da degenerazione maculare correlata all’età (58,98%), seguita da edema maculare diabetico (21,89%). Residuale risulta essere il numero di occhi affetti da CNV.

Tabella 3 – Distribuzione della popolazione, sulla base della patologia

Patologia	N.	%
AMD	3.260	58,98%
DME	1.210	21,89%
RVO	757	13,70%
CNV	300	5,43%
<b>Totale</b>	<b>5.527</b>	<b>100,00%</b>

In riferimento alla popolazione, intesa come numero di pazienti, si riscontra come la presente attività di ricerca abbia coinvolto 4.744 pazienti, distribuiti sulla base della patologia diagnosticata, come mostra il grafico che segue.

Grafico 1 - Distribuzione della popolazione, intesa come numero di pazienti, sulla base della patologia



Si specifica come non tutti gli occhi oggetto di indagine abbiano ricevuto trattamento sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi. Come mostra la tabella che segue, solo il 32,53% degli occhi è stato trattato nel corso dei 24 mesi.

Tabella 4 – Distribuzione della popolazione, sulla base dell'orizzonte temporale di trattamento

Anni di trattamento	N.	%
Solo primo anno	3.729	67,47%
Entrambi gli anni	1.798	32,53%
<b>Totale</b>	<b>5.527</b>	<b>100,00%</b>

Dopo avere definito le caratteristiche principali dell'intero campione, si rende opportuno mostrare i risultati emersi, in termini di farmaco-utilizzo, delle alternative tecnologiche, stratificate sia sulla base dell'occhio trattato sia sulla base della patologia diagnosticata. **Ulteriore stratificazione è stata condotta sulla base degli anni di trattamento (occhi trattati solo nei primi dodici mesi dalla data di diagnosi e occhi trattati sia nei primi dodici mesi sia nei secondi dodici mesi dalla data di diagnosi).**

#### 4.1.1. Degenerazione maculare correlata all'età

Nel corso dell'orizzonte temporale di riferimento, 3.260 occhi hanno ricevuto diagnosi di AMD.

Tabella 5 – Distribuzione della popolazione AMD, sulla base dell'occhio trattato

Occhio	Frequenza	Percentuale
Occhio destro	1.654	50,74%
Occhio sinistro	1.606	49,26%
<b>Totale</b>	<b>3.260</b>	<b>100,00%</b>

La più parte degli occhi viene trattata con ranibizumab (61,47%). Un singolo occhio ha ricevuto trattamento con pegaptanib.

Tabella 6 – Distribuzione della popolazione AMD, sulla base del farmaco somministrato

Farmaco	Frequenza	Percentuale
Ranibizumab	2004	61,47%
Aflibercept	1255	38,50%
Pegaptanib	1	0,03%
<b>Totale</b>	<b>3260</b>	<b>100,00%</b>

Considerando il numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai 3.260 occhi (senza distinzione alcuna tra trattamento ricevuto solo nel corso del primo anno e trattamento ricevuto sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno), in generale emerge quanto segue.

Tabella 7 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti

<b>Farmaco</b>	<b>Indicatori statistici</b>	<b>Primo anno</b>	<b>Secondo anno</b>
<b>Ranibizumab (Primo anno: 2.004 Secondo anno: 700)</b>	<b>Media</b>	<b>3,99</b>	<b>2,89</b>
	Errore std	0,04	0,06
	Deviazione std.	1,87	1,62
	Minimo	1	1
	Massimo	9	9
<b>Aflibercept (Primo anno: 1.255 Secondo anno: 497)</b>	<b>Media</b>	<b>4,29</b>	<b>2,69</b>
	Errore std	0,05	0,06
	Deviazione std.	1,86	1,39
	Minimo	1	1
	Massimo	8	8
<b>Pegaptanib (Primo anno: 1)</b>	<b>Media</b>	<b>3</b>	n.a
	Errore std	n.a	n.a
	Deviazione std.	n.a	n.a
	Minimo	n.a	n.a
	Massimo	n.a	n.a

Occorre però considerare che non tutti gli occhi AMD hanno ricevuto iniezioni sia nel primo sia nel secondo anno indagato. Nello specifico, il 36,72% ha ricevuto trattamento in entrambi gli anni.

Tabella 8 – Distribuzione della popolazione, sulla base dei pazienti trattati solo al primo anno dalla data di diagnosi o trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

<b>Anni di trattamento</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Solo primo anno	2.063	63,28%
Sia prima sia secondo anno	1.197	36,72%
<b>Totale</b>	<b>3.260</b>	<b>100,00%</b>

Focalizzando l'attenzione sui **2.063 occhi trattati solo nel corso dei primi dodici mesi dalla data di diagnosi**, si riscontra come la più parte abbia ricevuto trattamento intravitreale con ranibizumab.

Tabella 9 – Distribuzione della popolazione AMD, trattata solo nei primi dodici mesi, sulla base del farmaco somministrato

Farmaco	N.	Percentuale
Ranibizumab	1.304	63,21%
Aflibercept	758	36,74%
Pegaptanib	1	0,05%
<b>Totale</b>	<b>2.063</b>	<b>100,00%</b>

Sulla base di quanto sopra riportato, la tabella che segue, mostra il numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti affetti da AMD, trattati solo nel corso del primo anno di trattamento.

Tabella 10 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi

Farmaco	Indicatori statistici	Primo anno	Schema terapeutico (12 mesi)
Ranibizumab (N=1.304 occhi)	Media	3,39	12 (Rosenfelhd <i>et al.</i> , 2006)
	Errore std	0,04	
	Deviazione std	1,58	
	Minimo	1	
	Massimo	12	
Aflibercept (N = 758 occhi)	Media	3,54	12,1 (Heier <i>et al.</i> , 2012)
	Errore std	0,06	
	Deviazione std	1,63	
	Minimo	1	
	Massimo	8	
Pegaptanib (N = 1 occhio)	Media	3	n.a.
	Errore std	n.a.	
	Deviazione std	n.a.	
	Minimo	n.a.	
	Massimo	n.a.	

Focalizzando l'attenzione sugli occhi (N=1.197) trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi, emerge la seguente distribuzione sulla base della terapia ricevuta.

Tabella 11 – Distribuzione della popolazione AMD, trattata sia nel corso dei primi sia nel corso dei secondi dodici mesi, sulla base del farmaco somministrato

Farmaco	N.	Percentuale
Ranibizumab	700	58,48%
Aflibercept	497	41,52%
<b>Totale</b>	<b>1.197</b>	<b>100,00%</b>

Il numero medio di iniezioni intravitreali erogate agli occhi trattati sia nel corso dei primi dodici sia nel corso dei secondi dodici mesi dalla data di diagnosi, viene dettagliato all'interno della tabella seguente.

Tabella 12 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Farmaco	Indicatori statistici	Primo anno	Secondo anno	Totale	Schema terapeutico (24 mesi)
Ranibizumab (N=700 occhi)	Media	5,11	2,89	8,00	24 (Rosenfeld <i>et al.</i> , 2006)
	Errore std	0,07	0,06	0,10	
	Deviazione std	1,86	1,63	2,78	
	Minimo	1	1	2	
	Massimo	10	9	18	
Aflibercept (N=497 occhi)	Media	5,42	2,69	8,11	16,8 (Heier <i>et al.</i> , 2012; Schmidt- Erfurth <i>et al.</i> , 2014)
	Errore std	0,07	0,062	0,10	
	Deviazione std	1,59	1,39	2,26	
	Minimo	1	1	2	
	Massimo	8	8	14	

Una volta definito il farmaco-utilizzo delle terapie autorizzate per il trattamento di AMD all'interno della pratica clinica, occorre focalizzare l'attenzione sull'eventuale cambio di terapia occorso all'interno della popolazione oggetto di indagine.

Considerando l'intero campione di riferimento (N=3.260 occhi AMD), emerge come il 10,64% abbia avuto esperienza di modifica di linea terapeutica.

#### 4.1.2. Edema maculare diabetico

Nel corso dell'orizzonte temporale di riferimento, 1.210 occhi hanno ricevuto diagnosi di DME.

Tabella 13 – Distribuzione della popolazione DME, sulla base dell'occhio trattato

	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Occhio destro	621	51,32%
Occhio sinistro	589	48,68%
<b>Totale</b>	<b>1.210</b>	<b>100,00%</b>

Gli occhi affetti da DME sono stati per lo più trattati con ranibizumab (47,77%), seguito da desametasone (27,44%).

Da un punto di vista tecnico unica documentazione che può rappresentare, all'interno del contesto italiano, una fonte rappresentativa valida per un confronto potrebbe essere il rapporto OSMED (2020), che però, partendo da fonti ASL/ATS e Regionali, non riesce a rappresentare la suddivisione dell'utilizzo di farmaco per patologia, ma esclusivamente per aggregato di spesa per principio attivo, fornendo così un dato di *trend* rispetto alla specialità Oculistica nel suo complesso.

Tabella 14 – Distribuzione della popolazione DME, sulla base del farmaco somministrato

<b>Farmaco</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Ranibizumab	578	47,77%
Desametasone	332	27,44%
Aflibercept	292	24,13%
Triamcinolone	6	0,50%
Fluocinolone acetone	2	0,17%
<b>Totale</b>	<b>1.210</b>	<b>100,00%</b>



In media, il campione complessivamente inteso (senza distinzione alcuna tra occhi trattati solo nel primo anno dalla data di diagnosi, od occhi trattati sia nel primo sia nel secondo anno dalla data di diagnosi), riceve le seguenti iniezioni intravitreali.

Tabella 15 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti

<b>Farmaco</b>	<b>Indicatori statistici</b>	<b>Primo anno</b>	<b>Secondo anno</b>
Ranibizumab (Primo anno: 578 occhi Secondo anno: 152 occhi)	<b>Media</b>	<b>3,55</b>	<b>3,03</b>
	Errore std	0,07	0,13
	Deviazione std	1,85	1,65
	Minimo	1	1
	Massimo	10	9
Aflibercept (Primo anno: 292 occhi Secondo anno: 100 occhi)	<b>Media</b>	<b>4,34</b>	<b>2,37</b>
	Errore std	0,12	0,14
	Deviazione std	2,05	1,37
	Minimo	1	1
	Massimo	8	6
Desametasone (Primo anno: 332 occhi Secondo anno: 96 occhi)	<b>Media</b>	<b>1,69</b>	<b>2,27</b>
	Errore std	0,05	0,14
	Deviazione std	0,85	1,36
	Minimo	1	1
	Massimo	5	6
Triamcinolone (Primo anno: 6 occhi)	<b>Media</b>	<b>2</b>	<b>n.a</b>
	Errore std	n.a	n.a
	Deviazione std	n.a	n.a
	Minimo	n.a	n.a
	Massimo	n.a	n.a
Fluocinolone acetone (Primo anno: 2 occhi)	<b>Media</b>	<b>1</b>	<b>n.a</b>
	Errore std	n.a	n.a
	Deviazione std	n.a	n.a
	Minimo	n.a	n.a
	Massimo	n.a	n.a

Solo il 28,76% degli occhi affetti da DME è trattato sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi.

Tabella 16 – Distribuzione della popolazione, sulla base dei pazienti trattati solo al primo anno dalla data di diagnosi o trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Anni di trattamento	Frequenza	Percentuale
Solo primo anno	862	71,24%
Sia primo sia secondo anno	348	28,76%
<b>Totale</b>	<b>1.210</b>	<b>100,00%</b>

Focalizzando l'attenzione sugli **862 occhi che ricevono il trattamento solo nel corso dei primi dodici mesi dalla data di diagnosi**, si riscontra come la più parte venga trattata con ranibizumab (49,42%).

Tabella 17 – Distribuzione della popolazione DME trattata solo nei primi dodici mesi, sulla base del farmaco somministrato

Farmaco	N.	Percentuale
Ranibizumab	426	49,42%
Desametasone	236	27,38%
Aflibercept	192	22,27%
Fluocinolone acetone	2	0,23%
Triamcinolone	6	0,70%
<b>Totale</b>	<b>862</b>	<b>100,00%</b>

Il numero medio di iniezioni erogate agli occhi DME trattati solo nei primi dodici mesi è illustrato nella tabella che segue.

Tabella 18 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi

Farmaco	Indicatori statistici	Primo anno	Schema terapeutico (12 mesi)
Ranibizumab (N=426 occhi)	<b>Media</b>	<b>3,02</b>	7 (Mitchell <i>et al.</i> , 2011)
	Errore std	0,07	
	Deviazione std	1,46	
	Minimo	1	
	Massimo	8	
Aflibercept (N=192 occhi)	<b>Media</b>	<b>3,60</b>	8,5 (Korobelnik <i>et al.</i> , 2014)
	Errore std	0,13	
	Deviazione std	1,78	
	Minimo	1	
	Massimo	8	
Desametasone (N=236 occhi)	<b>Media</b>	<b>1,43</b>	2,3 (Boyer <i>et al.</i> , 2014)
	Errore std	0,05	
	Deviazione std	0,72	
	Minimo	1	
	Massimo	5	
Triamcinolone (N=6 occhi)	<b>Media</b>	<b>2</b>	2,1 considerando sei mesi (Neto <i>et al.</i> , 2017)
	Errore std	n.a	
	Deviazione std	n.a	
	Minimo	n.a	
	Massimo	n.a	
Fluocinolone acetone (N = 2 occhi)	<b>Media</b>	<b>2</b>	n.a.
	Errore std	n.a	
	Deviazione std	n.a	
	Minimo	n.a	
	Massimo	n.a	

Gli occhi (N=348) che ricevono trattamento **sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno**, vengono trattati come segue.

Tabella 19 – Distribuzione della popolazione DME, trattata sia nel corso dei primi sia nel corso dei secondi dodici mesi, sulla base del farmaco somministrato

Farmaco	N.	Percentuale
Ranibizumab	152	43,68%
Aflibercept	100	28,74%
Desametasone	96	27,59%
<b>Totale</b>	<b>348</b>	<b>100,00%</b>

Tabella 20 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Farmaco	Indicatori statistici	Primo anno	Secondo anno	Totale	Schema terapeutico (24 mesi)
Ranibizumab (N=152 occhi)	<b>Media</b>	<b>5,02</b>	<b>3,03</b>	<b>8,05</b>	10,9 (Mitchell <i>et al.</i> , 2011)
	Errore std	0,16	0,13	0,23	
	Deviazione std	2,02	1,65	2,84	
	Minimo	1	1	1	
	Massimo	10	9	17	
Aflibercept (N=100 occhi)	<b>Media</b>	<b>5,75</b>	<b>2,37</b>	<b>8,12</b>	13,5 (Korobelnik <i>et al.</i> , 2014; Brown <i>et al.</i> , 2015)
	Errore std	0,18	0,14	0,24	
	Deviazione std	1,77	1,37	2,41	
	Minimo	1	1	3	
	Massimo	8	6	14	
Desametasone (N=96 occhi)	<b>Media</b>	<b>2,32</b>	<b>2,27</b>	<b>4,59</b>	3,3 (Boyer <i>et al.</i> , 2014)
	Errore std	0,08	0,14	0,17	
	Deviazione std	0,84	1,36	1,71	
	Minimo	1	1	2	
	Massimo	5	6	11	

Il numero medio di iniezioni intravitreali erogate, nel corso dei 24 mesi di trattamento, agli occhi affetti da DME è dettagliato nella tabella che segue. È possibile riscontrare,

come desametasone sia l'unica alternativa terapeutica che garantisce, nei 24 mesi, la piena appropriatezza, coerentemente con le evidenze scientifiche disponibili e con le raccomandazioni circa il suo utilizzo.

Focalizzando l'attenzione sull'eventuale modifica di trattamento, si riscontra come in generale il 15,79% degli occhi affetti da DME (rappresentativo di 191 occhi) abbia modificato linea terapeutica nel corso dei 24 mesi *post* diagnosi di patologia.

#### 4.1.3. Occlusione venosa retinica

757 occhi hanno ricevuto diagnosi di RVO, nel corso dell'orizzonte temporale indagato.

Tabella 21 – Distribuzione della popolazione RVO, sulla base dell'occhio trattato

	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Occhio destro	377	49,80%
Occhio sinistro	380	50,20%
<b>Totale</b>	<b>757</b>	<b>100,00%</b>

Tabella 22 – Distribuzione della popolazione RVO, sulla base del farmaco somministrato

<b>Farmaco</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Ranibizumab	367	48,48%
Desametasone	197	26,02%
Aflibercept	190	25,10%
Triamcinolone	3	0,40%
<b>Totale</b>	<b>757</b>	<b>100,00%</b>

In media, il campione complessivamente inteso (senza distinzione alcuna tra occhi trattati solo nel primo anno dalla data di diagnosi, o occhi trattati sia nel primo sia nel secondo anno dalla data di diagnosi) riceve le seguenti iniezioni intravitreali.

Tabella 23 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti

<b>Farmaco</b>	<b>Indicatori statistici</b>	<b>Primo anno</b>	<b>Secondo anno</b>
Ranibizumab	<b>Media</b>	<b>3,92</b>	<b>3,05</b>
	Errore std	0,11	0,17
	Deviazione std	2,05	1,69
	Minimo	1	1
	Massimo	10	7
Aflibercept	<b>Media</b>	<b>4,19</b>	<b>2,88</b>
	Errore std	0,14	0,18
	Deviazione std	1,94	1,57
	Minimo	1	1
	Massimo	9	7
Desametasone	<b>Media</b>	<b>1,55</b>	<b>1,79</b>
	Errore std	0,06	0,19
	Deviazione std	0,82	0,93
	Minimo	1	1
	Massimo	7	4
Triamcinolone	<b>Media</b>	<b>1,67</b>	<b>n.a</b>
	Errore std	0,33	n.a
	Deviazione std	0,58	n.a
	Minimo	1	n.a
	Massimo	2	n.a

Solo il 26,02% degli occhi RVO viene trattato anche dopo il primo anno dalla data di avvenuta diagnosi di patologia.

Tabella 24 – Distribuzione della popolazione, sulla base dei pazienti trattati solo al primo anno dalla data di diagnosi o trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Anni di trattamento	Frequenza	Percentuale
Solo primo anno	560	73,98%
Sia prima sia secondo anno	197	26,02%
<b>Totale</b>	<b>757</b>	<b>100,00%</b>

I 560 occhi trattati **solo nei primi dodici mesi** sono così distribuiti sulla base della terapia intravitreale assunta.

Tabella 25 – Distribuzione della popolazione RVO trattata solo nei primi dodici mesi, sulla base del farmaco somministrato

Farmaco	N.	Percentuale
Ranibizumab	270	48,21%
Desametasone	173	30,89%
Aflibercept	114	20,36%
Triamcinolone	3	0,54%
<b>Totale</b>	<b>560</b>	<b>100,00%</b>

Il numero medio di iniezioni intravitreali, stratificato per terapia, erogato agli occhi RVO trattati solo nel corso dei primi dodici mesi dalla data di diagnosi è riassunto nella tabella che segue.

Tabella 26 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi

Farmaco	Indicatori statistici	Primo anno	Schema terapeutico (12 mesi)
Ranibizumab (N=270 occhi)	<b>Media</b>	<b>3,31</b>	8,8 (Tadayoni <i>et al.</i> , 2016)
	Errore std	0,11	
	Deviazione std	1,79	
	Minimo	1	
	Massimo	10	
Aflibercept (N=114 occhi)	<b>Media</b>	<b>3,24</b>	8,7 (Heier <i>et al.</i> , 2014)
	Errore std	0,15	
	Deviazione std	1,59	
	Minimo	1	
	Massimo	9	
Desametasone (N=173 occhi)	<b>Media</b>	<b>1,47</b>	2 (Haller <i>et al.</i> , 2010)
	Errore std	0,06	
	Deviazione std	0,79	
	Minimo	1	
	Massimo	7	
Triamcinolone (N=3 occhi)	<b>Media</b>	<b>1,67</b>	n.a.
	Errore std	0,33	
	Deviazione std	0,58	
	Minimo	1	
	Massimo	2	

I 197 occhi che ricevono **trattamento sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno** ricevono le seguenti terapie.

Tabella 27 – Distribuzione della popolazione RVO trattata sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi, sulla base del farmaco somministrato

Farmaco	N.	Percentuale
Ranibizumab	97	49,24%
Aflibercept	76	38,58%
Desametasone	24	12,18%
<b>Totale</b>	<b>197</b>	<b>100,00%</b>



Il numero medio di iniezioni intravitreali erogate, nel corso dei 24 mesi di trattamento agli occhi affetti da RVO è dettagliato nella tabella che segue. Così come riscontrato in precedenza in riferimento alla DME, anche in questo caso desametasone risulta essere l'opzione farmacologica che garantisce, nei 24 mesi, la piena appropriatezza, coerentemente con le evidenze scientifiche disponibili e con le raccomandazioni circa il suo utilizzo.

Tabella 28 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Farmaco	Indicatori statistici	Primo anno	Secondo anno	Totale	Schema terapeutico (24 mesi)
Ranibizumab (N=97 occhi)	<b>Media</b>	<b>5,62</b>	<b>3,05</b>	<b>8,67</b>	16,84 (Tadayoni et al., 2016)
	Errore std	0,18	0,17	0,29	
	Deviazione std	1,76	1,68	2,94	
	Minimo	1	1	3	
	Massimo	9	7	15	
Aflibercept (N=76 occhi)	<b>Media</b>	<b>5,63</b>	<b>2,88</b>	<b>8,51</b>	12 (Heier et al., 2014)
	Errore std	0,17	0,18	0,27	
	Deviazione std	1,48	1,56	2,40	
	Minimo	1	1	2	
	Massimo	9	7	15	
Desametasone (N=16 occhi)	<b>Media</b>	<b>2,13</b>	<b>1,79</b>	<b>3,92</b>	2, (Haller et al., 2010)
	Errore std	0,16	0,19	0,21	
	Deviazione std	0,79	0,93	1,01	
	Minimo	1	1	2	
	Massimo	3	4	6	

Il 13,87% degli occhi facenti capo al campione di riferimento e pari a 105 occhi osservati, affetti da RVO, hanno una esperienza di modifica del trattamento nel corso dei 24 mesi *post* diagnosi.

#### 4.1.4. Neovascolarizzazione coroidale

300 occhi hanno ricevuti diagnosi di CNV.

Tabella 29 – Distribuzione della popolazione CNV, sulla base dell'occhio trattato

	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Occhio destro	147	49,00%
Occhio sinistro	153	51,00%
<b>Totale</b>	<b>300</b>	<b>100,00%</b>

La più parte degli occhi viene trattata con ranibizumab. Solo il 2% del campione riceve trattamento intravitreale con aflibercept.

Tabella 30 – Distribuzione della popolazione CNV, sulla base del farmaco somministrato

<b>Farmaco</b>	<b>N.</b>	<b>Percentuale</b>
Ranibizumab	294	98,00%
Aflibercept	6	2,00%
<b>Totale</b>	<b>300</b>	<b>100,00%</b>

In generale, i 300 occhi, senza stratificazione alcuna sulla base dell'anno di trattamento, ricevono le seguenti iniezioni intravitreali.

Tabella 31 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti

<b>Farmaco</b>	<b>Indicatori statistici</b>	<b>Primo anno</b>	<b>Secondo anno</b>
Ranibizumab	<b>Media</b>	<b>2,35</b>	<b>2,00</b>
	Errore std	0,08	0,16
	Deviazione std	1,51	1,21
	Minimo	1	1
	Massimo	8	6
Aflibercept	<b>Media</b>	<b>1,83</b>	<b>n.a</b>
	Errore std	0,40	n.a
	Deviazione std	0,98	n.a
	Minimo	1	n.a
	Massimo	3	n.a

Come rilevato anche per le altre patologie oculari, la più parte degli occhi (81,33%) ha ricevuto trattamento solo nei primi dodici mesi dalla data di diagnosi.

Tabella 32 – Distribuzione della popolazione, sulla base dei pazienti trattati solo al primo anno dalla data di diagnosi o trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Anni di trattamento	Frequenza	Percentuale
Solo primo anno	244	81,33%
Sia prima sia secondo anno	56	18,67%
<b>Totale</b>	<b>300</b>	<b>100,00%</b>

I 244 occhi trattati **solo nel primo anno** sono così distribuiti per terapia intravitreale ricevuta.

Tabella 33 – Distribuzione della popolazione CNV trattata solo nei primi dodici mesi, sulla base del farmaco somministrato

Farmaco	N.	Percentuale
Ranibizumab	238	97,54%
Aflibercept	6	2,46%
<b>Totale</b>	<b>244</b>	<b>100,00%</b>

Tabella 34 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi

Farmaco	Indicatori statistici	Primo anno	Schema terapeutico (12 mesi)
Ranibizumab (N=238 occhi)	<b>Media</b>	<b>2,08</b>	3,5 – 4,6 (Wolf et al., 2014)
	Errore std	0,08	
	Deviazione std	1,26	
	Minimo	1	
	Massimo	8	
Aflibercept (N=6 occhi)	<b>Media</b>	<b>1,83</b>	3 (Ikuno et al., 2015)
	Errore std	0,40	
	Deviazione std	0,98	
	Minimo	1	
	Massimo	3	

I 56 occhi trattati **sia nel primo sia nel secondo anno dalla data di diagnosi**, vengono interamente trattati con ranibizumab, il cui utilizzo viene illustrato nel seguito.

Tabella 35 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate ai pazienti trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

<b>Farmaco</b>	<b>Indicatori statistici</b>	<b>Primo anno</b>	<b>Secondo anno</b>	<b>Totale</b>	<b>Schema terapeutico (24 mesi)</b>
Ranibizumab (N=56 occhi)	<b>Media</b>	<b>3,52</b>	<b>2,00</b>	<b>5,52</b>	3,5 – 4,6 nel corso dei 12 mesi (Wolf <i>et al.</i> , 2014)
	Errore std	0,25	0,16	0,36	
	Deviazione std	1,89	1,20	2,70	
	Minimo	1	1	2	
	Massimo	7	6	11	

All'interno del campione CNV, solo un occhio, dopo aver ricevuto 3 iniezioni, modifica linea di trattamento e principio attivo utilizzato.

#### 4.2. Comparazioni tra centri

Il seguente capitolo è integralmente dedicato a mostrare i risultati derivanti da un *benchmarking* effettuato tra i differenti Centri coinvolti nella presente attività di ricerca.

Nello specifico, è stata condotta una comparazione diretta tra quello che avviene nei centri coinvolti, stratificandoli per centri di grandi dimensioni (N = 2 Centri, ossia centri con un numero medio di occhi trattati pari o superiore a 1.610 su base annua), centri di medie dimensioni (N = 2 Centri, ossia centri con un numero medio di occhi trattati pari a 655 su base annua) e centri di piccole dimensioni (N = 3 Centri, ossia centri con un numero medio di occhi trattati pari o inferiore a 330 su base annua).

Focalizzando l'attenzione sulle iniezioni intravitreali complessivamente erogate, non si riscontra per ranibizumab una differenza statisticamente significativa tra centri. Ciò implica il fatto che la politica del *capping* in questi anni (fino all'anno 2018) ha permeato la cultura organizzativa e di conseguenza ha portato a comportamenti più simili pur all'interno di strutture differenti per capacità organizzativa e per risposta al bisogno di salute, questo però a discapito della reale possibilità di raggiungere il numero di iniezioni che sono effettivamente appropriate per il sistema.

Tabella 36 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate in generale

Patologia	Trattamento	Centri di grandi dimensioni		Centri di medie dimensioni		Centri di piccole dimensioni		p-value	
		Primo Anno	Secondo Anno	Primo Anno	Secondo Anno	Primo Anno	Secondo Anno	Primo Anno	Secondo Anno
AMD	Ranibizumab	4,29 ± 0,06	2,93 ± 0,07	3,48 ± 0,06	2,85 ± 0,16	3,77 ± 0,09	2,72 ± 0,16	0,000	0,508
	Aflibercept	4,82 ± 0,08	2,70 ± 0,07	3,36 ± 0,07	3,23 ± 0,19	4,13 ± 0,09	2,31 ± 0,12	0,000	0,000
	Pegaptanib	3	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
DME	Ranibizumab	3,92 ± 0,11	3,02 ± 0,15	2,92 ± 0,97	3,38 ± 0,35	3,15 ± 0,18	2,40 ± 0,34	0,000	0,286
	Aflibercept	5,05 ± 0,19	2,63 ± 0,17	3,00 ± 0,16	3,25 ± 1,10	4,20 ± 0,16	1,66 ± 0,15	0,000	0,002
	Desametasone	1,66 ± 0,06	1,51 ± 0,09	1,82 ± 0,08	3,13 ± 0,21	1,42 ± 0,12	1,20 ± 0,20	0,038	0,000
	Fluocinolone acetone	1	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
	Triamcinolone	n.a	n.a	2	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
RVO	Ranibizumab	4,02 ± 0,12	3,08 ± 0,19	3,25 ± 0,17	2,00 ± 0,52	4,06 ± 0,34	3,57 ± 0,61	0,045	0,221
	Aflibercept	4,48 ± 0,19	3,06 ± 0,19	3,13 ± 0,39	n.a	3,67 ± 0,19	1,82 ± 0,23	0,009	0,014
	Desametasone	1,60 ± 0,07	1,50 ± 0,16	1,64 ± 0,13	2,67 ± 0,40	1,11 ± 0,06	n.a	0,015	0,005
	Triamcinolone	n.a	n.a	1,67 ± 0,33	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
CNV	Ranibizumab	2,24 ± 0,09	1,94 ± 0,16	2,25 ± 0,95	6	3,07±0,29	1,86 ± 0,40	0,005	0,002
	Aflibercept	1,83 ± 0,12	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a

Focalizzando l'attenzione **solo sui primi dodici mesi**, nella suddivisione tra i centri di piccole, medie e grandi dimensioni, in generale non sussistono delle differenze alla presa in carico del paziente sulle scelte che vengono fatte, a dimostrazione del fatto che i protocolli che vengono considerati per il trattamento sono tutti sovrapponibili e in linea con le evidenze e linee guida di riferimento.

Si può anche pensare che l'approccio in fase di attacco al paziente che deve effettuare iniezioni sia talmente sovrapponibile tra strutture che non fa rilevare delle differenze per centro di riferimento.

Tabella 37 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate agli occhi trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi

Patologia	Trattamento	Centri di grandi dimensioni	Centri di medie dimensioni	Centri di piccole dimensioni	p-value
		Primo Anno	Primo Anno	Primo Anno	Primo Anno
AMD	Ranibizumab	3,45 ± 0,07	3,35 ± 1,38	3,33 ± 1,45	>0,05
	Aflibercept	3,69 ± 0,11	3,15 ± 0,08	3,77 ± 0,10	>0,05
	Pegaptanib	3	n.a	n.a	n.a
DME	Ranibizumab	3,10 ± 0,11	2,89 ± 0,10	3,01 ± 0,19	>0,05
	Aflibercept	3,92 ± 0,27	2,89 ± 0,15	3,88 ± 0,19	>0,05
	Desametasone	1,43 ± 0,06	1,46 ± 0,08	1,33 ± 0,11	>0,05
	Fluocinolone acetone	1	n.a	n.a	n.a
	Triamcinolone	n.a	2	n.a	n.a
RVO	Ranibizumab	3,35 ± 0,14	3,13 ± 0,17	3,32 ± 0,27	>0,05
	Aflibercept	3,26 ± 0,24	3,12 ± 0,39	3,23 ± 0,18	>0,05
	Desametasone	1,46 ± 0,07	1,65 ± 0,14	1,12 ± 0,06	>0,05
	Triamcinolone	n.a	1,67 ± 0,33	n.a	n.a
CNV	Ranibizumab	2,01 ± 0,08	1,33 ± 0,33	2,59 ± 0,27	>0,05
	Aflibercept	1,83 ± 0,12	n.a	n.a	n.a

Tabella 38 – Numero medio di iniezioni intravitreali erogate agli occhi trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Pato- logia	Tratta- mento	Centri di grandi dimensioni			Centri di medie dimensioni			Centri di piccole dimensioni			p-value		
		Primo Anno	Secondo Anno	Totale	Primo Anno	Secondo Anno	Totale	Primo Anno	Secondo Anno	Totale	Primo Anno	Secondo Anno	Totale
AMD	Ranibizum ab	5,29 ± 0,08	2,93 ± 0,07	8,22 ± 0,13	4,14 ± 0,18	2,85 ± 0,15	6,98 ± 0,21	4,92 ± 0,17	2,72 ± 0,16	7,63 ± 0,26	0,000	0,508	0,000
	Aflibercept	5,81 ± 0,08	2,70 ± 0,07	8,51 ± 0,12	4,17 ± 0,20	3,23 ± 0,20	7,40 ± 0,29	4,93 ± 0,14	2,31 ± 0,12	7,24 ± 0,20	0,000	0,000	0,000
DME	Ranibizum ab	5,50 ± 0,17	3,02 ± 0,15	8,52 ± 0,26	3,08 ± 0,28	3,38 ± 0,35	6,46 ± 0,43	4,01 ± 0,55	2,40 ± 0,34	6,40 ± 0,76	0,000	0,286	0,000
	Aflibercept	6,16 ± 0,22	2,63 ± 0,17	8,79 ± 0,29	4,50 ± 0,65	3,25 ± 1,11	7,75 ± 1,75	4,97 ± 0,26	1,66 ± 0,15	6,62 ± 0,29	0,003	0,002	0,000
	Desameta sone	2,33 ± 0,14	1,51 ± 0,09	3,84 ± 0,18	2,35 ± 0,13	3,13 ± 0,21	5,48 ± 0,25	2,00 ± 0,31	1,20 ± 0,20	3,20 ± 0,17	0,679	0,124	0,000
RVO	Ranibizum ab	5,63 ± 0,19	3,08 ± 0,19	8,71 ± 0,32	4,17 ± 0,40	2,00 ± 0,51	6,17 ± 0,60	6,71 ± 0,42	3,57 ± 0,18	10,28 ± 0,74	0,031	0,221	0,038
	Aflibercept	5,67 ± 0,19	3,06 ± 0,19	8,73 ± 0,31	n.a	n.a	n.a	5,36 ± 0,27	1,82 ± 0,23	7,18 ± 0,42	0,522	0,014	0,046
	Desameta sone	2,33 ± 0,18	1,50 ± 0,16	3,83 ± 0,23	1,50 ± 0,22	2,67 ± 0,42	4,17 ± 0,47	n.a	n.a	n.a	0,023	0,231	0,500
CNV	Ranibizum ab	3,22 ± 0,26	1,94 ± 0,16	5,17 ± 0,38	5	6	11	5,29 ± 0,68	1,86 ± 0,40	7,14 ± 1,01	0,017	0,002	0,021

Per quanto concerne invece gli aspetti relativi alla comparazione di entrambi gli anni di trattamento, si deve sottolineare come mentre i comportamenti di gestione degli anti-VEGF possono suggerire un differente approccio tra centri di piccole, medie e grandi dimensioni, Desametasone non riscontra delle differenze statisticamente significative, a indicazione del fatto che sia un farmaco più facile da gestire e che, richiedendo un minor numero di iniezioni, crea un inferiore impatto organizzativo sulle strutture.

## 5. Conclusioni

I risultati presentati all'interno del qui proposto *report* forniscono una fotografia di quello che accade all'interno di alcune strutture di Regione Lombardia, considerate centri di riferimento per il trattamento delle patologie della macula.

In prima istanza, occorre considerare come l'attività di ricerca proposta risulti essere rilevante non solo in riferimento alla disponibilità di un elevato numero di occhi coinvolti (N=, 5.527 occhi *naïve* al trattamento, rappresentativi di 4.744 pazienti), reperite *real-life*, ma soprattutto per la capacità di coniugare il numero medio di iniezioni intravitreali erogate con l'informazione sulla diagnosi, dato sempre mancante all'interno dei *database* regionali.

In riferimento a questo, emerge come tale attività possa porre le basi ai fini di una proposta a Regione Lombardia, per quanto riguarda una integrazione delle attuali informazioni contenute all'interno del FILE F.

Sarebbe infatti, opportuno, all'interno di questo *setting* di indagine, che il FILE F non venga considerato un solo documento amministrativo e contabile, ma sia a tutti gli effetti integrato anche con delle informazioni di natura clinica.

Rappresenterebbe un elemento di rilievo, infatti, non solo per comprendere QUANTO si spende per uno specifico capitolo di spesa, ma soprattutto COME e PERCHÉ è speso quell'ammontare di risorse economiche e avere una lettura trasversale con anche informazioni di diagnosi può risultare utile.

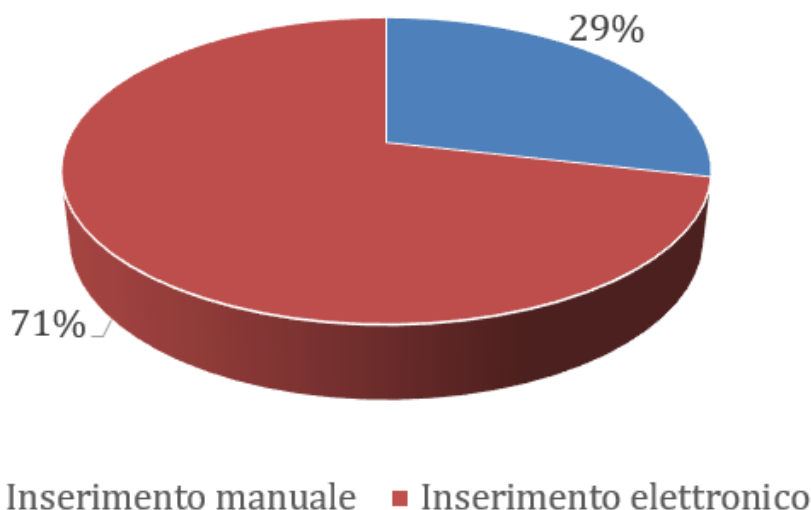
Alla luce di quanto illustrato, affinché il FILE F divenga a tutti gli effetti, uno strumento di monitoraggio a 360 gradi della prestazione intravitreale, sarebbe opportuno inserire i seguenti campi informativi addizionali: i) occhio tratto (OS – OD) e ii) patologia di interesse (AMD, DME, RVO o altra lesione neovascolare). Sarebbe inoltre interessante inserire anche l'informazione in riferimento all'*outcome* clinico, anche se si specifica che in questo momento si tratta di una informazione addizionale e non vincolante e che le informazioni invece indispensabili per l'elaborazione e la lettura dei dati sono legate a quelle precedentemente segnalate.

Oltre all'integrazione del FILE F con i due dati di natura prettamente clinica per meglio gestire il dato, una ulteriore miglioria, potrebbe essere legata a un investimento informativo affinché lo stesso possa essere compilato NON manualmente, come



accade solitamente nella maggior parte dei centri, ma attraverso la scansione di un *barcode*.

Grafico 2 – Distribuzione dei centri coinvolti, sulla base della tipologia di inserimento delle informazioni di FILE F



Date le automazioni e la costruzione di piattaforme che hanno visto una nascita significativa nel corso di questo ultimo anno, a fronte della lotta alla pandemia, si può pensare di proporre l'approntamento di questa ulteriore richiesta, con supporto da parte di ARIA.

Ulteriore considerazione si riferisce alla distribuzione dei pazienti sulla base della diagnosi: importate è la fetta di popolazione affetta da DME e RVO. Da questo punto di vista, occorre quindi focalizzare l'attenzione trasversalmente sulla gestione del paziente con maculopatia, e non solo, come spesso accade all'interno della pratica clinica, sulla sola AMD.

Proprio sulla base di quanto sopra illustrato diviene importate mostrare il *trend*, negli anni, delle nuove diagnosi, soprattutto per comprendere l'andamento dei pazienti affetti da DME: un *trend* in diminuzione dello sviluppo della patologia nel tempo, è indice di una buona presa in carico del paziente diabetico da parte del diabetologo e dell'intero *team* multidisciplinare dedicato alla gestione della patologia.

Tabella 39 – Il trend della distribuzione dei pazienti naïve al trattamento, nel corso degli anni

	<b>Naïve 2014-2015</b>	<b>Naïve 2016-2017</b>
AMD	61,32%	60,10%
DME	23,84%	19,27%
RVO	14,85%	14,76%

A questo riguardo però il gruppo di lavoro sottolinea la necessità di monitorare nel tempo questa informazione, soprattutto a fronte dell'ultimo anno 2020, trascorso ovviamente con il fine ultimo di gestire le problematiche sanitarie legate alla pandemia. Questa focalizzazione ha distolto risorse e disponibilità nei confronti di alcune categorie di pazienti e sicuramente i fragili cronici con problematiche di maculopatia sono stati non prioritizzati da parte del sistema, con un accesso molto limitato alle strutture sanitarie in questi mesi, dunque con un significativo *stop* delle attività rivolte al trattamento della loro patologia. Sarebbe quindi importante capire quanto tale problematica gestionale abbia inciso sull'*outcome* clinico, proseguendo anche le attività di monitoraggio rispetto a questo ambito.

In riferimento ai risultati ottenuti sul numero medio di iniezioni intravitreali, una profonda riflessione deve essere condotta circa la modalità di utilizzo dei trattamenti farmacologici indagati, che definisce un significativo scostamento tra pratica clinica e studi registrativi, per quello che concerne il numero medio di iniezioni annue consumate e quelle che dovrebbero essere potenzialmente effettuate, generando ovviamente a cascata un maggiore o minore assorbimento di risorse medie annue a paziente e trascinando di conseguenza il costo medio che il sistema deve prendere in carico.

Non ci è dato sapere le motivazioni di questo scostamento, ma potrebbe anche dipendere dal fatto che nella *real practice* i livelli di accettabilità della risposta al trattamento sono differenti rispetto a quelli attesi all'interno degli studi pubblicati, nell'eterna dicotomia tra ciò che rappresenta l'efficacia nella teoria (*efficacy*) e l'efficacia nella pratica (*effectiveness*). Senza ombra di dubbio all'interno della rilevazione delle informazioni effettuata per la strutturazione di questo *report* non è

stata condotta alcuna analisi in riferimento all'efficacia pratica così da poter confrontare questa informazione con quelle di letteratura.

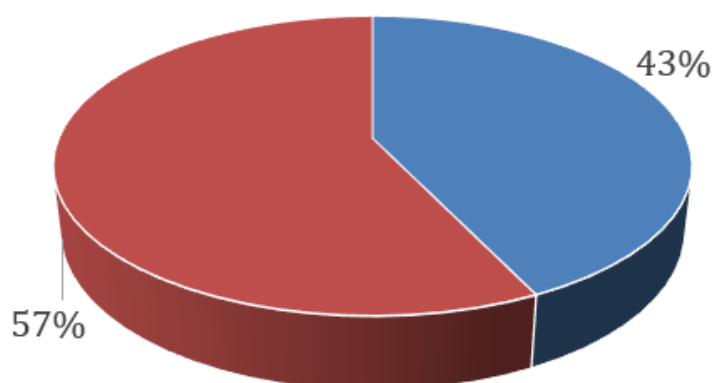
Inoltre, degno di nota è sottolineare la durata della presa in carico, e quindi di trattamento dei pazienti: l'attività di ricerca presenta, infatti, una significativa percentuale di *drop-out* dal trattamento dopo 12 mesi non coerente con la natura cronica delle principali patologie, quali degenerazione maculare correlata all'età e edema maculare diabetico. Si riscontra infatti, come circa il 70% dei pazienti coinvolti abbia ricevuto trattamento solo nel corso del primo anno a seguito dalla data di diagnosi. Probabilmente, il fatto che la più parte dei pazienti venga trattata solo nel primo anno, è motivo della «fase di attacco» di trattamento destinata alle patologie oggetto di indagine. Sicuramente tale informazione deve, però, essere integrata con il numero medio di iniezioni intravitreali erogate all'interno dei 12 mesi per verificare l'appropriatezza delle iniezioni effettuate.

Ulteriore fattore da prendere in considerazione è quello relativo alle problematiche di natura organizzativa e di gestione dei pazienti nei quali versano i centri di Oculistica, che presentano molte difficoltà nel far fronte agli appuntamenti per le prime visite e alle visite di *follow-up*, nonché nella gestione delle sedute di camera operatoria. Da questo punto di vista sarebbe importante trovare delle soluzioni organizzative interne che permettano di facilitare l'effettuazione delle iniezioni, con un carattere di urgenza differenziale a seconda delle necessità e della criticità del paziente. Si ricorda, infatti, come l'azione dei farmaci intravitreali abbia una durata limitata nel tempo e se non vengono somministrati rispettando le scadenze previste, la loro efficacia viene inevitabilmente a ridursi di molto, rendendo vano l'ingente sforzo organizzativo delle strutture erogatrici, arrivando anche a mettere a rischio la ripresa o il mantenimento della vista dei pazienti.

In riferimento all'organizzazione aziendale sulla gestione del paziente con maculopatia, fattore che potrebbe incidere sull'appropriatezza prescrittiva, si riscontra come in linea generale, solo tre strutture sulle sette coinvolte nell'attività, hanno definito protocolli trasversali per patologia.

È opportuno considerare, però, la presenza di un protocollo aziendale, che richiami le linee guida regionali, in riferimento all'utilizzo del farmaco bevacizumab, all'interno di tutte le strutture (100% di presenza di questo percorso). La produzione di tale protocollo è stata esplicitamente richiesta da parte della Direzione Aziendale.

Grafico 3 – Distribuzione dei centri coinvolti, sulla base della presenza o dell'assenza di protocolli aziendali per la gestione delle maculopatie

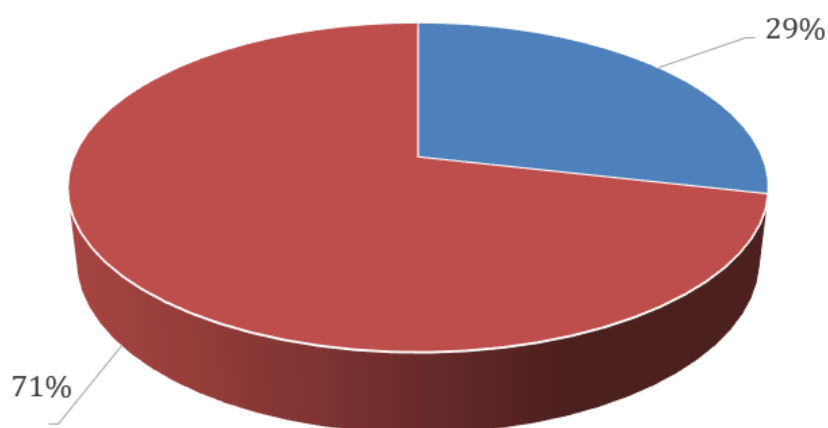


■ Assenza di protocolli ■ Presenza di protocolli

Alla luce di quanto sopra illustrato, diviene importante comprendere il luogo all'interno del quale vengono erogate le iniezioni intravitreali.

Ad oggi, infatti, solo due strutture effettuano l'iniezione intravitreale all'interno di un ambulatorio chirurgico, dotato di cappa laminare e ricircolo dell'aria per garantire la sterilità dello stesso. Le altre strutture hanno in animo di effettuare un investimento per la creazione di un ambulatorio sterile, soprattutto alla luce delle problematiche organizzative evidenziate dalla pandemia COVID-19.

Grafico 4 – Distribuzione dei centri coinvolti, sulla base del luogo di erogazione della iniezione intravitreale



■ Ambulatorio Chirurgico ■ Sala Operatoria

Proprio grazie alla presenza dell'ambulatorio, tale attività non ha subito alcun blocco a causa della pandemia da COVID-19 all'interno delle due strutture in cui l'ambulatorio è presente.

In generale, invece, nelle altre strutture coinvolte, come nella più parte dei centri ospedalieri italiani, la gestione del paziente con maculopatia che richiede una iniezione intravitreale ha subito un blocco totale della attività a causa dell'avvento del COVID-19: le iniezioni intravitreali come prestazione garantita alla popolazione fragile, rappresentano una categoria di attività che ha subito un blocco nell'erogazione, proprio a causa della non urgenza della procedura stessa, a seguito della pandemia, con un conseguente e progressivo peggioramento della condizione clinica e visiva del paziente, proprio a causa della difficoltà di gestione degli stessi. Da questo punto di vista, infatti, se il paziente non esegue un'iniezione programmata, può capitare che insorga una perdita irreversibile della vista, con la conseguenza che le iniezioni successive non siano più in grado di controllare la patologia. Solo una parte delle strutture sono riuscite a organizzarsi in modo tale da garantire ugualmente dei percorsi per i pazienti. Da un lato, infatti, molte strutture hanno preferito invece per questioni di sicurezza limitare l'accesso dei pazienti e dunque l'effettuazione delle prestazioni, o comunque il fatto di dover garantire il percorso pulito e sporco ai pazienti, con effettuazione dei tamponi ha indotto differenti strutture a limitare il numero e il volume di prestazioni erogate. Dall'altro, occorre considerare il punto di vista del paziente: durante l'emergenza sanitaria, molti pazienti hanno rinunciato ad andare in ospedale per timore di contrarre il virus.

Focalizzando l'attenzione sulle strutture coinvolte nella presente attività di ricerca, una sola struttura ha optato per l'invio dei pazienti con maculopatia presso altra struttura, ai fini dell'effettuazione della iniezione intravitreale. L'invio dei pazienti in un'unica struttura per l'effettuazione dell'iniezione intravitreali può, però, generare delle problematiche di natura sociale: solitamente sono i pazienti fragili e più anziani che sono affetti da maculopatia, necessitando quindi di un *caregiver* per lo spostamento. Questa condizione sociale rende solo saltuaria la possibilità di modificare il centro che prende in carico il paziente e non strutturale. All'interno di questo specifico contesto, quindi, il modello *hub & spoke* diviene una strategia poco perseguibile proprio per un problema sociale e di accettabilità.

Alla luce di quanto sopra illustrato e per cercare di ovviare alle problematiche organizzative da sempre in capo alle UU.OO di Oculistica, indipendentemente dalla

pandemia da COVID-19, l'ambulatorio chirurgico potrebbe garantire una migliore accessibilità alle cure e superare il problema del blocco delle prestazioni, anche facilitando la strutturazione di due percorsi, uno pulito per i pazienti con tampone negativo e uno sporco, per quanti invece dovessero rilevarsi con tampone positivo. Nello specifico, la presenza di un ambulatorio consentirebbe di liberare ore di sala operatorie da dedicare ad altre prestazioni sanitarie di natura oftalmologica (ma anche di altra natura) che sono state bloccate a causa del COVID-19, con una garanzia di migliore gestione dei processi in generale e di superiore equità per il sistema e soprattutto per i pazienti. Inoltre, da questo punto di vista, occorre segnalare la recente "Determinazione AIFA 28.12.2020, n. 1379" in riferimento alla somministrazione di terapie intravitreali.

Viene esplicitato nella stessa come le "iniezioni devono essere erogate in centri ospedalieri ad alta specializzazione individuate dalle Regioni e cioè in ambulatori protetti ovvero in ambulatori situati presso strutture di ricovero". Al fine di garantire le migliori condizioni di sterilità dell'iniezione e asepsi, viene ritenuto necessario un *setting* ambulatoriale corrispondente a quello per l'intervento chirurgico della cataratta.

Da un punto di vista esclusivamente economico, per la creazione di un ambulatorio chirurgico, uno dei blocchi prevalenti che potrebbero esistere all'implementazione di questa soluzione, potrebbe essere legato all'investimento necessario per adeguare le strutture chirurgiche esistenti, soprattutto a fronte della necessità di dotarsi di una cappa a flusso laminare.

**Ma quanto costa, assumendo il punto di vista aziendale, l'erogazione di una iniezione intravitreale effettuata in un ambulatorio chirurgico (dotato o meno di una cappa a flusso laminare), se comparata con la medesima prestazione effettuata, invece, all'interno di una sala operatoria?**

Per cercare di rispondere a questa domanda, si sono stimati i *driver* di costo illustrati nella tabella che segue, da imputare alla prestazione di sala operatoria e/o alla prestazione di ambulatorio chirurgico, utilizzando come criterio di ribaltamento dei costi i minuti potenzialmente spesi per l'effettuazione di una singola iniezione intravitreale (7 minuti).

Tabella 40- Voci di costo considerate

<b>Costo per setting</b>	
Costo orario sala operatoria	180,00 €
Costo orario ambulatorio (con cappa a flusso laminare)	10,40 €
Costo orario ambulatorio (senza cappa a flusso laminare)	8,20 €
<b>Costi da attribuire all'interno di tutti i setting</b>	
Anestesia	0,73 €
Materiale di consumo	1,28 €
Chirurgo (in termini di tempo)	5,18 €
Infermiere (in termini di tempo)	2,52 €

Incrociando quindi i succitati dati e come sopra illustrato riproporzionando le informazioni economiche sulla base dei sette minuti potenzialmente spesi a singola iniezione, emerge un costo della prestazione pari a € 30,71 se erogata in sala operatoria, pari a € 10,92 se erogata in ambulatorio chirurgico dotato di cappa a flusso laminare, oppure ancora pari a € 10,67 se erogata in ambulatorio chirurgico senza cappa a flusso laminare.

Sicuramente l'erogazione dell'iniezione in ambulatorio chirurgico porterebbe non solo un incremento di accessibilità delle cure, ma anche un vantaggio economico considerevole, che potrebbe essere maggiormente apprezzato qualora la valorizzazione economica venga condotta considerando il bacino di utenza del centro clinico di riferimento (criterio di ribaltamento dei costi: numero di pazienti che necessitano di iniezione intravitreale, all'interno di uno *slot* di sala operatoria). Il fatto, poi, che questa opzione risponda anche alle recenti indicazioni da parte di AIFA, è un fattore che supporta la possibilità di strutturare percorsi differenti da quelli attualmente posti in essere all'interno delle strutture e che apre uno scenario di maggiore vivacità del contesto oculistico di riferimento. A supportare uno spostamento delle attività verso degli ambulatori chirurgici, non è solo l'argomentazione relativa alla sicurezza che viene garantita al paziente, soprattutto in presenza di cappa a flusso laminare, anche se questa tecnologia può ingenerare un piccolo investimento (in realtà impercettibile se comparato con il processo che prevede la sua assenza), ma il fatto che, soprattutto in strutture di piccole dimensioni, il costo orario ospedaliero legato all'utilizzo della singola sala operatoria può aumentare, a causa della necessità di ammortizzare lo stesso su pochi volumi di pazienti. Pertanto, questa scelta organizzativa e gestionale

diventerebbe ancora più favorevole alla riduzione del numero medio di prestazioni condotte per singola struttura. Paradossalmente dunque più si riducono le dimensioni delle strutture oggetto di indagine, più diventa significativamente vantaggiosa la scelta di investimento nella strutturazione di un ambulatorio, poiché, nonostante l'iniziale esborso economico correlato alla messa a norma dell'ambulatorio, anche in caso di acquisto della cappa a flusso laminare e dei *kit* di filtraggio, già a partire dal primo anno il costo medio a prestazione andrebbe a ridursi e dunque a poter generare un punto di pareggio sostanzialmente nei primi 12 mesi dalla messa in servizio dell'ambulatorio.

Diventerebbe, quindi, anche nei centri di medi e piccoli dimensioni vantaggioso poter fruire di un ambulatorio chirurgico, per il fenomeno della minore possibilità di ammortizzare sui volumi le prestazioni eventualmente pianificate all'interno della sala operatoria e per la possibilità di riconvertire l'attività in sala su prestazioni a maggiore urgenza o con possibilità di coprire meglio i costi generali di struttura.



## Bibliografia

- Bhagat N, Grigorian R.A, Tutela A, Zarbin MA (2009). Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*, 54, 1–32.
- Boyer D., Yonn Y., Belfort R., Bandello F., Maturi R., Augustin A., Li X., Cui H., Hashad Y., Whitcup S., Ozurdex MEAD Study Group (2014). Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology*, 1904 – 1914.
- Haller J.A., Bandello F., Belfort R. Jr, Blumenkranz M.S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y.H., Jacques M.L., Jiao J., Li X.Y., Whitcup S.M., OZURDEX GENEVA Study Group (2010). Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, Jun 117(6), 1134-1146.e3.
- Heier J.S., Brown D.M., Chong V., Korobelnik J.F., Kaiser P.K., Nguyen Q.D., Kirchhof B., Ho A, Ogura Y, Yancopoulos G.D., Stahl N., Vitti R., Berliner A.J., Soo Y., Anderesi M, Groetzbach G., Sommerauer B., Sandbrink R., Simader C., Schmidt-Erfurth U., VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups (2012). Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, Dec 119(12), 2537-48
- Heier J.S., Clark W.L., Boyer D.S., Brown D.M., Vitti R., Berliner A.J., Kazmi H., Ma Y., Stemper B., Zeitz O., Sandbrink R., Haller J.A. (2014). Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*, Jul 121(7), 1414-1420
- Ikuno Y., Ohno-Matsui K., Wong T.Y., Korobelnik J.F., Vitti R., Li T., Stemper B., Asmus F., Zeitz O., Ishibashi T., MYRROR Investigators (2015). Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*, Jun 122(6), 1220-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.025. Epub 2015 Mar 4.
- Korobelnik J.F., Holz F.G., Roider J., Ogura Y., Simader C., Schmidt-Erfurth U., Lorenz K., Honda M., Vitti R., Berliner A.J., Hiemeyer F., Stemper B., Zeitz O., Sandbrink R., GALILEO Study Group (2014). Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*, Jan, 121(1), 202-8
- Maguire M.G., Martin D.F., Ying G., *et al.* (2016). Comparison of Age-related macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration [published online ahead of print May 2, 2016]. *Ophthalmology*.
- Marino M., Avolio M., Poscia A., Solipaca A. (2015), Edema Maculare Diabetico e introduzione dell'impianto a lungo rilascio di desametasone. *QIJP*, 4(2)
- Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., *et al.* (2012). 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*, 119(7), 1388-1398.
- Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., Lang G., Massin P., Schlingemann R., Sutter F., Simader C., Burian G., Gerstner O., Weichselberger A., on behalf of the RESTORE study group (2011). The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology*, 615-625.
- Neto H.O., Regatieri C.V., Nobrega M.J., *et al.* (2017). Multicenter, Randomized Clinical Trial to Assess the Effectiveness of Intravitreal Injections of Bevacizumab, Triamcinolone, or Their Combination in the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 48(9), 734-740.
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Robert K.Y., MARINA Study Group (2006). Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*, 355, 1419-1431

- Schmidt-Erfurth U., Lang G.E., Holz F.G., Schlingemann R.O., Lanzetta P., Massin P., Gerstner O., Si Bouazza A., Shen H., Osborne A., Mitchell P., RESTORE Extension Study Group (2014). Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema. The RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 121, 1045-53
- Tadayoni R., Waldstein S.M., Boscia F., Gerding H., Pearce I., Priglinger S., Wenzel A., Barnes E., Gekkieva M., Pilz S., Monés J., BRIGHTER study group (2016). Individualized Stabilization Criteria-Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Results of BRIGHTER. *Ophthalmology*, Jun 123(6), 1332-44
- The CATT research group (2011). Ranibizumab and evacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The N. Engl.J. of Med*, 364, 20
- Wolf S., Balciuniene V.J., Laganovska G., Menchini U., Ohno-Matsui K., Sharma T., Wong T.Y., Silva R., Pilz S., Gekkieva M., RADIANCE Study Group (2014). RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*, Mar 121(3), 682-92.



