

Il trattamento con farmaci intravitreali anti-VEGF in pazienti naïve in Italia

Global & Regional Health Technology Assessment
Volume 2018: 1–10
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2284240318793905
journals.sagepub.com/home/grh


Albrecht M¹, Nica M², Colombo D², Ferri C¹, Tadini P¹, Introini U¹ and Bandello F¹

Abstract

Background: Ranibizumab and aflibercept are approved in Italy for the anti-VEGF (vascular-endothelial-growth-factor) treatment of four retinal diseases: neovascular age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema (DME), myopic choroidal neovascularization (mCNV), and retinal vein occlusion (RVO). The objective was to gather information about their utilization in a real-world setting of an Italian hospital.

Methods: A retrospective study was conducted at San Raffaele Hospital on 2,117 naïve patients who started treatment in 2013-2015.

Results: The mean age of patients was 70 years. The larger groups of patients were those affected by AMD (60.5%) and DME (23.4%). Almost 40% of DME patients were treated in both eyes. On average, AMD patients received 3.97 injections/patient/year; DME: 4.22; mCNV: 2.01; RVO: 3.15. Among treated eyes, 75% received no more than 4 injections/year. One eye out of five was treated only once a year. A trend was highlighted in AMD and DME: the frequency of administrations per eye/year increased along the years considered. In AMD and DME patients who were treated in both eyes, the first eye received (on the average) at least 50% more of the drug than the second eye did. Of the total intravitreal drug expenditure for the whole cohort, more than a half was due to AMD. The overall mean annual expenditure per treated patient was €2,684 (mCNV €1,319 – DME €3,101), for 3.8 administrations/year on average.

Conclusion: The present work aims at providing useful, real-life information about the therapeutic patterns and costs for intravitreal anti-VEGF treatment of retinal diseases in Italy.

Keywords

Aflibercept, Intravitreal anti-VEGF treatment, Ranibizumab, Vascular-endothelial-growth-factor

Date received: 28 May 2018; revised: 9 July 2018; accepted: 16 July 2018

Introduzione

Le malattie retiniche sono la causa più frequente di perdita della funzionalità visiva che può portare a cecità; esse recano con sé una bassa qualità della vita e alti costi (sanitari e socio-economici).¹

In una metanalisi di 14 studi su 10 Paesi europei, per una popolazione complessiva di 42.080 soggetti dai 40 anni in su, la prevalenza della degenerazione maculare senile (nei due sottotipi: essudativa e secca) variava tra lo 0,2 e il 5,6%, con un valore per l'Italia di 2,1% e un medio per l'Europa di 1,6%.²

A livello mondiale, un'analisi fatta considerando dati provenienti da 35 studi (condotti tra il 1980 e il 2008 negli

USA e in Australia, Europa e Asia) su 22.896 soggetti con diabete, ha stimato un tasso di prevalenza dell'edema maculare diabetico pari al 6,8%. L'analogo dato, relativamente al solo ceppo indoeuropeo, era del 8,4%.³

La neovascolarizzazione coroideale è un evento associato all'alta miopia.⁴ Definendo quest'ultima come

¹Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy

²Novartis Farma, Origgio, Italy

Corresponding author:

Mihaela Nica, Value&Access Manager, Patient Access, Novartis Farma S.p.A., Largo U. Boccioni, 1, Origgio, VA I-21040, Italy.
Email: mihaela.nica@novartis.com



un errore di refrazione ≥ 6 D (diottrie), essa risulta particolarmente prevalente nelle popolazioni dell'est asiatico (9% nella popolazione cinese di Singapore, 8% in Giappone); mentre negli Stati Uniti, come nell'Europa occidentale, la prevalenza è dell'ordine del 4,5%.^{5,6}

Circa la prevalenza dell'occlusione venosa retinica (centrale e di branca), dall'assemblaggio di 15 studi su 68.751 soggetti di età fra 30 e 101 anni residenti negli Stati Uniti, Europa, Asia e Australia è risultato un tasso globale del 5,2‰, contro l'1,9‰ emerso dallo studio europeo e il 3,4‰ come media ponderata dei sei studi USA.⁷

A fronte della diffusione di tali malattie, il ridursi della cecità e del deficit visivo, come recentemente riportato,^{8,9} appaiono verosimilmente attribuibili ai progressi nella diagnostica e all'introduzione della terapia anti-VEGF.⁸⁻¹⁰

La terapia farmacologica per il trattamento delle malattie retiniche ha compiuto negli ultimi anni notevoli passi avanti soprattutto grazie alla conoscenza dei meccanismi patogenetici. Ranibizumab e aflibercept, farmaci antagonisti del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), rappresentano due delle opzioni farmacologiche attualmente disponibili in Italia per il trattamento di queste patologie. Ranibizumab è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante in grado di legarsi ed inibire tutte le isoforme attive di VEGF, la cui efficacia è stata valutata sulla base di tre *Randomized Clinical Trials* (RCT) di fase III (MARINA,^{11,12} ANCHOR,¹³ e PIER¹⁴) e di uno di fase I/II (FOCUS¹⁵). Aflibercept è invece una proteina di fusione ricombinante formata da porzioni di domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana. L'efficacia e la sicurezza di aflibercept sono state valutate in due studi clinici di fase III, condotti parallelamente e che hanno portato alla registrazione del farmaco (VIEW 1 e VIEW 2¹⁶).

I farmaci appartenenti alla classe *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) degli organi di senso, di cui fanno parte ranibizumab e aflibercept, rappresentano, secondo l'ultimo rapporto redatto dall'Osservatorio sull'impiego dei Medicinali (OsMed),¹⁷ l'undicesima categoria terapeutica in termini di spesa pubblica con 368,4 milioni di euro. La spesa pro capite per questa categoria, pari a €6,10, deriva prevalentemente dall'assistenza farmaceutica convenzionata (€3,8 pro capite) e in minor misura dall'acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (€2,3 pro capite). All'interno della spesa farmaceutica a carico delle strutture sanitarie pubbliche la categoria terapeutica a maggiore incidenza è attribuibile alle sostanze anti neovascolarizzazione, ossia i farmaci per il trattamento delle maculopatie, la cui spesa e prescrizione sono in aumento rispetto all'anno precedente (rispettivamente +9,3% e +13,9%). Ranibizumab e aflibercept si collocano tra i primi trenta principi attivi a maggior incidenza sulla spesa dei medicinali consumati in ambito ospedaliero. Nonostante la grande quantità di dati presentati, il rapporto OsMed non fornisce però alcuna informazione circa i

pattern di terapia e il costo medio di trattamento suddiviso per indicazione terapeutica attribuibile a questi due farmaci.

Alla luce di questa "carenza" informativa, la presente analisi, mediante l'utilizzo di un database amministrativo, si è posta quale principale obiettivo l'individuazione dei pattern di terapia, descrivendo l'utilizzo (*drug utilization*) dei due farmaci intravitreali anti-VEGF, oltre a fornire una stima della relativa spesa farmaceutica e del costo medio annuo per paziente trattato.

Materiali e metodi

Il disegno dello studio

È stato condotto uno studio retrospettivo, monocentrico, con utilizzo di dati secondari, focalizzato sulla *drug utilization* dei farmaci anti-VEGF per il trattamento di pazienti affetti da una delle seguenti quattro patologie: i) degenerazione maculare senile essudativa (*age-related macular degeneration*, AMD), ii) edema maculare diabetico (*diabetic macular edema*, DME), iii) neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica (*myopic choroidal neovascularization*, mCNV) e iv) occlusione venosa retinica (*retinal vein occlusion*, RVO).

Come fonti dei dati sono stati utilizzati il registro dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di monitoraggio degli anti-VEGF e la reportistica del file "F" utilizzata per il rimborso da parte delle ASL della spesa farmaceutica sostenuta dalle strutture ospedaliere.

I criteri di formazione della coorte campionaria

Nel triennio 2013-2015, presso il reparto di oculistica dell'Ospedale San Raffaele, 2.117 pazienti hanno iniziato un trattamento intravitreale per le patologie d'interesse dello studio. Per tali pazienti, la durata mediana del follow-up disponibile è stata di 224 giorni, con un range da 1 a 1.448 giorni. Il periodo di osservazione è rimasto aperto fino a fine 2016 per garantire almeno un anno di osservazione ai pazienti entrati a fine 2015.

Nel corso dei 12 mesi successivi all'inizio della terapia, 138 pazienti hanno cambiato farmaco. Ciascuno degli altri 1.979 è stato seguito per 12 mesi. Tali pazienti costituiscono la coorte analizzata nei tre anni mobili suddetti.

I costi

I due farmaci presi in considerazione – ranibizumab e aflibercept – sono quelli approvati per il trattamento delle quattro patologie sopra indicate. Per la valorizzazione della spesa si sono utilizzati i prezzi (ex-factory) a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in vigore nel momento della somministrazione del farmaco. Come indica la Figura 1, nel primo anno dello studio (2013) veniva impiegato solo ranibizumab (per inciso, a prezzo

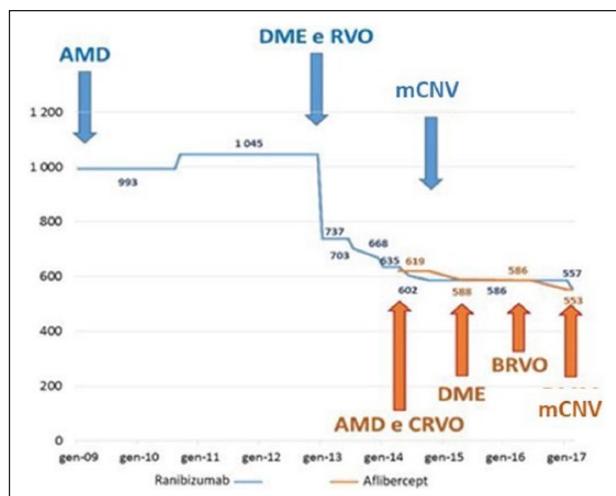


Figura 1. Prezzi di ranibizumab e aflibercept in relazione all'ingresso in rimborsabilità di nuove indicazioni.

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico; RVO: occlusione venosa retinica; mCNV: neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica; CRVO: occlusione della vena centrale retinica; BRVO: occlusione venosa retinica di branca.

decescente nel corso dell'anno). Successivamente si è aggiunto aflibercept e i prezzi dei due prodotti sono sempre stati uguali, o comunque non molto dissimili, tra loro.

Analisi statistica

I dati sono presentati come medie con relativa deviazione standard (DS) oppure – secondo i casi – come percentuali e intervallo di confidenza (IC) al 95%. La significatività della differenza tra gruppi e di una tendenza è stata valutata col test *t* a due code, considerando statisticamente significativi i valori di $p < 0,05$.

Premessa ai risultati dello studio

Con l'obiettivo di facilitarne la lettura si è deciso di anticipare nella sezione Metodi una breve introduzione alla struttura espositiva dei Risultati.

Il paragrafo relativo ai Risultati, è presentato in tre sotto-paragrafi principali. Il primo delinea le caratteristiche generali della coorte analizzata nello studio. Il secondo e il terzo sono dedicati rispettivamente all'obiettivo primario dello studio (i pattern di terapia) e agli obiettivi secondari (dati sulla spesa).

Il secondo sotto-paragrafo è il più articolato. Premesso che un occhio può essere trattato, secondo i casi, ricevendo da 1 a 12 somministrazioni in un anno, viene anzitutto esposta la distribuzione di frequenza (in numero di occhi trattati) di tali diverse possibilità; essa è seguita da due sotto-analisi volte ad approfondire la tipologia delle mono-somministrazioni (una somministrazione all'anno). Segue un'analisi di tendenza finalizzata a verificare se la frequenza delle somministrazioni

(il numero di somministrazioni per occhio/anno di cui sopra) avesse un determinato andamento (in crescita, piuttosto che stazionario o in diminuzione) nel tempo. Ripartendo allora nei tre anni dello studio gli ingressi in terapia, tale frequenza è stata misurata con una semplice dicotomia, distinguendo le somministrazioni/occhio/anno tra quelle in numero inferiore a tre e le altre di frequenza superiore ed esprimendone la numerosità come percentuale del totale.

Infine, vengono presentate due analisi focalizzate sulle terapie dei pazienti trattati in entrambi gli occhi: il confronto del numero di somministrazioni erogate nel primo e nel secondo occhio e, rispettivamente, la rappresentazione di un indicatore della variabilità di tale numero da un occhio all'altro nello stesso paziente. Come indicatore è stato adottato il rapporto tra il numero di somministrazioni effettuate sul primo occhio e il numero totale di somministrazioni effettuate sui due occhi del paziente. Quando il valore di tale rapporto è attorno a 0,5 ciò equivale a un sostanziale equilibrio nel numero di somministrazioni; dove, invece, quel valore è più alto, ciò corrisponde a uno sbilanciamento, più o meno marcato, a favore del primo occhio. Queste due ultime analisi sono limitate alle indicazioni AMD e DME, perché nelle altre mancava un'adeguata numerosità di osservazioni dal punto di vista statistico.

Risultati

Caratteristiche generali della coorte di pazienti

Caratteristiche anagrafiche. Come mostra la Tabella 1, la coorte esaminata è prevalentemente di genere femminile (54,5% del totale), pur verificandosi il contrario in due patologie (DME: 39,7% e RVO: 37,1%).

Si tratta di pazienti relativamente anziani dove l'età media di quelli con AMD (74,9 anni) è largamente superiore ($p \sim 0$) a quella nelle altre patologie. Le età medie rispettivamente in DME (62,6 anni), MMD (55,5 anni) e RVO (66,9 anni) presentano differenze tra loro tutte significative ($p < 0,0004$).

La Tabella I informa anche sulla prevalenza dei pazienti nelle diverse patologie. Si nota che la maggior parte dei pazienti (circa l'84% del totale) è addensato in AMD (60,5%) e DME (23,4%) (si veda anche la Tabella 2).

Distribuzione dei pazienti tra i due farmaci in studio

Come prevedibile, la distribuzione dei pazienti rispetto ai due farmaci anti VEGF (Tabella 2) è molto sbilanciata verso ranibizumab che, sul mercato da più tempo del competitor (la prima rimborsabilità – quella per AMD – è stata ottenuta nel 2008 da ranibizumab e nel 2014 da aflibercept), copre l'88,1% del totale pazienti. Da notare che, mentre nel caso di ranibizumab i pazienti con AMD sono poco più della metà (56,2%), nel caso di aflibercept gli analoghi pazienti sono quasi la totalità (91,9%). Anche

Tabella 1. Profilo anagrafico dei pazienti.

Patologia	N. Pazienti	Frequenza	Età media (\pm DS)
AMD	1.197	60,50%	74,9 (\pm 9,6)
F	727	60,74%	75,1 (\pm 9,9)
M	470	39,26%	74,4 (\pm 9,1)
DME	464	23,40%	62,6 (\pm 12,2)
F	184	39,66%	63,3 (\pm 13,1)
M	280	60,34%	62,1 (\pm 11,7)
mCNV	140	7,10%	55,5 (\pm 14,5)
F	101	72,14%	55,4 (\pm 14,5)
M	39	27,86%	55,6 (\pm 14,5)
RVO	178	9,00%	66,9 (\pm 14,1)
F	66	37,08%	69,7 (\pm 13,7)
M	112	62,92%	65,2 (\pm 14,1)
TOTALE	1.979	100,00%	69,9 (\pm 12,9)
F	1.078	54,50%	70,9
M	901	45,50%	68,6

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico; mCNV: neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica; RVO: occlusione venosa retinica.

Tabella 2. Distribuzione dei pazienti secondo i farmaci somministrati.

Patologia	Aflibercept		Ranibizumab		Totale	
	N	%	% tot N	%	% tot N	% tot
AMD	217	91,9	980	56,2	1197	60,5
DME	9	3,8	455	26,1	464	23,4
mCNV	–	–	140	8,1	140	7,1
RVO	10	4,3	168	9,6	178	9
Totale	236	100	1746	100	1979	100

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico; mCNV: neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica; RVO: occlusione venosa retinica.

questa differenza si potrebbe in parte spiegare coi diversi tempi di presenza sul mercato.

Distribuzione dei pazienti tra quelli trattati su un solo occhio o, invece, su due. La necessità/opportunità di trattare anche il secondo occhio si presenta con frequenze significativamente variabili tra le diverse patologie (Tabella 3). In particolare, quasi il 40% dei pazienti affetti da DME è stato trattato anche al secondo occhio, una proporzione molto più alta ($p \sim 0$) rispetto a quelle nelle altre patologie – proporzioni, queste ultime, che rimangono tutte inferiori al 10%, peraltro non tutte significativamente differenti tra loro.

I pattern di terapia

Il numero di somministrazioni/anno per occhio trattato e la relativa distribuzione di frequenza espressa in numero di occhi trattati. Tra i 1.979 pazienti considerati nello studio, 300

sono trattati su entrambi gli occhi (Tabella 3). Ne consegue che, complessivamente, gli occhi trattati sono 2.279. Ciò premesso, i dati prodotti dal follow-up annuale di ciascun paziente mettono in evidenza come non tutti i 2.279 occhi trattati ricevano nel primo anno di trattamento regolarmente una somministrazione al mese di farmaco intravitale anti VEGF. Anzi, come si può infatti dedurre dalla Figura 2, circa un terzo degli occhi trattati ne riceve al massimo due all'anno, circa i due terzi al massimo tre, e tre occhi su quattro non superano le quattro somministrazioni all'anno. Un occhio su cinque è invece trattato annualmente una sola volta. È questa singolare frequenza di trattamento (il pattern delle mono-somministrazioni/anno) che si cercherà di indagare nei due prossimi paragrafi.

Le mono-somministrazioni (1): la loro frequenza secondo le patologie. La frequenza delle mono-somministrazioni (mediamente: il 22%) è variabile in funzione del tipo di patologia (Tabella 4). Essa tocca il massimo (60%) nella mCNV, un valore che è da due a quattro volte superiore rispetto a quelli registrati nelle altre patologie ($p \sim 0$). L'entità di tale valore è in linea con quanto previsto dalla scheda tecnica del prodotto, secondo cui “alcuni pazienti potrebbero necessitare solo di un'iniezione durante i primi 12 mesi”.

Le mono-somministrazioni (2): la loro frequenza secondo le motivazioni. La Tabella 5 analizza la distribuzione delle mono-somministrazioni secondo le motivazioni e per patologia. L'analisi rivela che nella maggior parte dei casi (47%) si tratta di decisioni cliniche, basate sulla stabilità della patologia anche in relazione ad altre caratteristiche/comorbidità dei pazienti (in un quarto di tali casi c'è stato uno switch ad altri prodotti, quali desametasone). In una quota non trascurabile di casi (15%, di cui più della metà nella DME) l'occhio con somministrazione singola è il secondo occhio di un paziente che nell'occhio controlaterale viene invece trattato con maggiore frequenza.

Analisi di tendenza del numero di somministrazioni per occhio. La Tabella 6 – per eventuali chiarimenti si rimanda al paragrafo Premessa ai risultati dello studio – sembra suggerire che nel triennio ci sia stato un progressivo aumento del numero di somministrazioni per occhio. Ad esempio, nella AMD, la frequenza delle somministrazioni superiori a due è passata dal 68% negli occhi arruolati nel 2013 all'82% in quelli arruolati nel 2015 (e, inversamente, è diminuita la frequenza delle somministrazioni inferiori a 3). In effetti, tale tendenza risulta statisticamente confermata nella AMD ($p < 0,0031$) e nel DME ($p \sim 0$).

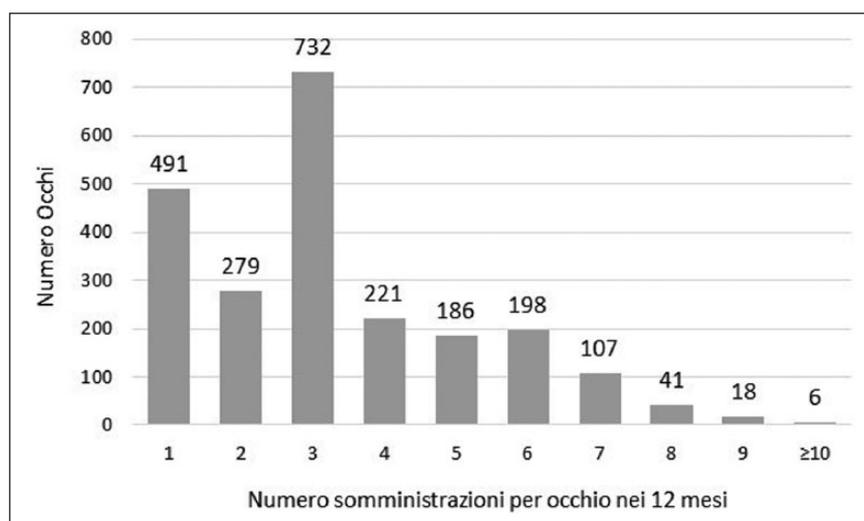
Analisi delle terapie nei pazienti trattati su entrambi gli occhi

Il numero di somministrazioni erogate nel primo e nel secondo occhio. Limitatamente alle due patologie col

Tabella 3. Distribuzione dei pazienti secondo gli occhi trattati.

Patologia	1 occhio		2 occhi		Totale	
	N. pazienti	Età media	N. pazienti	Età media	N. pazienti	Età media
AMD	1.088 (91%)	75	109 (9%)	75	1.197	75
DME	284 (61%)	64	180 (39%)	61	464	63
mCNV	134 (96%)	55	6 (4%)	57	140	55
RVO	173 (97%)	67	5 (3%)	77	178	67
Totale	1.679 (85%)	71	300 (15%)	66	1.979	70

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico; mCNV: neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica; RVO: occlusione venosa retinica.

**Figura 2.** Distribuzione del numero di somministrazioni/anno per occhio trattato.**Tabella 4.** Distribuzione delle mono-somministrazioni per patologia.

Patologia	Occhi con una sola somministrazione	Totale occhi	%
AMD	191	1.306	15%
DME	156	644	24%
mCNV	87	146	60%
RVO	57	183	31%
Totale	491	2.279	22%

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico; mCNV: neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica; RVO: occlusione venosa retinica.

maggior numero di osservazioni (AMD e DME), la Figura 3 mostra che nei pazienti trattati bilateralmente, il primo occhio (cioè l'occhio maggiormente trattato) riceve in media tra il 63% (AMD) e il 66% (DME) di farmaco in più rispetto al secondo (seconda e terza colonna in ciascuna patologia). La Figura 3 riporta anche il confronto coi pazienti che hanno ricevuto il farmaco in un singolo occhio (prima colonna in ciascuna patologia).

La variabilità nel numero di somministrazioni erogate nel primo e nel secondo occhio. Il precedente paragrafo mirava a stimare sinteticamente, confrontando due valore totali, la proporzione tra la quantità di somministrazioni rispettivamente erogata nel primo e nel secondo occhio, nell'insieme dei pazienti trattati bilateralmente. Il presente paragrafo, invece, si è proposto di informare su quanto può variare tale proporzione quando si passa da un paziente all'altro (sempre rimanendo nell'ambito della stessa patologia).

Nella Tabella 7 (per eventuali chiarimenti sulla tabella, si può rivedere il paragrafo Premessa ai risultati dello studio) si analizza la variabilità in oggetto relativamente alle due patologie già considerate nel paragrafo precedente. Nel caso dei pazienti AMD, un terzo di loro riceve un pari numero di somministrazioni nei due occhi, mentre quasi la metà (22% + 19% + 7% = 48%, Tabella 7) mostra uno squilibrio notevole (cioè $\geq 0,7$) a favore del primo occhio. Nei pazienti DME, dove è più frequente il trattamento bilaterale, il 41% dei pazienti riceve lo stesso numero di somministrazioni ad entrambi gli occhi (contro il 33% nei pazienti AMD); un altro 40% riceve un numero maggiore

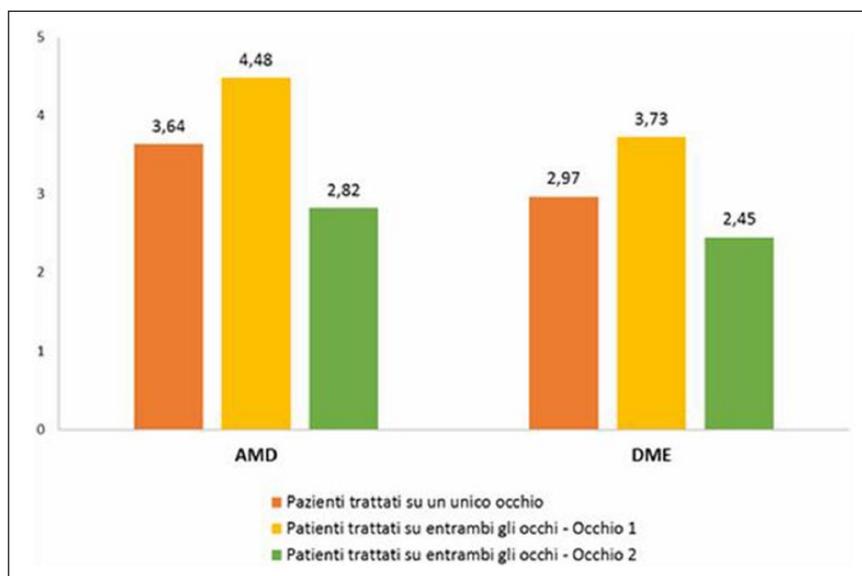
Tabella 5. Distribuzione delle mono-somministrazioni secondo le motivazioni.

Motivazione	AMD	DME	mCNV	RVO	Totale	%
Secondi occhi di pazienti con >1 somministrazione sul primo occhio	25	46	2	3	76	15
Trasferimenti ad altri ospedali	33	18	6	7	64	13
Reazioni avverse	6	4	1	0	11	2
Persi al follow-up	60	28	10	11	109	22
Non ulteriori somministrazioni per decisione clinica	67	60	68	36	231	47
Totale	191	156	87	57	491	100

Tabella 6. Tendenza del numero di somministrazioni per occhio.

	Anno inizio	AMD		DME		mCNV		RVO	
		1 o 2 iniez.	≥ 3 iniez.	1 o 2 iniez.	≥ 3 iniez.	1 o 2 iniez.	≥ 3 iniez.	1 o 2 iniez.	≥ 3 iniez.
	2013	32%	68%	42%	58%	–	–	42%	58%
	2014	26%	74%	36%	64%	78%	22%	56%	44%
	2015	18%	82%	30%	70%	71%	29%	34%	66%

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico; mCNV: neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica; RVO: occlusione venosa retinica.

**Figura 3.** Numero medio di erogazioni/anno somministrate per occhio.

di somministrazioni al primo occhio rispetto al secondo (contro il 48% nei pazienti AMD). Tali differenze non sono significative.

La spesa farmaceutica

Le analisi di questo paragrafo riportano la valorizzazione in termini monetari delle risorse sanitarie – delle quali sono qui considerate (solo) i farmaci – impegnate nei pattern terapeutici più sopra riportati.

La prima analisi (costo medio per paziente/anno) è focalizzata sulla generalità dei pazienti. Nell'analisi è

riportato anche il numero medio di somministrazioni paziente/anno perché esso costituisce un'informazione interessante sul consumo quantitativo delle risorse fisiche. La seconda analisi è focalizzata sul confronto di spesa tra i pazienti trattati su un solo occhio e quelli trattati su due.

La spesa media annua per paziente trattato, nella generalità dei pazienti. In questa prima analisi, osservando (Tabella 8) innanzitutto i dati della spesa complessiva (€5.311.218), si nota che più della metà della spesa per i farmaci intra-oculari è stata assorbita dalla AMD (€3.336.294). Tale patologia presenta la casistica più numerosa in assoluto

(Tabella 1) e anche un consumo di somministrazioni/anno per paziente particolarmente elevato (3,97; Tabella 8). Il DME presenta invece la maggior spesa/anno per paziente (€3.010), anche in linea col fatto che in questa patologia si trova la maggiore prevalenza di pazienti trattati su due occhi (39%, Tabella 3). All'opposto, alla mCNV corrisponde la minor spesa/anno per paziente (€1.319). Mediamente, i pazienti affetti da mCNV necessitano infatti del minor numero di somministrazioni all'anno (2,01; nel 60% dei pazienti solo una somministrazione nei 12 mesi, Tabella 4).

Tabella 7. Frequenza del rapporto tra numero di somministrazioni rispettivamente nel primo occhio e totali.

Rapporto di proporzionalità	Frequenza	
	AMD	DME
0,5	33%	41%
0,6	19%	19%
0,7	22%	21%
0,8	19%	13%
0,9	7%	6%
	100%	100%

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico.

Tabella 8. Spesa media annua per paziente trattato (1).

Patologia / Classi età (anni)	Spesa Totale (€)	N. Pz.	N. Sommin.	Spesa Media/ Pz. (€)	Sommin. /Pz. n. medio
AMD	3.336.294	1.197	4.752	2.787	3,97
46-55	114.054	50	160	2.281	3,2
56-65	340.880	153	478	2.228	3,12
>65	2.881.361	994	4.114	2.899	4,14
DME	1.396.778	464	1.956	3.010	4,22
≤35	55.760	18	79	3.098	4,39
36-45	55.251	23	80	2.402	3,48
46-55	221.489	64	307	3.461	4,8
56-65	516.939	160	721	3.231	4,51
>65	547.339	199	769	2.750	3,86
mCNV	184.670	140	282	1.319	2,01
≤35	16.208	11	25	1.473	2,27
36-45	28.693	26	44	1.104	1,69
46-55	35.601	36	53	989	1,47
56-65	45.757	31	70	1.476	2,26
>65	58.411	36	90	1.623	2,5
RVO	393.476	178	561	2.211	3,15
≤35	7.923	4	11	1.981	2,75
36-45	28.181	14	40	2.013	2,86
46-55	39.636	18	55	2.202	3,06
56-65	61.599	35	88	1.760	2,51
>65	256.137	107	367	2.394	3,43
Totale	5.311.218	1.979	7.551	2.684	3,82

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico; mCNV: neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica; RVO: occlusione venosa retinica.

Il costo medio annuo per paziente trattato, confrontando i pazienti trattati rispettivamente su uno e su due occhi. La Tabella 9 mostra (seconda analisi) che nei pazienti trattati su entrambi gli occhi, il dato medio annuo per paziente delle somministrazioni (6,52), e quindi della spesa (€4.568), è circa il doppio di quello analogo nei pazienti trattati su un occhio solo (3,33 e € 2.347 rispettivamente). Questa proporzione si verifica, approssimativamente, anche a livello delle singole patologie.

Per inciso, al fine di avere un riscontro tra le due analisi, abbiamo verificato che la media ponderata dei due suddetti costi (€4.568 e €2.347) corrispondesse all'analogo costo medio annuo calcolato nel paragrafo precedente sulla generalità dei pazienti, cioè senza distinzione se trattati su uno o entrambi gli occhi (€2.684, Tabella 8).

Discussione

Il presente lavoro riferisce sui risultati di uno studio retrospettivo focalizzato sulla *drug utilization* dei farmaci anti-VEGF per il trattamento intravitreale di pazienti affetti dalle seguenti patologie retiniche: degenerazione maculare senile essudativa (AMD); edema maculare diabetico (DME); neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica (mCNV); occlusione venosa retinica (RVO). Lo studio è stato condotto su una

Tabella 9. Spesa media annua per paziente trattato (2).

Patologia / Classi età (anni)	Trattati su un solo occhio					Trattati su entrambi gli occhi				
	Spesa Totale (€)	N. Pz.	N. Sommin.	Spesa Media/ Pz. (€)	Sommin/Pz. n. medio	Spesa Totale (€)	N. Pz.	N. Sommin.	Spesa Media/ Pz. (€)	Sommin/Pz. n. medio
AMD	2.789.707	1088	3.961	2.564	3,64	546.587	109	791	5.015	7,26
46-55	101.353	47	141	2.156	3,00	12.700	3	19	4.233	6,33
56-65	295.165	140	413	2.108	2,95	45.715	13	65	3.517	5,00
>65	2.393.189	901	3.407	2.656	3,78	488.172	93	707	5.249	7,60
DME	608.864	284	844	2.144	2,97	787.914	180	1.112	4.377	6,18
≤35	27.349	11	38	2.486	3,45	28.411	7	41	4.059	5,86
36-45	25.310	14	35	1.808	2,5	29.941	9	45	3.327	5,00
46-55	84.509	34	116	2.486	3,41	136.980	30	191	4.566	6,37
56-65	212.199	92	293	2.307	3,18	304.739	68	428	4.481	6,29
>65	259.497	133	362	1.951	2,72	287.842	66	407	4.361	6,17
mCNV	168.997	134	258	1.261	1,93	15.673	6	24	2.612	4,00
≤35	16.208	11	25	1.473	2,27	7.292	2	11	3.646	5,50
36-45	21.401	24	33	892	1,38					
46-55	35.601	36	53	989	1,47					
56-65	39.954	28	61	1.427	2,18	5.803	3	9	1.934	3,00
>65	55.832	35	86	1.595	2,46	2.579	1	4	2.579	4,00
RVO	373.294	173	533	2.158	3,08	20.182	5	28	4.036	5,60
≤35	7.923	4	11	1.981	2,75					
36-45	28.181	14	40	2.013	2,86					
46-55	39.636	18	55	2.202	3,06					
56-65	61.599	35	88	1.760	2,51					
>65	235.955	102	339	2.313	3,32					
Totale	3.940.862	1679	5.596	2.347	3,33	1.370.356	300	1.955	4.568	6,52

AMD: degenerazione maculare senile essudativa; DME: edema maculare diabetico; mCNV: neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica; RVO: occlusione venosa retinica.

coorte di 1.979 pazienti afferenti all'Ospedale San Raffaele (Milano) che negli anni 2013-2015 si sono presentati per iniziare il trattamento suddetto.

Proprio a questo proposito, va peraltro tenuto presente che, nonostante la coorte sia ampiamente dimensionata, l'impostazione monocentrica dello studio costituisce un limite alla generalizzabilità dei risultati a tutto il territorio nazionale.

Bisogna inoltre tenere presente che l'Ospedale San Raffaele è un centro terziario di riferimento, e proprio a questa sua natura referenziale si potrebbe attribuire la relativamente bassa frequenza di trattamenti emersa nei Risultati (tre occhi trattati su quattro non superano le quattro somministrazioni all'anno): nel senso che ai pazienti ivi ricoverati verrebbe impostata e avviata la cura – che proseguirebbe però in altre sedi.

C'è anche da considerare che lo studio riguarda due prodotti che hanno ottenuto l'approvazione regolatoria in tempi notevolmente sfasati tra l'uno e l'altro (ad esempio, ranibizumab l'ha ottenuta – per l'AMD – cinque anni prima di aflibercept; e analogamente per le altre indicazioni (Figura 1)); il che può influenzare il numero dei trattamenti e l'ammontare dei costi. In realtà, la sfasatura avrebbe un impatto sostanziale sulla proporzione del numero dei

trattamenti tra i due prodotti, ma non sul totale. Proprio per questo, nei Risultati i due prodotti non sono mai presentati separatamente (tranne che nella Tabella 2). La stessa considerazione vale per i costi, perché i prezzi dei due prodotti (quando sono presenti sul mercato entrambi) sono sovrapponibili (Figura 1).

In ogni caso, il profilo di trattamento anti-VEGF emerso dai risultati dello studio qui presentato suggerisce diversi spunti di riflessione. Si tratta di pazienti relativamente anziani (età media 70 anni), tra i quali quelli con AMD hanno l'età media più alta (75 anni). La casistica è fortemente concentrata (fino all'84% dei pazienti) su AMD (61%) e DME (23%). Considerando il totale dei 1.979 pazienti considerati, 300 sono trattati bilateralmente; tale sottoinsieme è particolarmente frequente nel DME (39% dei pazienti trattati per questa patologia, contro meno del 10% nelle altre). Nei pazienti trattati bilateralmente, il primo occhio riceve in media tra il 63% e il 66% di farmaco in più rispetto al secondo. Rispetto al numero totale degli occhi trattati (2.279), uno su cinque riceve una sola somministrazione all'anno (questo pattern è particolarmente frequente nel MMD – da due a quattro volte più che nelle altre patologie). Nella generalità delle patologie, la spesa (farmaceutica) media annua per

paziente trattato ammonta a €2.684; tale importo è massimo nel DME (€3.010; dove è massimo anche il numero medio di somministrazioni all'anno: 4,2) e minimo nel MMD (€1.319).

Avendo sopra descritto alcuni limiti di questo lavoro, sembra opportuno mettere in evidenza anche quello che potrebbe essere il suo principale punto di forza e cioè la messa a disposizione di dati *real-world* (in particolare: di recente rilevazione, con un'ampia base statistica, su un non-breve intervallo temporale, e con un discreto ventaglio di dati di farmacoutilizzazione e di spesa). In effetti, mentre i tradizionali studi clinici sono rivolti alla valutazione di una terapia e non dell'effettiva assistenza ricevuta, quest'ultima viene invece rilevata proprio negli studi *real-world*. Tali studi possono contribuire a far luce su aspetti epidemiologici delle malattie, sugli *unmet needs* dei pazienti, sul valore dei prodotti in determinate sottopopolazioni. I responsabili decisionali in campo sanitario, a diversi livelli, sono sempre più orientati ad integrare (eventualmente anche insieme ad altre fonti) le informazioni fornite dalle due fondamentali tipologie di studi (RCT e *real-world* rispettivamente).²¹

Oltre al nostro, un altro studio retrospettivo italiano rivolto alla ricerca di pattern terapeutici anti-VEGF nel *real world* è quello condotto nelle regioni Sicilia, Calabria e Basilicata, utilizzando database amministrativi, nell'ambito del progetto "Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso intravitale dei farmaci anti-VEGF tramite network di dati clinici ed amministrativi", sostenuto da AIFA.²² Col solo obiettivo di documentare i pattern terapeutici (cioè senza raccogliere dati di esiti né di spesa), nel range temporale dal 2012 al 2016 sono stati considerati 4.297 pazienti, per il 99,7% naïve, trattati con ranibizumab (80,4%), aflibercept (10,2%), desametasone (8,7%), o pegaptanib. L'età mediana generale era di 71 anni (plausibilmente comparabile col pari valore dell'età media nel nostro studio), con un rapporto maschi/femmine di 1,1 (peraltro non comparabile col nostro: 0,8). Nel primo anno di trattamento, il 23,3% dei pazienti aveva ricevuto una sola somministrazione di farmaco (contro il 22% risultante nel nostro studio); il 62% dei pazienti trattati con ranibizumab o aflibercept aveva ricevuto ≥ 3 somministrazioni (contro il 66% degli occhi nel nostro studio). Infine, per inciso, nelle conclusioni dello studio si faceva notare che l'uso dei farmaci anti-VEGF spesso non era stato trovato conforme alle indicazioni contenute nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Comunque, pur con i limiti di un confronto tra studi diversi, si può concludere che tra i due studi si trovi un discreto riscontro di risultati; trattandosi di due ricerche condotte una nel nord e l'altra nel sud del Paese, vi si potrebbe leggere un'indiretta, sia pure limitata, conferma della generalizzabilità dei loro risultati all'Italia in generale.

Conclusioni

Come si è detto nella Discussione, sul valore dei dati *real-world* – come base informativa complementare cui fare riferimento per le decisioni nella pratica clinica – c'è un crescente, generale consenso. In linea con queste considerazioni, si ritiene che la presente analisi abbia fornito un quadro realistico dei pattern di terapia e della spesa dei farmaci intravitreali anti-VEGF in pazienti naïve, nel triennio 2013-2015, presso il reparto di oculistica dell'Ospedale San Raffaele. Il quadro che emerge, vista la scarsità di dati analoghi disponibili in ambito nazionale, fornisce utili informazioni circa il costo medio annuo del trattamento farmacologico associato alle indicazioni terapeutiche per cui i due farmaci analizzati vengono prescritti.

Declaration of Conflicting Interest

A.M., F.C., T.P., I.U. and B.F. declare that they have no conflicts of interest in this research. N.M. and C.D. are full-time employees of Novartis Farma S.p.A.

Funding

This research was made possible by an educational grant from Novartis Farma S.p.A.

Bibliografia

1. Li QI, Welchowski T, Schmid M, et al. Retinal Diseases in Europe. Prevalence, incidence and healthcare needs. Report prepared for the European Society of Retina Specialists (Euretina), August 2017, http://www.euretina.org/downloads/EURETINA_Retinal_Diseases.pdf (accessed 26 July 2018).
2. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017; 124(12): 1753–1763.
3. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–564.
4. Jones D and Luensmann D. The Prevalence and Impact of High Myopia. *Eye & Contact Lens* 2012; 38: 188–196.
5. Yang M-C, Chen Y-P and Tan E C-H. Epidemiology, treatment pattern and health care utilization of myopic choroidal neovascularization: a population based study. *Jpn J Ophthalmol* 2017; 61:159–168.
6. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, et al. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 495–505.
7. Rogers S, McIntosh R, Cheung N, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, And Australia. *Ophthalmology* 2010; 117: 313-319.
8. Claessen H, Genz J, Bertram B, et al. Evidence for a considerable decrease in total and cause specific incidences of blindness in Germany. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 519–524.

9. Skaat A, Chetrit A, Belkin M, et al. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 214–221.
10. Delcourt C, Korobelnik JF, Buitendijk GH, et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 197–210.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–1431.
12. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114: 246–252.
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–1444.
14. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239–248.
15. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532–1542.
16. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537–2548.
17. AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco. L’uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2016. *Luglio* 2017, <http://www.aifa.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2016> (accessed 26 July 2018).
18. Vaz-Pereira M, Marques IP, Matias J, et al. Real-world outcomes of anti-VEGF treatment for retinal vein occlusion in Portugal. *Eur J Ophthalmol* 2017 Feb 28:0. Advance online publication. doi: 10.5301/ejo.5000943.
19. Harrison L. Real-World Anti-VEGF Data Disappointing. *Medscape*, Aug 11, 2016, <https://www.medscape.com/viewarticle/867391> (accessed 26 July 2018).
20. Bernberg T and Kiss S. Real-world Utilization of anti-VEGF Agents. *Review of Ophthalmology*, Feb 2016, <https://www.reviewofophthalmology.com/article/realworld-utilization-of-antivegf-agents> (accessed 26 July 2018).
21. Mahajan R. Real world data: additional source for making clinical decisions. *Int J Appl Basic Med Res* 2015; 5: 82.
22. Marcianò I, Giorgianni F, Aliquò I, et al. Intravitreal anti-VEGF injections: real-world data on the pattern of use using multiple administrative healthcare databases from Southern Italy. 38th Congress of the Italian Pharmacological Society (SIF), Rimini, 25-28 October 2017, https://congresso.sifweb.org/programma/abs/074_16644.pdf (accessed 26 July 2018).