



Linee di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci intravitreali per la cura della degenerazione maculare senile - Aggiornamento novembre 2017.

(Documento redatto dal "Gruppo di Lavoro sui farmaci intravitreali", licenziato nella seduta del 29.11.2017 dalla Commissione Tecnica Regionale dei Farmaci ex D.G.R. n. 425 del 6.4.2017)

Premessa

La degenerazione maculare senile (DMS) è una patologia cronica ad andamento prevalentemente progressivo che interessa la zona centrale della retina (macula), e può causare grave riduzione della visione centrale fino alla perdita della stessa.

L'esordio della patologia comporta l'insorgenza delle *drusen*, che all'indagine oftalmoscopica appaiono come depositi puntiformi giallastri, e il rimodellamento dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) con conseguente iper- o ipo-pigmentazione retinica.

In fase di progressione, le *drusen* confluiscono aumentando l'area coinvolta dalla lesione, fino allo sviluppo di una delle due forme avanzate di DMS:

- la forma secca o atrofica, detta anche forma geografica, in cui prevale la progressiva rarefazione dell'epitelio pigmentato fino alla comparsa di aree di atrofia con interessamento foveale;
- la forma umida, neovascolare e/o essudativa (DMSn), caratterizzata dal fenomeno di neovascolarizzazione coroideale (CNV), che consiste nella formazione di neovasi sottoretinici, fragili e a rapido sviluppo, che originano dalla coroide.

Tali neovasi sono responsabili della formazione di emorragie e/o di essudato che si possono concentrare nei seguenti tre distretti anatomici: (i) nello spazio al di sotto dell'EPR, con conseguente distacco dello stesso; (ii) nello spazio sottoretinico, con distacco del neuroepitelio; (iii) oppure in sede intraretinica.

Il sollevamento essudativo della retina conseguente all'accumulo dell'essudato in sede maculare è causa della compromissione della visione centrale.

La localizzazione della CNV permette di definire due tipologie di lesioni: CNV occulta o lesione di tipo I, in cui la CNV si sviluppa nello spazio sottostante l'EPR; CNV classica o lesione di tipo II¹, in cui la CNV si sviluppa nell'area al di sopra dell'EPR. Le lesioni classiche sono ulteriormente suddivise in classiche, prevalentemente classiche e minimamente classiche a seconda che la componente classica interessi, rispettivamente, il 100%, oltre il 50% o meno del 50% della lesione^{2,3}. Una terza forma neovascolare, che origina dal plesso vascolare retinico profondo, si sviluppa inizialmente all'interno della neuroretina (lesione di tipo III) e si associa ad un distacco di EPR negli stadi successivi.

Le lesioni possono essere classificate anche in base alla distanza della CNV dalla fovea, ovvero l'area centrale della macula responsabile della visione, in tre tipologie: extrafoveali (distanza >200 µm), iuxtafoveali (distanza < 200 µm) o subfoveali (coinvolgenti la fovea).

La diagnosi e il monitoraggio della DMS richiedono⁴:

(1) **valutazione dell'acuità visiva (AV)**: usualmente rilevata attraverso la lettura di tavole ottotipiche che utilizzano lettere dell'alfabeto, numeri, simboli, griglie o scacchiere. Nella pratica clinica le più utilizzate sono le tavole di Snellen e ETDRS, costituite da lettere (Figura 1);

(2) **l'esame del fondo oculare**: consente di evidenziare sia le alterazioni retiniche iniziali che quelle avanzate, formulando il sospetto diagnostico e orientando la scelta delle indagini successive;

(3) **fluorangiografia retinica (FA)**: esame di *imaging* della retina effettuato tramite iniezione endovenosa di fluoresceina, colorante fluorescente alla luce blu, che permette di caratterizzare l'estensione dell'area della CNV e la sua attività;

(4) **angiografia con verde indocianina**: complementare alla fluorangiografia, consente di evidenziare la CNV occulta, nonché altre lesioni vascolari quali la vasculopatia coroideale polipoidale (PCV) e la proliferazione angiomatosa retinica (RAP);

(5) **tomografia a luce coerente (OCT)**: tecnica non invasiva che, sfruttando la diversa riflettività degli strati della retina rispetto ad un fascio di luce incidente, mostra in sezione anatomica trasversale, lo spessore e le eventuali alterazioni della retina e della sottostante coroide causate dalla CNV. La capacità dell'OCT di localizzare e quantificare l'accumulo di fluidi intra- e sotto-retinici rende tale esame il più utile per il monitoraggio dei risultati della terapia antiangiogenica intravitreale.

I farmaci intravitreali antiangiogenici (Tabella 1) rappresentano ad oggi la prima scelta di trattamento dei pazienti affetti da DMSn con lesioni neovascolari coroideali coinvolgenti la fovea. Il meccanismo di azione si basa sulla inibizione del *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A), principale fattore angiogenico che stimola la neovascolarizzazione e favorisce la vasodilatazione e l'aumento della permeabilità vascolare, promuovendo la formazione di edema retinico. Gli agenti anti-VEGF sono pertanto ritenuti in grado di arrestare la progressione neovascolare, risolvendo l'edema e limitando l'allargamento della lesione e quindi la perdita visiva. I farmaci antiangiogenici oggi disponibili sono: aflibercept, bevacizumab, pegaptanib e ranibizumab.

Bevacizumab per il trattamento della DMSn è rimborsabile in Italia secondo la Legge n. 648/96, come farmaco da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, anche in presenza di una alternativa terapeutica valida (Legge n. 79/2014), poiché ha un'indicazione nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. Nella prescrizione di un medicinale inserito nella Legge n. 648/96, il medico deve rispettare quanto previsto dalla normativa vigente in materia.

Figura 1. Sistemi di misurazione dell'acuità visiva e corrispondenze tra le diverse scale/unità di misura.

Visione	logMAR	Snellen ^(a)	Decimali	Decimi	ETDRS ^(b)
Cecità	1.73	20/1000	0.02	0.2	
	1.5	20/640	0.03	0.3	
	1.4	20/500	0.04	0.4	
	1.3	20/400	0.05	0.5	
	1.2	20/320	0.063	0.63	
	1.1	20/250	0.08	0.8	25
Molto bassa		20/252			30
	1.0	20/200	0.10	1.00	35
		20/159			40
	0.9	20/160	0.125	1.25	
	0.8	20/125	0.16	1.6	
Bassa		20/126			45
	0.7	20/100	0.20	2.00	50
	0.6	20/80	0.25	2.50	55
	0.5	20/63	0.32	3.20	60
	0.4	20/50	0.40	4.00	65
	0.3	20/40	0.50	5.00	70
	0.2	20/32	0.63	6.30	75
	0.1	20/25	0.80	8.00	80
Normale	0.0	20/20	1.00	10.00	85
	-0.1	20/16	1.25	12.50	
	-0.2	20/12.5	1.60	16.00	
	-0.3	20/10	2.00	20.00	

^(a) **La scala Snellen** è costituita da otto linee contenenti lettere. Da una linea alla successiva aumenta di uno il numero delle lettere e contemporaneamente ne diminuisce la dimensione. La prima linea contiene una sola lettera di grandi dimensioni. Il punteggio con cui è misurato il visus è espresso in frazione (es. 20/200): il numeratore indica la distanza espressa in "piedi" alla quale viene effettuato il test e il denominatore rappresenta la distanza in "piedi" alla quale è sotteso un angolo di visuale di cinque minuti primi in corrispondenza della linea di lettere di minore dimensione che il paziente è in grado di leggere (a denominatore maggiore corrisponde una linea di dimensioni maggiori e pertanto una AV minore). Il reciproco della frazione corrisponde all'angolo di massima risoluzione (MAR). Il valore numerico della frazione corrisponde alla notazione decimale dell'acutezza visiva.

^{b)}La scala ETDRS è costituita da 11 righe contenenti ciascuna cinque lettere. Da una riga all'altra le lettere diminuiscono progressivamente di dimensione e ciascuna lettera corrisponde a un preciso angolo di risoluzione. Il più piccolo angolo di risoluzione a cui il paziente riesce a distinguere le lettere è definito MAR. Ogni riga corrisponde a una variazione di 0,1 logMAR e ogni lettera a una variazione di 0,02 logMAR. Il test può essere effettuato a distanze variabili (1, 2, 4 metri) e il punteggio relativo all'acutezza visiva di risoluzione è espresso come numero effettivo di lettere lette, cui corrisponde un MAR e quindi una precisa notazione decimale.

Tabella 1. Farmaci intravitreali per il trattamento della degenerazione maculare senile neovascolare.

Principio attivo	Specialità	Classe di rimborsabilità	Registro AIFA	Condizioni negoziali
Aflibercept	Eylea	H	Sì	No
Bevacizumab	Avastin	L. 648/96	Sì	No
Pegaptanib	Macugen	H	Sì	Accordo basato su outcome
Ranibizumab	Lucentis	H	Sì	Capping

Epidemiologia

Nel 2016 nella Regione del Veneto, secondo i dati del Registro AIFA, sono stati avviati un totale di 3.092 nuovi trattamenti, di cui 1.404 (45%) con bevacizumab; 976 (32%) con aflibercept; 679 (22%) con ranibizumab; 15 (0,5%) con pegaptanib. Complessivamente, i trattamenti attivi nell'anno 2016, considerando anche quelli aperti negli anni precedenti, erano 9.533 (Tabella 2).

In Tabella 2 sono illustrati il numero di trattamenti attivi con la relativa spesa nella Regione del Veneto, riferiti all'anno 2016.

Tabella 2. Trattamenti attivi con farmaci intravitreali nella Regione del Veneto nel 2016

Principio attivo	Specialità	Trattamenti per DMSn attivi 2016°		Spesa 2016, €
		N	%	
Ranibizumab	Lucentis	4.032	42,3%	4.096.000*
Aflibercept	Eylea	2.029	21,3%	2.582.000*
Bevacizumab	Avastin	3.405	35,7%	1-1,5 mln#
Pegaptanib	Macugen	67	0,7%	35.831*
Totale		9.533	/	7.964.000

°Dati da Registro AIFA. *La spesa è riferita a qualunque delle indicazioni d'uso, non solo alla DMSn. #La spesa totale regionale per bevacizumab, registrato per indicazioni oncologiche, ammonta ad oltre 16 milioni di euro. La stima della spesa per l'uso nella DMSn è stata effettuata considerando l'utilizzo riferito agli stessi Centri di Costo associati all'utilizzo degli altri anti-VEGF.

Obiettivo del documento

Il documento si pone l'obiettivo di:

1. analizzare le evidenze di efficacia e sicurezza dei farmaci intravitreali disponibili per il trattamento della degenerazione maculare senile;
2. promuovere l'appropriatezza prescrittiva degli agenti anti-VEGF.

Qualora siano disponibili evidenze di letteratura, le raccomandazioni espresse dal gruppo di lavoro sono state qualificate con un livello di prova e una forza della raccomandazione, espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E) secondo il sistema di *grading* adottato dal Piano Nazionale Linee Guida. Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici. La forza della raccomandazione si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione cui la raccomandazione è rivolta.

Tabella 3. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

LIVELLI DI PROVA	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di revisioni periodiche qualora emergessero nuove evidenze.

Quesito 1: quali caratteristiche devono avere i pazienti per beneficiare della terapia intravitreale con agenti anti-VEGF?**Raccomandazioni**

1.1 La terapia con agenti anti-VEGF intravitreali è raccomandata nei pazienti di età ≥ 50 anni (ranibizumab, bevacizumab e aflibercept) o >65 anni (pegaptanib), con DMSn e che presentano tutte le seguenti caratteristiche: (i) lesioni CNV attive, subfoveali o iuxtafoveali coinvolgenti anche la fovea; (ii) assenza di danno permanente alla fovea, cioè assenza di aree di atrofia/fibrosi in oltre il 50% dell'area della lesione visibile coinvolgente la fovea; (iii) e con AV migliore corretta (BCVA) compresa tra 20/25 e 20/320 equivalente Snellen (ranibizumab, bevacizumab e aflibercept) $\geq 20/100$ equivalente Snellen (pegaptanib).

Livello evidenze: I

Forza della raccomandazione: A

1.2 Anche se esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione, la terapia con agenti anti-VEGF intravitreali potrebbe essere presa in considerazione in pazienti con:

- a. BCVA fino ad un minimo di AV di 20/400 equivalente *Snellen* in caso di paziente monocolo;
- b. BCVA $>20/25$ in tutti i pazienti, purché in presenza sia dei sintomi funzionali (distorsione visiva) sia dei segni morfologici di attività della patologia all'OCT (presenza di fluido sub-/intra-retinico) e/o alla FA (presenza di *leakage* in corrispondenza dell'area della lesione).

Livello evidenze: VI

Forza della raccomandazione: C

1.3 La terapia con agenti anti-VEGF intravitreali non dovrebbe essere effettuata in pazienti con lesioni CNV che non coinvolgano la fovea oppure con lesioni CNV subfoveali o iuxtafoveali coinvolgenti anche la fovea, qualora ci sia danno permanente alla fovea, cioè in presenza di aree di atrofia/fibrosi in oltre il 50% dell'area della lesione visibile coinvolgente la fovea.

Livello evidenze: VI

Forza della raccomandazione: D

1.4 La terapia con agenti anti-VEGF intravitreali potrebbe essere effettuata in pazienti con lesioni extrafoveali in alternativa alla fotocoagulazione laser.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

1.5 In presenza di vasculopatia coroideale polipoidale può essere utilizzata la fototerapia a base di verteporfina da sola o combinata con ranibizumab.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: B

Commento

Ai fini dell'analisi sono stati inclusi complessivamente 14 RCT di fase III, per un totale di 9.501 pazienti: MARINA⁵, ANCHOR⁶, PIER⁷, EXCITE⁸, HARBOR⁹, VIEW I e VIEW II^{10,11}, VISION I e VISION II¹², CATT^{13,14}, IVAN¹⁵, GEFAL¹⁶, LUCAS¹⁷ e MANTA¹⁸.

In tutti questi studi è stata dimostrata l'efficacia degli anti-VEGF in termini di miglioramento o rallentamento della perdita di AV in pazienti con presenza di segni di lesione CNV attiva. Una lesione CNV è definita attiva, e pertanto deve essere trattata, se presenta segni morfologici rilevati all'OCT (presenza di fluido sub-/intra-retinico) e alla fluoroangiografia (presenza di *leakage* in corrispondenza dell'area della lesione) e riduzione dell'AV (componente funzionale), non riconducibile ad altre patologie.

Gli RCT sono stati condotti in pazienti con DMSn di età ≥ 50 anni. I pazienti arruolati dovevano avere una lesione CNV subfoveale o iuxtafoveale coinvolgenti la fovea e in fase attiva. L'attività della lesione era

confermata dalla presenza di fluido sotto-/intra-retinico all'OCT e/o dalla presenza di *leakage* alla fluoroangiografia. Considerando tutti i farmaci disponibili, i principali studi hanno arruolato pazienti con BCVA compresa tra 20/40 e 20/320 equivalente Snellen (corrispondente a un intervallo di BCVA tra 5 e 0,63 decimi). Due studi^{13,17} su ranibizumab e bevacizumab, di cui uno, il CATT, condotto su 1.208 pazienti, hanno incluso anche pazienti con BCVA basale fino a un massimo di 20/25 equivalente Snellen (otto decimi). Complessivamente, la BCVA media basale dei pazienti inclusi in tutti gli studi era di circa due decimi.

Solo nel caso di pegaptanib il Registro AIFA limita l'utilizzo del farmaco in pazienti con età >65 anni e acuità visiva $\geq 20/100$ equivalente Snellen (\geq due decimi).

Il principale criterio di esclusione, esplicitato nella maggior parte degli studi, era la presenza di fibrosi per oltre il 50% dell'area di lesione foveale, una caratteristica tipica della fase terminale e irreversibile del danno dovuto alla progressione della lesione alla fase atrofica.

Alla luce dei criteri di inclusione/esclusione degli RCT, la trasferibilità dei risultati a supporto dell'efficacia e della sicurezza degli agenti intravitreali è praticamente nulla nei pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: lesione extrafoveale; AV <20/320 sulla scala Snellen (0,63 decimi); presenza di fibrosi in oltre il 50% della lesione coinvolgente la fovea.

Pazienti con AV inferiore a 0,63 non erano rappresentati negli studi clinici, pertanto non è definito il rapporto benefici-rischi in questa categoria di soggetti. Nella reale pratica clinica si prende tuttavia in considerazione la possibilità di provare il trattamento al di sotto di questo limite di AV nel caso di pazienti monocoli, che sono esposti al rischio di cecità totale, non avendo un secondo occhio funzionante. L'utilizzo del farmaco in tali condizioni, non essendo supportato da evidenze, è associato ad un alto margine di incertezza relativamente agli esiti conseguenti.

In tutti gli studi, la lesione CNV è stata identificata e monitorata sulla base dei segni morfologici rilevati all'OCT (presenza di fluido sub-/intra-retinico) e alla fluoroangiografia (presenza di *leakage* in corrispondenza dell'area della lesione).

Nel caso specifico delle lesioni extrafoveali, non esistono evidenze esaustive a supporto di uno specifico trattamento. Una metanalisi Cochrane del 2007¹⁹ su cinque studi per un totale di 1.425 pazienti ha dimostrato che il trattamento delle lesioni CNV con la fotocoagulazione laser rispetto alla sola osservazione è associata ad una riduzione del rischio di perdita dell'AV di almeno 30 lettere ETDRS a due anni, ma non nel breve termine (tre mesi). Di questi studi, uno solo è stato condotto esclusivamente in pazienti (n=224) con lesioni extrafoveali e anche in questa sottopopolazione, in linea con quella generale, la riduzione del rischio di perdita dell'AV di almeno 30 lettere ETDRS è stata registrata solo a due anni [HR 0.68 (0.50, 0.91)]. Le linee guida più recenti^{4,20} riconoscono l'assenza di evidenze in pazienti con lesioni extrafoveali. Nelle linee guida è tuttavia riconosciuto il consenso relativo alla possibilità di utilizzare gli agenti anti-VEGF intravitreali come alternativa alla fotocoagulazione laser, soprattutto in funzione dell'aumentato rischio di scotoma (area di cecità completa o parziale all'interno del campo visivo) associato a quest'ultima tecnologia. L'efficacia del trattamento in presenza di vasculopatia coroideale polipoidale (PCV) con agenti anti-VEGF è stata studiata nello studio prospettico PEARL e nello studio multicentrico EVEREST²².

Lo studio PEARL²¹, condotto su 12 pazienti affetti da PCV a cui è stato somministrato ranibizumab mensilmente per sei mesi, ha confrontato i risultati di ranibizumab sulle CNV prevalentemente classiche (studio ANCHOR) e su quelle occulte (studio MARINA) con quelli ottenuti sulla vasculopatia polipoidale coroideale. In base ai risultati dello studio PEARL, il 17% dei pazienti ha ottenuto un aumento dell'AV maggiore-uguale a 15 lettere dopo i sei mesi di trattamento, rispetto al 40,3% dello studio ANCHOR a 12 mesi e al 33% dello studio MARINA sempre a 12 mesi, a dimostrazione di un minor effetto di ranibizumab sull'AV nella PCV rispetto alla DMS neovascolare.

Nello studio multicentrico in doppio cieco EVEREST²², RCT condotto su 61 pazienti asiatici, è stata dimostrata la superiorità della terapia fotodinamica con verteporfina, da sola o in associazione con ranibizumab rispetto alla monoterapia con ranibizumab, nell'indurre la regressione completa delle lesioni polipoidali (77,8% e 71,4% vs 28,6%; p<0.01).

Quesito 2: qual è il criterio di scelta tra le molecole disponibili?**Raccomandazioni**

2. Sulla base dei dati di efficacia e sicurezza attualmente disponibili su aflibercept, bevacizumab e ranibizumab qualunque di questi farmaci è raccomandabile nel trattamento della DMSn.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

2. Pegaptanib non è raccomandato come terapia anti-VEGF di prima scelta nel trattamento della DMSn.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: D

Commento

Una metanalisi Cochrane²³ ha dimostrato l'efficacia di pegaptanib, ranibizumab e bevacizumab nel trattamento della DMSn. La metanalisi ha incluso 12 RCT per un totale di 5.496 pazienti e ha confermato l'efficacia degli anti-VEGF nel trattamento della DMSn in termini di guadagno di BCVA di almeno 15 lettere ETDRS (*outcome* primario) dopo un anno di trattamento. I pazienti hanno mostrato una visione superiore ad un decimo (20/200 equivalente Snellen) al termine del *follow up* prefissato di un anno.

Nei due studi principali^{5, 6}, ranibizumab ha dimostrato superiorità vs terapia fotodinamica con verteporfina (studio ANCHOR⁶, n=422) o vs placebo (studio MARINA⁵, n=479), mostrando di aumentare in modo statisticamente significativo di circa cinque-sei volte la probabilità di guadagno di almeno 15 lettere dopo un anno di trattamento.

Considerando il confronto bevacizumab vs ranibizumab (sei RCT per un totale di 2.806 pazienti), l'efficacia dei due farmaci è risultata sovrapponibile, senza differenze statisticamente significative in termini di guadagno di almeno 15 lettere dopo un anno di trattamento [RR 0,90 (95% IC 0,73-1,11)]. I risultati sono stati sovrapponibili dopo il secondo anno²³.

Aflibercept ha dimostrato di essere non inferiore a ranibizumab in termini di mantenimento dell'AV (perdita <15 lettere ETDRS) in due RCT^{10, 11} (per un totale di 2.457 pazienti). In una metanalisi²⁴ i due farmaci sono risultati sovrapponibili nella percentuale di pazienti con guadagno di almeno 15 lettere ETDRS [RR 0,97 (95% IC 0,85-1,11)].

Pegaptanib ha dimostrato di essere superiore a placebo nella metanalisi di due studi (VISION 1 e 2), aumentando in modo statisticamente significativo la probabilità di guadagno di almeno 15 lettere ETDRS di circa 2,8 volte^{12,23}

Non esistono confronti diretti tra pegaptanib e gli altri farmaci, tuttavia ad un confronto indiretto l'entità dell'effetto misurata è nettamente minore, e tutte le linee guida sono concordi nel preferire l'utilizzo degli altri anti-VEGF^{4,20, 25}. Nei pazienti già in trattamento con pegaptanib e che rispondono adeguatamente alla terapia, è raccomandato però di proseguire la terapia. È inoltre raccomandato l'utilizzo di pegaptanib nei pazienti che manifestano intolleranza agli altri agenti intravitreali anti-VEGF⁴.

Gli RCT disponibili dimostrano che i profili di sicurezza dei diversi farmaci sono tra loro sovrapponibili.

In aggiunta, una recente metanalisi sulla sicurezza di bevacizumab vs ranibizumab²⁶, che ha incluso nove RCT (CATT, GEFAL, IVAN, MANTA, BRAMD, LUCAS e VIBERA, per un totale di 3.665 pazienti), ha dimostrato che non c'è differenza statisticamente significativa di rischio relativo tra i due farmaci (bevacizumab vs ranibizumab) in termini di percentuale di morte per tutte le cause [RR 1,08; (95% IC 0,90-1,31)] e di eventi avversi seri [RR 0,92; (95% IC: 0,62-1,37)].

Anche il profilo di sicurezza di aflibercept si è mostrato sovrapponibile a quello degli altri agenti anti-VEGF.

In conclusione, le evidenze disponibili non mostrano differenze in termini di efficacia e sicurezza tra i diversi farmaci, pertanto dovrebbe essere utilizzato quello a costo più favorevole (Tabella 4).

Tabella 4. Costo dei farmaci intravitreali per il trattamento della DMSn.

Principio attivo (Specialità)	Costo*/iniezione, €	Regime [vedi Tab. 3]	Numero di iniezioni		Costo* terapia di un anno, €	Costo* terapia di due anni, €
			I anno	II anno		
Bevacizumab (Avastin)	3,55§	Regime al bisogno ¹³ · ¹⁴	7,7°	6,4°	27	50
Ranibizumab (Lucentis)	557	Regime <i>Treat and extend</i> ¹⁷	8°	4†	3.898**	3.898**
		Regime al bisogno ¹³ · ¹⁴	6,9°	5,7°	3.842**	3.898**
Aflibercept (Eylea)	553	Regime <i>Treat and extend</i> ¹⁰ · ¹¹	7,5°	4,2°	4.145	6.466
Pegaptanib (Macugen)	399	Iniezioni ogni 6 settimane	9	9	3.487#	7.078#

*I costi sono calcolati considerando i prezzi *ex factory* al netto di IVA 10%, al netto di eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziali; §Al costo del farmaco deve essere aggiunto il costo dell'allestimento, la cui tariffa in Regione del Veneto è di circa €15-20. °Numero medio di iniezioni intravitreali nello studio clinico di riferimento per il rispettivo regime considerato. †Stima sulla base del regime da scheda tecnica; **Il costo tiene conto dell'accordo negoziale di *Capping* tra Ditta e AIFA, che, considerando un periodo di trattamento di due anni con iniezioni ricorrenti, garantisce un vantaggio economico rispetto alle alternative aflibercept e pegaptanib. #Il costo tiene conto dell'accordo negoziale tra Ditta e AIFA.

Quesito 3: qual è la corretta modalità di trattamento e monitoraggio dei pazienti?

Raccomandazioni

Nei pazienti candidabili alla terapia con anti-VEGF, ciascun farmaco deve essere somministrato secondo le modalità riportate in Tabella 5, che riflettono quanto indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, nel Registro AIFA e negli studi clinici.

Tabella 5. Regimi di trattamento dei farmaci anti-VEGF disponibili.

Farmaco	Dose / iniezione (mg)	Fase di induzione	Fase di mantenimento, dopo induzione (come previsto da RCP / Registro AIFA)	Rivalutazione obbligatoria*
Bevacizumab	1,25	Tre iniezioni intravitreali a cadenza mensile	Regime al bisogno (studi CATT ^{13,14} e IVAN ¹⁵): iniezioni intravitreali fisse mensili fino ad assenza di attività della lesione e/o massima AV. Poi sospensione del trattamento ed eventuale ripresa in caso di riacutizzazione della patologia.	Dopo ogni ciclo di tre somministrazioni continue
Ranibizumab	0,5		Regime al bisogno: iniezioni intravitreali fisse mensili (intervallo minimo di quattro settimane) fino ad assenza di attività della lesione e/o massima AV. Poi sospensione del trattamento ed eventuale ripresa in caso di riacutizzazione della patologia. Regime <i>treat and extend</i>: iniezioni intravitreali mensili fino ad assenza di attività della lesione e/o massima AV, dopo di che gli intervalli di trattamento possono essere gradualmente estesi fino a che non si ripresentino i segni della patologia o si evidenzino un peggioramento della funzione visiva. L'intervallo di trattamento deve essere gradualmente esteso di al massimo due settimane	

Aflibercept	2	Fino al mese 12: dopo la fase di induzione continuare con iniezioni intravitreali ad intervalli di 60 giorni. Dopo il mese 12, regime treat and extend: dopo il mese 12, gli intervalli di trattamento sono gradualmente prolungati (fino a un massimo di 90 giorni) per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici; Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato.	Dopo la quinta somministrazione e successivamente dopo ogni ciclo di tre somministrazioni.
Pegaptanib	0,3	Una iniezione ogni sei settimane (nove iniezioni/anno).	Dopo la seconda somministrazione

*La rivalutazione obbligatoria contempla la possibilità di sospensione del trattamento per stabilità/risoluzione dei segni della patologia o l'eventuale interruzione del trattamento per altre cause. Gli intervalli di rivalutazione obbligatoria indicati sono compatibili con quanto previsto dai Registri AIFA dei farmaci attualmente in vigore. **AV:** acuità visiva; **RCP:** riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Quesito 4: quali sono i criteri di sospensione e ritrattamento?

Raccomandazioni

4.1 È raccomandata la **sospensione del trattamento** se il paziente non presenta segni di attività della lesione, ovvero:

a. In caso sia effettuata l'OCT, tutte le seguenti condizioni:

a.1 assenza di fluido sottoretinico;

a.2 assenza o stabilità di fluido intraretinico;

a.3 assenza di emorragia recente nell'area della lesione;

a.4 il paziente non deve presentare contemporaneamente persistenza del fluido intraretinico e riduzione del visus di almeno dieci lettere ETDRS o maggiore di un decimo.

b. in caso sia effettuata la FA, tutte le seguenti condizioni:

b.1 non deve essere evidenziata estensione della CNV;

b.2 assenza di *leakage* superiore al 25% della circonferenza della lesione.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

4.2 È raccomandata la **ripresa del trattamento** in caso di recidiva, ovvero, in caso di ricomparsa dei segni di attività della lesione, cioè:

a. in caso sia effettuata l'OCT, almeno una delle seguenti condizioni:

a.1 ricomparsa di fluido sottoretinico;

a.2 ricomparsa o aumento di fluido intraretinico;

a.3 presenza di emorragia nell'area della lesione;

a.4 qualora sia accertata la sola persistenza del fluido intraretinico, la ripresa è possibile qualora associata alla riduzione del visus di almeno dieci lettere o maggiore di un decimo.

b. in caso sia effettuata la FA, almeno una delle seguenti condizioni:

b.1 evidenza di estensione della CNV;

b.2 *leakage* superiore al 25% della circonferenza della lesione.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

4.3 È raccomandata l'**interruzione definitiva del trattamento** con agenti anti-VEGF quando si verifica una delle seguenti condizioni:

a. riduzione della BCVA di almeno 15 lettere ETDRS (valore assoluto) nell'occhio trattato in due visite consecutive e attribuibile a DMSn;

b. riduzione della BCVA ≥ 30 lettere ETDRS rispetto al basale e/o rispetto al miglior valore rilevato dal basale;

c. reazioni di ipersensibilità o tossicità al trattamento in seguito a somministrazione;
d. progressione delle aree di fibrosi/atrofia, fino ad interessare una superficie superiore al 50% dell'area della lesione visibile che coinvolga la fovea (escludendo dal conteggio l'area dell'emorragia perilesionale che eventualmente oscuri i margini della lesione stessa).

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

Commento

Negli studi che hanno valutato i regimi al bisogno e *treat and extend*, l'interruzione del trattamento o la diminuzione di frequenza delle iniezioni, rispettivamente, erano stabilite in funzione della presenza dei segni di attività della lesione, rilevate all'OCT e/o alla FA.

I criteri di interruzione definitiva del trattamento a base di agenti anti-VEGF sono stati definiti dalle linee guida Royal College⁴. Tali criteri prevedono: (i) riduzione della BCVA di almeno 15 lettere ETDRS (valore assoluto) nell'occhio trattato in due visite consecutive e attribuibile a DMSn; (ii) riduzione della BCVA ≥ 30 lettere ETDRS rispetto al basale e/o rispetto al miglior valore rilevato dal basale; (iii) reazioni di ipersensibilità o tossicità al trattamento in seguito a somministrazione; (iv) prove di un aumento progressivo della dimensione della lesione confermata alla fluoroangiografia, di un peggioramento dei parametri all'OCT, dell'attività della malattia di CNV o altre evidenze dell'attività della malattia in forma di emorragia o essudati significativi, nonostante la terapia ottimale in tre visite consecutive.

La scelta di interrompere il trattamento quando c'è progressione della lesione con ampliamento della componente atrofica/fibrotica per oltre il 50% della lesione visibile a livello della fovea è coerente con uno dei criteri di esclusione dal trattamento con anti-VEGF (raccomandazioni 1.1 e 1.3).

Un recente *Consensus* internazionale²⁷ ha definito che nella DMSn le iniezioni vanno continuate a cadenza mensile fino a risposta massima. I criteri adottati nel *Consensus* in questione per definire la risposta massima sono alternativamente: (i) scomparsa dei fluidi sottoretinico e intraretinico, unitamente all'assenza di nuove emorragie retiniche oppure (ii) stabilizzazione all'OCT dei fluidi sottoretinico e intraretinico per almeno due visite consecutive, unitamente all'assenza di nuove emorragie. Viceversa, i criteri individuati per aumentare la frequenza delle iniezioni sono: ricomparsa/aumento dei fluidi sottoretinico o intraretinico all'OCT e nuove emorragie retiniche. Nel *Consensus* è specificato che in caso di lieve ricorrenza dei segni della patologia è opportuno diminuire l'intervallo tra le iniezioni di 1-2 settimane; qualora tali recidive siano ritenute gravi o associate a perdita di AV di almeno sei lettere sulla scala ETDRS, sarebbe opportuno ripristinare il regime a maggior frequenza. L'interruzione definitiva secondo il *Consensus* dovrebbe essere presa in considerazione qualora la continuazione del trattamento sia considerata non necessaria (ad es. in presenza di lunghi periodi di quiescenza della patologia) oppure in presenza di danno irreversibile (estesa fibrosi o atrofia geografica).

Quesito 5: quali sono i criteri per definire una lesione CNV *non responder* al farmaco anti-VEGF iniziale e quando è possibile effettuare lo *switch* terapeutico tra i diversi farmaci?

Raccomandazioni

5.1 Una lesione CNV può essere definita *non responder* al trattamento qualora si verificano entrambe le condizioni di seguito elencate dopo sei iniezioni consecutive di farmaco (inclusa la *fase di induzione*) in fase iniziale di trattamento, oppure dopo tre iniezioni consecutive in fase di recidiva:

a. aumento/non variazione o riduzione inferiore al 25% dello spessore retinico centrale rispetto al basale, e/o aumento o non variazione del liquido intraretinico, sottoretinico e/o persistenza di liquido intraretinico, liquido sottoretinico, cisti intraretiniche e/o comparsa di nuovo liquido intraretinico, liquido sottoretinico, cisti intraretiniche e/o aumento del distacco dell'epitelio pigmentato rispetto al basale;

b. riduzione dell'acuità visiva di oltre cinque lettere in corso di follow-up.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

5.2 Una volta iniziato il trattamento con un farmaco, il trattamento con lo stesso dovrebbe continuare

secondo gli schemi di terapia previsti fino a che il clinico non giudichi che il paziente non risponde più allo stesso. La scelta del medicinale da utilizzare, così come l'eventuale *switch* terapeutico, rimangono decisioni di natura clinica affidate al prescrittore e devono essere basate sulle evidenze disponibili e sulla valutazione clinica del singolo paziente.

Lo *switch* terapeutico dall'agente anti-VEGF in uso ad un altro può essere preso in considerazione qualora si verifichi assenza di risposta al farmaco, secondo i criteri di cui alla raccomandazione 5.1, sebbene la bassa qualità e l'eterogeneità degli studi disponibili non permettano di trarre conclusioni definitive sull'efficacia dello *switch* terapeutico tra due anti-VEGF intravitreali.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

Commento

In tutti gli RCT disponibili su ranibizumab e bevacizumab in regime al bisogno o *treat and extend* erano previste iniezioni mensili successive fino a risoluzione dei segni di attività della lesione. Dopo di che era possibile interrompere le iniezioni (regime al bisogno) oppure diminuire la frequenza di iniezione (regime *treat and extend*), fino a riacutizzazione della patologia, definita attraverso l'esame dei fluidi all'OCT e/o indagine fluoroangiografica, unitamente alla rilevazione dell'AV. In tutti gli studi disponibili, le recidive erano trattate riprendendo (regime al bisogno) oppure aumentando la frequenza di iniezione (regime *treat and extend*) utilizzando sempre lo stesso farmaco di partenza.

Secondo un *Consensus* internazionale, la principale variabile per definire la risposta al trattamento intravitreale è l'assenza/stabilizzazione dei fluidi retinici all'OCT²⁷. La persistenza di essudato all'OCT o alla FA dopo ripetute iniezioni consecutive dello stesso farmaco è considerato indice di resistenza al trattamento oppure, in alcuni casi, di errata diagnosi²⁸. Un secondo *Consensus* ha definito i criteri di non risposta necessari per prendere in considerazione lo *switch* di terapia. Tali criteri prevedono la compresenza di: (i) segni morfologici di persistenza/aumento/comparsa di attività della lesione (aumento/non variazione o riduzione inferiore al 25% dello spessore retinico centrale rispetto al basale, e/o aumento o non variazione del liquido intraretinico, sottoretinico e/o persistenza di liquido intraretinico, liquido sottoretinico, cisti intraretiniche e/o comparsa di nuovo liquido intraretinico, liquido sottoretinico, cisti intraretiniche e/o aumento del distacco dell'epitelio pigmentato rispetto al basale) e di (ii) segni funzionali della patologia, ovvero scarso recupero (meno di 5 lettere) o diminuzione dell'AV²⁹.

L'assenza o perdita di risposta a un agente VEGF potrebbe essere la principale causa di *switch* tra anti-VEGF intravitreali. Tuttavia gli *switch* sono stati oggetto di studi di bassa qualità, per lo più osservazionali retrospettivi e di bassa numerosità campionaria. Nella maggior parte di questi studi è stata valutata l'efficacia dello *switch* dal trattamento iniziale con ranibizumab o con bevacizumab al trattamento con aflibercept. In alcuni casi la causa di *switch* non è stata la refrattarietà al primo trattamento e non in tutti gli studi è sempre stato riscontrato un vantaggio clinico dallo *switch*. La bassa qualità e l'eterogeneità degli studi disponibili non permettono di trarre conclusioni definite sull'efficacia dello *switch* terapeutico tra due anti-VEGF intravitreali²⁸.

Un parametro importante da definire dovrebbe essere il numero minimo di iniezioni intravitreali necessario per ottenere una eventuale risposta con il farmaco in uso, in modo da valutare la possibilità di *switch* dopo un intervallo di trattamento adeguato. Nel caso di bevacizumab, ranibizumab e aflibercept, dovrebbe sempre essere rispettata la fase di induzione, caratterizzata da tre iniezioni a cadenza mensile. In alcuni casi la risposta potrebbe mostrarsi già durante/dopo le prime tre iniezioni; in altri successivamente.

Quesito 6: quali caratteristiche devono avere i Centri autorizzati alla prescrizione/somministrazione?

In Regione Veneto, la prestazione "Iniezione intravitreale di sostanze terapeutiche. Incluso esami preoperatori di arruolamento, intervento, OCT, visite di controllo. Escluso costo del farmaco" è stata inserita con DGR n. 305/2013 tra le prestazioni che possono essere effettuate nell'ambulatorio chirurgico con sala chirurgica, limitatamente agli "interventi sull'occhio". Oltre ai requisiti generali previsti dalla DGR n. 2266/2016 e a quelli specifici per ambulatorio specialistico e ambulatorio chirurgico, la struttura deve rispondere ai requisiti specifici dell'ambulatorio chirurgico con sala chirurgica di cui alla DGR n. 2501/2004,

ovvero i seguenti:

- **requisiti strutturali:** presenza di spazio/locale adeguato, di almeno 16 m² per interventi eseguibili;
- **requisiti organizzativi:** (i) sono garantiti il coinvolgimento o la presenza, all'interno della struttura, di un medico anestesista e (ii) esiste una procedura per un eventuale sollecito trasferimento dei pazienti in struttura di ricovero nel caso di insorgenza di complicazioni.

Si specifica, inoltre, che deve essere garantito il rispetto dei requisiti minimi specifici per l'autorizzazione all'esercizio della struttura extra-ospedaliera di chirurgia di cui alla DGR n. 549/2005 e relativa nota esplicativa regionale prot. n. 559112 del 4 agosto 2005.

I centri autorizzati dovranno altresì garantire la possibilità di eseguire tutti gli accertamenti diagnostici e di monitoraggio necessari alla verifica di tutti i criteri necessari per la definizione della terapia. Dovranno pertanto essere in grado di effettuare i seguenti esami: valutazione dell'AV; esame del fondo oculare; FA; angiografia con verde indocianina; OCT.

Quesito 7: quali indicatori di utilizzo dei farmaci intravitreali?

Indicatore 1

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF sottoposti ad OCT o a fluoroangiografia.

Indicatore 2

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF trattati con bevacizumab.

Indicatore 3

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con bevacizumab con meno di tre somministrazioni nei primi tre mesi di trattamento.

Indicatore 4

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con aflibercept con meno di tre somministrazioni nei primi tre mesi di trattamento.

Indicatore 5

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con ranibizumab con meno di tre somministrazioni nei primi tre mesi di trattamento.

Indicatore 6

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF che non sospendono/interrompono il trattamento.

Metodologia di calcolo e definizioni

Indicatore 1

numeratore: numero di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF sottoposti ad OCT o a fluoroangiografia

denominatore: numero di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF.

Indicatore 2

numeratore: numero di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF trattati con bevacizumab.

denominatore: numero di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF.

Indicatore n. 3

numeratore: numero di pazienti avviati al trattamento con bevacizumab con meno di tre somministrazioni nei primi tre mesi di trattamento

denominatore: numero di pazienti avviati al trattamento con bevacizumab da almeno tre mesi.

Indicatore n. 4

numeratore: numero di pazienti avviati al trattamento con aflibercept con meno di tre somministrazioni nei primi tre mesi di trattamento

denominatore: numero di pazienti avviati al trattamento con aflibercept da almeno tre mesi.

Indicatore n. 5

numeratore: numero di pazienti avviati al trattamento con ranibizumab con meno di tre somministrazioni nei primi tre mesi di trattamento

denominatore: numero di pazienti avviati al trattamento con ranibizumab da almeno tre mesi.

Indicatore n. 6

numeratore: numero di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF che non sospendono/interrompono il trattamento

denominatore: numero di pazienti avviati al trattamento con anti-VEGF.

Diagnosi di degenerazione maculare senile essudativa della retina: codice ICD9 362.52 o codice prestazione 14.75. Dall'analisi vengono esclusi i pazienti con concomitante diagnosi di diabete individuata mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD-9 250) o almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC A10).

Farmaci considerati: aflibercept codice ATC S01LA05, bevacizumab codice ATC L01XC07, pegaptanib codice ATC S01LA03, ranibizumab codice ATC S01LA04.

Pregressa OCT: codice prestazione 95.03.3.

Pregressa fluoroangiografia: codice prestazione 95.12.1.

Per gli indicatori 3, 4 e 5 i pazienti verranno anche caratterizzati per numero di somministrazioni ricevute in un anno.

Per l'indicatore 6 i pazienti verranno caratterizzati per numero di mesi non coperti da terapia.

Gruppo di Lavoro sui farmaci intravitreali

(Istituito con decreto del Dirigente del Settore farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici n. 20 del 30.6.2016)

- Margherita Andretta - Dipartimento Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 9 Scaligera (Coordinatore);
- Luigi Caretti - Oculistica, Azienda ULSS 5 Polesana;
- Annalisa Ferrarese – Farmacia Ospedaliera, Azienda ULSS 5 Polesana;
- Paolo Gabriele - Oculistica, Azienda ULSS 6 Euganea;
- Elena Gusson - Oculistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
- Giuseppe Lo Giudice - Oculistica San Paolo, Azienda ULSS 6 Euganea;
- Grazia Pertile - Oculistica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar;
- Paolo Pezzato - Oculistica, Azienda ULSS 8 Berica
- Elisabetta Pilotto - Oculistica, Azienda Ospedaliera di Padova;
- Roberta Rampazzo – Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, Regione del Veneto;
- Francesca Urban - Oculistica, Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana.

Segreteria del Gruppo di Lavoro

- Valentina Oberosler – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto
- Chiara Poggiani – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Referenze

-
- ¹ Lim LS et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; 379: 1728–38.
 - ² Gass JD et al. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 91–116.
 - ³ Waure CE et al. Approccio diagnostico e terapeutico alla degenerazione maculare senile (AMD). *JPH* 2009; 6 (2), anno 7.
 - ⁴ The Royal College of Ophthalmologists. Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. September 2013.
 - ⁵ Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-31.
 - ⁶ Brown DM et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* 2009; 116:57–65.
 - ⁷ Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:315-324.
 - ⁸ Schmidt-Erfurth U et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology* 2011; 118:831–839.
 - ⁹ Busbee BG et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120:1046–1056.
 - ¹⁰ Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119:2537–2548.
 - ¹¹ Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration. Ninety-sixweek results of the VIEW Studies. *Ophthalmology* 2014; 121:193-201.
 - ¹² EPAR Pegaptanib.
 - ¹³ The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908.
 - ¹⁴ Martin DF et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results: Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388–1398.
 - ¹⁵ Chakravarthy U et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1258–67.
 - ¹⁶ Kodjikian L et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013; 120:2300-2309.
 - ¹⁷ Berg K et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122:146-152.
 - ¹⁸ Krebs I et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 266–271.
 - ¹⁹ Virgili G and Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No: CD004763.
 - ²⁰ American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age Related macular Degeneration. American Academy of Ophthalmology 2015.
 - ²¹ Kokame G.T. et al. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:297-301.
 - ²² Koh A et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012; 32:1453-64.
 - ²³ Solomon SD et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age related macular degeneration (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD005139.
 - ²⁴ Sarwar S et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD011346.

-
- ²⁵ Schmidt-Erfurth U et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1144–1167.
- ²⁶ Moja L et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9): CD011230. doi:10.1002/14651858.CD011230.pub2.
- ²⁷ Freund KB et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases a Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina* 2015; 35:1489–1506.
- ²⁸ Broadhead GK et al. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2014; 92:713–723.
- ²⁹ Amoaku WM et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye* 2015; 29:721–731.