

GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Questo giorno Lunedì 26 **del mese di** Ottobre
dell' anno 2009 **si è riunita nella residenza di** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA
la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:

1) Muzzarelli Maria Giuseppina	Vicepresidente
2) Bissoni Giovanni	Assessore
3) Bruschini Marioluigi	Assessore
4) Campagnoli Armando	Assessore
5) Dapporto Anna Maria	Assessore
6) Muzzarelli Gian Carlo	Assessore
7) Pasi Guido	Assessore
8) Peri Alfredo	Assessore
9) Rabboni Tiberio	Assessore
10) Ronchi Alberto	Assessore
11) Sedioli Giovanni	Assessore
12) Zanichelli Lino	Assessore

Presiede la Vicepresidente Muzzarelli Maria Giuseppina
attesa l'assenza del Presidente

Funge da Segretario l'Assessore Zanichelli Lino

Oggetto: TEMPORANEA EROGABILITÀ DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB A CARICO DEL SSR NELL'AMBITO DELLE STRUTTURE DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA PER IL TRATTAMENTO DI NUOVI CASI DI DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (DMLE)

Cod.documento GPG/2009/561

Num. Reg. Proposta: GPG/2009/561

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Vista la determinazione AIFA 4 marzo 2009, pubblicata sulla G.U. n. 62 del 16.03.2009, con la quale, ai sensi della Legge n. 648/96, è stata limitata l'erogabilità a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale del bevacizumab (Avastin) al trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età e del glaucoma neovascolare, mentre per il trattamento delle maculopatie correlate all'età (DMLE)- indicazione terapeutica finora ricompresa fra quelle per le quali il medicinale era erogabile - è stato stabilito che il farmaco possa essere erogato esclusivamente ai pazienti già in trattamento;

Considerato che tale determinazione esclude il trattamento con bevacizumab di nuovi casi di DMLE, vincolando le strutture ospedaliere all'uso dei soli farmaci aventi specifica indicazione per detta patologia, che attualmente sono il ranibizumab ed il pegaptanib;

Richiamati i provvedimenti legislativi ed amministrativi che hanno delineato l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle Aziende sanitarie e degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna:

- la propria Delibera n. 1540 del 6 novembre 2006;
- l'art. 36 della L.R. 20 del 29 dicembre 2006;
- la propria Delibera 2330 del 22 dicembre 2008, di nomina dei componenti della Commissione Regionale del Farmaco (CRF) fino al 31/12/2010;

Richiamato in particolare l'allegato 1 della sopra citata deliberazione 1540/06 che assegna alla CRF, fra le altre, le seguenti funzioni:

- supporto tecnico scientifico all'Assessorato regionale Politiche per la salute per le scelte riguardanti la politica del farmaco,
- attività di aggiornamento continuo del Prontuario Terapeutico regionale;

Preso atto del "Parere sui farmaci da utilizzare per il trattamento delle maculopatie correlate all'età (ranibizumab, pegaptanib e bevacizumab)" formulato dalla CRF nella riunione del 16 luglio 2009, agli atti del Servizio Politica del Farmaco;

Rilevato che in tale parere la CRF riporta l'approfondimento condotto in relazione ai tre farmaci partendo dalle seguenti considerazioni:

- costo considerevolmente superiore di ranibizumab e pegaptanib rispetto a bevacizumab, tale da determinare, per la Regione Emilia-Romagna, un onere di criticità economica rilevante: ranibizumab-Lucentis ha prezzo ex factory pari a 1.100 euro a fiala (Determinazione AIFA/C 238/2008), eventualmente frazionabile in due dosi, con un costo unitario pari a 550 euro; pegaptanib-Macugen ha prezzo ex factory pari a 753,47 euro a confezione monodose (Determinazione AIFA/C239/2008); bevacizumab-Avastin nella confezione da 100 mg ha prezzo ex factory pari a 321,85 (Determinazione AIFA/C 210/2008), che viene frazionata nei laboratori galenici delle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna in unità posologiche per uso oculistico con un costo unitario inferiore a 30 euro;
- ineleggibilità dei pazienti con acuità visiva al di sotto dei 2/10 al trattamento con ranibizumab e pegaptanib a carico del servizio Sanitario Nazionale e conseguente necessità, per questi pazienti, di utilizzare bevacizumab;
- uso consolidato e prevalente di bevacizumab nel trattamento della DMLE, a livello internazionale, indipendentemente dall'acuità visiva;
- incensurabilità, sotto il profilo della sicurezza, dell'utilizzo di bevacizumab, in quanto anche AIFA ne consente l'utilizzo per i casi già in trattamento;
- attuale conduzione di uno studio clinico di confronto tra bevacizumab e ranibizumab (studio CATT - National Eye Institute del National Institutes of Health), che dovrebbe concludersi a breve fornendo ulteriori elementi di chiarezza sul ruolo terapeutico dei due farmaci;

Preso atto che:

- per l'approfondimento relativo alla valutazione del ruolo in terapia dei tre farmaci utilizzabili per il trattamento della DMLE è stato costituito un apposito Gruppo di lavoro con componenti della CRF e specialisti oculisti;
- tale gruppo ha elaborato un documento, allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale, nel quale è compiutamente citata la letteratura scientifica che avvalga l'uso consolidato, prevalente e sicuro di bevacizumab nel trattamento della DMLE a livello internazionale e viene evidenziato che, al momento, non è in alcun modo dimostrata la miglior efficacia di un farmaco rispetto agli altri;

Considerato che la CRF, nella seduta del 16 luglio 2009, ha deciso di:

- includere temporaneamente ranibizumab e pegaptanib nel PTR, in attesa dell'esito del sopra richiamato studio clinico di confronto sui farmaci attualmente in corso e condizionatamente all'adozione

da parte della Regione Emilia Romagna del provvedimento di cui al capoverso seguente;

- chiedere alla Regione di adottare opportuno provvedimento che consenta, per le motivazioni sopra esposte, nelle more dell'esito del sopra richiamato studio clinico, la temporanea erogabilità di bevacizumab a carico del SSR nell'ambito delle strutture della Regione Emilia-Romagna, anche per il trattamento di nuovi casi di DMLE, previa acquisizione del consenso informato del paziente;
- adottare un protocollo d'uso dei tre farmaci che contempli l'uso prevalente di bevacizumab per le motivazioni sopra illustrate (uso consolidato e prevalente, sicurezza, economicità) ed i criteri per l'accreditamento dei centri oculistici autorizzati alla prescrizione e all'uso;
- istituire il Gruppo permanente degli oculisti, con funzioni di audit dell'attività dei centri;
- prevedere il monitoraggio integrato (schede AIFA e report delle farmacie ospedaliere) dell'utilizzo dei farmaci per la DMLE da fornire al Gruppo permanente degli oculisti per l'attività di sorveglianza;
- adottare una procedura condivisa di frazionamento dei farmaci ranibizumab e bevacizumab;

Dato atto che:

- il combinato disposto dell'art. 3 del d.l. 23/1998, convertito in legge n. 94/98, dell'art. 1, comma 4, del d.l. 536/96, convertito in legge 648/96 e della lettera z) del comma 796 dell'art. 1 della legge 296/1996 (legge finanziaria per il 2007) attualmente impedisce un uso sistematico e diffuso di farmaci off label a carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento di patologie per le quali esistono farmaci con specifica indicazione nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- nel nostro ordinamento giuridico, l'Aifa può autorizzare l'uso di un farmaco a carico del Ssn per indicazioni terapeutiche diverse da quelle registrate qualora non esistano "valide alternative terapeutiche"; nel caso in cui, con riferimento ad una determinata patologia, siano disponibili farmaci con specifica indicazione nell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Aifa può autorizzare l'uso di un farmaco per la medesima indicazione, solo su richiesta della Casa farmaceutica produttrice dello farmaco stesso; pertanto, ove quest'ultima non abbia un interesse economico a richiedere tale allargamento, l'indicazione non può essere in alcun modo autorizzata;

Richiamata la normativa nazionale che impone il rispetto di obiettivi di finanza pubblica per la spesa farmaceutica ed in particolare l'art. 5, commi 1 e 5, del D.L. 159/2007 collegato alla finanziaria 2008 - così come modificati dalla Legge n. 77 del

24 giugno 2009 (di conversione del D.L. n. 39 del 28 aprile 2009) e dalla legge 102/2009 (di conversione del D.L. n.78 dell'1 luglio 2009), ai sensi dei quali:

- la spesa farmaceutica ospedaliera non può superare il 2,4 % della spesa sanitaria;
- l'eventuale sfioramento del 2,4 % è recuperato interamente a carico della regione attraverso, fra l'altro, misure di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera;
- il rispetto da parte delle Regioni del tetto previsto come limite massimo della spesa farmaceutica complessiva è necessario per l'accesso al finanziamento integrativo a carico dello Stato;

Ritenuto necessario porre in essere ogni azione utile al fine di meglio perseguire l'obiettivo di contenimento della spesa farmaceutica ed assicurare la migliore allocazione delle risorse del fondo sanitario nazionale, visto l'andamento della spesa farmaceutica per l'anno 2008, ed in prospettiva quello per l'anno 2009, che comporta il superamento del tetto indicato dalla normativa vigente per la spesa farmaceutica ospedaliera;

Considerato che il vigente ordinamento costituzionale riconosce la responsabilità delle Regioni nei servizi diretti alla tutela della salute ed in particolare la competenza in materia di organizzazione della assistenza ospedaliera, nel cui ambito rientra anche la somministrazione dei farmaci;

Considerato pertanto che la Regione dispone di un potere regolatorio nel disciplinare il governo e le politiche in ordine al bisogno e all'uso dei farmaci stessi;

Richiamato il Documento "Linee guida delle Regioni per la definizione del nuovo Patto per la Salute 2010-2012" -i cui contenuti vanno allineati a quelli dell'Accordo sul nuovo Patto per la Salute sottoscritto da Regioni e Governo il 23 ottobre 2009- nel cui contesto trovano collocazione anche le misure per l'assistenza farmaceutica (paragrafo 1.2, lett. b) e, più in particolare, l'impegno del Governo e delle Regioni a formulare una proposta organica di revisione dell'attuale disciplina in materia di uso off-label dei farmaci;

Ritenuto pertanto necessario accogliere la richiesta della CRF relativa all'adozione di un provvedimento che consenta, nelle more dell'esito del sopra richiamato studio clinico, la temporanea erogabilità di bevacizumab a carico del SSR nell'ambito delle strutture della Regione Emilia-Romagna, anche per il trattamento di nuovi casi di DMLE, previa acquisizione del consenso informato del paziente;

Preso atto altresì della richiesta inoltrata in data 30 marzo 2009 al Direttore Generale dell'AIFA dall'Assessore alle Politiche per la Salute, con la quale viene chiesta una rivalutazione relativa all'inclusione di bevacizumab (Avastin) nell'elenco della Legge n. 648/96 per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età, evidenziando che:

- il cambiamento della classe di rimborsabilità di un farmaco (alle specialità medicinali Lucentis e Macugen, già utilizzate in classe C per il trattamento della DMLE, con determinazione AIFA del 4 dicembre 2008 è stata attribuita la classe di rimborsabilità H) non pare una motivazione sufficiente ad escludere dall'elenco della legge 648/96 un altro farmaco (Avastin) già incluso per le stesse indicazioni,
- con Determina AIFA 23 maggio 2007 il farmaco bevacizumab (Avastin) è stato incluso nella legge 648/96 in quanto valida alternativa terapeutica nel trattamento della DMLE e una determina che definisce criteri di rimborsabilità non pare lo strumento idoneo a mettere in discussione tale ruolo terapeutico,
- per quanto riguarda la sicurezza, da un'analisi condotta nel data base della rete regionale di Farmacovigilanza non sono emerse ad oggi segnalazioni di eventi avversi correlati all'uso del farmaco bevacizumab nel trattamento della DMLE;

Valutato pertanto che, con riferimento al farmaco bevacizumab, l'assenza dell'indicazione autorizzata per il trattamento di nuovi casi di DMLE derivi dalla mancata richiesta di modifica dell'AIC da parte della casa farmaceutica produttrice, pur essendovi un'evidenza di efficacia consolidata nell'uso di tale farmaco per questa indicazione;

Valutato necessario, per garantire al contempo l'appropriatezza assistenziale e la gestione ottimale delle risorse economico-finanziarie, consentire la temporanea erogabilità del medicinale bevacizumab a carico del SSN nell'ambito delle strutture della Regione Emilia-Romagna, nelle more dell'esito del citato studio clinico di confronto, anche per il trattamento di nuovi casi di DMLE;

Dato atto che l'adozione del presente provvedimento consente, a parità di condizioni di efficacia e di sicurezza dei farmaci Lucentis, Macugen e Avastin, una significativa riduzione della spesa farmaceutica a carico del servizio sanitario pubblico e tutela altresì la libertà di scelta terapeutica da parte dei professionisti del SSN;

Dato atto che, contestualmente all'adozione del presente provvedimento, la Regione potrà adottare tutte le ulteriori misure opportune e necessarie per evidenziare le incongruità derivanti

dall'assetto normativo vigente in materia di uso off label dei farmaci e la contraddittorietà rispetto alle proprie responsabilità economiche di governo della spesa, rendendosi parte attiva nel promuovere una revisione dell'attuale disciplina e adottando, anche in via autonoma, disposizioni legislative che consentano il governo dell'appropriatezza farmaceutica e l'uso dei farmaci anche al di fuori delle indicazioni autorizzate;

Vista la propria deliberazione n. 2416 del 29.12.2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e successive modifiche;

Dato atto dei pareri allegati;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute

A voti unanimi e palesi

DELIBERA

per le motivazioni indicate in premessa e sulla base delle evidenze scientifiche dettagliatamente illustrate nell'allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale, nelle more dell'esito dello studio clinico di confronto sui farmaci per il trattamento della DMLE attualmente in corso (studio CATT - National Eye Institute del National Institutes of Health),

1. di consentire la temporanea erogabilità del medicinale bevacizumab a carico del SSR nell'ambito delle strutture della Regione Emilia-Romagna, anche per il trattamento di nuovi casi di DMLE, previa acquisizione del consenso informato del paziente;
2. di dare mandato al Responsabile del Servizio Politica del Farmaco della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali di adottare i provvedimenti e di porre in essere tutte le azioni necessari a dare compiuta e tempestiva attuazione al presente provvedimento procedendo, in particolare, all'adozione del protocollo d'uso dei tre farmaci (bevacizumab, ranibizumab e pegaptanib), all'istituzione del Gruppo permanente degli oculisti, con funzioni di audit dell'attività dei centri regionali e all'adozione della procedura di frazionamento dei farmaci ranibizumab e bevacizumab, come indicato nelle premesse del presente provvedimento.



Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 2330/2008)

GRUPPO DI LAVORO FARMACI PER LA DMLE

Composizione:

Cognome e Nome	Azienda
BONCI PAOLO	U.O. Oculistica Ausl Imola
CAMPANINI BARBARA	Medico UO Oculistica di Ravenna
CAMPI LUCA	Strutt. Complessa Oftalmologia AOSP MODENA
CAMPOS EMILIANO	Direttore di Struttura Complessa di Oftalmologia AOSP BOLOGNA
CASSINARI PAOLA	Dirigente Medico U.O. Oculistica P.O. AUSL PC
CIARDELLA ANTONIO PASQUALE	Direttore di Struttura Complessa di Oftalmologia AOSP BOLOGNA
D'ALESSANDRO ROBERTO*	UNIVERS. BO. -DIP. SC. NEUROLOGICHE
DALIA TOMMASO	Dir U.O. Oculistica Ospedale San Sebastiano Correggio - AUSL REGGIO
DATTILO GIUSEPPE	U.O Oculistica Ospedale Bufalini AUSL CESENA
D'ELISEO DOMENICO	Medico UO Oculistica di Lugo - AUSL RAVENNA
FANTAGUZZI PAOLO MARIA	Direttore U.O. Oculistica "Morgagni-Pierantoni" AUSL FORLI'
FIACCHI PAOLA*	AZ. OSP BOLOGNA
GANDOLFI STEFANO	Dir. Struttura Complessa di Oculistica AOSP PR
LEONELLI RUGGERO	Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo U.O. Oculistica AUSL MODENA
MARTELLI LUISA*	RER -AFR
NEGRI MARIA GIULIA**	RER -AFR
ORTOLANI MARILINDA	OCULISTICA RICCIONE
PAZZAGLIA ALBERTO	AZ. OSP-UNIV BOLOGNA
PINELLI GIOVANNI*	AUSL MODENA
QUAGLIANO FRANCESCA	AZ. AUSL BOLOGNA
SAPIGNI ESTER*	RER SERV AFR
SEBASTIANI ADOLFO	Dir. Medico Struttura di Oculistica Arcispedale SANT'ANNA
SILVANI CHIARA**	CREVIF
TASSINARI GIORGIO	Direttore UOC Oculistica OM AUSL BO
ZOTTI CARLO ALBERTO	Dir med Struttura di Oculistica Arcispedale S. Maria Nuova

*componenti della Commissione Regionale del Farmaco (CRF)

** componenti delle Segreterie della CRF

Il Gruppo di lavoro degli oculisti si è riunito in due date 8/05 e 28/05 presso l'Assessorato Politiche per la Salute, RER, e nella data 9/06 presso la Dir. Medico-Struttura di Oculistica Arcispedale Sant'Anna, elaborando il presente documento tecnico.

VALUTAZIONE DEL RUOLO IN TERAPIA DEI FARMACI UTILIZZABILI PER IL TRATTAMENTO DELLA DMLE

DEFINIZIONI

1. qual è la definizione di degenerazione maculare legata all'età e come viene classificata?
2. quali sono i criteri di gravità della lesione?

La **Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE)** è, nei paesi industrializzati, una delle principali cause della perdita irreversibile della capacità visiva nei soggetti di età superiore a 65 anni. La DMLE viene comunemente classificata utilizzando i termini di: **iniziale** (o *secca*) ed **evoluta** (*nelle forme essudativa o neovascolare, e atrofica*), per indicare rispettivamente momenti diversi, con diversa gravità e prognosi visiva. Una recente ricerca, che ha raggruppato tre studi condotti in diversi continenti su un'ampia popolazione, ha evidenziato un rapporto tra la prevalenza della DMLE neovascolare e dell'atrofia geografica di circa 2:1 [1]. Complessivamente, la DMLE era presente nello 0.2% della popolazione di età compresa tra i 55 e i 64 anni, mentre raggiungeva il 13% nella popolazione di età superiore a 85 anni. A causa dell'incremento dell'aspettativa di vita e della rarità della DMLE nella popolazione nera [2, 3], questa patologia ha un maggiore impatto nei paesi industrializzati, soprattutto occidentali.

I pazienti con **DMLE iniziale** presentano lesioni retiniche, quali le drusen e aree di alterata pigmentazione (prevalentemente iperpigmentazione), ma quasi sempre mantengono un buon livello di acuità visiva. Come definitivamente dimostrato dalla letteratura, quanto più le lesioni retiniche iniziali sono numerose (in particolare *soft* drusen e iperpigmentazione) tanto maggiore è il rischio per questi pazienti di sviluppare una DMLE neovascolare [4-6].

La **DMLE neovascolare o essudativa** provoca una grave perdita della capacità visiva, portando alla formazione di uno scotoma centrale (zona centrale di cecità) secondario alla formazione di neovasi in prossimità o al centro della macula. Questi vasi sanguigni neoformati provengono quasi esclusivamente dalla coroide (neovascolarizzazione coroideale o *choroidal neovascularization*; CNV) e provocano la formazione di una cicatrice fibrovascolare che distrugge definitivamente la retina centrale. Tanto più ampie e vicine al centro della macula sono le lesioni neovascolari, quanto più grave è la loro prognosi.

L'altra forma avanzata di DMLE è quella definita atrofica (cosiddetta **atrofia geografica**), in cui si manifestano alterazioni atrofiche della retina e della coriocapillare in sede maculare. È meno frequente che l'atrofia geografica provochi la perdita improvvisa e completa della capacità visiva.

3. come si misura l'acuità visiva? (quale modalità di misura viene raccomandata dal gruppo di lavoro ed eventuali parametri di conversione)

L'acutezza visiva o acuità visiva o visus è definita come la capacità dell'occhio di risolvere e percepire dettagli fini di un oggetto. L'acutezza visiva rappresenta l'inverso delle dimensioni angolari minime che un oggetto deve avere per poter essere percepito correttamente. L'acuità visiva morfoscopica o di riconoscimento è il tipo di acutezza visiva più comunemente utilizzata e conosciuta. Esprime la capacità di riconoscere una determinata forma tra tante possibili (discriminazione) come ad

esempio una lettera dell'alfabeto. L'acutezza visiva morfoscopica è il tipo più utilizzato nella pratica clinica. La tabella che rappresenta i diversi simboli con diverse grandezze viene definita tabella ottotipica o tavola ottotipica. La misurazione dell'acutezza visiva avviene valutando il riconoscimento corretto e la grandezza delle lettere o di altri simboli poste sulla tabella, siano esse E di Albin, C di Landolt, lettere di Snellen o simboli di vario tipo. Nei diversi paesi l'acutezza visiva è annotata come una frazione o un numero decimale. Se annotata come frazione essa può essere riferita ai metri, piedi o frazione decimale: se vengono utilizzati i piedi come unità di misura la frazione espressa è in ventesimi (20/20); utilizzando i metri è espressa in sestimi (6/6). LogMAR è un altro tipo di scala utilizzato comunemente e si basa sul logaritmo del minimo angolo di risoluzione (MAR, Minimal Angle of Resolution). Il sistema LogMAR è spesso associato ad un diverso sistema di progressione della grandezza degli ottotipi cioè quello logaritmico. La progressione logaritmica degli ottotipi ha una maggiore linearità rispetto a quella classica geometrica. Considerando i valori normalmente riportati nelle tabelle decimali si ha la classica successione 1, 2, 3 ecc... decimi. Il cambiamento di acutezza tra 1 e 2 decimi è molto maggiore di quello esistente tra 9 e 10 decimi. A questo sopperisce la scala logaritmica in cui è mantenuta costante la progressione degli ottotipi e per questo è definita come lineare. Questa scala in Italia è meno usata in ambito clinico rispetto all'ambito della ricerca per le proprietà matematiche e statistiche che possiede. La più diffusa di queste è la tavola ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) che risultano dalla elaborazione delle tavole di Bailey-Lovie, che utilizzano le lettere di Sloane a progressione logaritmica e ad affollamento costante. Le tavole correntemente in uso nel nostro Paese, con notazione decimale ed impossibilità di un'adeguata standardizzazione nella progressione del dato visivo, dovrebbero essere progressivamente sostituite, ma costituiscono ancora, anche dal punto di vista medico-legale, il criterio di definizione del deficit visivo. È possibile fare trasposizioni ed equivalenze fra le diverse scale di notazione utilizzate.

Tabella di conversione dell'acuità visiva

Piedi	Metri	Monoyer	LogMAR
20/200	6/60	0,10	1,0
20/160	6/48	0,13	0,9
20/125	6/37	0,16	0,8
20/100	6/30	0,20	0,7
20/80	6/24	0,25	0,6
20/63	6/18	0,32	0,5
20/50	6/15	0,40	0,4
20/40	6/12	0,50	0,3
20/32	6/9	0,63	0,2
20/25	6/7	0,80	0,1
20/20	6/6	1,00	0,0
20/16	6/4	1,25	-0,1
20/12,5	6/3,75	1,60	-0,2
20/10	6/3	2,00	-0,3

Il gruppo di lavoro propone l'utilizzazione della sola tavola ottotipica logaritmica ETDRS per valutare l'acuità

visiva iniziale e monitorare la risposta al trattamento con farmaci anti-VEGF nei pazienti affetti da DMLE essudativa in tutti i centri della regione Emilia Romagna.

Quesito n. 1

Quale casistica di pazienti è stata ad oggi trattata con bevacizumab nella regione Emilia Romagna?
(ultimo trimestre 2008)

Pazienti con DMLE neovascolare sottoposti ad iniezione intra-vitrea con avastin nell'ultimo trimestre 2008				
CAT. 1, 2 e 3 relative all'acuità visiva iniziale pre-avastin				
	TOT	CAT. 1	CAT. 2	CAT. 3
RESPONSABILE E STRUTTURA		< 0.2	0.2 - 0.4	> 0.4
01 - Campi - Az. Osp-Univ Policlinico di Modena	39	21	15	3
02 - Ortolani - Ospedale di Rimini	12	7	3	2
03 - Quagliano - Ospedale Maggiore di Bologna	36	15	17	4
04 - Incorvaia - Az. Osp-Univ S. Anna di Ferrara	26	11	11	4
05 - Martini - Ospedale di Sassuolo	32	13	15	4
06 - Zotti - Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia	42	16	16	10
07 - Cassinari - Ospedale G. da Saliceto di Piacenza	16	10	4	2
08 - Rodezno - Ospedale Pierantoni di Forlì	21	6	12	3
09 - Dalia - Ospedale di Reggio Emilia	33	19	9	5
10 - D'Eliseo - Ospedale di Lugo	11	1	6	4
11 - Pazzaglia - Az. Osp-Univ S. Orsola - Malpighi di Bologna	48	20	22	6
12 - Gandolfi - Az. Osp-Univ di Parma	35	13	14	8
13 - Dattilo - Ospedale di Cesena	12	1	5	6
14 - Ciardella - Az. Osp-Univ S. Orsola - Malpighi di Bologna	47	22	17	8
15 - Bonci - Ospedale di Imola	NP	NP	NP	NP
TOTALE	410	175	166	69

NP = dati non pervenuti:

In grigio sono evidenziati alcuni dati verosimilmente stimati (vedi riga 12).

Quesito n. 2

Quali sono i criteri clinici/strumentali per decidere di iniziare un trattamento nei pazienti con DMLE?

L'esame dell'**acuità visiva** per lontano rimane il cosiddetto *gold standard* per lo studio della funzione della macula nella DMLE. Le migliori tavole ottotipiche per questa quantificazione sono le tavole ETDRS. La quantificazione dell'acuità visiva per vicino costituisce un buon complemento alla determinazione di quella per lontano.

L'**esame biomicroscopico della macula** è la metodica standard per la diagnosi dei diversi stadi della degenerazione maculare legata all'età. Questa indagine deve essere correttamente eseguita durante una qualsiasi visita specialistica oculistica, previa midriasi farmacologica.

L'esame si esegue con lente a contatto o con lenti non a contatto alla lampada a fessura: si tratta di un'osservazione stereoscopica in grado di riconoscere la presenza di tutte le lesioni cliniche della DMLE: drusen, alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico, atrofia, edema, emorragie a diversa localizzazione, essudati duri, distacco sieroso di epitelio pigmentato retinico e/o neuroepitelio, cicatrice fibrosa. Al fine di valutare l'evoluzione delle lesioni maculari, indispensabile soprattutto per rilevare il passaggio tra la forma iniziale e quella avanzata, la biomicroscopia stereoscopica è di per sé sufficiente, ma la documentazione fotografica (a colori) della macula consente una registrazione definitiva del dato obiettivo e un più preciso confronto nel tempo, come documentato da numerosi lavori scientifici.

L'**angiografia retinica con fluoresceina** costituisce l'esame utilizzato in tutti gli studi clinici randomizzati sulla DMLE. Le definizioni di lesione neovascolare classica ed occulta sono state introdotte dal *Macular Photocoagulation Study* nel 1989 [7]. Le lesioni vennero inoltre classificate in base alla loro localizzazione in extrafoveali, con distanza dalla fovea maggiore di 200 µm, in iuxtafoveali, con distanza inferiore ai 200 µm e in subfoveale quando coinvolgono la fovea. Con l'introduzione della terapia fotodinamica, in fluorangiografia le lesioni subfoveali sono state definite come classiche ed occulte ed ulteriormente suddivise in prevalentemente classiche, minimamente classiche e totalmente classiche o occulte [8]. Per lesioni prevalentemente classiche si intendono lesioni neovascolari dove la componente classica ha dimensioni maggiori del 50% dell'intera lesione. Al contrario le minimamente classiche presentano una componente classica inferiore al 50% dell'intera lesione. Questa classificazione, apparentemente senza una chiara base biologica, è strettamente legata alla risposta delle lesioni alla terapia fotodinamica. È da ricordare che questa classificazione è stata ottenuta a posteriori analizzando i risultati dello studio: le lesioni prevalentemente classiche rispondevano meglio al trattamento delle minimamente classiche ed occulte. Infine è necessario ricordare che la valutazione della localizzazione e del tipo di lesione neovascolare tra esperti è molto variabile [9] e questo fattore dovrebbe essere sempre considerato nell'interpretazione dei risultati dei *trials* clinici che utilizzano l'angiografia con fluoresceina come parametro di successo del trattamento. L'angiografia retinica con fluoresceina è ancor oggi il *gold standard* per la diagnosi delle lesioni della DMLE avanzata.

L'**angiografia con verde indocianina** (*Indocyanine Green Angiography*: ICGA), introdotta da Flower e Hochheimer [10] nei primi anni '70, solo nei primi anni '90 fu introdotta nella pratica clinica [11-14]. A tutt'oggi non vi sono *trials* clinici pubblicati che hanno utilizzato l'ICGA come esame diagnostico. L'ICGA è raccomandata per: l'identificazione delle lesioni vasculopatiche coroideali di tipo polipoidale [15-17]; neovascolarizzazioni coroideali associate a distacchi dell'epitelio pigmentato retinico [18, 19]; neovascolarizzazioni coroideali di tipo occulto [20, 21]; membrane neovascolari tipo «*Retinal Angiomatous Proliferation*». Queste sono tutte le condizioni nelle quali questa metodica contribuisce all'identificazione di lesioni che potrebbero essere trattabili. L'ICGA è inoltre necessaria per l'identificazione dei *feeder vessels* (vasi afferenti) nella DMLE [22, 23].

Sebbene sia ormai una metodica affermata ed abbia contribuito alla comprensione dei processi patogenetici che stanno alla base di numerose patologie oculari, nessun *clinical trial* randomizzato controllato, pubblicato fino ad ora, mostra alcun beneficio nell'uso dell'ICGA per la gestione di una specifica patologia oculare.

La **tomografia ottica a luce coerente** (*Optical Coherence Tomography: OCT*) permette di visualizzare e misurare *in vivo* lo spessore della retina e talora dei diversi strati retinici. L'OCT documenta la presenza di sollevamenti del neuroepitelio, dell'epitelio pigmentato retinico e la presenza di edema intraretinico e di essudati [24]. L'introduzione dei nuovi farmaci antiVEGF e la necessità di trattamenti ogni quattro o sei settimane ha suggerito la necessità di un metodo di valutazione per eseguire il trattamento quando necessario. Alcuni Autori hanno utilizzato l'OCT come strumento atto a tale scopo [25]. Tuttavia lo studio di pochi pazienti non ha ancora permesso una definitiva risposta sulla possibilità di utilizzare l'OCT per un migliore trattamento. L'OCT è uno strumento diagnostico utile per completare la diagnosi di DMLE, sia nella forma iniziale che avanzata e potenzialmente utile nella definizione della tempistica del trattamento o ritrattamento della forma neovascolare.

Criteri di terapia

Nella terapia della **DMLE essudativa** gli interventi attualmente in uso nella comune pratica clinica sono [26]:

1. fotocoagulazione laser
2. terapia fotodinamica
3. terapia intravitreale con farmaci antiVEGF

Fotocoagulazione laser

La fotocoagulazione causa una zona cieca (scotoma assoluto) nella parte del campo visivo corrispondente alla zona retinica trattata. Gli studi del Macular Photocoagulation Study Group (MPS) hanno dimostrato un beneficio superiore alla semplice osservazione nel trattamento delle CNV extrafoveali, ma il rapporto rischio/beneficio è incerto per lesioni juxta- o subfoveali. In particolare il trattamento di lesioni subfoveali produce una grave e brusca riduzione dell'acuità visiva, particolarmente in soggetti con acuità visiva più elevata al momento del trattamento. Il trattamento laser delle lesioni extrafoveali nella DMLE è tuttora il trattamento di prima scelta, pur esponendo ad un'elevata e statisticamente significativa percentuale di recidive, quasi sempre sul margine foveale.

Terapia fotodinamica

Attualmente la terapia fotodinamica (PDT) è approvata dall'EMA per il trattamento delle CNV subfoveali prevalentemente classiche nei pazienti affetti DMLE e con visus $\geq 1/10$. Agisce producendo vaso-occlusione a livello del territorio vascolare neofornato con relativa selettività per il circolo corio-retinico normale. Non previene la formazione di nuovi vasi e necessita di più sedute ad intervalli di 2-3 mesi. La meta-analisi di tre trials (TAP, VIP, VIM) ha mostrato alcuni benefici per l'*outcome* critico «perdita di 3 o più linee di acuità visiva» (RR-rischio relativo : 0.78, 95; CI intervallo di confidenza da 0.7 a 0.87 %). In base a questi studi si evince che la PDT è superiore rispetto al placebo nel trattamento della CNV prevalentemente classica. Tuttavia, considerata la superiorità anatomica e funzionale dei risultati dei farmaci antiVEGF rispetto alla PDT, attualmente l'applicazione della PDT è rimasta confinata al trattamento delle CNV nella miopia patologica, ai casi di rifiuto della terapia intravitreale da parte del paziente con DMLE essudativa o in presenza di pazienti "non-responder" alla terapia con farmaci antiVEGF. L'efficacia della PDT in forme di vasculopatia coroideale polipoidale viene sostenuta senza consistenti evidenze scientifiche di supporto.

Terapia intravitreale con farmaci antiVEGF

Farmaci in-label: sintesi dei risultati degli studi randomizzati

Esistono numerosi studi controllati randomizzati sull'argomento. Negli studi VISION si è riscontrato che il **pegaptanib** (Macugen) iniettato per via intravitreale ogni 6 settimane riduceva il rischio di perdita della visione (fino a 15 lettere ETDRS) a un anno (RR 0.71; 95%CI da 0.6 a 0.84) e

incrementava la possibilità di miglioramento visivo (RR 2.94, 95%CI da 1.25 a 6.92). La qualità della raccomandazione generale è moderata a causa dell'incertezza statistica di uno degli *outcome* critici (eccessiva ampiezza dell'intervallo di confidenza relativa al miglioramento visivo).

Nello studio MARINA si è riscontrato che il **ranibizumab** (Lucentis) iniettato per via intravitreale con cadenza mensile riduceva il rischio di perdita della visione (fino a 15 lettere ETDRS) a un anno (RR 0.14, 95%CI da 0.1 a 0.22) e incrementava la possibilità di miglioramento visivo (RR 5.81, 95%CI da 3.29 a 10.26). La qualità della raccomandazione generale è alta per entrambi gli *outcome*. Non sono peraltro disponibili in letteratura, studi comparativi di efficacia e sicurezza tra Lucentis e Macugen.

La maggior parte degli effetti indesiderati dei farmaci antiVEGF è correlata alla procedura di iniezione. Relativamente alla capacità visiva, la complicanza più pericolosa è l'endofalmitide settica, che si manifesta con una bassa frequenza (circa 1/1000) [27] e che negli studi citati va da 0.7% a 4.7%. Occorre ricordare che il rischio può essere cumulativo nel caso di iniezioni ripetute: in altri termini, nel caso in cui vengano somministrate 20 iniezioni si avrà un rischio pari al 2%. Le procedure di asepsi adottate nella pratica clinica in Emilia Romagna, in accordo con le direttive della Società Oftalmologica Italiana (ambienti sterili, campo operatorio sterile, blefarostato, irrigazione con povidone-iodio prima dell'iniezione), riducono il rischio di infezione rispetto ad alcuni studi clinici. Tra gli effetti a livello sistemico, è stato segnalato il rischio di rari eventi emorragici o tromboembolici in quanto i farmaci antiVEGF somministrati per via sistemica possono aumentarlo, come accade per il bevacizumab utilizzato nella terapia del tumore del colon in fase metastatica. Può essere difficile rilevare un aumento del rischio in individui che hanno già un bassissimo rischio di base, come quelli arruolati negli studi clinici. Comunque, anche un piccolo aumento del rischio (come un RR di 1.2 o di 1.5) può essere importante per i pazienti suscettibili di eventi emorragici o tromboembolici, che non erano stati arruolati negli studi clinici (gli SCR non sono lo strumento migliore per individuare possibili rischi rari, ma gravi).

Rispetto ai rari rischi, i benefici sono sufficientemente dimostrati per giustificare una forte raccomandazione a favore dell'uso dei farmaci antiVEGF: forte raccomandazione per il pegaptanib e il ranibizumab; evidenze di alta qualità per il ranibizumab; evidenze di qualità moderata per il pegaptanib, a causa della ridotta qualità di un *outcome* critico).

Pur non esistendo evidenze dirette, l'uso di un programma terapeutico con una fase di induzione di tre dosi seguita da un regime di mantenimento «*as needed*» (basato su valutazioni cliniche e strumentali) sembrerebbe essere la soluzione più attuabile nel trattamento della DMLE neovascolare. Non sono stati individuati studi che raffrontino diversi regimi di mantenimento/ritrattamento con farmaci antiVEGF ad eccezione dello studio PIER che prevede un regime di mantenimento/ritrattamento trimestrale con ranibizumab. In questo studio, dopo 1 anno si è osservata una forte riduzione del rischio di perdita della capacità visiva (RR 0.26, 95%CI da 0.16 a 0.44) ma non un significativo miglioramento visivo (RR 1.28, 95%CI da 0.71 a 2.3). Si ritiene tuttavia che i benefici previsti da un regime «*as needed*» continuo ad essere superiori ai rischi di un trattamento sistematico mensile, indicato dai trial clinici per 12-24 mesi.

Farmaci off-label

Dal momento della prima segnalazione [28] dell'effetto terapeutico di **bevacizumab** (Avastin) nel trattamento della DMLE essudativa, l'utilizzazione off-label del farmaco si è enormemente diffusa, risultando a tutt'oggi il trattamento più eseguito per questa patologia, ciò che lo ha reso il farmaco più utilizzato al mondo in Oftalmologia. Considerando le pubblicazioni identificabili su MEDLINE utilizzando le parole chiave «bevacizumab» e Avastin» tra il 1 giugno 2005 e il 31 luglio 2008, si evidenziano 511 pubblicazioni. Dal 1 giugno 2005 a tutt'oggi si identificano 189 articoli riguardanti il trattamento della DMLE essudativa con bevacizumab e 270 articoli riguardanti il trattamento delle CNV subfoveali di qualunque origine [29, 30]. 33 studi evidenziano in modo chiaro e inequivocabile l'efficacia del bevacizumab nel trattamento della DMLE neovascolare. Ciononostante gli studi spontanei di grado maggiore sono numericamente limitati (3 trials prospettici randomizzati e controllati), cosicché la valutazione oggettiva dei benefici del bevacizumab rispetto a controlli rappresentativi, supportati peraltro dalle ditte produttrici di pegaptanib (Pfeizer) e ranibizumab

(Novartis), non è definitivamente possibile. L'analisi della sicurezza di bevacizumab a livello oculare (0.21%) e sistemico (1.5%) ha evidenziato risultati sovrapponibili alle due molecole precedentemente citate, al termine del follow-up di un anno [31]. Gli studi sperimentali con colture "*in vitro*" di epitelio pigmentato retinico e cellule ganglionari retiniche trattate con bevacizumab, non hanno evidenziato eventi avversi per concentrazioni 3 volte superiori a quelle utilizzate per via intravitreale.

Queste forti evidenze hanno indotto il National Eye Institute of the National Institute of Health (USA) a sponsorizzare uno studio indipendente comparativo di efficacia/sicurezza utilizzando bevacizumab e ranibizumab nel trattamento della DMLE essudativa (CATT trial, in corso) [32]. La stessa esigenza di comparare in modo indipendente i due farmaci, ha determinato uno studio clinico spontaneo randomizzato in doppio cieco del Moorfield Eye Hospital (UK) i cui risultati sono attesi entro il 2009 [33].

Quesito n. 3

Qual è l'algoritmo decisionale per la scelta del trattamento ed in particolare qual è il ruolo della terapia fotodinamica?

CNV extrafoveale: non esistono studi che confrontino fotocoagulazione laser, PDT e terapia anti VEGF per pazienti con DMLE essudativa e CNV extrafoveale. La strategia di trattamento può essere in funzione di parametri diversi, quali acuità visiva, emorragia sub-retinica, essudati, edema intraretinico diffuso con possibilità di coinvolgimento foveale per via gravitazionale, distacco del neuroepitelio, distacco sieroso e/o siero-emorragico dell'epitelio pigmentato retinico, e resta quindi a giudizio clinico, in funzione anche della modalità di presentazione della patologia di base.

CNV subfoveale: considerata la superiorità anatomica e funzionale dei risultati di alcuni farmaci antiVEGF rispetto alla PDT, attualmente l'applicazione della PDT è rimasta confinata al trattamento delle CNV nella miopia patologica ed ai casi di rifiuto della terapia intravitreale da parte del paziente con DMLE essudativa. L'efficacia della PDT in forme di vasculopatia coroideale polipoidale viene sostenuta senza consistenti evidenze scientifiche di supporto. Sono attualmente disponibili risultati di studi randomizzati che evidenziano un migliore risultato funzionale dalla terapia combinata (ranibizumab + PDT) rispetto alla sola PDT [34]. La terapia combinata (bevacizumab + PDT) sembra, in studi numericamente limitati [35], ottenere risultati funzionali sovrapponibili a quelli dello studio FOCUS.

Quesito n. 4

Quali sono i criteri clinici per scegliere un trattamento con farmaci biologici?

I farmaci biologici hanno evidenziato risultati anatomico-funzionali superiori alla fotocoagulazione laser e alla PDT. I pazienti affetti da DMLE essudativa con CNV attive di qualunque tipologia a localizzazione subfoveale dovrebbero essere trattati prevalentemente con farmaci antiVEGF piuttosto che con la terapia fotodinamica. Si tratta di una raccomandazione forte, supportata da evidenze clinico-scientifiche.

Al momento non esistono dati definitivi relativi al trattamento di CNV associate a distacco dell'epitelio pigmentato retinico, vasculopatie coroideali polipoidali, proliferazioni angiomatose retiniche (RAP); pazienti con questo tipo di lesioni possono essere sottoposti a trattamento sebbene sia possibile che la risposta sia inferiore rispetto alle lesioni incluse nei principali trials clinici.

Quesito n. 5

Quali sono i criteri per scegliere fra i farmaci biologici disponibili?

La Commissione, alla luce delle evidenze della letteratura e delle esperienze personali, conclude di non raccomandare un farmaco anti-VEGF in particolare, dal momento che i 3 farmaci oggi disponibili sul mercato sono superiori al placebo e alla PDT nel trattamento della DMLE essudativa con CNV subfoveale, e presentano profili di sicurezza sovrapponibili, con riduzione del rischio di perdita della visione e possibile aumento del visus.

Spetterà ai Centri che verranno autorizzati dalla regione Emilia Romagna scegliere l'opzione terapeutica individualizzata che riterranno più opportuna.

Quesito n. 6

Quali sono le condizioni cliniche in cui il gruppo di lavoro propone un trattamento con bevacizumab?

- DMLE essudativa, lesione costituita da CNV attiva sub-foveale di qualunque tipologia e dimensione; in caso di lesioni iuxta o extrafoveali il trattamento può essere considerato in tutti i casi nei quali si possa presumere un risultato anatomico-funzionale migliore rispetto alla terapia laser e PDT.
- Disponibilità di eseguire follow-up, al fine di garantire idoneo monitoraggio dei risultati e rilevare eventuali eventi avversi, anche avvalendosi di diagnosi strumentali (acuità visiva rilevata con ottotipo ETDRS, PIO, FAG, OCT, ecc.).

La Commissione ritiene opportuno proporre l'introduzione di un sistema di controllo e autovalutazione dell'appropriatezza delle procedure adottate dai Centri che verranno individuati.

Quesito n. 7

Quali sono i criteri clinici e strumentali per definire la risposta/non risposta al trattamento per i farmaci biologici?

Risultati funzionali da valutarsi 15-30 giorni dall'ultima iniezione (“loading phase”: 1 iniezione/mese per 3 mesi consecutivi per bevacizumab-ranibizumab; 1 iniezione ogni 45 giorni per 4,5 mesi per pegaptanib) al momento in cui la maggioranza degli studi clinici dimostra il massimo beneficio funzionale del trattamento.

- paziente stabile/migliorato: perdita visiva \leq 10 lettere sec. ETDRS
- paziente peggiorato: perdita visiva $>$ 10 lettere sec. ETDRS

Risultati anatomici

- paziente stabile/migliorato: “leakage” invariato/ridotto alla FAG; spessore centrale all'OCT invariato/ridotto;
- paziente peggiorato: “leakage” alla FAG aumentato e spessore centrale all'OCT aumentato.

Quesito n. 8

In base al risultato clinico quali sono i criteri per sospendere il trattamento o continuarlo?

La Commissione ritiene che la sospensione del trattamento debba essere sempre immediata in caso di comparsa di gravi eventi avversi oculari o sistemici.

Nei pazienti che al termine della fase di “loading” presenteranno miglioramento dei parametri anatomico-funzionali esaminati, il trattamento dovrà essere sospeso e ripreso solo “*as needed*”, in caso di recidive documentate con i parametri precedentemente esposti.

I pazienti che, invece, al termine della fase di “loading” avranno presentato un grave peggioramento delle condizioni anatomo-funzionali (riduzione del visus oltre 15 lettere ETDRS, incremento del leakage angiografico, incremento dello spessore all’OCT) saranno considerati non-responder, e non elegibili per continuare il trattamento.

Nel caso il trattamento venga continuato, definire la tempistica del trattamento e del follow-up.

Si conferma l’indicazione ad un trattamento a bassa frequenza di somministrazioni “*as needed*”, basato su criteri di valutazione clinico-strumentali, dopo una fase di induzione di 3 iniezioni consecutive. La prima iniezione andrebbe eseguita il prima possibile dopo la diagnosi. Prima di ciascuna delle successive 2 iniezioni, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad almeno valutazione del visus, del fondo oculare e OCT; la FAG sarebbe consigliabile in caso di significativo peggioramento visivo, a discrezione del curante.

La Commissione ritiene che, anche in assenza di attività delle CNV e di sintomi soggettivi di peggioramento, dopo la fase iniziale di induzione i soggetti trattati debbano essere rivalutati entro 4 mesi per almeno 12 mesi, al fine di evidenziare eventuali segni di riattivazione della malattia ed eseguire ritrattamenti.

Quesito n. 9

In caso di insuccesso con primo trattamento con biologici, quali strategie successive possono essere proposte?

Al momento attuale non esistono in letteratura evidenze a supporto di terapie con maggiore efficacia rispetto ai farmaci antiVEGF.

Altri trattamenti di incerta efficacia potranno essere adottati a giudizio del clinico sulla base della personale esperienza.

Bibliografia

1. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697-704.
2. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999; 106: 1049-55.
3. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564-72.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 668-81.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417-36.
6. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 519-26.
7. Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB, Elman MJ, Murphy RP, Flood TP, Hawkins BS, Maguire MG, Fine SL. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. The Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology* 1989; 96: 1526-34.
8. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329-45.
9. Zayit-Soudry S, Alfasi M, Goldstein M, Moisseiev J, Axer-Siegel R, Pollack A, Yassur Y, Loewenstein A. Variability among retina specialists in evaluating fluorescein angiograms of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 798-803.
10. Flower RW, Hochheimer BF. Clinical infrared absorption angiography of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1972; 73: 458-9.
11. Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR, Sorenson JA, Orlock DA. Indocyanine-green angiography. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6: 25-32.
12. Bartsch DU, Weinreb RN, Zinser G, Freeman WR. Confocal scanning infrared laser ophthalmoscopy for indocyanine green angiography. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:642-51.
13. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlock DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995; 15:100-10.
14. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Freund KB, Orlock DA. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 478-85.
15. Moorthy RS, Lyon AT, Rabb MF, Spaide RF, Yannuzzi LA, Jampol LM. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmology* 1998; 105: 1380-5.
16. Yannuzzi LA, Nogueira FB, Spaide RF, Guyer DR, Orlock DA, Colombero D, Freund KB. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy: a peripheral lesion. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 382-3.
17. Uyama M, Matsubara T, Fukushima I, Matsunaga H, Iwashita K, Nagai Y, Takahashi K. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1035-42.

18. Lim JI, Aaberg TM, Capone A Jr, Sternberg P Jr. Indocyanine green angiography-guided photocoagulation of choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachment. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 524-32.
19. Gelisken F, Inhoffen W, Schneider U, Stroman G, Kreissig I. Indocyanine green angiography in classic choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42: 300-3.
20. Lim JI, Sternberg P Jr, Capone A Jr, Aaberg TM Sr, Gilman JP. Selective use of indocyanine green angiography for occult choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 75-82.
21. Gelisken F, Inhoffen W, Schneider U, Stroman GA, Kreissig I. Indocyanine green videoangiography of occult choroidal neovascularization: a comparison of scanning laser ophthalmoscope with high-resolution digital fundus camera. *Retina* 1998; 18: 37-43.
22. Staurengi G, Orzalesi N, La Capria A, Aschero M. Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes: a revisitiation using dynamic indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998; 105: 2297-305.
23. Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T, Takasu I, Matsuo N. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998; 105: 662-9.
24. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 45-88.
25. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566-83.
26. Boscia F, Lanzetta P, Midena E, Parravano MC, Staurengi G, Varano M, Virgili G. Linee Guida Italiane per la Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE). IRCCS Fondazione G.B. Bietti - Per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia. Editore I.N.C. Innovation-News-Communication s.r.l., Roma, Italia.
27. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004; 24: 676-98.
28. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-5.
29. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS. Off-Label Use of Bevacizumab for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: What is the Evidence? *Drugs Aging* 2009; 26: 295-320.
30. Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (avastin) for the treatment of ocular disease. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 372-400.
31. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 81-7.
32. <http://www.nei.nih.gov/catt/>
33. Patel PJ, Bunce C, Tufail A; the ABC Trial Investigators. A randomised, double-masked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin(R) (Bevacizumab) intravitreal injections compared to standard therapy in subjects with choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: clinical trial design. *Trials* 2008; 9: 56.
34. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 862-74.

35. Navea A, Mataix J, Desco MC, Garcia-Pous M, Palacios E. One-year follow-up of combined customized therapy. Photodynamic therapy and bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29: 13-9.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Leonida Grisendi, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008, parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta GPG/2009/561

data 23/10/2009

IN FEDE

Leonida Grisendi

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Filomena Terzini, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE CENTRALE AFFARI ISTITUZIONALI E LEGISLATIVI esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008, parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta GPG/2009/561

data 23/10/2009

IN FEDE

Filomena Terzini

omissis

L'assessore Segretario: Zanichelli Lino

Il Responsabile del Servizio
Segreteria e AA.GG. della Giunta
Affari Generali della Presidenza
Pari Opportunita'