

EDEMA MACULARE
DIABETICO E INTRODUZIONE
DELL'IMPIANTO
A LUNGO RILASCIO
DI DESAMETASONE

AUTORI

Marta Marino
Maria Avolio
Andrea Poscia
Alessandro Solipaca

QUALIFICHE

Andrea Poscia

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Marta Marino, Maria Avolio, Alessandro Solipaca

Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

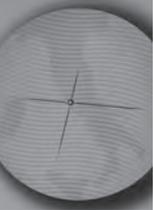


QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Indice

INTRODUZIONE	1
L'EDEMA MACULARE DIABETICO	1
PATOGENESI E QUADRO CLINICO	2
IL CONTESTO DI CURA - DIAGNOSI E TERAPIA	2
ANALISI DEI COSTI SOSTENUTI DAL SSN PER LA GESTIONE DELLA PATOLOGIA	5
ANALISI DELL'IMPATTO TERAPEUTICO/ASSISTENZIALE/ORGANIZZATIVO DELL'INTRODUZIONE DELL'IMPIANTO A LUNGO RILASCIO DI DESAMETASONE	7
BIBLIOGRAFIA	9



QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA E DESCRIZIONE DEL CONTESTO DI CURA

INTRODUZIONE

Il Diabete Mellito è una sindrome costituita da un gruppo di malattie metaboliche che presentano l'iperglicemia come fattore comune. Tale iperglicemia è conseguente alla diminuzione assoluta o relativa della secrezione e/o dell'azione dell'insulina. La classificazione attuale include il Diabete di tipo 1, causato dalla distruzione delle cellule pancreatiche di tipo Beta che producono insulina, e il tipo 2, che vede una riduzione di secrezione insulinica, spesso anche associata ad insulino-resistenza periferica. Altre forme di Diabete sono associate a patologie del sistema endocrino, genetiche, neurologiche, all'esposizione ad alcuni farmaci, nonché alla gravidanza [1].

La prevalenza del diabete nel nostro paese è stimata in valori dello 0.3% circa per il tipo 1 e del 5% per il tipo 2, stimando inoltre che da un terzo a metà dei casi di diabete di tipo 2 non siano ancora diagnosticati in quanto asintomatici [2] e che tali valori aumenteranno notevolmente a causa dell'aumento di fattori di rischio, tra cui l'invecchiamento della popolazione, le scorrette abitudini alimentari e la sedentarietà.

Il Diabete richiede una assistenza medica continua ed una educazione e supporto alla gestione autonoma da parte del paziente affetto, per ridurre il rischio di complicanze acute e a lungo-termine [1].

Uno tra i distretti corporei maggiormente colpiti da tali complicanze, insieme al rene, al sistema nervoso periferico ed al sistema cardiocircolatorio, è l'apparato visivo. La più importante complicanza oculare del diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2, è la retinopatia diabetica, con una prevalenza fortemente correlata alla durata del diabete [1]. Tale patologia si manifesta con sintomi a comparsa tardiva, quando le lesioni sono già in fase avanzata, limitando spesso l'efficacia del trattamento e costituendo nei paesi industrializzati la principale causa di cecità legale tra i soggetti in età lavorativa [2].

L'EDEMA MACULARE DIABETICO

La retinopatia diabetica è una complicanza del diabete, localizzazione a livello retinico della microangiopatia causata dal diabete stesso,

caratterizzata da diversi gradi di anomalie microvascolari [3] che colpisce circa 1 malato di diabete su 3 [4].

Il Royal College of Ophthalmologists, nel documento "Diabetic Retinopathy Guidelines" del 2012, la definisce come "a chronic progressive, potentially sight-threatening disease of the retinal microvasculature associated with the prolonged hyperglycaemia and other conditions linked to diabetes mellitus such as hypertension".

Essa può essere distinta in due forme principali: la forma non-proliferante e proliferante. La prima è caratterizzata da un aumento della permeabilità dei capillari, da microaneurismi, emorragie, essudati ed edema, con sintomi visivi che non compaiono solitamente negli stadi precoci. I primi segni, rappresentati da microaneurismi capillari, si osservano oftalmoscopicamente nel polo retinico posteriore come piccole macchie rosse, o possono essere dimostrati con l'angiografia a fluorescenza. Questi, insieme a rare emorragie, definiscono la forma lieve della patologia. L'incremento di tali lesioni insieme alla comparsa di essudati duri definiscono la patologia in forma moderata, mentre se si aggiungono noduli cotonosi, emorragie retiniche profonde, anomalie del calibro venoso ed anomalie microvascolari intraretiniche si parla di forma grave.

La retinopatia non proliferante grave può evolvere nella forma proliferante in circa 12 mesi nella metà dei casi. In questa forma, distinta a sua volta in localizzata o severa, le aree retiniche sottoposte ad ipoperfusione liberano sostanze angiogenetiche (come il Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF), che danno luogo ad un fenomeno di neovascolarizzazione per supplire alla ridotta perfusione retinica, con neocapillari molto fragili e causa frequente di emorragie pre-retiniche ed endovitreali, fino alla formazione di membrane neovascolari che possono provocare un distacco di retina trazionale [2].

La retinopatia diabetica può coinvolgere anche l'area più centrale della retina, cosiddetta macula, maggiormente coinvolta nel determinare l'acuità visiva, in cui la concentrazione delle cellule retiniche adibite alla ricezione e trasmissione degli stimoli luminosi (coni e bastoncelli) è più elevata. La macula può essere colpita da fenomeni ischemici, alterazioni legate a trazione per formazione di membrane, e più frequentemente da alterazioni di tipo edematoso. Quest'ultima

alterazione prende il nome di Edema Maculare Diabetico (EMD).

Una metanalisi pubblicata nel 2012 da Yau JW et al., basata su studi internazionali di prevalenza con dati di 22.896 pazienti diabetici, riporta una prevalenza complessiva di retinopatia diabetica del 34,6% (95% CI 34,5-34,8), e nello specifico di retinopatia proliferante del 6,96% (6,87-7,04) e di edema maculare diabetico del 6,81% (6,74-6,89). La prevalenza di retinopatia diabetica risulta essere più elevata tra le popolazioni dell'Africa e dell'America, e più bassa negli asiatici. La stessa aumenta in relazione alla durata del diabete stesso (21,1 vs. 76,3%, rispettivamente per durata <10 e ≥20 anni), ai livelli di emoglobina glicata nel sangue (18,0 vs. 51,2%, con valori di HbA1c ≤7,0% e >9,0%), alla pressione sanguigna (30,8 vs. 39,6%, paragonando valori pressori di ≤140/90 o >140/90), e risulta superiore in soggetti affetti da diabete di tipo 1 (77,3 vs. 25,2% dei soggetti con diabete tipo 2). Analoghe relazioni vengono evidenziate nei pattern di prevalenza della retinopatia proliferativa e dell'edema maculare [5].

PATOGENESI E QUADRO CLINICO

L'Edema Maculare Diabetico è caratterizzato da un aumento della permeabilità capillare, accumulo di fluidi extracellulari ed assottigliamento della macula causato da una alterazione della barriera emato-retinica [6]. Sebbene la patogenesi non sia del tutto nota, è chiaro che l'infiammazione gioca un ruolo importante; l'alterazione della barriera implica l'espressione di diversi fattori dell'infiammazione quali il *vascular endothelial growth factor* (VEGF), molecole di adesione intercellulare (ICAM-1), proteina chemio tattica monocitica (MCP-1), interleuchina-6 ed altre, nonché alterazioni nelle proteine di giunzione delle cellule endoteliali [7-11].

L'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS), dimostrando che la riduzione della perdita della funzione visiva era più pronunciata quando l'edema o meglio l'ispessimento della retina e/o gli essudati duri avevano determinate caratteristiche, definisce clinicamente significativo (CSME), e quindi a maggior rischio di danno visivo, un edema maculare che presenti le seguenti caratteristiche [12]:

- Edema retinico localizzato al centro

della macula (fovea) o entro 500 µm dalla fovea

- Essudati duri localizzati nella fovea o entro 500 µm da essa, associati ad ispessimento della retina adiacente
- aree di ispessimento retinico ampie almeno 1 diametro papillare, a distanza pari o inferiore ad un diametro papillare dalla fovea.

L'introduzione della tomografia ottica Computerizzata (OCT) ha consentito di quantificare in modo oggettivo e preciso l'entità dell'edema e di valutare la morfologia delle sezioni trasversali della retina.

In base alla OCT vengono distinti 5 pattern di edema maculare, correlate all'acuità visiva [13,14]:

1. ispessimento retinico diffuso (DRT)
2. edema maculare cistoide (CME)
3. trazione della ialoide posteriore (PHT)
4. fluido sottoretinico/distacco retinico sieroso (SRF/SRD)
5. distacco maculare trazionale (TMD)

Per quanto riguarda la sintomatologia dell'edema maculare, come già anticipato i pazienti spesso non si rendono conto della perdita della vista in presenza di retinopatia diabetica non-proliferativa, almeno nelle fasi iniziali. Nelle fasi tardive è poi possibile che si manifestino visione offuscata e distorsione delle immagini, costituendo la macula la porzione della retina responsabile della visione distinta, che permette di svolgere le comuni attività quotidiane.

Altri sintomi tipici includono miodesopsie (le cosiddette mosche volanti), fotofobia, alterata sensibilità al contrasto, modificazioni nella visione dei colori e scotomi (zone cieche nel campo visivo).

L'edema maculare provoca una riduzione dell'acuità visiva proporzionale alla sua gravità, maggiore quando interessa la zona centrale della macula o fovea.

A motivo della manifestazione tardiva dei sintomi è fondamentale che i pazienti diabetici si sottopongano a controlli oculistici periodici con esame del fondo oculare, anche in assenza di disturbi visivi [2,15].

IL CONTESTO DI CURA - DIAGNOSI E TERAPIA

L'analisi dei database dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), condotta per

l'intervallo temporale 2004-2011 [16], nell'analisi della qualità dell'assistenza per il soggetto diabetico, in particolare anziano, identifica nella quota di soggetti monitorati per retinopatia un valido indicatore, mostrando come negli ultimi 5 anni di osservazione la percentuale di soggetti annualmente sottoposti a screening per retinopatia si sia assestata intorno al 25%.

Nei pazienti che necessitano un approfondimento diagnostico oftalmologico, per la prevenzione della retinopatia diabetica e/o per sospetta patologia, si procede inizialmente con una visita oculistica, determinando l'acuità visiva, la motilità oculare, i riflessi pupillari, la pressione oculare. Si effettua quindi un esame biomicroscopico del segmento anteriore e posteriore (quest'ultimo anche con oftalmoscopia diretta e/o indiretta), eventualmente con retinografia.

La fluorangiografia consente di interpretare patogeneticamente l'edema maculare, evidenziare neovascolarizzazioni, definire le zone ischemiche e studiare la zona maculare. Ci si può inoltre avvalere di una serie di esami ulteriori, tra cui, ad esempio, l'ecografia oculare, la tomografia oculare a luce coerente (OCT) e l'analisi computerizzata dello spessore retinico (RTA).

Mentre l'ecografia oculare è utile quando sia utile definire i rapporti anatomici tra corpo vitreo e retina o la visualizzazione del fondo oculare sia resa difficile da opacità dei mezzi diottrici (emorragie del vitreo e cataratta ad esempio), OCT ed RTA consentono di quantificare lo spessore retinico a livello maculare e le eventuali trazioni vitro-retiniche [1].

Negli ultimi decenni la fotocoagulazione laser è stata il trattamento di scelta per la retinopatia diabetica e l'edema maculare, per la sua capacità di contrastare l'edema e la neoangiogenesi retinica. Più recentemente è stato introdotto l'uso di farmaci a somministrazione intravitreale che agiscono sulla permeabilità e proliferazione vascolare retinica.

Bandello et al (2012), in una disamina di nuovi approcci per il trattamento dell'edema maculare diabetico, evidenziano come la fotocoagulazione sia utile nella stabilizzazione dell'acuità visiva e come l'approvazione di farmaci a somministrazione intravitreale (come il ranibizumab ad esempio) abbia consentito invece un miglioramento e/o ristabilimento della stessa, con stabilizzazione e prevenzione di ulteriore diminuzione come obiettivo secondario.

Se quindi, in accordo con le linee guida dell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), il trattamento fotocoagulativo e/o laser trovano utilità in pazienti diabetici con edema maculare clinicamente significativo non centrale o con edema centrale ma senza perdita dell'acuità visiva (comportando effetti collaterali quali la comparsa di scotomi e/o, più raramente, una fibrosi epi- e sottoretinica, un allargamento della cicatrice laser nel corso del tempo, spot foveolare involontario, rottura della membrana di Bruch, neovascolarizzazione coroideale iatrogena) [2], la terapia farmacologica intravitreale trova la sua indicazione in pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva.

I farmaci intravitreali presentano il vantaggio di ridurre la dose di farmaco circolante aumentando la concentrazione intravitreale e limitando il rischio di eventi avversi sistemici [17].

All'interno di tale categoria di farmaci troviamo diverse molecole con diversi meccanismi di azione e modalità e tempi di somministrazione.

I farmaci anti-VEGF inibiscono l'attività angiogenetica del VEGF, che interviene nel meccanismo patogenetico dell'edema maculare diabetico, come sopra esposto. Tra questi, il ranibizumab (Lucentis®), un frammento di anticorpo monoclonale che lega le isoforme attive del VEGF-A, e l'aflibercept (Eylea®), proteina ricombinante in grado di legare tutte le isoforme del VEGF. Il ranibizumab è stato il primo di tali trattamenti ad essere approvato dall'EMA (European Medicines Agency) nel 2012 con indicazione per EMD. Studi clinici di fase III [18,19] mostrano come iniezioni mensili di tale farmaco incrementino di 2-3 volte, rispetto al placebo, le percentuali di pazienti che raggiungono endpoint di miglioramento in termini di acuità visiva [43]. Le linee guida richiedono delle somministrazioni intraoculari a cadenza mensile, per un minimo di 3 somministrazioni consecutive, seguite da valutazioni mensili della stabilità dell'acuità visiva ed eventuali prosecuzioni del trattamento in caso di diminuzione della stessa [20].

La valutazione dell'impatto di un accesso mensile al trattamento è stata focalizzata sugli effetti negativi sulla compliance alla terapia, senza contare che alcuni pazienti rispondono in modo ridotto o non rispondono affatto alla stessa [19,21], e dovrebbe comunque

considerare il possibile impatto in termini di percorso di cura e risorse utilizzate.

Il Ranibizumab è stato il primo farmaco anti-VEGF approvato dalla FDA e dall'EMA con indicazione terapeutica per l'EMD, autorizzato AIFA nel nostro paese ed inserito in Classe H di rimborsabilità.

I farmaci steroidei hanno uno spettro di azione più ampio rispetto agli anti-VEGF, andando a contrastare non solo il mediatore VEGF appunto, ma anche tutti gli altri mediatori infiammatori precedentemente descritti [7-11], con proprietà antinfiammatorie ed antiedemigene [22,23].

Un recente studio di Ciulla et al. [24] analizza il trattamento dell'Edema Maculare Diabetico tramite glucocorticoidi a lento rilascio (triamcinolone acetone, impianto di desametasone e fluocinolone acetone), evidenziando, tra gli effetti positivi, la minimizzazione degli effetti sistemici dei glucocorticoidi, la riduzione della frequenza di iniezioni (e di complicanze quali endoftalmiti), la durata degli effetti terapeutici. Sebbene gli steroidi siano in grado di stabilizzare l'acuità visiva e ridurre o risolvere l'edema maculare [25,26], essi non sono esenti da complicanze locali quali l'insorgenza di cataratta, traumatica o legata agli effetti del farmaco, o aumento della pressione intraoculare in soggetti trattati [27-36], effetti comunque ridotti dai più recenti farmaci a lento rilascio (impianto intravitreale biodegradabile di desametasone, Ozurdex®), in grado di rilasciare il farmaco per un periodo ≤6 mesi [37].

Rispetto ad altri corticosteroidi il desametasone presenta alcuni vantaggi, come quello di essere più potente del triamcinolone acetone e di necessitare quindi di quantità inferiori di farmaco a parità di effetti [38]; ha una tossicità oculare inferiore, in vitro, rispetto al triamcinolone acetone e fluocinolone acetone (quest'ultimo non è autorizzato EMA ma ha ottenuto un'autorizzazione al commercio nel Regno Unito, Francia, Germania, Austria, Spagna, Portogallo e Italia) [39], con minori danni a carico dell'occhio [40]; è infine idrosolubile e può quindi essere utilizzato senza necessità di utilizzo di ulteriori solventi [41].

Il posizionamento dell'impianto nel segmento posteriore dell'occhio, riduce il rischio di aumento della Pressione Intra Oculare, diminuendo le concentrazioni del farmaco nel segmento anteriore [42], e la biodegradabilità del sistema stesso non ne richiede quindi la

rimozione chirurgica [35].

Lo studio pubblicato da Boyer et al nel 2014 sulla rivista *Ophthalmology*, che intende valutare la sicurezza ed efficacia dell'impianto intravitreale di desametasone, attraverso due trial clinici di fase III, multicentrici e randomizzati, ha supportato l'autorizzazione di tale farmaco per l'Edema Maculare Diabetico da parte dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA). Lo studio ha mostrato infatti risultati positivi in termini di acuità visiva con un profilo di sicurezza accettabile [43].

Tra i farmaci steroidei, al momento l'impianto intravitreale di Fluocinolone (Iluvien®) è indicato nell'edema maculare diabetico cronico refrattario, autorizzato dall'AIFA, ma non è rimborsato dal SSN (ed è dunque in classe C di rimborsabilità).

L'impianto a lungo rilascio di desametasone (Ozurdex®) è approvato dall'EMA per diversi sottogruppi di pazienti con edema maculare diabetico, autorizzato da AIFA e rimborsato ad oggi per pazienti resistenti o intolleranti a ranibizumab (Legge 648/96, GU 171 del 25 luglio 2014).

Per sintetizzare l'intera gamma dei farmaci ad oggi autorizzati per il trattamento dell'edema maculare diabetico, elenchiamo quindi: ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®), l'impianto a lungo rilascio di desametasone (Ozurdex®) e l'impianto a lungo rilascio di fluocinolone (Iluvien®). Il ranibizumab è attualmente il farmaco di riferimento per questa patologia in Italia.

La somministrazione della terapia intravitreale, secondo le Linee Guida per le Iniezioni Intravitreali e le Linee di Indirizzo della Società Oftalmologica Italiana [44,45], consiste in una iniezione effettuata in condizioni di asepsi controllata, utilizzando guanti, telino e strumenti sterili, senza necessità però di sterilità assoluta e quindi di una sala operatoria, bensì in regime ambulatoriale. Al paziente è chiesto di effettuare una profilassi antibiotica con autosomministrazione di collirio antimicrobico ad ampio spettro nei 3 giorni precedenti e successivi ciascuna iniezione. Viene praticata una anestesia locale. Prima dell'iniezione, è necessario disinfettare la superficie palpebrale, periorbitaria e zigomatica (con iodo povidone al 10%) applicando un telino sterile che permetta il solo accesso all'area da trattare. Si applica quindi il blefarostato ed una soluzione di iodo povidone 5% nel fornice congiuntivale, lasciandola agire per 2-3 minuti.

L'iniezione intravitreale viene praticata nel quadrante infero-temporale del bulbo oculare, a 3.5 mm dal limbus, indicandone il punto in cartella clinica per evitare il riutilizzo della stessa posizione. Si esercita quindi una minima pressione sul punto di contatto e sul bulbo oculare.

Nel caso di impianto intravitreale l'ago è inserito nella sclera per circa 1 mm e diretto verso il centro dell'occhio, in camera vitreale, fino a portare il manicotto di silicone a contatto con la congiuntiva. Dopo aver attivato il dispositivo ed introdotto l'impianto, si rimuove l'ago nella stessa direzione seguita per inserirlo nell'occhio, si valuta la percezione della luce, la pressione oculare e si esegue un esame oftalmoscopico (indiretto nel quadrante di iniezione, nel caso di impianto intravitreale a lento rilascio, per verificare che la procedura d'inserimento dell'impianto sia stata eseguita correttamente).

Può essere utile somministrare terapia ipotonizzante al momento dell'iniezione o nelle 24 ore successive. Il paziente rimane in osservazione per un'ora circa e poi viene dimesso con la terapia del caso, programmando un controllo a 24-72 ore dalla procedura per la valutazione di eventuali complicanze intra ed extra-oculari [46,50,51]. Può essere applicata una protezione oculare.

ANALISI DEI COSTI SOSTENUTI DAL SSN PER LA GESTIONE DELLA PATOLOGIA

L'edema Maculare Diabetico rappresenta una "malattia sociale". Esso genera infatti, se associato ad un ritardo diagnostico e terapeutico, conseguenze sulla funzione visiva dei soggetti determinando deficit funzionali e disturbi ad essi associati (come ad esempio depressione ed incremento dell'incidenza delle cadute), comportando quindi un impatto negativo sia in termini economici che di qualità di vita dei soggetti, in ambito sociale, personale e lavorativo.

A tal proposito risultano dunque cruciali una diagnosi tempestiva e un immediato ed appropriato accesso alle terapie farmacologiche (in particolare quelle innovative per il diverso impatto che esse generano), e un'appropriata ed efficace presa in carico dei pazienti, a garanzia di qualità e uniformità di cure su tutto il territorio.

Secondo un'indagine condotta fra 15.725

membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6.133 (39%) ipovedenti e 9.592 (61%) ciechi totali, le cause principali di deficit visivo risultavano la miopia grave (11,78%), la degenerazione maculare legata all'età (11%), la cataratta (8,92%), il glaucoma (8,31%), la retinopatia diabetica (8,23%) e la retinite pigmentosa (6,96%).

L'Edema Maculare Diabetico con diminuzione visiva interessa in Italia circa il 2% dei diabetici. Nel nostro Paese si stima che le persone affette siano quindi circa 60.000 [47].

L'Edema Maculare Diabetico è una delle maggiori cause di perdita della vista nei pazienti con Diabete, con un importante impatto sociale sia per la ridotta qualità di vita dei soggetti affetti, sia per i costi sociali che essa implica. Secondo alcune evidenze scientifiche, la cecità legale determina livelli di "utilities" simili a quelli dell'infarto moderato severo e del trapianto renale, determinando quindi un impatto notevole in termini di qualità della vita [48]. La perdita della visione ha, quindi, un impatto economico e di natura psicologica significativo, sia per l'individuo che per la società. Una riduzione dell'acuità visiva si associa ad una ridotta performance nelle attività quotidiane, con abilità cognitive ridotte, aumentato rischio di cadute (entro 1 anno il 17% dei pazienti avrà comunque sviluppato una sindrome depressiva dovuta alla perdita visiva e 95 soggetti su 1.000 avranno subito una frattura del femore [49] e, quindi, una significativa riduzione della qualità della vita del paziente, stimata per circa il 60% [50,51].

Dal momento che le complicanze insorgono nella maggior parte dei casi quando gli individui sono nell'età più produttiva dal punto di vista economico, la malattia ha un enorme impatto in tale ambito sia per i sistemi sanitari che per la società. Nello specifico, questo si traduce in una perdita di produttività e reddito per la comunità, maggiori spese ospedaliere derivanti da cadute e fratture a causa di complicanze visive e un maggior costo per i servizi sociali a supporto dei non vedenti.

I costi sanitari diretti associati al trattamento di disabilità da riduzione del visus da Edema Maculare Diabetico includono, quindi, i ricoveri, le visite specialistiche e l'utilizzo di dispositivi medici e, tale impatto economico risulta essere maggiore rispetto a quello associato a una retinopatia diabetica senza edema maculare [52,53].

In Europa, la spesa annuale sociale per

disabilità da patologie dell'apparato visivo è stata stimata in un range di 9 miliardi e 214 milioni di euro in Germania a più di 15 miliardi di euro in UK [54].

In Italia, considerando il riconoscimento di invalidità civile per cecità totale e/o parziale (superiore al 74%), i soggetti percepiscono una pensione non reversibile ed un'indennità di accompagnamento, nel caso di cecità totale pari a € 1.165,76 (con un limite di reddito pari a € 16.449,85), mentre per i ciechi con un residuo visivo non superiore ad 1/20 in entrambi gli occhi la pensione e l'indennità speciale sono pari a € 479,23 (con un limite di reddito pari a € 16.449,85) [55]. Secondo un documento del Senato, la Retinopatia Diabetica è responsabile del 13% dei casi di grave handicap visivo, comprendendo in questa definizione sia i soggetti considerati per legge come portatori di cecità parziale sia quelli con cecità totale, comportando un aggravio di spese sanitarie e di impegno sociale rilevante oltre ai danni morali ed economici a carico del paziente e della sua famiglia [56].

Considerando il reddito disponibile per abitante, che secondo dati Istat ammonta a € 17.600 annui (dato 2012), la quota giornaliera è pari a € 69,6 (su 253 giorni lavorativi del 2012) e quella oraria a € 8,7/h, stimando che ogni paziente con EMD, per ogni appuntamento per l'iniezione di anti-VEGF ha una media di 4,5 ore tolte alla giornata, per un totale di 20 ore ogni 6 mesi [57] si verifica una perdita di produttività pari a 174€ per paziente. Se si considera la prevalenza del 4,9% Diabete e quella per EMD con diminuzione visiva (2%) sulla popolazione italiana in età lavorativa (19-65 anni) occupata

(32.556 soggetti), ogni 6 mesi si andrebbe a verificare una perdita di produttività per giorni di lavoro persi pari a € 5.664.824.

La gestione dei pazienti con EMD comporta importanti conseguenze dal punto di vista economico sia per l'ammontare dei costi sanitari diretti ad essa collegati sia per l'insorgere di costi indiretti, correlati alla mancata o ridotta produttività lavorativa dei soggetti colpiti, e di quelli intangibili, legati al deterioramento della qualità di vita. Sia i costi diretti che quelli indiretti aumentano con il decorso della malattia rendendo importante, dal punto di vista economico, l'utilizzo precoce delle opzioni terapeutiche maggiormente in grado di modificarne la progressione.

A tal proposito, è stata condotta una valutazione, attraverso l'implementazione di un modello analitico, dell'impatto finanziario potenziale di questo nuovo trattamento sul budget del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). La simulazione è stata basata su un modello analitico decisionale, la cui costruzione può essere sintetizzata nei seguenti passi, caratteristici dei modelli di Budget Impact [58]:

- Stima del numero di pazienti affetti da EMD, in base ai dati epidemiologici nazionali;
- Individuazione della frazione di pazienti potenzialmente trattabili con Desametasone, sulla base delle indicazioni approvate;
- Definizione delle strategie terapeutiche da porre in confronto (Desametasone vs Ranibizumab);
- Analisi dei costi diretti sanitari a carico del SSN collegati con le strategie;

Pop italiana in età lavorativa (19-65 anni)	37.201.433
Prevalenza (%) di Diabete (Rapporto Osservasalute 2013)	4,9
Prevalenza (%) di EMD con diminuzione visiva sulla popolazione diabetica (Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo. Anno 2013)	2
Pop in età lavorativa affetta da diabete	1.822.870
Pop in età lavorativa affetta da EMD sulla popolazione diabetica	36.457
Pop occupata e affetta da EMD sulla popolazione di diabetici (considerando una percentuale di disoccupazione del 10,7%-Istat, 2013)	32.556
Perdita di produttività semestrale della popolazione occupata ed affetta da EMD sulla popolazione di diabetici	€ 5.664.824

- Valutazione comparativa dell'impatto sul budget SSN delle strategie terapeutiche considerate.

Considerando la popolazione italiana al 2012, quella con diabete risulta essere 2.956.676 (il 4,9%-Istat, 2012) e secondo il "Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo" del 2013 i pazienti affetti con diminuzione visiva affetti da EMD sono il 2% (59.133 soggetti). Partendo da tali stime, si assume che i pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento con Desametasone rappresentano circa il 50% (assunzione basata sull'ipotesi del numero di soggetti pseudofachici, o non adatti al trattamento o con risposta insufficiente agli anti-VEGF).

Il modello di budget impact, considera quindi una coorte di circa 30.000 soggetti. Viene stimato il costo del farmaco con principio attivo Desametasone verso il Ranibizumab, delle iniezioni e delle visite ambulatoriali (sulla base del tariffario regionale in uso in Lombardia, Emilia Romagna, Marche) e degli esami diagnostici (OCT e Fluorangiografia) per singolo paziente e sul campione di 30.000 soggetti, in un arco temporale di 3 anni. Il confronto è condotto verso il farmaco

Ranibizumab in quanto rappresenta la terapia attuale di riferimento erogabile a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento dell'Edema Maculare Diabetico (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale n. 171 del 25/07/2014).

Quanto emerge dall'analisi è che il costo totale differenziale (per il farmaco e per la tariffa ambulatoriale per iniezione) per singolo paziente risulta essere inferiore di € 7.760 per Desametasone rispetto a Ranibizumab. Su una coorte di 30.000 pazienti tale differenziale ammonta a € 232.815.000.

ANALISI DELL'IMPATTO TERAPEUTICO/ ASSISTENZIALE/ORGANIZZATIVO DELL'INTRODUZIONE DELL'IMPIANTO A LUNGO RILASCIO DI DESAMETASONE

Al fine di descrivere l'impatto terapeutico/ assistenziale/organizzativo dell'introduzione del dispositivo a lento rilascio di Desametasone, è necessario richiamare brevemente alcuni aspetti affrontati precedentemente nelle differenti sezioni, che ci consentono di ricostruire un quadro unitario focalizzando tali aspetti.

	PER SINGOLO PAZIENTE		PER GRUPPO DI PAZIENTI (30.000)	
	DESAMETASONE	RANIBIZUMAB	DESAMETASONE	RANIBIZUMAB
COSTO FARMACO (IN €) PER INIEZIONE	865	590	-	-
TARIFFA AMBULATORIALE (IN €) PER INIEZIONE	290	290	-	-
NUMERO MEDIO DI INIEZIONI PER 3 ANNI	4,1 (*)	14,2 (†)	123.000	426.000
COSTO FARMACO (IN €) (ARCO TEMPORALE DI 3 ANNI)	3.547	8.378	106.395.000	251.340.000
COSTO INCREMENTALE (IN €) DESAMETASONE VS RANIBIZUMAB (ARCO TEMPORALE DI 3 ANNI)	-	4.832	-	144.945.000
COSTO TOTALE (IN €) DEL FARMACO E DELLA TARIFFA AMBULATORIALE PER INIEZIONE (ARCO TEMPORALE DI 3 ANNI)	4.736	12.496	142.065.000	374.880.000
COSTO INCREMENTALE (IN €) DI DESAMETASONE VS RANIBIZUMAB E DELLA TARIFFA AMBULATORIALE PER INIEZIONE (ARCO TEMPORALE DI 3 ANNI)	-	7.760	-	232.815.000

(*) Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904-14.

(†) Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045-53.

La disabilità legata all'impatto dell'EMD sull'apparato visivo determina certamente importanti risvolti sulla qualità di vita e sulle attività giornaliere del paziente, comportando significativi costi sanitari, diretti e indiretti [58], nonché un onere sociale ed economico, legato anche al costo dei farmaci stessi per i quali l'autorizzazione si rende quindi necessaria [59].

Se Ranibizumab è stata la prima terapia intravitreale ad essere autorizzata per l'EMD, con un numero medio di iniezioni pari a circa 14 in 3 anni [60], nel panorama attuale si inseriscono nuove alternative terapeutiche.

Tra queste, Ozurdex® è un impianto intravitreale biodegradabile contenente desametasone, con sistema di rilascio controllato del farmaco grazie al polimero solido NOVADUR™. Tra i vantaggi di tale impianto la necessità di un minor numero medio di iniezioni (in media circa 4 iniezioni in 3 anni) [48,61], legato al rilascio prolungato del farmaco fino a sei mesi [35].

I vantaggi, in sintesi, si individuano quindi non solo nel principio attivo, ma anche nell'impianto oculare a rilascio controllato, e sono identificabili nel mantenimento di concentrazioni ottimali nel vitreo per periodi di tempo più lunghi rispetto ad altri farmaci (in seguito all'iniezione, elevati livelli di desametasone vengono rilasciati nel vitreo per circa due mesi, in seguito ai quali il rilascio continua a basso dosaggio per un massimo di sei mesi) [62].

Focalizzando quindi l'attenzione sul versante terapeutico/assistenziale/organizzativo della gestione dell'EMD, è possibile valutare differenti aspetti, alcuni dei quali immediatamente supportati da evidenze scientifiche di letteratura, ed altri facilmente deducibili dai primi. Tra i diversi aspetti da considerare annoveriamo la riduzione del numero di accessi da parte del cittadino (assistenziale/organizzativo) e la compliance alla terapia farmacologica (terapeutico/assistenziale), fermo restando l'impatto economico precedentemente considerato.

In relazione alla compliance del paziente alla terapia intravitreale, e quindi all'aderenza al trattamento con i diversi farmaci elencati, oltre ai trial clinici sopra riportati a valutare il numero di somministrazioni effettuate per i diversi trattamenti, possono essere presi ad esempio alcuni studi osservazionali, sebbene focalizzati prevalentemente sulla Degenerazione Maculare Legata all'Età. La tendenza a ridurre

infatti la compliance porta a conseguenze quali la riduzione dell'efficacia del farmaco stesso, ed alcuni studi hanno valutato gli effetti che derivano dal reale utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica. Alcuni studi cosiddetti "real life" quindi, hanno evidenziato come il numero medio di iniezioni di ranibizumab non sia mai effettivamente superiore a 5 iniezioni/anno per tale patologia, mostrando quindi aderenza alla terapia più scarsa rispetto alla terapia con impianti di corticosteroidi [63], e quindi un minore beneficio clinico sull'acuità visiva [64-66], come anche precedentemente evidenziato, tenuto conto del fatto che il trattamento ottimale con anti-VEGF richiede la somministrazione mensile del farmaco [20].

In riferimento a tale aspetto emerge, inoltre, da alcune indagini a campione condotte da Onlus che si occupano di prevenzione, controllo e cura delle patologie e degli handicap visivi [67], l'esistenza di un elevato impatto sociale di un trattamento a cadenza ravvicinata nel tempo, ed effettuato ambulatorialmente o in centri di alta specializzazione in maniera non uniforme sul territorio italiano, che comporta la necessità per i soggetti che vi si sottopongono di essere accompagnati (con aggravio in termini economici).

Sono stati evidenziati dalla letteratura scientifica i potenziali vantaggi dell'impianto a lento rilascio di desametasone in termini di riduzione del numero delle somministrazioni di farmaco [43,59].

Sebbene ipotizzabile risulta tuttavia complessa l'individuazione e l'estrazione di dati a supporto della valutazione d'impatto in riferimento al percorso di erogazione delle prestazioni ambulatoriali per EMD (come la riduzione del numero di accessi ambulatoriali da parte del singolo paziente) e dei tempi di attesa.

Infatti, in virtù della recente normativa che conferisce alle singole regioni e Province Autonome ampi poteri di programmazione attuativa e di definizione generale dell'organizzazione dei servizi sanitari, ogni singola regione si dota di percorsi e setting assistenziali differenti.

A titolo di esempio, in Friuli Venezia Giulia, ai sensi della DGR 2349/2012, sono autorizzati ad effettuare prestazioni invasive RI*14.79 "Iniezione intravitreale di sostanze terapeutiche" con oneri a carico del SSR solo gli ambulatori di oculistica collocati negli ospedali dotati di pronto soccorso [39]. In

Lombardia invece, con delibera della Giunta Regionale del 30 marzo 2009 N.8/9173, la procedura d'iniezione intravitreale di farmaci viene effettuata in regime ambulatoriale con codice 14.75 afferente alla branca oculistica escluso il costo del farmaco [44].

In conclusione quindi, la letteratura

scientifica supporta l'introduzione dell'impianto intravitreale a lento rilascio di desametasone, evidenziando il minor numero di iniezioni necessarie al mantenimento del risultato nel tempo, con risvolti sull'impatto sia economico che terapeutico/assistenziale/organizzativo.

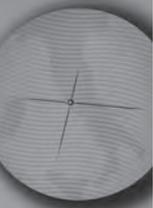
Bibliografia

- [1] American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* January 2013 vol. 36 no. Supplement 1 S11-S66
- [2] Società Italiana di Diabetologia, Linee guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia, revisione e aggiornamento 2013, 2013
- [3] Robinson MR, Whitcup SM. Pharmacologic and clinical profile of dexamethasone intravitreal implant. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012 Nov;5(6):629-47.
- [4] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-136.
- [5] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al., on behalf of the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012 Mar;35(3):556-64.
- [6] Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
- [7] Boyer DS. The Pathophysiology of Macular Edema. *Retina today (Suppl)* Sept. 2011
- [8] Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 May;245(5):627-36
- [9] Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012 Jan;19(1):52-9
- [10] Wenick AS, Bressler NM. Diabetic macular edema: current and emerging therapies. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012 Jan;19(1):4-12.
- [11] Nehmé A, Edelman J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF-alpha-, and IL-1beta-induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 May;49(5):2030-8.
- [12] Patelli F, Radice P, Giacomotti E. Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol.* 2014;54:164-73.
- [13] Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 405-412
- [14] Maalej A, Cheima W, Asma K et al. Optical Coherence Tomography for Diabetic Macular Edema: Early Diagnosis, Classification and Quantitative Assessment. *J Clin Experiment Ophthalmol* 2012, S2:004.
- [15] Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003 Sep;26(9):2653-64
- [16] AMD Associazione Medici Diabetologi. Diabete nell'anziano: analisi prospettica dell'assistenza 2004-2011. Le monografie degli annali AMD 2012.
- [17] Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 20, 511-9, 2009.
- [18] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012 Apr;119(4):789-801
- [19] Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2013 Oct;120(10):2013-22.
- [20] Mitchell P, Wong TY; Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2014 Mar;157(3):505-13.e1-8.
- [21] Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H et al. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013;120:1057-63.
- [22] Nauck M, Roth M, Tamm M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is down-regulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997 Apr;16(4):398-406.
- [23] Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46, 1440-1444, 2005.
- [24] Ciulla TA, Harris A, McIntyre N et al. Treatment of diabetic macular edema with sustained-release

- glucocorticoids: intravitreal triamcinolone acetonide, dexamethasone implant, and fluocinolone acetonide implant. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 May;15(7):953-9.
- [25] Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-8
- [26] Patelli F, Fasolino G, Radice P, et al: Time course of changes in retinal thickness and visual acuity after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macula edema with and without previous macular laser treatment. *Retina* 2005; 25: 840-845.
- [27] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized clinical trial comparing focal/grid laser photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 127, 245-251, 2009
- [28] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117,1064-1077, 2010
- [29] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 609-14, 2011
- [30] Campochiario PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinoloneacetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 626-635 e2, 2011
- [31] Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 128, 289-296, 2010
- [32] Bandello F, Battaglia Parodi M, Tremolada G, et al. Steroids as part of combination treatment: the future for the management of macular edema? *Ophthalmologica* 224 Suppl 1, 41-45, 2010
- [33] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Googe J, Brucker AJ et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina.* 2011 Jun;31(6):1009-27
- [34] Chin HS, Park TS, Moon YS et al. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina.* 2005 Jul-Aug;25(5):556-60
- [35] Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, et al. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 144, 124-126, 2007
- [36] Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 31, 915-23, 2011.
- [37] Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:80-6.
- [38] Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. 1996. New York, NY: Pergamon Press.
- [39] Trattamento intravitreale delle malattie retiniche. Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia. Friuli Venezia Giulia. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Agosto 2014
- [40] Kuppermann BD. In vitro retinal toxicity of various solubilized steroids. *World Ophthalmology Congress* 2008. Abstract 6860
- [41] Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992;110:259-66
- [42] Welty DF, Robinson MR, Lee SS, et al. Pharmacokinetic modeling to improve treatment of macular edema with intracitreal corticosteroid implants. *World Ophthalmology Congress* 2008. Abstract 6789.
- [43] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014 Oct;121(10):1904-14
- [44] Pece A, Isola V, Azzolini C et al. Ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età: diagnosi e gestione clinica e amministrativa del paziente. *QJPH - 2014, Volume 3, Number 1*
- [45] Società Oftalmologica italiana. Linee guida Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (IVT). Ultimo aggiornamento Ottobre 2011
- [46] Aiello LP, Brucker AJ, Chang S et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina.* 2004 Oct;24(5 Suppl):S3-19
- [47] Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo. Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech; Centro di Ricerche sulla gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale, Università Bocconi, Dipartimento di Scienze del Farmaco; Università degli studi del Piemonte Orientale. Anno 2013
- [48] Brown MM, Gary C, Brown, Sharma S, Busbee B. Quality of Life Associated with Visual Loss. A Time Tradeoff Utility Analysis Comparison with Medical Health States. *Am Acad Ophthalmology* 2003;1076:1081
- [49] Bandello F., Lafuma A., Berdeaux G. Public Health Impact of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatments Extrapolated from Visual Acuity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science,*

- January 2007, Vol. 48, No. 1: 96-103
- [50] Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM et al. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447
- [51] Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J. Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2000 Jan;118(1):47-51
- [52] Happich M, Reitberger U, Breitscheidel L, Ulbig M, Watkins J. The economic burden of diabetic retinopathy in Germany in 2002. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jan;246(1):151-9.
- [53] Shea AM, Curtis LH, Hammill BG et al. Resource use and costs associated with diabetic macular edema in elderly persons. *Arch Ophthalmol*. 2008 Dec;126(12):1748-54.
- [54] Lafuma A, Brézin A, Lopatriello S et al. Evaluation of non-medical costs associated with visual impairment in four European countries: France, Italy, Germany and the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(2):193-205.
- [55] Istituto Nazionale della Previdenza Sociale - INPS. Rivalutazione delle pensioni per l'anno 2014. Circolare n. 7 del 17 gennaio 2014
- [56] Società Oftalmologica Italiana. Retinopatia Diabetica. Maggio 2012. Disponibile sul sito: http://www.senato.it/documenti/repository/commissioni/comm12/documenti_acquisiti/Retinopatia%20senato%20definitivo%281%29.pdf
- [57] Sivaprasad S, Oyetunde S. Poster presentato al 6th World Congress on Controversies in Ophthalmology (COPHy) 26-29 Marzo 2015, Sorrento, Italia.
- [58] Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices - budget impact analysis. *Value Health* 2007;10(5):336-47
- [59] Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013 Mar 1;3(3).
- [60] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045-53
- [61] Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, Goodwin S, Aroney C, McAllister IL, Fraser-Bell S. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2473-81.
- [62] Welty DF, Robinson MR, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics of intravitreally administered dexamethasone posteriorsegment drug delivery system. *World Ophthalmology Congress 2008*. Abstract 6794.
- [63] Caputi AP, Rossi F. Farmaci intravitreali nelle malattie retiniche: proprietà farmacologiche e aderenza alla terapia. Position paper della Società Italiana di Farmacologia. Gennaio 2015
- [64] Holz FG, Tadayoni R, Beatty S et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015 Feb;99(2):220-6.
- [65] Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013 Mar;33(3):474-81.
- [66] Pagliarini S, Beatty S, Lipkova B, Perez-Salvador Garcia E, Reynnders S, Gekkieva M, Si Bouazza A, Pilz S. A 2-Year, Phase IV, Multicentre, Observational Study of Ranibizumab 0.5 mg in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice: The EPICOHORT Study. *J Ophthalmol*. 2014;2014:857148.
- [67] Difendere la vista: innovazione e (più) organizzazione. Italian Health Policy Brief Anno IV, Speciale 2014. Altis editore.





QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH