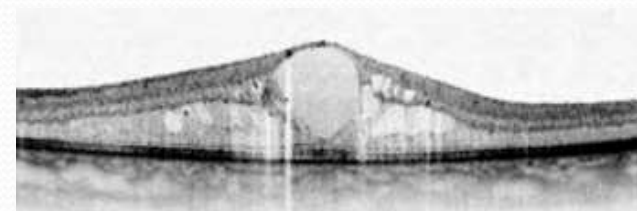
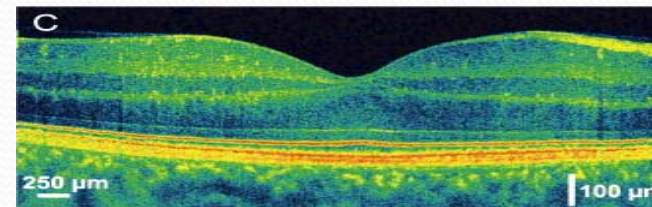
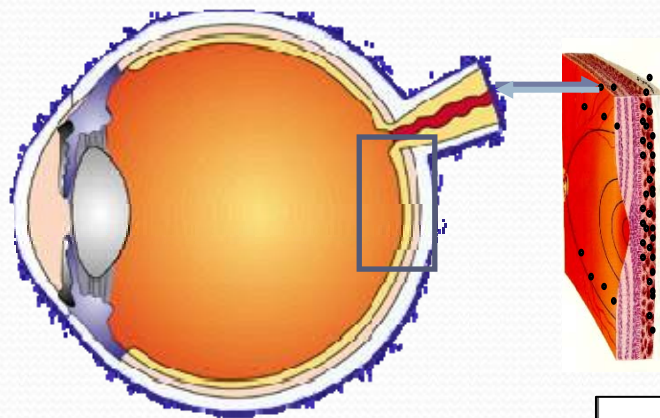


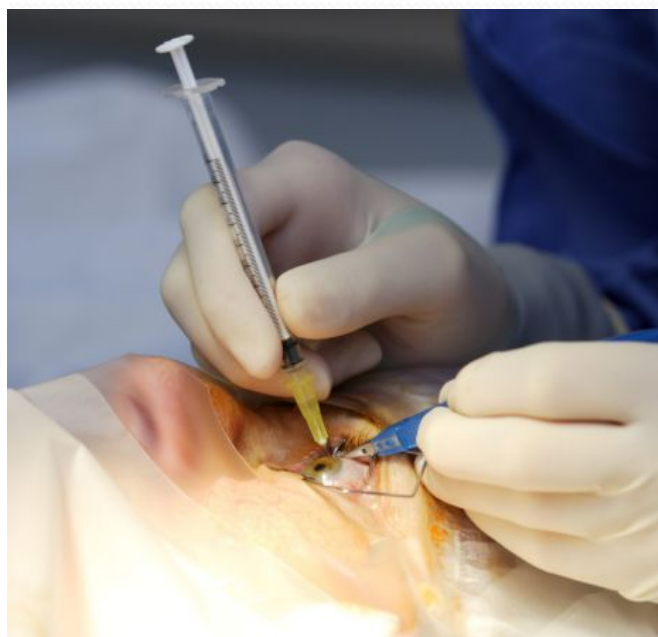
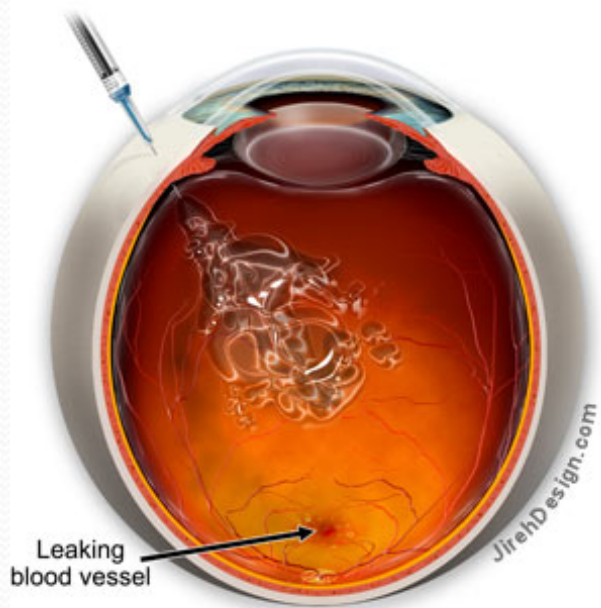
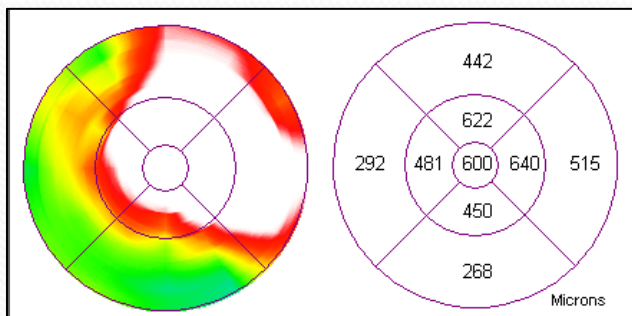
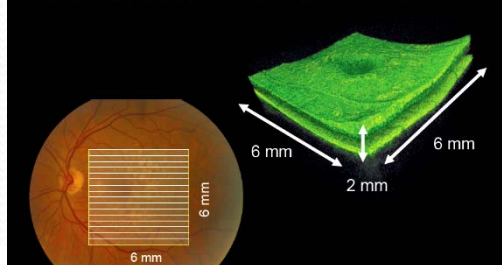
Come sono utilizzati i farmaci anti-angiogenici per le maculopatie?

G. Virgili

Conflitto di interesse: nessuno

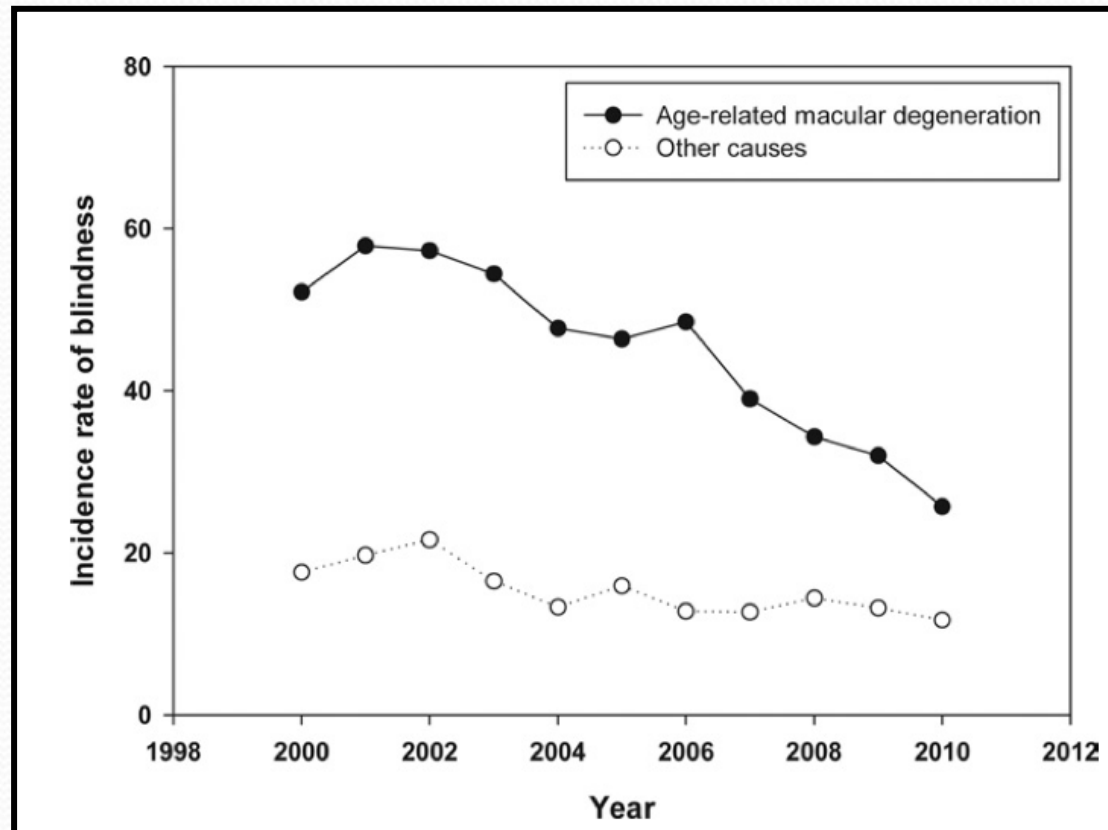


Dataset can be visualized in three-dimensions



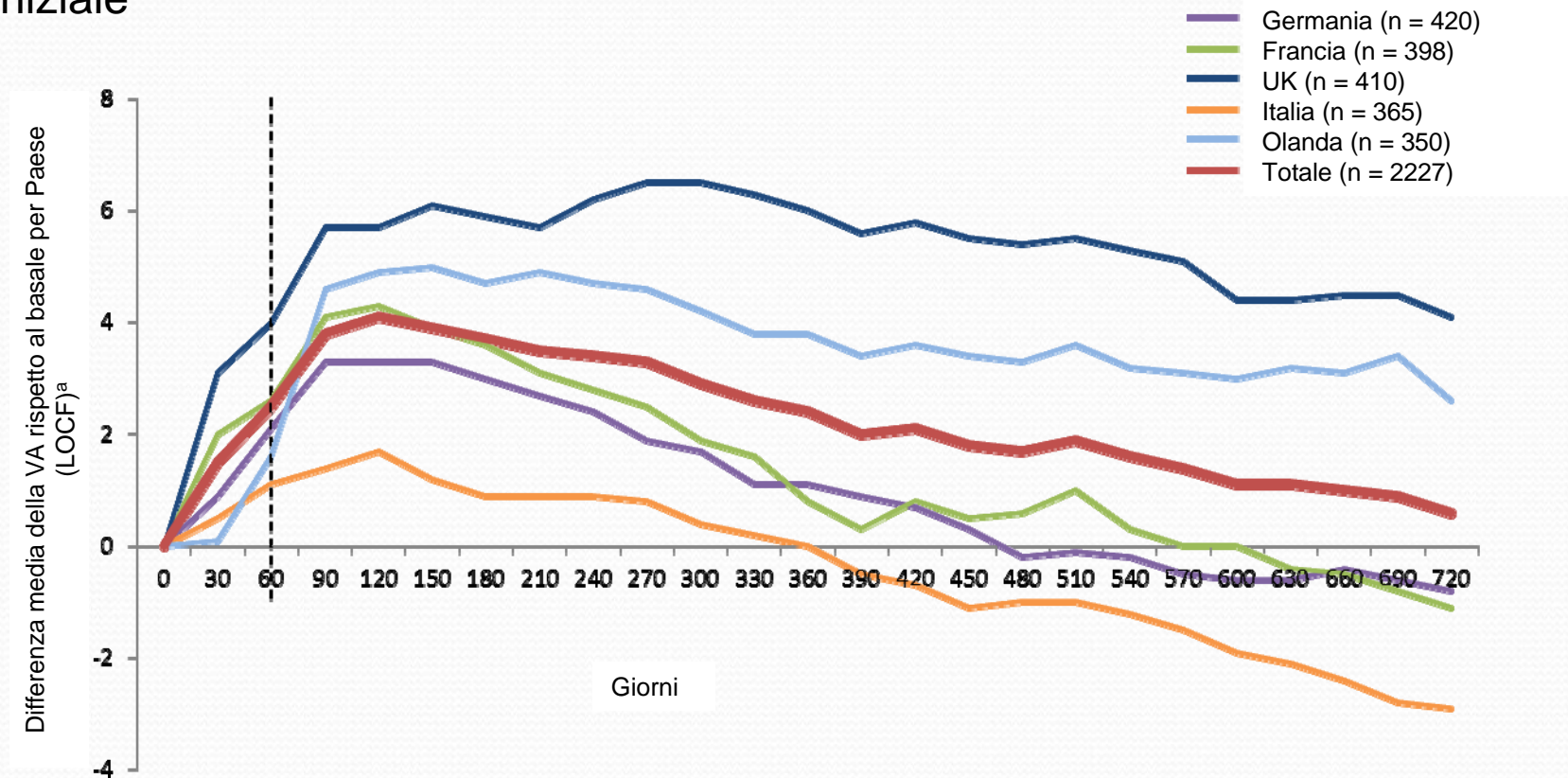
Riduzione della cecità legata a AMD essudativa

Annual incidence of legal blindness per 100,000 inhabitants aged ≥ 50 years in Denmark due to AMD decreased from 52.2 to 25.7 from 2000 to 2010



Risultati: variazione media dell'acuità visiva nei 2 anni nei diversi Paesi

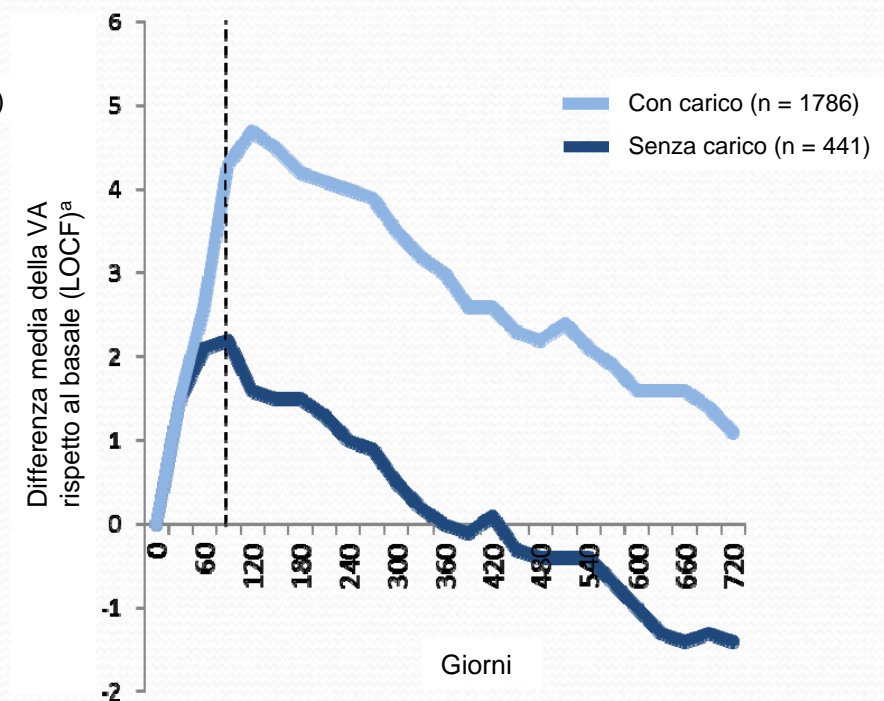
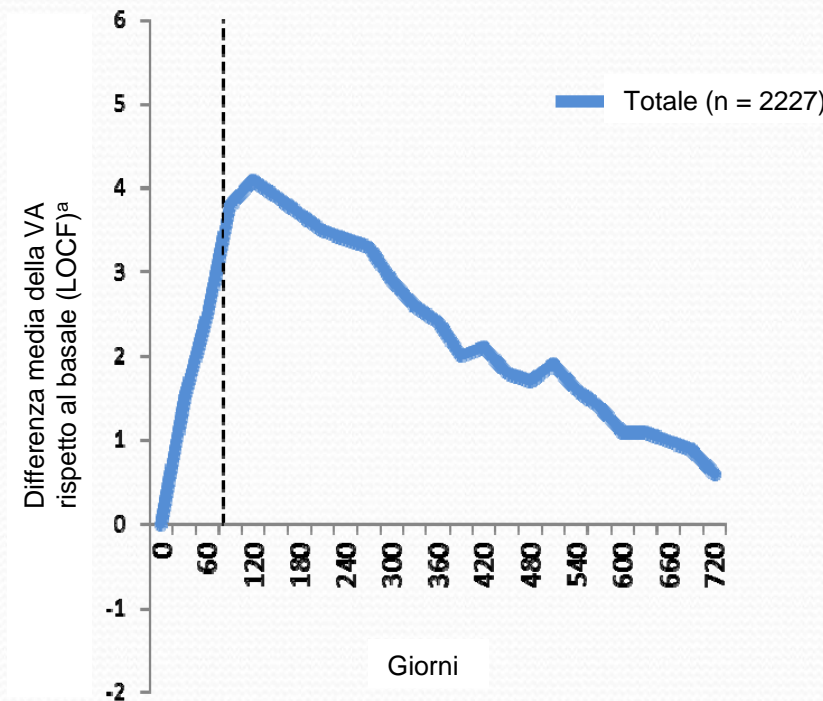
In tutti i Paesi, il valore medio di VA si è ridotto dopo un miglioramento iniziale



^aCampione di pazienti valutabili per l'efficacia (tutti i pazienti con ≥ 1 valutazione di VA per occhio trattato al basale e ≥ 1 valutazione post-basale di VA per occhio trattato). Sono stati inclusi solo i Paesi che hanno soddisfatto o superato il numero richiesto di pazienti arruolati (n = 444).

Risultati: variazione media dell'acuità visiva nei 2 anni






I pazienti trattati con una fase di carico (3 iniezioni \leq 90 giorni) hanno mostrato un miglioramento della VA più importante rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta



^aCampione di pazienti valutabili per l'efficacia (tutti i pazienti con ≥ 1 valutazione di VA per occhio trattato al basale e ≥ 1 valutazione post-basale di VA per occhio trattato). LOCF, ultima osservazione effettuata.

Risultati per Paese nello studio AURA

La VA era significativamente diversa tra i singoli Paesi; il miglior punteggio medio della VA ed il miglior recupero visivo sono stati osservati in UK, che aveva il numero più elevato di visite e di iniezioni

					
Parametro ^a	Germania N=420	Francia N=398	UK N=410	Italia N=365	Olanda N=350
le visite in 2 anni, n	10.8	13.4	18.4	12.7	12.7
oni in 2 anni, n	5.6	6.3	9.0	5.2	8.7
basale	52.9	56.0	55.0	65.5	50.1
zione della VA (giorno 90) ^b	3.3	4.1	5.7	1.4	4.6
zione della VA (anno 1) ^b	1.1	0.8	6.0	0	3.8
zione della VA (anno 2) ^b	-0.8	-1.1	4.1	-2.9	2.6

METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

KIM,* HEMAL MEHTA, MA, FRCOPHTH,*† DANIEL BARTHELMES, PhD, FEBO,*‡
NGUYEN, PhD,* MARK C. GILLIES, PhD, FRANZCO*

Purpose: To report the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in real-world practice.

Methods: Metaanalysis of ~26,360 patients from 42 real-world observational studies reporting outcomes of intravitreal ranibizumab for nAMD published between 2007 and 2015. Baseline demographics, lesion type, and visual acuity (VA) were recorded. The weighted mean was calculated for change in VA and frequency of injections and visits during year 1, year 2, and ≥ 3 years. Local and systemic adverse events were recorded.

Results: The mean change in VA for patients receiving a treat-and-extend regimen was +8.8 (95% confidence interval [CI]: 5.8 to 11.8), +6.7 (95% CI: 3.2 to 10.1), and +5.4 (95% CI: -4.1 to 14.9) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters at 1 year (n = 1,539), 2 years (n = 2,521), and ≥ 3 years (n = 1,298), in comparison with +3.5 (95% CI: 2.0 to 5.0), +1.3 (95% CI: -1.6 to 4.2), and -1.9 (95% CI: -9.8 to 6.0) ETDRS letters for *pro re nata* at 1 year (n = 20,247), 2 years (n = 14,408), and ≥ 3 years (n = 11,714). Treat-and-extend patients received on average more injections (6.9 vs. 4.7) but had fewer visits (7.6 vs. 9.2) in the first year. Baseline characteristics were similar between the regimens. The reported rate of endophthalmitis was 17 of 66,176 intravitreal injections (0.026%).

Conclusion: Intravitreal ranibizumab for nAMD prevents severe visual loss in real-world practice. Patients can achieve visual gain from baseline, but the extent to which these are maintained in the long term may depend on the frequency of injections.

RETINA 36:1418-1431, 2016



Outcomes after a 1-Year Treatment with Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in a Clinical Setting

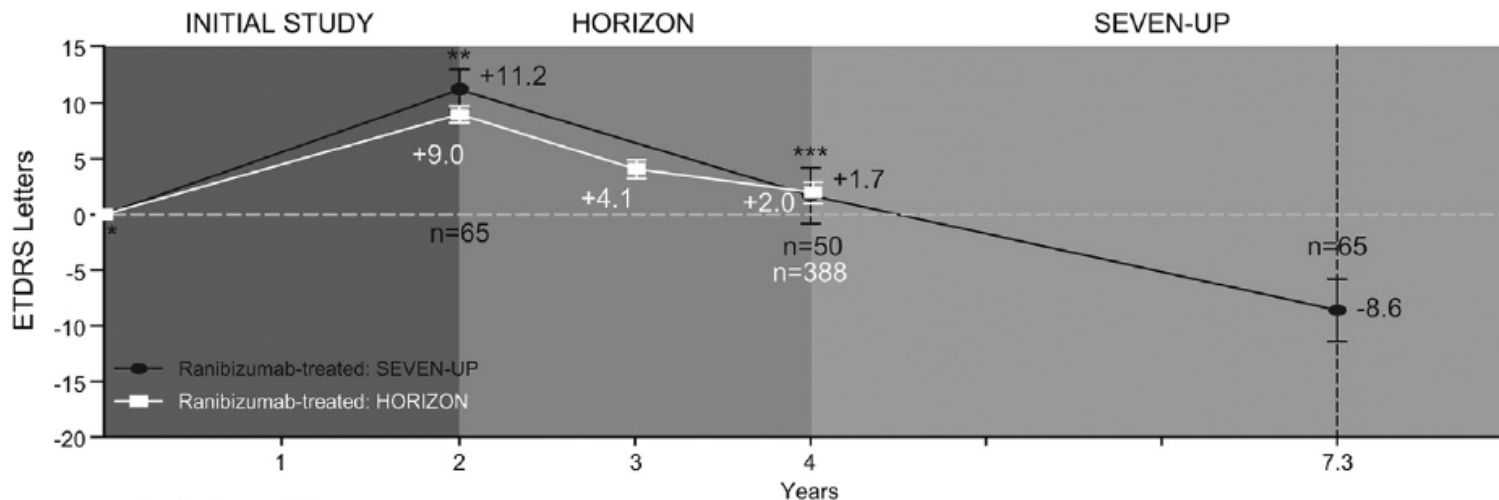
de G. ^a · Fajnkuchen F. ^{a, c} · Boubaya M. ^b · Lévy V. ^b · Sarda V. ^a · Grenet T. ^{a, c} · Nghiem-Bufferet S. ^a,
de G. ^a · Giocanti-Auregan A. ^a

...real injections (IVI) at 12 months. **Results:** One hundred and six eyes of 78 patients were included. BCVA changed from 48.3 (20/100) letters at baseline to 59.0 letters (20/63) at 12 months ($p < 0.0001$; mean gain: +10.7 letters), and 38% of the patients had a final BCVA >70 letters. CRT decreased from 519 μm at baseline to 355 μm at 12 months ($p < 0.0001$). The threshold of the 50th percentile of the baseline VA was 40 letters. Patients with a baseline VA >40 letters had a higher final VA of 66 ± 14 letters (20/50) versus 43 ± 18 letters (20/125) for patients with a baseline VA ≤ 40 letters ($p < 0.0001$). A mean number of 5.4 (3-10) IVI were administered. **Conclusion:** This study shows that 1-year treatment with ranibizumab significantly improves visual acuity and reduces macular thickness in patients with diabetic macular edema. The number of injections administered was low, and the treatment was well tolerated.

Long-Term Outcomes in Ranibizumab-Treated Subjects From the ANCHOR, MARINA, and HORIZON Studies

Long-Term Cohort Study (SEVEN-UP)

Macular Atrophy Progression and 7-Year Vision Outcomes in Subjects From the ANCHOR, MARINA, and HORIZON Studies: the SEVEN-UP Study*

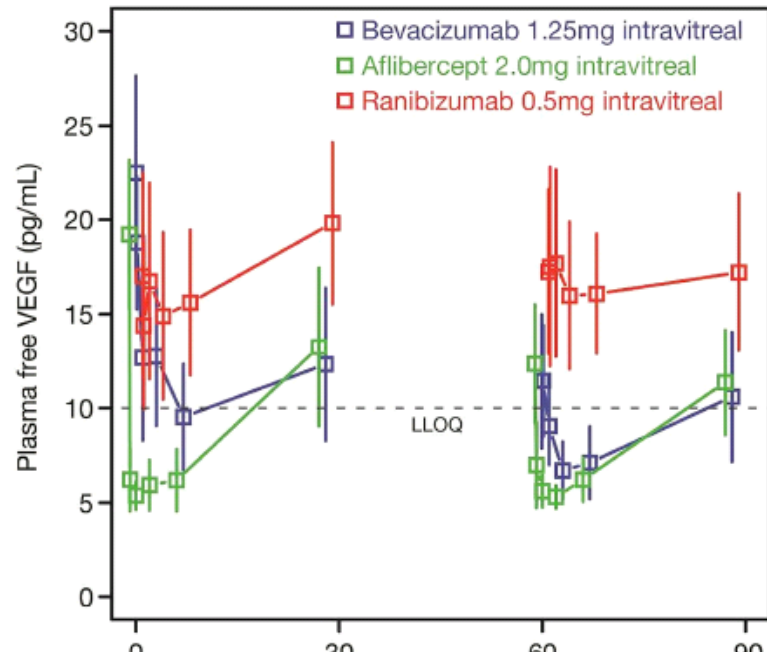
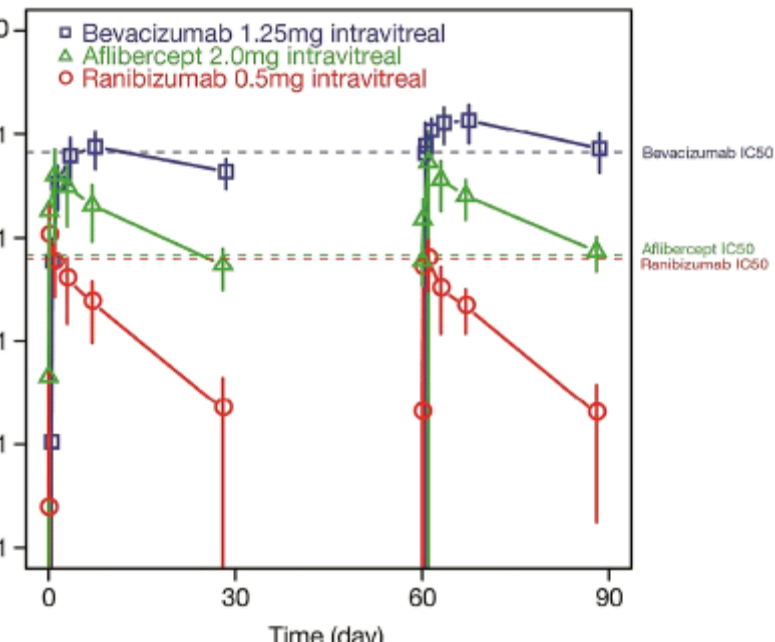


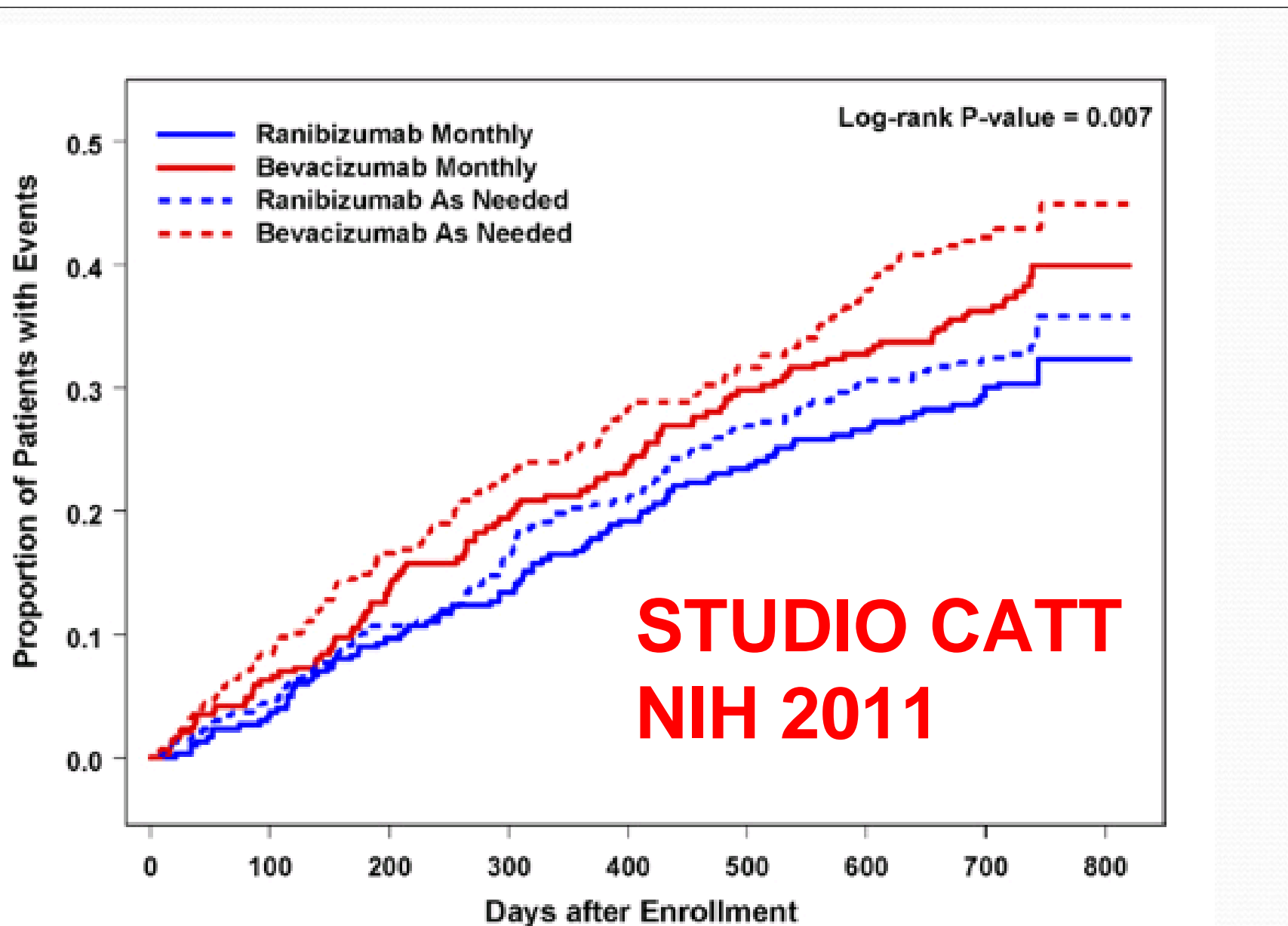
significantly better mean gain in letter score since HORIZON exit ($P < 0.05$). Active exudative disease was detected by spectral-domain OCT in 68% of study eyes, and 46% were receiving ongoing ocular anti-VEGF therapy. Macular atrophy was detected by FAF in 98% of eyes, with a mean area of 9.4 mm²; the area of macular atrophy correlated significantly with poor visual outcome ($P < 0.0001$).

Conclusions: Approximately 7 years after ranibizumab therapy in the ANCHOR or MARINA trials, one third of study eyes demonstrated good visual outcomes, whereas another third had poor outcomes. Compared with the HORIZON study, almost half of eyes were stable, whereas one third declined by 15 letters or more. Even at this late stage in the therapeutic course, exudative AMD patients remain at risk for substantial visual decline.

Pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD

Avery,¹ Alessandro A Castellarin,¹ Nathan C Steinle,¹ Dilsher S Dhoot,¹ Joseph Pieramici,¹ Robert See,¹ Stephen Couvillion,¹ Ma'an A Nasir,¹ D Rabena,¹ Kha Le,² Mauricio Maia,² Jennifer E Visich²





EDITORIAL

Emerging Evidence Concerning Systemic Safety of Anti-VEGF Agents – Should Ophthalmologists Be Concerned?

LAURENCE S. LIM, CHUI MING GEMMY CHEUNG, PAUL MITCHELL, AND TIEN Y. WONG

mab: not as good with
verse reactions?

Safety Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade for Subjects Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies

KARL CSAKY AND DIANA V. DO

iew

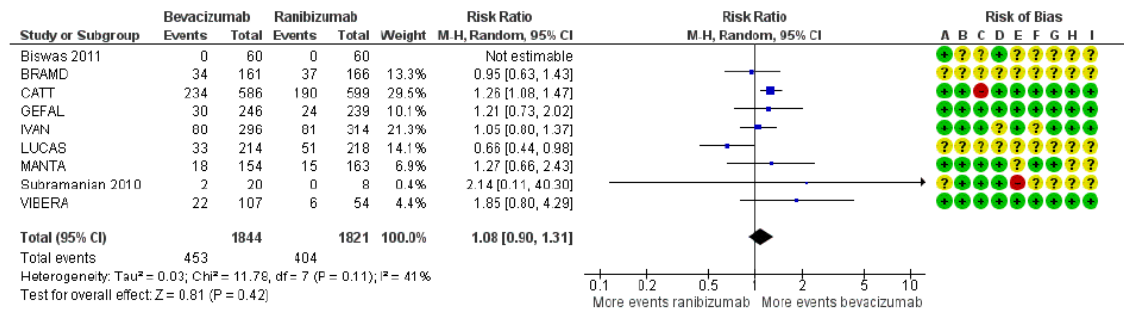
**STEMATIC REVIEW OF THE ADVERSE
NTS OF INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR**

Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration (Review)

Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer T, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G



Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Bevacizumab versus ranibizumab, longest follow-up, outcome: 1.2 All serious systemic adverse events.



cochrane Trusted evidence. Informed decisions. Better health.

Systemic safety: the impact of a Cochrane Review comparing two treatments for macular degeneration

Over 50 years, Cochrane has produced systematic reviews of primary research in human health care. We are internationally recognized as the highest standard in evidence-based healthcare.

This review is in the Cochrane Making a Difference series focuses on the Cochrane Review '[Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration](#)'



Avastin-Lucentis: off-label e dintorni

Messori¹

area.messori.it@gmail.com

Avastin-Lucentis: off-label and surroundings.

Summary. In Italy, the debate on the off-label use of intravitreal bevacizumab in patients with age-related macular degeneration (AMD) has attracted a very wide coverage by the media. Our national regulation on the off-label uses of biological agents was initially issued in 1999 to handle the case of the so-called "Di Bella therapy" in patients with cancer. Some changes to this regulation have been made thereafter, and the most recent law currently prohibits the use of off-label agents in cases where approved medicines are available. Bevacizumab and ranibizumab are considered to be equi-effective, and also their safety profiles are similar. Since the cost per intravitreal injection is much lower for off-label bevacizumab than for ranibizumab, in our National Health System the criterion of economic savings, which favours bevacizumab, conflicts with the criterion set by the current regulation that instead favours ranibizumab. Hence, a lively debate has been started and is still ongoing to establish how the present regulation in this area should be revised. In devising the new regulation on this issue, one point deserving consideration is that the case of bevacizumab vs ranibizumab in patients with AMD is very atypical in the current scenario of in-hospital drug use. Hence, the new regulation should be tailored to the therapeutic needs of all patients likely to receive an intravitreal treatment for any clinical indication rather than to the specific case of intravitreal treatments for patients with AMD.

EDITOR'S CHOICE

Avastin versus Lucentis

Fiona Godlee *editor, BMJ*

EDITORIALS

**Stopping the NHS from using bevacizumab for
regeneration and other retinal disorders?**

act to remove the hurdles

Professor¹, Carrie MacEwen *president*²

ANALYSIS

**Implications of “not me” drugs for health systems:
lessons from age related macular degeneration**

NEWS

Minister rules out use of Avastin over Lucentis for wet AMD

Kmietowicz

Government minister has ruled that it is illegal and against public interest to use the cheaper drug bevacizumab (Avastin) to treat wet age related macular degeneration (AMD) instead of the more expensive ranibizumab (Lucentis).

But an investigation by *The BMJ* pointed out that bevacizumab was neither unlicensed nor generic, as was the situation with the drugs in the Polish case, and questioned the relevance of this case law to the prescribing of bevacizumab in the United Kingdom.



NEWS

is criticised for refusing to disclose reasons and its advice to support prescribing for Lucentis rather than Avastin for wet AMD

Cohen

Commissioners, and drug safety experts have criticised
and Medical Council for a lack of transparency over

authorisation," he said, adding, "It seems a pity that law intended
for one purpose is used for another."

Commentary: NHS patients should have a choice of treatment for wet age-related macular degeneration, despite pressure from pharma

Hambleton *chief officer*

Responsible Clinical Commissioning Group, Jarrow, UK

2017

INVESTIGATION

Are the odds shifting against pharma in the fight for cheaper treatment for macular degeneration?

Doctors plan to prescribe bevacizumab despite legal threats from drug companies, and against GMC and NICE guidance. Responses to the policy and new legal rulings hint at a turning point in a long-running battle in which £0.5bn potential NHS savings are at stake, reports **Deborah Cohen**

Deborah Cohen *associate editor, The BMJ*

CCGs face legal threat for offering off-label drug for wet AMD

...a ha pprovato l'suo off-label di
...cizumab intravitreale, per poi
...raneamente bandirlo a seguito di cluster di
...talmite per iniezioni in genere ricnoducibili
...one contraffatto

PERSPECTIVE

Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients

V. STEWART, RAJA NARAYANAN, VISHALI GUPTA, PHILIP J. ROSENFELD, DANIEL F. MARTIN,
AND USHA CHAKRAVARTHY

2017) 12:599-610
/s11523-017-0518-1

ARTICLE

izumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment

F. No. 12-52/2004-DC (Part I)
Directorate of General Health Services
Central Drugs Standard Control Organization
FDA Bhawan, Kotla Road, New Delhi
(O/o DCG (I))

Dated: 21.01.2016

ALERT - NOTICE

Reports has appeared in media that the drug Avastin (Bevacizumab Injection) 100mg/4ml, 400 mg/16ml vials manufactured and marketed by M/s Roche Product (India) Pvt. Ltd., have been used in the treatment of eye ailments through intra-vitreal route and this has lead to loss of vision in certain patients at M/s C. H. Nagri Eye Hospital, Ahmadabad, Gujarat. The drug is not approved in the country for intra-vitreal use for ophthalmology purposes.

In view to safeguard the public health and as a precautionary measure, all concerned are hereby directed that the drug is not used in ophthalmology and the State / UT Regulatory Authorities may alert their inspectorate staff to monitor the movement of the said drug and its use in ophthalmology.


(Dr. G. N. Singh)
Drugs Controller General (India)

To,

All State / UT Drugs Controllers

Copy to:

All Zonal / sub-zonal offices of CDSCO

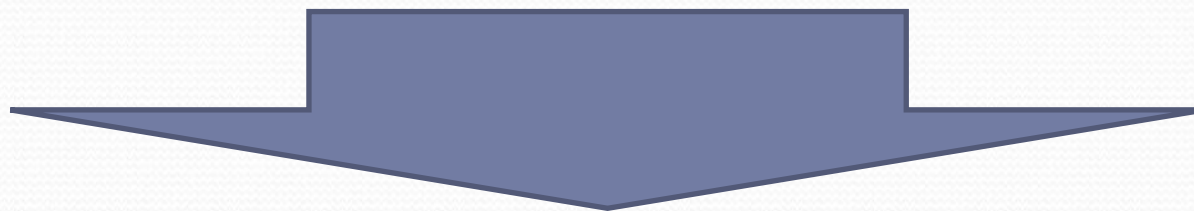


CrossM

USA indicazione di ranibizumab estesa a «retinopatia diabetica» senza altra limitazione

POINT

Revolution to a New Standard Treatment of Diabetic Macular Edema



EDITORIAL

Editorials represent the views of the authors and not those of the journal.

Anti-VEGF Pharmacotherapy as an Alternative to Panretinal Laser Photocoagulation

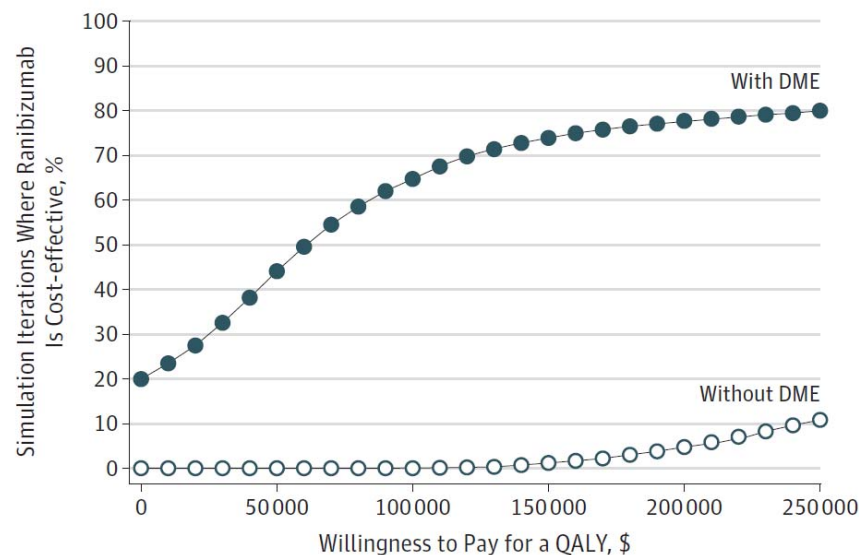
Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab Compared With Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy: Secondary Analysis From a Diabetic Retinopathy Research Network Randomized Clinical Trial

PhD; Joshua D. Stein, MD, MS; Neil M. Bressler, MD; Lee M. Jampol, MD; David Browning, MD; et al, MS; for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

considered. Additional data beyond 2 years would be able to determine whether the cost-effectiveness obtained at 2 years persist with longer follow-up. In addition, considerations of visual acuity and other ocular outcomes (such as visual field loss, need for vitrectomy, and need for anti-VEGF therapy for DME among eyes without DME at the time of initiating treatment for PDR), ocular and systemic safety, adherence to and frequency of follow-up of patients, and patient preferences should be weighed by clinicians, with physician guidance when deciding whether to initiate anti-VEGF or PRP for PDR.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Over 2 years, compared with PRP, 0.5-mg ranibizumab as used in this trial is within the \$50 000/quality-adjusted life-year to \$150 000/quality-adjusted life-year range frequently cited as cost-effective in the United States for eyes with PDR. In addition, compared with PRP, DME was less frequent with PRP than

Figure 2. Cost-effectiveness Acceptability Curve

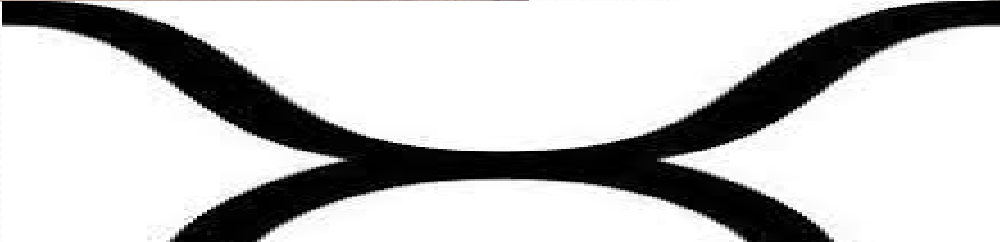


Lines represent the probability ranibizumab was cost-effective (y-axis) at willingness-to-pay for quality-adjusted life-year (QALY) gains (x-axis).

Current antiVEGF injections



Injection of slow release-devices



DEX è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

ne della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in
ti pseudofachici, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta
iente o siano non adatti ad una terapia non-corticosteroidea.

maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o
usione venosa retinica centrale (CRVO).

mazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite
ettiva

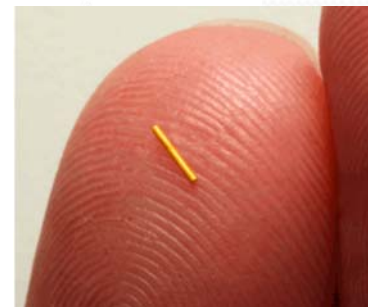
GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 26

Piano Terapeutico Ospedaliero

Specialità medicinale: ILUVIEN® (Fluocinolone acetonide)

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della compromissione visiva associata all'edema maculare diabetico (DME)
monico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili.



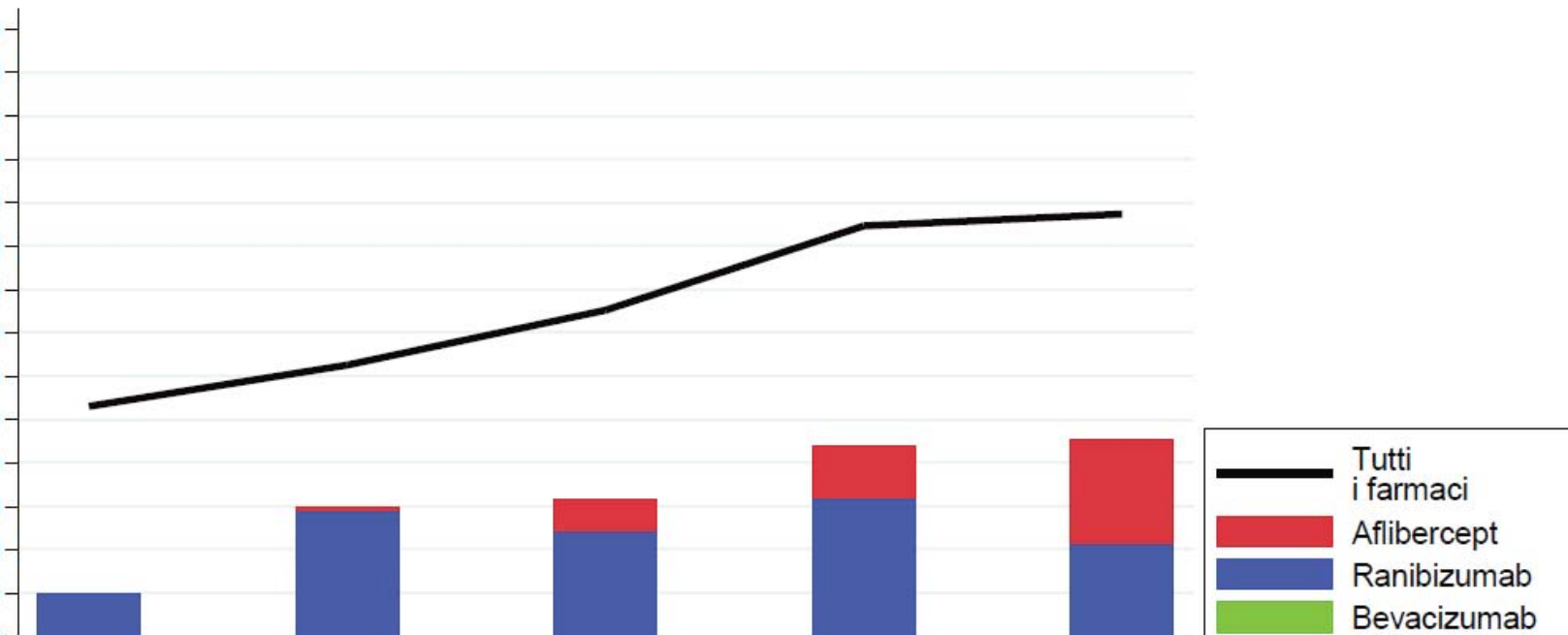
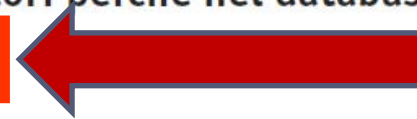
INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

3. FARMACI ANTI ANGIOGENICI

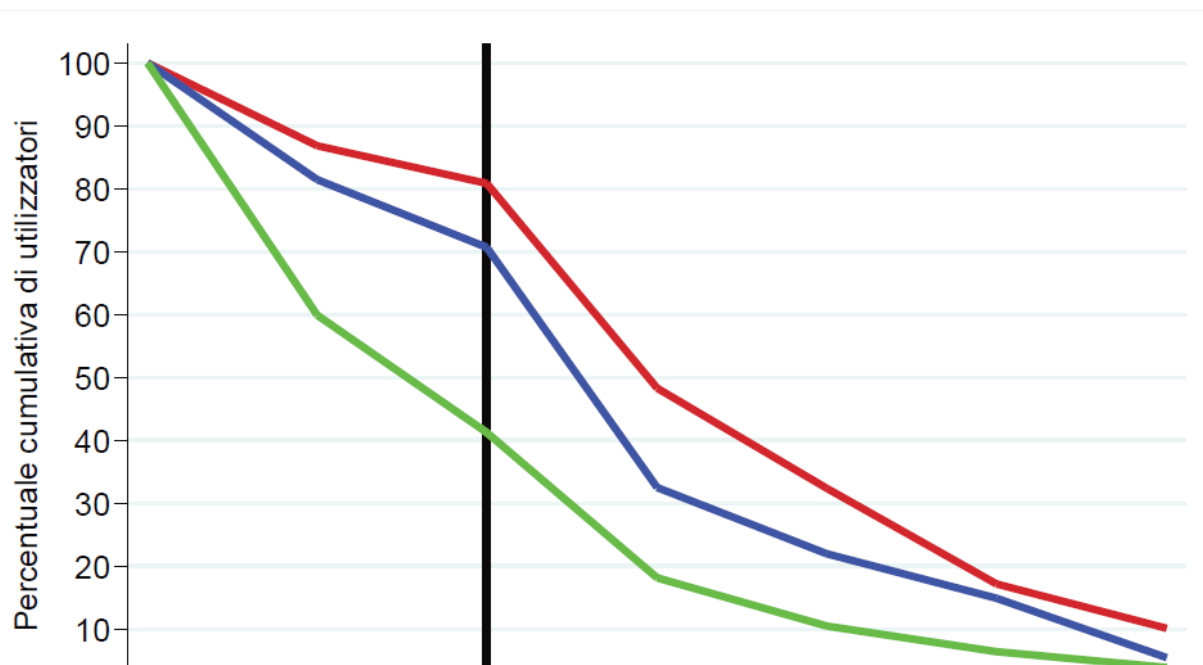
*Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Andrea Vannucci - ARSToscana
Francesco Attanasio, Gianni Virgili - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
Andrea Spini, Valentino Moscatelli, Marina Ziche - Università di Siena
Claudio Marinai, Sabrina Trippoli, Andrea Messori - Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale*

1 - Numero di nuovi utilizzatori di iniezioni intravitreali, per anno e farmaco, 2011-
Il totale dei farmaci non arriva al numero totale di utilizzatori perché nel database quasi
delle iniezioni non si associano a uno specifico farmaco



Abbiamo osservato il primo anno di trattamento nei pazienti di cui abbiamo seguito tutti i farmaci e che avevano almeno un anno di tempo di osservazione alla base ARS, quindi avevano cominciato entro il 2015: erano 4.194 trattati con ranibizumab, 2.001 trattati con bevacizumab e 1.230 trattati con aflibercept. Abbiamo anche fatto l'analisi di desametasone e pegaptanib, che hanno avuto meno utilizzatori e la loro efficacia d'uso non comparabili.

Figura 2 - Percentuale cumulativa di pazienti, per iniezioni nel primo anno, per farmaco. La dose di carico per ranibizumab e aflibercept è di 3 iniezioni ed è stata indicata da una linea verticale

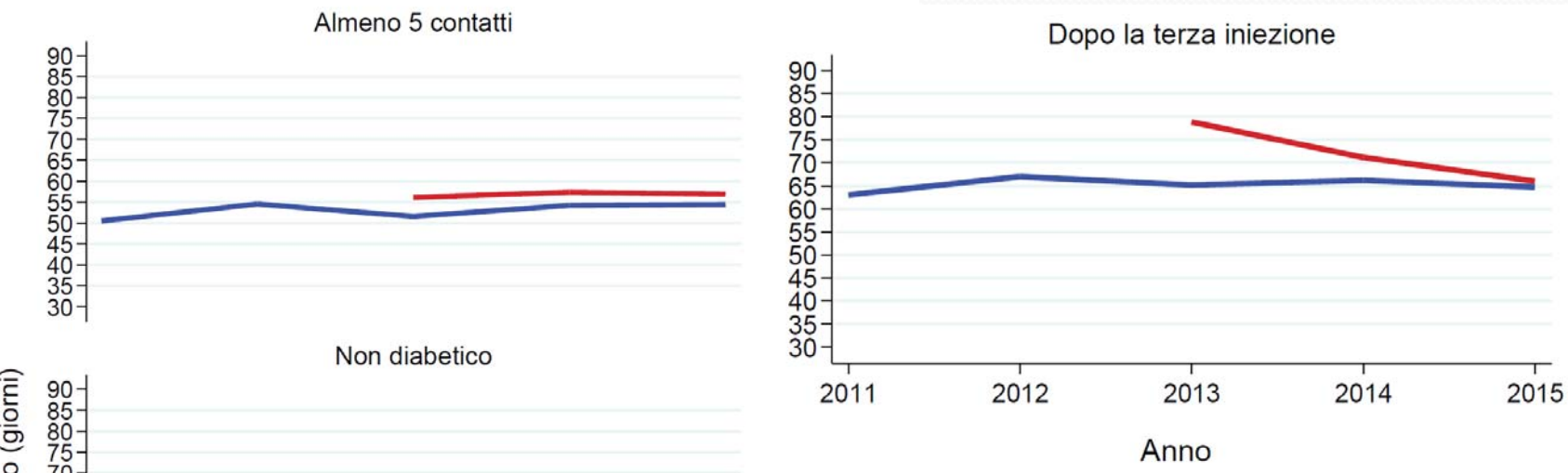


mento non sia stato accolto favorevolmente dal paziente. Successivamente a carico, la maggioranza degli utilizzatori ha interrotto il trattamento. Il con aflibercept è stato proseguito fino alla settima iniezione solo nel pazienti.

infine investigato se l'intervallo medio tra iniezioni fosse diverso tra di ranibizumab e aflibercept, a indicare una possibile maggiore efficacia due farmaci. Abbiamo misurato l'intervallo in 3 gruppi di pazienti che

hanno avuto almeno 5 contatti con i servizi oculistici. Non abbiamo osservato alcuna differenza apprezzabile nel 2015: 54,4 contro 56,9 giorni in tutta questa popolazione, 54,8 contro 56,3 giorni tra i non diabetici, 64,7 contro 66,0 giorni dopo la terza iniezione nei pazienti con almeno 4 iniezioni. I risultati sono illustrati nella [Figura 3](#).

Intervallo medio tra due iniezioni successive in diverse sottopopolazioni di pazienti, farmaco di inizio



Ma si può fare per aumentare il livello di informazione sul farmaco nei flussi ambulatoriali? **Incentivare la registrazione**

zione:	Registrazione del farmaco: intravitreali per il trattamento delle retinopatie sul totale delle iniezioni in regime ambulatoriale
atore:	Farmaco registrato in flusso SPA associato a prestazione ambulatoriale: 14.79.1 INIEZIONE INTRAVITREALE di sostanze terapeutiche (escluso farmaco)
inator	Totale delle prestazioni ambulatoriali 14.79.1 INIEZIONE INTRAVITREALE di sostanze terapeutiche (escluso farmaco)



Ministero della Salute

Istituzione del Comitato tecnico nazionale per la prevenzione della cecità

Proposta di indicatori di **utilizzo e appropriatezza** dei farmaci **intravitreali e antiglaucomatosi**

Simultanea mappatura delle **risorse**

Separare il farmaco Ozurdex dagli antiVEGF	Nuovi casi trattati per retinopatia, per 1000 residenti	per 1000 residenti	14.79	somma dei pazienti incidenti, per residenti	paziente incidente o naive: nessun trattamento nei 24 mesi precedenti; non è possibile isolare AMD da diabetici e altri, ma ; non si separano con precisione i diabetici ma si possono isolare i non diabetici over 55 come proxy di AMD;
	Totale trattamenti per retinopatia, per 1000 residenti	per 1000 residenti		somma delle prestazioni dei pazienti incidenti, per residenti	
	totale pazienti trattati per retinopatia, per residenti	per 1000 residenti		somma dei pazienti prevalenti, per residenti	
	Mobilità regionale dei pazienti trattati per retinopatia			sia per pazienti che per prestazioni totali	regione erogante vs regione residenza
	Media dei trattamenti per paziente incidente nel primo anno, per residenti	per paziente incidente nel primo anno		Media dei trattamenti per paziente incidente nel primo anno, per residenti	escludere: chi ha fatto una singola iniezione, probabili indicazioni minori; chi ha fatto trattamenti a meno di 25 giorni, probabili bilaterali
	Media dei trattamenti per paziente prevalente in un anno, per residenti	per paziente prevalente		Media dei trattamenti per paziente prevalente in un anno, per residenti	
	Intensità di trattamento sufficiente nel paziente incidente residente: almeno 5 IV nel primo anno	per paziente incidente nel primo anno			escludere: chi ha fatto una singola iniezione, probabili indicazioni minori; chi ha fatto trattamenti a meno di 25 giorni, probabili bilaterali
	Intensità di monitoraggio sufficiente nel paziente incidente: almeno 4 OCT nel primo anno	per paziente incidente nel primo anno	95.03.3		escludendo chi ha fatto una singola iniezione: indicazioni minori o trattamenti palliativi
			TOMOGRAFIA RETINICA (OCT) a luce coerente. Non		

Requisito: Assume farmaci antiglaucomatosi e/o ha esenzione per glaucoma	Incidenza di nuovi casi trattati per residenti	per 1000 residenti		assume farmaci ATC S01E Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Preparati antiglaucoma e miotici E/O ha esenzione 019
	Prevalenza di casi trattati per residenti	per 1000 residenti		
	Unità prescrittive di qualsiasi farmaco antiglaucomatoso per 1000	tempo persona tra prima e ultima prescrizione		somma Defined Daily Dose per ogni farmaco nel periodo di prescrizione del farmaco (tra prima e ultima prescrizione) per tempo persona
	Intensità di trattamento sufficiente (almeno 80% confezioni previste erogate del singolo farmaco nel periodo di erogazione)			basato su Defined Daily Dose per ogni farmaco nel periodo di prescrizione del farmaco (tra prima e ultima prescrizione) per tempo persona
	media VISITE OCULISTICHE per paziente incidente nel primo anno	per paziente	95.02 PRIMA VISITA OCULISTICA.	sottogruppo con esclusione diabetici

**di dati elettronici correnti sui
farmaci antiangiogenici per le
retinopatie: dal costo di farmaci alla
qualità dei servizi**

**Accesso alle cure ed appropriatezza di
corso**

Abbiamo raggiunto la massima capacità di
fare iniezioni intravitreali e monitoraggio
? Monitorare la qualità del follow-up?
Cosa raccomandare priorità di trattamento
degenerazione maculare vs. retinopatia
diabetica? Valutare istanze di equità
Accesso alle cure?

