

# Rapporto costo-beneficio del trattamento anti-VEGF terapeutico-profilattico rispetto al solo trattamento terapeutico

Paolo Limoli, Laura D'Amato, Filippo Tassi, Roberta Solari,  
Enrico Giacomotti, Riccardo Di Corato

Low Vision Research Centre - Milano

Enzo M. Vingolo

La Sapienza University - Roma

## RIASSUNTO

*La terapia antiangiogenica intravitreale nella degenerazione Maculare Legata all'Età (AMD) di tipo essudativo, pur avendo raggiunto grandi risultati, presenta alcuni aspetti clinicamente sfavorevoli. Il primo è legato alla frequenza di somministrazione, il secondo relativo alla durata del trattamento. Ci è sembrato opportuno nella fase di carico terapeutico iniziale associare al trattamento anti-VEGF altri trattamenti come la terapia fotodinamica, l'uso di antiossidanti aspecifici e specifici, l'uso di steroidi intravitreali e/o per via generale.*

*Tuttavia nonostante l'utilizzo del trattamento combinato per avere un più rapido e sicuro effetto sulla neovascolarizzazione, non si hanno effetti sulle recidive, che nella maggioranza dei casi avvengono dopo 6-12 mesi e che abbattano le performance visive.*

*Scopo del lavoro è verificare quale sia la strada terapeutica più efficace e meno dispendiosa. Abbiamo considerato 27 occhi e*

*suddiviso tali occhi in due gruppi: gruppo A con trattamento terapeutico e profilattico periodico, gruppo B con solo trattamento terapeutico. Il gruppo A ha mantenuto delle performance migliori e stabili nel tempo rispetto al gruppo B. Abbiamo concluso che a prescindere da un approccio terapeutico combinato iniziale, è importante per mantenere le performance nel tempo mantenere un trattamento profilattico con periodicità variabile da caso a caso.*

*La stabilizzazione delle performance visive semplifica il monitoraggio del paziente con neovascolarizzazione retinica.*

*Il paziente riferisce un maggior senso di serenità e fiducia nei confronti delle proprie future capacità visive. Inoltre la pianificazione dei trattamenti e dei controlli periodici rende tale approccio clinico anche più economico.*

## Parole chiave

CNV, ARMD, IVT

Rapporto costo-beneficio del trattamento anti-VEGF terapeutico-profilattico rispetto al solo trattamento terapeutico

Sottoposto alla redazione il 29 Novembre 2009  
Accettato per la pubblicazione il 24 Marzo 2010

Il trattamento con anti-VEGF della degenerazione Maculare Legata all'Età (AMD) di tipo essudativo ha portato a risultati molto interessanti e impensabili fino a dieci anni fa. Tuttavia bisogna considerare che, dopo una terapia efficace, è fondamentale prevenire le recidive che esitano in genere con performance visive sempre peggiori per il sovrapporsi di danni retinici. Per questo motivo abbiamo condotto questo studio, al fine di identificare la strada terapeutica più efficace e più economica, cercando di ridurre il senso di frustrazione e di demotivazione nelle terapie del paziente. Si riduce così il dispendio e il discomfort da parte del paziente dovuti alla ripresa intensiva di indagini diagnostiche e dei provvedimenti terapeutici per fronteggiare le recidive, mantenendo nel contempo il livello funzionale precedentemente raggiunto.

## INTRODUZIONE

La terapia antiangiogenica intravitreale mediante l'inibizione selettiva del Fattore della Vasoproliferazione (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) in corso di degenerazione Maculare Legata all'Età (Age-Related Macular Degeneration, AMD) di tipo essudativo, ha attualmente raggiunto dei risultati che solo fino a pochi anni fa sembravano impensabili.

In particolare, gli Studi Clinici Marina ed Anchor<sup>1-5</sup> hanno dimostrato che il trattamento con ranibizumab delle neovascolarizzazioni coroideali (CNV), indifferentemente dalla loro composizione<sup>6</sup> (classiche, minimamente classiche ed occulte) permette di stabilizzare l'acuità visiva a due anni in oltre il 90% dei pazienti, con un miglioramento medio di 7-11 lettere.

La terapia anti-VEGF presenta però alcuni aspetti clinicamente sfavorevoli.

Il primo è legato alla frequenza di somministrazione, che è mensile secondo i primi studi, in seguito è diventata di sei somministrazioni nei primi sei mesi, e ora PRN [Pro

Re Nata (quanto basta)] dopo la loading-phase di tre iniezioni mensili<sup>7-8</sup>.

Il secondo è relativo alla durata del trattamento, tuttora non conosciuta.

Tutto ciò espone il paziente ai rischi<sup>9-10</sup> legati alla procedura iniettiva ed all'esposizione al farmaco, che dopo anni di trattamento potrebbe dare effetti collaterali locali e sistemici ancora non conosciuti. Inoltre, non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo al trattamento.

Questo fatto va parzialmente ricondotto ai limiti della terapia anti-VEGF: è una monoterapia, altre vie metaboliche restano attive, ed inoltre il blocco di una specifica via provoca un effetto rebound indotto da stimoli compensatori da altre vie.

Infine, non è attiva sui neovasi già formati, ma solo sulla componente neovascolare immatura e dunque l'efficacia su componenti neovascolari importanti o avanzati è sicuramente più ridotta.

Da queste considerazioni appare più che mai giustificata la necessità da un lato di raggiungere sempre il miglioramento dell'acuità visiva, dall'altro di ridurre la frequenza dei trattamenti ed una maggiore stabilità nel tempo.

Ci sembra opportuno nella fase di carico terapeutico iniziale associare al più rapido e semplice trattamento anti-VEGF anche altri trattamenti<sup>11-13</sup> come la terapia fotodinamica, l'uso di antiossidanti aspecifici e specifici, l'uso di steroidi sia intravitreali che per via generale.

Tuttavia l'utilizzo del trattamento combinato per avere un più rapido e sicuro effetto sulla neovascolarizzazione, non ci pone al riparo dalle recidive, che in genere avvengono dopo 6-12 mesi nella maggioranza dei casi imponendo la ripresa delle strategie diagnostiche e terapeutiche<sup>14-21</sup>.

È esperienza comune, che quando un paziente ha sofferto della complicità neovascolare, la recidiva abbatte ovviamente le performance visive, intese come BCVA,

visus residuo per vicino e ingrandimento necessario per ottenere un visus per vicino utile (dopo riabilitazione) e velocità di lettura, che si modificano in senso peggiorativo. La ripresa intensiva di indagini diagnostiche e dei provvedimenti terapeutici per fronteggiare la recidiva, la vanificazione di un'eventuale progressa riabilitazione visiva e la progettazione di una nuova riabilitazione ad un livello visivo più basso e con obiettivi qualitativi necessariamente più modesti, comportano oltre ad un maggiore abbassamento delle abilità visive del paziente, un senso di frustrazione profonda, una demotivazione nei confronti delle terapie ed un notevole dispendio economico. Scopo del lavoro è verificare quale sia la strada terapeutica più efficace e meno dispendiosa (22-24).

## PAZIENTI E METODI

Abbiamo considerato 27 occhi, tutti hanno subito un primo approccio terapeutico con anti-VEGF e antiossidanti: 17 occhi (62,96%) hanno effettuato anche un trattamento iniziale combinato con PDT.

Abbiamo ipotizzato di mantenere un trattamento anti-VEGF nei pazienti affetti da neovascolarizzazione anche dopo l'avvenuto controllo da parte di terapie più o meno combinate a seconda del caso clinico.

Ogni paziente è stato attentamente monitorato dopo la prima remissione della complicanza fino al momento in cui si verificava l'inizio della recidiva. Non appena si modificava un qualunque parametro visivo veniva immediatamente effettuato un trattamento intravitreale con anti-VEGF, e veniva decisa una periodicità iniettiva minore all'interval-

Iniziali	Età	Patologia	Terapie integrate	Occhio	BCVA TO	Cp TO	cp Sist. TO	X TO	N° IVT	Periodicità Follow up	BCVA T1	cp T1	cp Sist. T1	X T1	
1	82	MNV ARMD	Antiox	OD	0,2	11			3	6	18	0,3	10	7	1,75
2	71	MNV ARMD Distacchi drusenoidi	Antiox	OD	0,8	10	6	0,75	3	6	24	0,8	6	6	0,75
3	74	MNV ARMD	PDT + Antiox	OD	0,3	12	8	1,75	6	6	36	0,125	18	10	3
4	75	MNV ARMD	Antiox	OD	0,4	10	7	1,5	3	6	18	0,5	6	8	1,15
5	74	MNV ARMD	Antiox	OS	0,1	70	NV	NV	4	7	28	0,1	36	NV	NV
6	78	MNV RAP	PDT + Antiox	OS	0,9	6	6	0,75	7	5	35	0,6	7	6	0,75
7	67	MNV ARMD	PDT + Antiox	OS	0,1	22	8	2,25	3	6	24	0,1	18	10	2,25
8	68	MNV RAP	PDT + Antiox	OS	0,2	11	6	10	8	3	30	0,05	18	6	10
9	77	MNV ARMD	PDT + Antiox	OS	0,2	18	10	2,25	7	6	48	0,3	10	8	2
10	72	MNV ARMD	PDT + Antiox	OS	0,55	11	6	1,25	6	6	48	0,8	9	6	1,12
11	58	MNV ARMD	Antiox	OD	0,4	18	7	1,5	3	6	12	0,2	9	7	1,75
12	58	MNV ARMD	Antiox	OS	0,6	10	6	1,5	3	6	12	0,4	7	6	1,75
13	81	MNV ARMD	PDT + Antiox	OD	0,15	18	6	2	7	6	48	0,3	9	6	1
14	69	MNV ARMD	PDT + Antiox	OS	0,2	70	NV	NV	7	6	54	0,1	26	NV	NV
15	71	MNV ARMD	PDT + Antiox	OD	0,1	18	8	2	8	6	48	0,7	10	6	2
16	91	MNV ARMD	Antiox	OD	0,6	9	6	1,25	3	6	18	0,4	9	6	1,25
17	42	MNV CRM	PDT + Antiox	OS	0,4	12	NV	NV	2	6	18	0,6	6	NV	NV
18	67	MNV RAP	PDT + Antiox	OD	0,05	92	6	15	4	5	24	0,05	36	6	10
19	77	MNV ARMD	PDT + Antiox	OD	0,05	62	10	10	2	6	18	0,1	48	10	10
Media	71,2				0,3	25,8	7,1	3,6	4,7	5,8	29,5	0,3	15,7	7,1	3,2

Tabella 1. ARMD trattamento periodico curativo preventivo (Gruppo A)

Iniziali	Età	Patologia	Trattamenti integrati	Occhio	BCVA T0	Cp T0	cp Sist. T0	X T0	N° IVT	Follow Up	BCVA T1	cp T1	cp Sist. T1	X. T1
1	73	MNV ARMD	Antiox + Avastin	OS	0,1	30	6	10	2	24	0,05	26	6	10
2	67	MNV ARMD	PDT + Antiox	OD	0,05	26	NV	NV	0	24	0,03	126	NV	NV
3	81	MNV ARMD	Antiox + Avastin	OS	0,05	30	NV	NV	1	24	0,03	36	6	10
4	71	MNV ARMD	PDT + Antiox	OD	0,1	30	10	10	1	48	0,05	62	10	10
5	71	MNV ARMD	PDT + Antiox	OS	0,3	18	9	2	1	8	0,2	22	10	2,5
6	91	MNV ARMD	Antiox	OD	0,4	9	6	1,25	1	12	0,1	36	8	10
7	84	MNV ARMD	PDT + Antiox	OD	0,2	14	NV	NV	3	24	0,05	30	NV	NV
Medie	77,6				0,2	35,4	7,8	5,8	1,4	24,3	0,1	58,0	8,0	8,5

**Tabella 2.** *Trattamento all'evenienza solo anti VeGF (Gruppo B)*

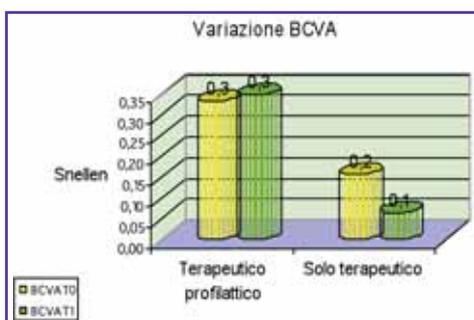
lo tra prima guarigione e inizio recidiva. Ad esempio, se il paziente, che ha controllato la neovascolarizzazione in gennaio, ha una recidiva a ottobre, cioè dopo 9 mesi, viene trattato con una periodicità semestrale.

Se una RAP si scompensa dopo 5 mesi, il paziente viene trattato nuovamente dopo 3 o 4 mesi. Tuttavia molti pazienti, dopo un risultato terapeutico efficace, in seguito a recidiva legata alla coesistenza di altre problematiche, cliniche o socioeconomiche, che ne hanno impedito una diagnosi tempestiva o perché, da un punto di vista clinico, non ci sembrava il caso di eseguire un trattamento anti-VEGF in assenza di attività da parte della membrana, posticipando eccessivamente il controllo clinico, hanno subito un deterioramento delle proprie performance visive. Abbiamo retrospettivamente suddiviso tali occhi in due gruppi: un gruppo A con

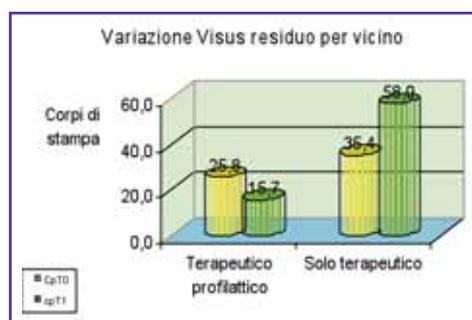
trattamento terapeutico e profilattico periodico composto da 19 occhi, di cui 12 (63,15%) trattati con PDT, e un gruppo B con solo trattamento terapeutico e che comunque non hanno mantenuto un trattamento profilattico, composto da 8 occhi, di cui 5 (62,5%) trattati anche con PDT. Di ogni gruppo abbiamo considerato all'inizio e alla fine del follow up il BCVA per lontano in Snellen, visus residuo e con sistema per vicino in corpi di stampa, ingrandimento necessario, periodicità di trattamento e durata complessiva del trattamento. (Tabella I e II)

## RISULTATI E DISCUSSIONE

Notiamo che il trattamento combinato con PDT non ha influenzato nel tempo il mantenimento dei risultati funzionali, considerando che i due terzi di ogni gruppo hanno effettuato PDT.



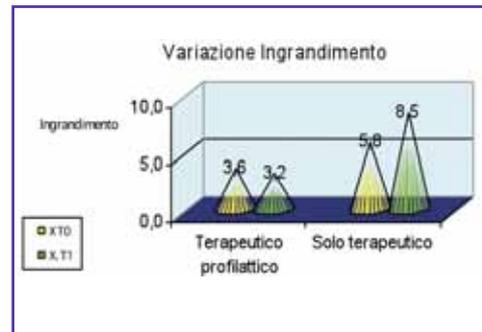
**Figura 1.** *Comportamento della BCVA nei due gruppi considerati. Il trattamento iniettivo con antiVeGF mantenuto dopo la remissione della CNV ogni 5,8 mesi determina il mantenimento delle performance visive per lontano. Le recidive trattate tardivamente portano a riduzione della capacità visiva.*



**Figura 2.** *Comportamento della visus residuo per vicino nei due gruppi considerati. Il trattamento iniettivo con antiVeGF mantenuto dopo la remissione della CNV ogni 5,8 mesi determina addirittura un progressivo incremento delle performance visive per vicino. Le recidive trattate tardivamente portano a riduzione del residuo visivo per vicino.*



**Figura 3.** Comportamento del visus per vicino con sistema nei due gruppi considerati. Non si evidenziano reali differenze nella capacità di lettura di caratteri utili, cioè sotto i 10 cp (meno di 1 cp). La riabilitazione visiva, che va sempre integrata nella terapia delle maculopatie, è in grado di aiutare entrambi i gruppi.



**Figura 4.** Comportamento dell'ingrandimento necessario nei due gruppi considerati. Se pure i due gruppi possono leggere con adeguato sistema ingrandente un carattere utile, cioè inferiore ai 10 cp, tuttavia l'ingrandimento necessario si mantiene o tende a ridursi nel tempo nel gruppo con trattamento terapeutico profilattico, mentre nel gruppo con solo approccio terapeutico il visus tende a scadere, richiede ingrandimenti sempre più alti. Un ingrandimento superiore a 4-5 X richiede in genere un sistema elettronico ingrandente, molto più discriminante rispetto a ingrandimenti di 2-3 X che richiedono solo ipercorrezioni o lenti aplanatiche.

Dunque non ci interessa in questa sede evidenziare la bontà del trattamento combinato rispetto al solo trattamento anti-VEGF.

Quello che ci interessa valutare è il comportamento delle performance visive all'interno dei due gruppi nel tempo. Nel gruppo A (trattamento terapeutico e profilattico) il trattamento intravitreale è stato necessario 4,7 volte (valori medi), il trattamento fotodinamico è stato applicato nel 62,15% dei casi e il follow up è durato 29,5 mesi: la BCVA (valori medi) resta 0,3, il visus residuo per vicino passa da 25,8 a 16,6 cp, con sistema da 7,1 a 7,2 cp, l'ingrandimento da 3,6 X a 3,5 X.

Nel gruppo B (trattamento solo terapeutico) il trattamento intravitreale è stato effettuato 1,4 volte (valori medi), come abbiamo già detto il trattamento fotodinamico è stato applicato nel 62,5% dei casi e il follow up è durato 24,3 mesi: la BCVA (valori medi) passa da 0,2 a 0,1, il visus residuo per vicino passa da 35,4 a 58 cp, con sistema da 7,8 a 8 cp, l'ingrandimento da 5,8 X a 8,5 X. Si evidenzia subito che il gruppo A mantiene delle performance migliori e stabili nel tempo rispetto al gruppo B, e questo nonostante un follow up maggiore rispetto al gruppo B di 6 mesi.

La periodicità del trattamento permette di limitare nel gruppo A la componente diagnostica ad un OCT e ad una microperimetria di controllo un mese dopo il trattamento, dunque ogni 5,8 mesi di media. Il gruppo B vede un peggioramento delle sue performance a causa dell'atteggiamento terapeutico che affronta il trattamento solo a recidiva conclamata e quindi solo dopo che si è instaurato un nuovo danno nella retina già colpita. (Figure 1-4)

## CONCLUSIONI

Riteniamo che, a prescindere da un approccio terapeutico combinato iniziale, sia importante mantenere le performance nel tempo grazie ad un trattamento profilattico con periodicità variabile da caso a caso, studiata sulla base del mantenimento individuale della stabilità della patologia.

Tale approccio semplifica l'iter diagnostico e terapeutico nel paziente con neovascolarizzazione retinica e lascia una maggior serenità e autonomia al paziente che ne viene colpito. Rispetto alla ciclicità mensile proposta dal MARINA study ci sembra inoltre nettamente più economico.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR.*
2. BRESSLER NM, CHANG TS, SUÑER IJ, FINE JT, DOLAN CM, WARD J, IANCHULEV T; MARINA AND ANCHOR RESEARCH GROUPS. *Ophthalmology.* 2010 Apr;117(4):747-56.e4. Epub 2010 Mar 2.
3. *Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.* KAISER PK, BLODI BA, SHAPIRO H, ACHARYA NR; MARINA STUDY GROUP. *Ophthalmology.* 2007 Oct;114(10):1868-75. Epub 2007 Jul 12.
4. *Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.* BOYER DS, ANTOSZYK AN, AWH CC, BHISITKUL RB, SHAPIRO H, ACHARYA NR; MARINA STUDY GROUP. *Ophthalmology.* 2007 Feb;114(2):246-52.
5. *Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results.* KAISER PK, BROWN DM, ZHANG K, HUDSON HL, HOLZ FG, SHAPIRO H, SCHNEIDER S, ACHARYA NR. *Am J Ophthalmol.* 2007 Dec;144(6):850-857. Epub 2007 Oct 22.
6. *Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration.* Shah AR, Del Priore LV. *Ophthalmology.* 2009 Oct;116(10):1901-7. Epub 2009 Jul 9.
7. *Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today.* BRESSLER NM. *Ophthalmology.* 2009 Oct;116(10 Suppl):S15-23. Review.
8. *Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review.* TAKEDA AL, COLQUITT J, CLEGG AJ, JONES J. *Br J Ophthalmol.* 2007 Sep;91(9):1177-82. Epub 2007 May 2. Review.
9. *Clinical safety of ranibizumab in age-related macular degeneration.* SCHMIDT-ERFURTH U. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Jan;9(1):149-65. Review.
10. *Ranibizumab: Phase III clinical trial results.* ROSENFELD PJ, RICH RM, LALWANI GA. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006 Sep;19(3):361-72. Review.
11. *Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials.* SUÑER IJ, KOKAME GT, YU E, WARD J, DOLAN C, BRESSLER NM. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Aug;50(8):3629-35. Epub 2009 Feb 28.
12. *Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial.* BRESSLER NM, CHANG TS, FINE JT, DOLAN CM, WARD J; Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) Research Group. *Arch Ophthalmol.* 2009 Jan;127(1):13-21.
13. *Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study.* BROWN DM, MICHELS M, KAISER PK, HEIER JS, SY JP, IANCHULEV T; ANCHOR STUDY GROUP. *Ophthalmology.* 2009 Jan;116(1):57-65.e5.
14. *Exudative AMD subtypes and eligibility for treatment with ranibizumab.* GEORGE S, COOKE C, CHAKRAVARTHY U. *EYE (LOND).* 2009 Dec 18. [Epub ahead of print]
15. *The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model.* HOLZ FG, KOROBELNIK JF, LANZETTA P, MITCHELL P, SCHMIDT-ERFURTH U, WOLF S, MARKABI S, SCHMIDLI H, WEICHSELBERGER A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jan;51(1):405-12. Epub 2009 Aug 6.
16. *The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration.* ROUVAS A, LIARAKOS VS, THEODOSSIAS P, PAPATHANASSIOU M, PETROU P, LADAS I, VERGADOS I. *Ophthalmologica.* 2009;223(6):383-9. Epub 2009 Jul 15.
17. *Treatment of age-related macular degeneration: focus on ranibizumab.* SPITZER MS, ZIEMSEN F, BARTZ-SCHMIDT KU, GELISKEN F, SZURMAN P. *Clin Ophthalmol.* 2008 Mar;2(1):1-14.
18. *Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease.* ANDREOLI CM, MILLER JW. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007 Nov;18(6):502-8. Review.

19. *Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial.* CHANG TS, BRESSLER NM, FINE JT, DOLAN CM, WARD J, KLESERT TR; MARINA STUDY GROUP. Arch Ophthalmol. 2007 Nov;125(11):1460-9.
20. *A value-based medicine analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration.* BROWN MM, BROWN GC, BROWN HC, PEET J. Ophthalmology. 2008 Jun;115(6):1039-1045.e5. Epub 2007 Nov 5.
21. *Role of ranibizumab in management of macular degeneration.* SINGH RP, KAISER PK. Indian J Ophthalmol. 2007 Nov-Dec;55(6):421-5. Review.
22. *Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation.* COLQUITT JL, JONES J, TAN SC, TAKEDA A, CLEGG AJ, PRICE A. Health Technol Assess. 2008 May;12(16):iii-iv, ix-201. Review.
23. *Cost-utility analysis of ranibizumab (Lucentis) in neovascular macular degeneration* NEUBAUER AS, HOLZ FG, SCHRADER W, BACK EI, KÜHN T, HIRNEISS C, KAMPIK A. Klin Monbl Augenheilkd. 2007 Sep;224(9):727-32. German.
24. *Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients.* BROWN DM, REGILLO CD. Am J Ophthalmol. 2007 Oct;144(4):627-37. Review.